بررسی اثر سیتوتوکسیک یورولیتین B و نانوذرات اکسید سریم سنتز شده از گیاه آلوئه ورا بر کلونی سلول‌های سرطانی مغز(U87MG)

قاسم رحیمی کلاته شاه محمد[1]، علیرضا متولی زاده کاخکی[2و3*]، مجید درودی[4]، راحله ژیانی[2و5]، جمشید مهرزاد[6و7]

۱-دانشجوی دکتری بیوشیمی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران

۲-دانشیار، گروه شیمی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران

۳-دانشیار، مرکز تحقیقات پیشرفته شیمی، بیوشیمی و نانومواد؛ واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران

۴-دانشیار، گروه بیوتکنولوژی پزشکی و نانوتکنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵- دانشیار، مرکز تحقیقات فناوری و فرآوری مواد نوین، گروه شیمی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران

۶-استادیار، گروه بیوشیمی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران

۷-استادیار، مرکز تحقیقات پیشرفته شیمی، بیوشیمی و نانومواد؛ واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران

یافته / دوره ۲۵ / شماره ۳ / پاییز ۱۴۰۲ / مسلسل ۹۷

چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱۱/۲۶ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۸/۱۵

مقدمه: سرطان مغز یکی از انواع سرطان است که با رشد سلول‌های سرطانی در مغز پدیدار می شود. در این مطالعه تجربی ما به بررسی و مقایسه اثر نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا به همراه یورولیتین B بر سلول‌های سرطانی U87MG پرداختیم.

مواد و روش‌ها: نانوذرات اکسید سریم به روش سنتز سبز از گیاه آلوئه ورا تولید و توسط تست های کرکترایز نانو پارتیکل سایز و میکروسکوپ FESEM تایید شد. سلول های U87MG از انستیتو پاستور تهران تهیه و پس از پاساژ، به مدت ۷۲ ساعت و کلونی‌های سلولی به مدت ۱۵ روز تحت تیمار با نانوذرات اکسید سریم و داروی یورولیتین B قرار گرفتند.

یافته‌ها: IC_{50} سلول‌های سرطانی در تست MTT برای یورولیتین B و نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا به همراه یورولیتین B به ترتیب شامل ۱۷۰ µM و ۱۳۵µM بود. همچنین نتایج درصد زنده مانی حاصل از تست کلونوژنیک در غلظت ۳۰ µM برای نانوذرات اکسید سریم، یورولیتین B و نانوذرات اکسید سریم به همراه یورولیتین B به ترتیب ۷۸، ۶۱ و ۳۰ درصد و برای غلظت ۶۰µM؛ ۶۰، ۴۲ و ۱۶ درصد بود.

بحث و نتیجه‌گیری: یورولیتین B نسبت به نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا اثر سیتوتوکسیک بالاتری دارد (۱۷۰µM) و درصورت ترکیب با نانوذرات اکسید سریم، این اثر سیتوتوکسیک افزایش بیشتری یافت (۱۳۵µM). همچنین درصد زنده مانی کلونی‌ها در تیمار ۱۵ روز را کاهش داد.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات اکسید سریم، یورولیتین B، سلول U87MG، کلونوژنیک.

*آدرس مکاتبه: نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نیشابور، مرکز تحقیقات شیمی، بیوشیمی و نانوذرات.

پست الکترونیک: Alitavalizadeh@yahoo.com

مقدمه

گلیوبلاستوما مولتی فرم (GBM) شایع ترین تومور مغزی با پیش آگهی ضعیف است (۱). در این بیماری که سلول‌های سرطانی در بافت مغز شکل می‌گیرد، سلول‌های سرطانی رشد می‌کنند و توده‌ای از بافت سرطانی (تومور) تشکیل می‌دهند که عملکردهای مغز مانند کنترل عضله، حس، حافظه و دیگر عملکردهای معمول بدن را مختل می‌کند (۲). علیرغم چندین تلاش برای درمان GBM، هنوز به طور کامل درمان نشده است و بیشتر بیماران GBM در کمتر از یک سال می‌میرند (۳). بنابراین، جستجوی یک استراتژی درمانی موثرتر در برابر GBM ضروری به نظر می‌رسد (۴، ۵).

