



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده داروسازی

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد سم شناسی پزشکی

عنوان:

بررسی و مقایسه اثر لیپوزومهای ZHER₂ Affibody-targeted حاوی کورکومین بر رده های سلولی سرطان پستان MCF-7 و SKBR-3

توسط: مهشید مبلغ ناصری

اساتید راهنما: دکتر علی ماندگاری با مکان

دکتر طوبی اسلامی نژاد

دکتر مجید زینلی

اساتید مشاور: دکتر بهزاد بهنام

دکتر عباس پرداختی

سال تحصیلی: ۹۸-۱۳۹۷

چکیده

مقدمه و اهداف: کورکومین به عنوان یک داروی گیاهی مؤثر در درمان سرطان شناخته شده است. در بسیاری از سرطان‌ها، نوع گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی نوع ۲ (HER ۲) بیش از حد بیان می‌شود که در درمان هدفمند سرطان بسیار مهم است. در این مطالعه اثر کورکومین بارگذاری شده در لیپوزوم‌های کانژوگه شده با افی بادی (Affibody) بر سلول‌های سرطان پستان SKBR3، MCF-7 که بیان متفاوتی از گیرنده ی HER2 دارند بررسی شده است.

روش‌ها: لیپوزوم‌ها و ایمونولیپوزوم‌ها از لیسیتین سویا و فسفولیپید با نسبت (w/w) ۳:۲ و به روش لیپید فیلم هیدریشن تهیه شدند، سپس توسط لینکر مالامید به افی بادی متصل شده و پس از هیدراته شدن با دارو با غلظت ۱ mg/ml تحت دمای ۵۵ درجه ی سانتی گراد و همزدن مداوم در حمام فراصوت قرار داده شدند، سپس به روش ژل کروماتوگرافی خالص سازی شدند. اندازه ذره ای لیپوزوم‌ها و ایمونولیپوزوم‌ها با استفاده از میکروسکوپ اتمی (AFM) بررسی شدند. میزان داروی بارگذاری شده در ذرات ساخته شده با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتری اندازه گیری شدند. سمیت سلولی ذرات ساخته شده بر روی رده‌های سرطانی SKBR3، MCF-7 با استفاده از روش MTT بررسی شدند و سپس با روش فلوسایتومتری، روند آپوپتوز و مسیر احتمالی آن مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: بر طبق اندازه گیری‌های انجام شده قطر لیپوزوم‌های حاوی کورکومین ۱۴۴ نانومتر و ضریب پخش پذیری آن‌ها ۰/۰۱۴۸ بوده است. قطر ایمولیپوزوم ۱۵۷ نانومتر و ضریب پخش پذیری ۰/۱۹۹ بوده است. همچنین میکروگراف تهیه شده با میکروسکوپ اتمی نشان می‌دهد که لیپوزوم‌ها دارای سطحی صاف و کروی شکل می‌باشند. طبق نتایج به دست آمده کورکومین بارگزاری شده در ایمونولیپوزوم‌ها اثرات بیشتری نسبت به کورکومین خالص بر سلول‌های سرطان

پستانی MCF-7 و SKBR3 نشان داده است، اما میزان اثر دارو بر روی سلول‌های با میزان ترشح متفاوت از HER2 تقریباً یکسان بوده است.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج به دست آمده از تحقیق مذکور سامانه دارویی جدید طراحی شده موجب بهبود عملکرد کورکومین می شود و اثر خود را از طریق القای آپوپتوز و از مسیر کاسپاز 3/7 اعمال می کند.

کلید واژه: کورکومین، HER2، ایمونولیپوزوم، سرطان پستان، درمان هدفمند

Abstract

Introduction and Objectives: Curcumin is known as an effective herbal medicine for the treatment of cancer. In many cancers, Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2 (HER 2) is over-expressed, which is very important in targeted cancer treatment. In this study, the effect of curcumin loaded on affibody conjugated liposomes on SKBR3, MCF-7 breast cancer cell lines that expressing different expressions of HER2 receptors was investigated.