استفاده روز افزون از نانو مواد و نانوذرات مختلف همچنان رو به افزایش است که نباید کاربرد بالقوه آنها را در بخش‌های گوناگون به ویژه علم شیمی و مواد غذایی نادیده گرفت (۶). از طریق درک بهتر مکانیسم‌های عمل و عواقب سلولی حاصل از تعاملات نانوذرات با سلول‌ها، سمیت ذاتی و انتخابی نانوذرات اکسید سریم علیه سرطان مطمئنا روشن می شود تا از آنها به عنوان عوامل ضد سرطان نام برد(۷، ۸). همچنین با توسعه بسیاری از نانوداروهای طراحی شده برای درمان تومور (۹، ۱۰)، توانایی‌های متنوع نانوذرات اکسید سریم (CeO2-NPs) محققان را تشویق کرده است که CeO2-NPs را به عنوان یک عامل درمانی برای درمان سرطان، به ویژه GBM (۱۱) دنبال کنند.

اکسید سریم (IV) به طور طبیعی به عنوان ماده معدنی سرانیت (Ce) وجود دارد. نانوذرات اکسید سریم خواص آنتی اکسیدانی نشان می‌دهند و این به دلیل بازسازی سطح آنها در واکنش به محیط محلی است که بر اساس چرخه ردوکس بین حالت های $Ce3^+$ و $Ce4^+$ است (۱۲)، سپس اختلالات تعریف شده توسط سطوح بالاتر گونه‌های اکسیژن فعال را درمان می‌کند (ROS) (۱۳). نانوذرات اکسید سریم را می‌توان با استفاده از روش‌های مبتنی بر محلول از جمله ترکیب سدیم، هیدروترمال، فرایند میکروامولسیون، روش‌های سل-ژل، واکنش احتراق و غیره سنتز نمود. در سنتز نانوذرات به روش‌های شیمیایی از مواد شیمیایی خطرناک و سمی استفاده شده و آسیب‌های زیست محیطی حاصل از آن‌ها، نگرانی‌های زیادی را ایجاد کرده است.

با توجه به معایب روش‌های شیمیایی، امروزه گیاهان و محصولات کشاورزی به عنوان منابع تجدیدپذیر و ارزان در جهت تهیه نانومواد زیستی مورد توجه خاصی قرار گرفته‌اند. در سنتز به روش سبز معمولا از گیاهان با خواص منحصر به فرد استفاده می‌شود که ما در این آزمایش از گیاه آلوئه ورا استفاده کردیم. آلوئه‌ورا گیاهی بدون ساقه یا با ساقه‌ای بسیار کوتاه است و در بسیاری از محصولات غذایی و آرایشی و بهداشتی از جمله نوشیدنی‌ها، لوسیون‌های پوست، پمادها و کرم‌ها مورد استفاده است. از ژل آلوئه‌ورا نیز برای ترمیم سوختگی‌های سطحی پوست استفاده می‌شود.

دو ترکیب اصلی مورد استفاده، شامل ژل شفاف موجود در برگ‌ها و لاتکس زرد رنگ این گیاه هستند (۱۴). گیاه آلوئه ورا دارای خاصیت آنتی اکسیدانی می باشد و دارای ویتامین‌هایC، Aو E است، علاوه بر این، ویتامین‌های ب-۱۲، اسید فولیک و کولین نیز در آن یافت می شود. در آلوئه ورا مواد معدنی مانند کلسیم، مس، سلنیوم، کروم، منگنز، منیزیم، پتاسیم، سدیم و روی نیز موجود هستند (۱۵). ژل گیاه برای تولید داروهای موضعی جهت ترمیم زخم‌ها، ترک‌های پوستی، ترمیم آسیب‌های ناشی از سوختگی‌ها، پسوریازیس و خشکی پوست مورد استفاده است. از ژل آلوئه‌ورا همچنین در تولید صنعتی ماست، نوشیدنی‌ها و دسرها استفاده می‌شود.

گیاه آلوئه ورا موجب افزایش خاصیت جذب سطحی از طریق افزایش گروه‌های اکسیژن‌دار سطحی شده و به

بارگذاری بهتر نانوذرات اکسید سریم کمک می‌کند (۱۵). به طور کلی، ویژگی‌های مربوط به نسبت بین سطح و حجم ماده در مقیاس نانومتری، تغییرات چشمگیری را از خود نشان می‌دهند؛ بنابراین می‌توانند در تولید نانوداروهایی با عملکرد و بازده بهتر مورد استفاده قرار بگیرند. نانوفناوری زیستی یکی از امیدوارکننده‌ترین حوزه‌های علم و فناوری نانو در عصر جدید است. این فناوری در حوزه‌های گوناگون علم از جمله شیمی، زیست‌شناسی و داروسازی در حال ظهور هستند. از سوی دیگر ترکیبات طبیعی در پیشگیری و درمان سرطان‌های مختلف (۱۶) به ویژه GBM (۱۷، ۱۸) معرفی می‌شوند و همچنین با عوامل شیمی‌درمانی ترکیب می‌شوند تا عوارض جانبی بالقوه در درمان سرطان را به حداقل برسانند (۱۸، ۱۹).

یورولیتین‌ها متابولیت‌های میکروبی پلی‌فنل ثانویه روده الاژیتانین‌های رژیمی و غذاهای غنی از اسید الاژیک مانند انار و آجیل هستند. نشان داده شده است که Urolithin B (UB) اثر ضد تکثیری بر سرطان پروستات، سینه و روده بزرگ دارد (۱۹، ۲۰). یورولیتین Bدر اثر متابولیسم از پلی فنول‌های موجود در برخی از مغزها و میوه‌ها، به ویژه انارها تشکیل می شود. نشان داده شده است که یورولیتین B از سد خونی مغزی عبور می کند و ممکن است اثرات محافظت نورونی در برابر بیماری آلزایمر داشته باشد (۲۱). یورولیتین B یک محصول طبیعی با فعالیت ضد تکثیر و آنتی اکسیدان است.

یورولیتینB با کاهش فسفوریلاسیون و تخریب IκBα از فعالیت NF-kB جلوگیری کرده و فسفوریلاسیون JNK، ERK و Akt را سرکوب می‌کند و فسفوریلاسیونAMPK را افزایش می‌دهد. یورولیتینB همچنین تنظیم کننده توده عضلانی اسکلتی است. علاوه بر این یورولیتین B یکی دیگر از متابولیت‌های میکروبی روده الاژیتانین‌ها است و دارای اثرات ضد التهابی و آنتی-اکسیدانی است (۲۲). با توجه به دانش ما، هیچ گزارشی در مورد اثرات سیتوتوکسیک UB در سلول‌های U87 وجود ندارد. در تلاشی جدید برای بهبود خاصیت هدف‌گیری و اثر درمانی UB، ما UB بارگذاری شده با CeO2-NPs را برای بررسی تأثیرات آن بر سلول‌های GBM طراحی کردیم. از این رو، در این مطالعه، پس از سنتز نانوذرات اکسید سریم به روش سبز، ارزیابی کردیم که UB بارگذاری شده روی CeO2-NPs (CeO2-UB) می‌تواند فعالیت ضد سرطانی بیشتری نسبت به UB و اکسید سریم بر سلول‌های بدخیم GBM، U-87 MG اعمال کند.

مواد و روش‌ها

تهیه نانو ذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوورا

برگ‌های آلوئه ورا از فروشگاه‌های رسمی سبزیجات خریداری و با دقت تمیز و با آب مقطر شسته شد. ترکیب عصاره برگ آلوئه ورا با غوطه وری ۰,۳ گرم از قسمت سفید برگ ها در ۱۰۰ میلی لیتر آب دیونیزه (DI) تهیه شد و مخلوط به مدت ۶ ساعت به طور مداوم حرارت داده شد. به عنوان آخرین مرحله، عصاره حاصل، فیلتر شد و در دمای ۴ درجه سانتیگراد نگهداری گردید تا در طول سنتز مورد استفاده قرار گرفت.