Methods: Liposomes and immunoliposomes were prepared from soybeans lecetin and phospholipids at a ratio of 3: 2 and in a lipid film hydration method. They were then bonded to the affibody by Malemaid linker and hydrated with the drug at a concentration of 1 mg / ml on Temperature of 50 ° C and stirered in ultrasonic bath, then purified by gel chromatography. Particle size of liposomes and immunoliposomes were evaluated using atomic microscopy (AFM). The amount of drug loaded in the particles was measured using spectrophotometric. The cell cytotoxicity of the particles on the SKBR3, MCF-7 cancer strains was investigated using MTT method, and then by flow cytometry, apoptosis and its possible pathway were investigated.

Results: According to the measurements, the diameter of the liposomes containing curcumin was 144.2 nm, and their diffusion coefficient was 0.1488. Imoliposomes diameter was 150.7nm and the diffusion coefficient was 0.199. The micrograph prepared with an atomic microscope shows that the liposomes have a smooth and spherical surface. According to the results, curcumin loaded on immunoliposome has been shown to be more effective than pure curcumin on SKBR3 and MCF-7 breast cancer cells, but the effect of the drug on cells with different levels of HER2 secretion is almost the same.

Conclusion: Based on the results of this research, the newly designed drug system improves the function of curcumin and its effect is induced by induction of apoptosis from the caspase γ/γ pathway.

Keywords: *Curcumine, HER γ , Immunoliposome, Breast cancer, targeted therapy*



Kerman University of Medical Sciences

Faculty of Pharmacology and Toxicology

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree Medical Toxicology
M.Sc.

Title:

**Investigation and comparison of ZHER γ Affibody-targeted curcumin
liposomes on breast tumor cells MCF- γ and SKBR- γ**

By:

Mahshid Moballegh Nasery

Supervisors:

Dr. Ali Mandegary Bamakan

Dr. Toubia Eslaminejad

Dr. Majid Zeinali

Advisors:

Dr. Behzad Behnam

Dr. Abbas Pardakhti

Year: ۲۰۱۸-۱۹



دانشگاه علوم پزشکی گیلان
تحصیلات تکمیلی دانشگاه

بسمه تعالی

صور تجلیسه دفاع از پایان نامه

تاریخ ۰۹/۰۸/۱۹

شماره ۲۹۴۹

پیوست

جلسه دفاعیه پایان نامه تحصیلی خانم مهشید مبلغ ناصری دانشجوی کارشناسی ارشد رشته سم شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی گیلان تحت عنوان "بررسی و مقایسه اثر لیپوزومهای ZHER2 Affibody - targeted حاوی کورکومین بر رده های سلولی سرطان پستان SKBR-7 و MCF-7" در ساعت ۱۰:۰۰ روز شنبه مورخ ۹۷/۰۸/۱۹ با حضور اعضای محترم هیات داوران متشکل از:

امضا	نام و نام خانوادگی	سمت
عمد حفیتر	۱- جناب آقای دکتر علی ماندگاری	الف: استاد(ان) راهنما
عمد حفیتر	۲- جناب آقای دکتر مجید زینلی	
توراب	۳- سرکار خانم دکتر طوبی اسلامی نژاد	
عمد حفیتر	۱- جناب آقای دکتر عباس پرداختی	ب: استاد(ان) مشاور
عمد حفیتر	۲- جناب آقای دکتر بهزاد بهنام	
عمد حفیتر	۱- سرکار خانم دکتر میترا اصغریان رضایی	ج: عضو هیات داوران (داخلی)
عمد حفیتر	۲- سرکار خانم دکتر آزاده امین زاده	
عمد حفیتر	۱- جناب آقای دکتر مهدی انصاری دوگانه	د: عضو هیات داوران (خارجی)
عمد حفیتر	۲- سرکار خانم دکتر صالحه صوری	
عمد حفیتر	سرکار خانم دکتر میترا اصغریان رضایی	ه: نماینده تحصیلات تکمیلی گروه

تکمیل گردید و ضمن ارزیابی به شرح پیوست با درجه بسیار خوب و نمره ۱۸ مورد تأیید قرار گرفت.

مهر و امضاء معاون آموزشی

PG14