برای سنتز نانوذرات اکسید سریم (CeO2-NPs)، ۷,۴۳ گرم Ce(NO3)3.6H2O در ۱۰۰ میلی لیتر آب مقطر حل شد و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق مخلوط گردید. سپس ۲۰ میلی لیتر از عصاره برگ آلوئه ورا به صورت قطره ای به محلول Ce (NO3)3.6H2O اضافه شد و محلول مخلوط به مدت ۱۲ ساعت در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد هم زده شد. ژل بدست آمده در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد به مدت ۶ ساعت خشک شد و سپس ژل Ce (OH)2 در دمای ۵۰۰ درجه سانتیگراد به مدت ۲ ساعت کلسینه شد. در پایان، پودر زرد رنگ CeO2-

NPs به دست آمد. به منظور تایید ساختار و ابعاد نانو ذرات سریم اکساید سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا، از تست‌های کرکترایز استفاده شد و نتایج آنالیز میکروسکوپ‌های الکترونی SEM و نانو پارتیکل سایز، تایید سنتز را نشان داد (۲۳).

تست MTT

روش کار به این صورت است که در هر یک از چاهک‌های یک پلیت ۹۶ خانه ای، ۵×۱۰^{۳} سلول کشت داده شد و بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون پس از رسیدن به پراکنش سطحی ۸۰ ٪، محیط رویی را با محیط جدید حاوی غلظت‌های استخراج شده سایر محققین در مقالات، نظیر ۲۰، ۴۰، ۸۰، ۱۶۰، ۳۲۰، ۶۴۰ و ۱۲۸۰ میکروگرم بر میلی لیتر نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا جایگزین و در پلیت مجزا سلول‌ها را برای ۲۴ ساعت در شرایط کشت نگهداری شد.

برای زمان ۷۲ ساعت انکوباسیون هر غلظت از نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا، داروی یورولیتین B تهیه شده از شرکت گل اکسیر پارس و همچنین ترکیب داروی یورولیتین B به همراه نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا در سه چاهک تکرار صورت گرفت. بعد از گذشت زمان مورد نظر، پلیت‌ها از انکوباتور خارج و به هر چاهک ۲۵ میکرولیتر از محلول MTT با غلظت ۵ میلی گرم بر میلی لیتر افزوده شد. سپس پلیت‌ها مجدداً به انکوباتور بازگردانده و به مدت چهار ساعت در ۳۷ درجه نگه داشته شد. در گام بعد، پس از تخلیه محیط محصول فورمازان تولید شده با افزودن ۱۰۰ میکرولیتر DMSO حل و میزان رنگ تولیدی توسط دستگاه الایزاریدر در طول موج ۵۷۰ نانومتر سنجش شد. این تست به ازای هر فاکتور غلظت سه بار تکرار گردید. درصد زیستایی سلول‌ها در هر غلظت با توجه به معادله ۱ محاسبه شد (۲۴).

معادله ۱

$$\text{درصد زیستایی سلول ها} = \frac{\text{میانگین جذب نوری خانه های هر غلظت}}{\text{میانگین جذب نوری خانه های کنترل}} \times 100$$

تست کلونوژنیک

سلول‌های U87MG، پس از پاساژ در پلیت‌های ۶ خانه قرار گرفت؛ در هر خانه حدودا ۵۰۰ عدد سلول قرار گرفت که توسط لام هموسایتومر زیر میکروسکوپ شمارش گردید، به این ترتیب که ۲۰ میکرولیتر از مدیا حاوی سلول را با ۲۰ میکرولیتر تریپان بلو را در تیوب ۱ میلی لیتری مخلوط کرده و سپس با سمپلر به هر طرف لام هموسایتومر ۱۰ میکرولیتر از آن منتقل گردید و زیر میکروسکوپ شمارش شد.

پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون، محیط بالایی حذف شد و نانوذرات اکسید سریم، یورولیتین B و یورولیتین B به همراه اکسید سریم در غلظت‌های تعیین شده ۳۰ و ۶۰ میکرومولار به سلول‌ها اضافه گردید، گروه کنترل به عنوان گروه بدون تیمار در نظر گرفته شد. برای هر تیمار، سلول‌ها در سه تکرار به چاهک‌ها اضافه شدند. سلول‌ها به مدت دو هفته در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد در اتمسفر 5٪ CO2 انکوبه شدند. سپس سلول‌ها برای شمارش رنگ آمیزی شدند.

ابتدا محیط کشت برداشته شد و سلول‌ها با PBS شسته شدند و سلول‌ها با گلوتارآلدئید به مدت ۳۰ دقیقه ثابت شدند. سپس سلول‌ها با محلول کریستال بنفش برای حداقل ۱ ساعت رنگ آمیزی شدند و سلول‌ها با آب شسته شد و قبل از شمارش در محیط قرار گرفت تا خشک گردید. درصد زنده مانی کلونی‌ها طبق معادلات ۲و۳ محاسبه شد (۲۵، ۲۶).

معادله ۲

$$\text{بازده سلولی} = \frac{\text{تعداد سلول های کاشت شده}}{\text{تعداد کلونی های تشکیل شده}} \times 100$$

معادله ۳

$$\text{درصد زنده مانی} = \frac{\text{تعداد کلونی های تشکیل شده}}{\text{بازده سلولی(کنترل)}} \times 100$$

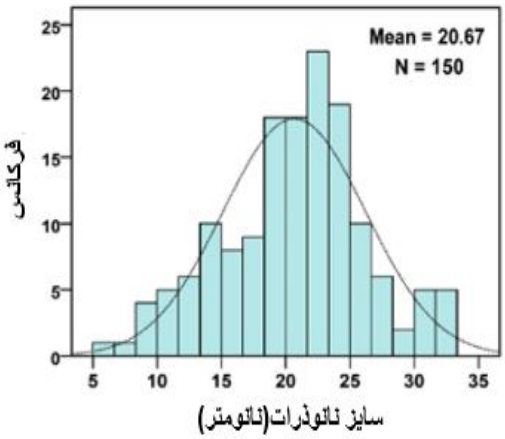
روش آنالیز آماری داده ها

برای بررسی نتایج حاصل از تست MTT، نانوذره اکسید سریم و مقایسه میانگین عصاره‌های مختلف از از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه جهت مقایسه کلی بین گروه‌ها و از آزمون LSD برای مقایسات تعقیبی استفاده شد. کلیه مقایسات با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism نسخه ۹ و تحت سطح معناداری ۰/۰۵ انجام گردید.

یافته ها

نتایج اندازه و خواص ساختاری نانو ذرات اکسید سریم

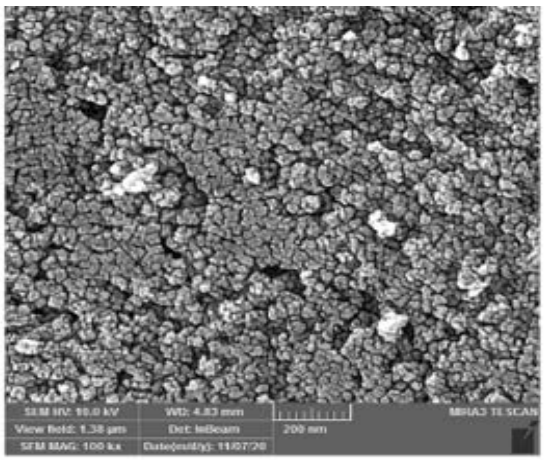
شکل۱، نتیجه پارتیکل سایز نانو ذرات است و سایز نانوذرات اکسید سریم بین ۱۰ تا ۳۵ نانومتر را نمایان می کند. پایین تر از ۱۰۰ نانومتر نشان دهنده سایز بهتر نانوذرات می باشد. همانطور که ملاحظه می شود بیشترین اندازه نانو ذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا حدودا بین ۱۵ تا ۲۵ نانومتر است.



شکل۱. پراکندگی اندازه نانوذرات اکسید سریم سنتز شده از گیاه آلوئه ورا

تصویر مورفولوژیکی توسط میکروسکوپ الکترونی FESEM

نتایج حاصل از میکروسکوپ الکترونی FESEM تصویر مورفولوژیکی نانو ذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز توسط گیاه آلوئه ورا، کریستالوگرافی و ارزیابی گرادیان ترکیب شیمیایی روی سطح نمونه این نانو ذرات را نشان می دهد و با توجه به اینکه اساس کار میکروسکوپ‌های الکترونی روبشی مبتنی بر روبش سطح نمونه توسط یک پرتو الکترونی می‌باشد، علاوه بر خصوصیت مورفولوژی یا ترکیب نمونه، لایه‌های سطحی و شکل ظاهری اکسید سریم را در اسکیل بار نشان می دهد.

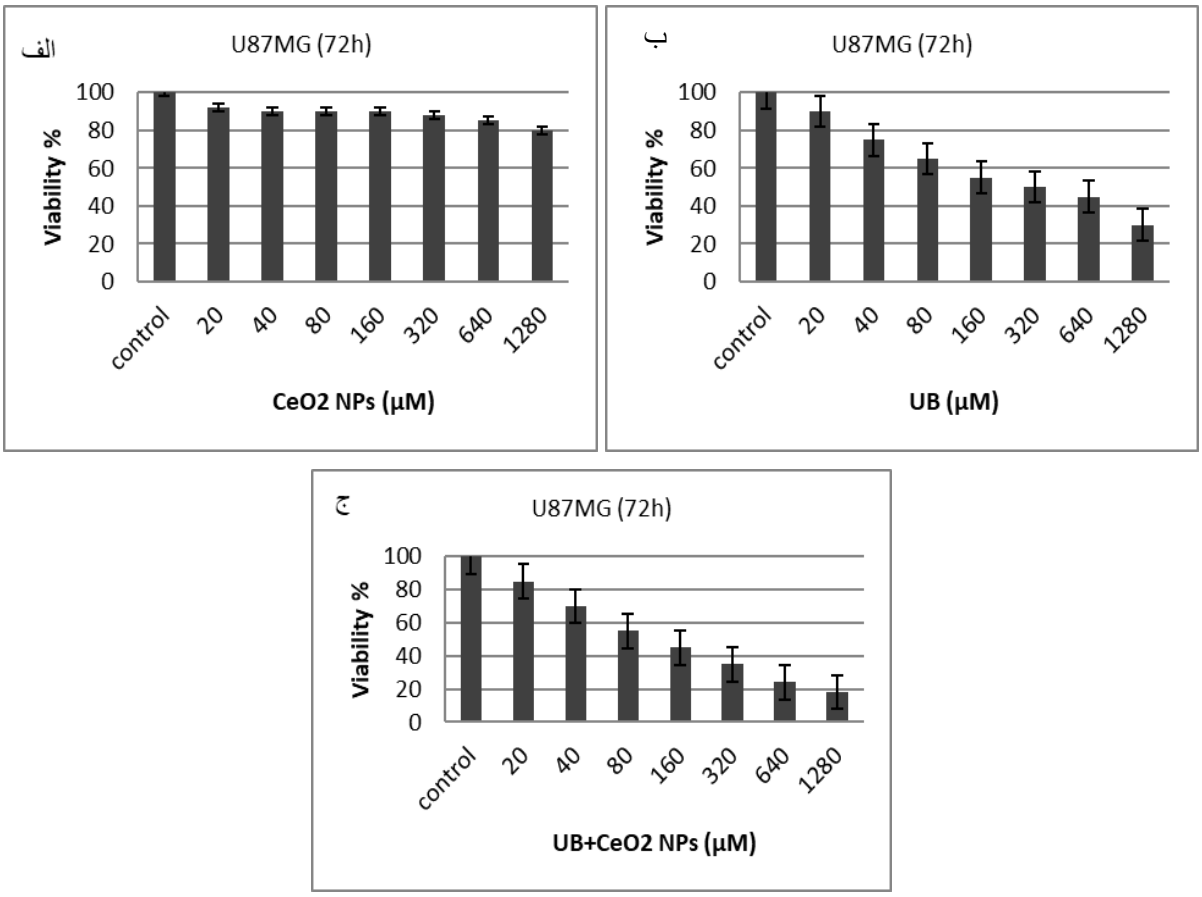


شکل۲. تصویر مورفولوژیکی نانوذرات اکسید سریم سنتز شده از گیاه آلوئه ورا توسط میکروسکوپ الکترونی FESEM

بررسی اثر سیتوتوکسیک نانوذرات اکسید سریم و یورولیتین B در سلول‌های U-87 MG

از مقایسه نتایج بدست آمده از تیمار نانوذرات اکسیدسریم با یورولیتین B در شکل ۳ مشخص شد که اکسید سریم به تنهایی بر سلول‌های U87MG حاصل از تست MTT اثر چندانی را نداشت اما یورولیتین B اثرات بالاتری را نشان داد و IC_{50} آن ۱۷۰ ماکرومولار گزارش شد. همچنین نتایج بدست آمده از ترکیب نانوذرات اکسید سریم و یورولیتین B بر سلول های U87MG شاهد

کاهش چشمگیری از سلول‌های سرطانی بودیم بطوریکه IC_{50} سلول ها برای آن ۱۳۵ ماکرومولار گزارش شد.



شکل۳. الف: اثر نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا بر سلول‌های سرطانی(U87MG). ب: اثر یورولیتین B بر سلول‌های سرطانی(U87MG). ج: اثر یورولیتین B به همراه نانوذرات اکسید سریم بر سلول‌های سرطانی(U87MG)؛ (میله خطا نشان دهنده انحراف معیار است).

نتایج حاصل از تست کلونوژنیک نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا و یورولیتین B در سلول‌های U-87 MG

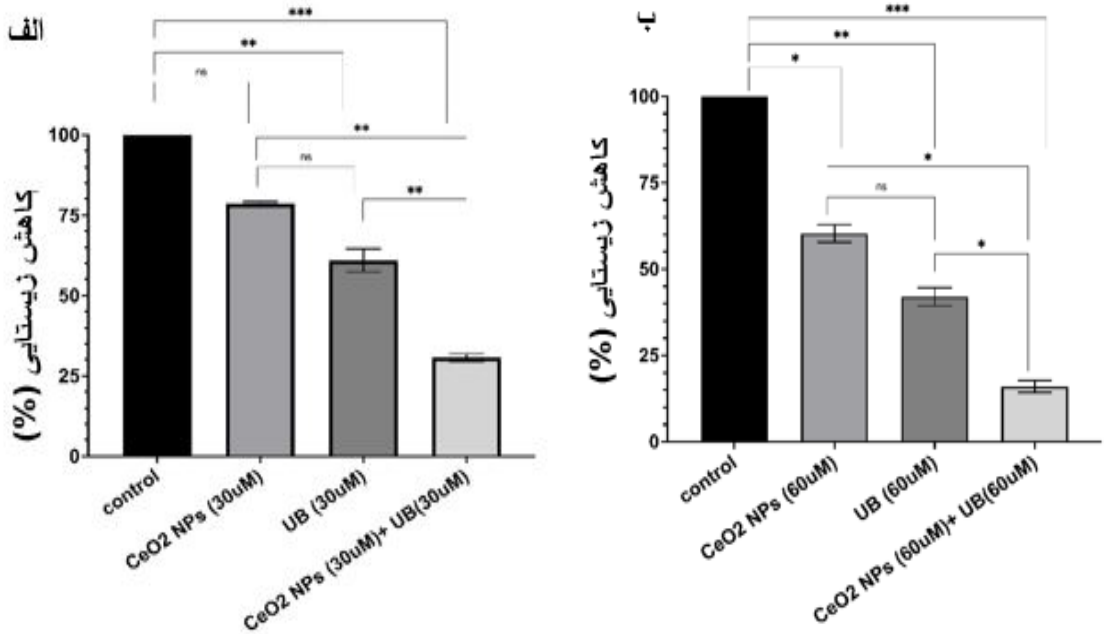
از مقایسه نتایج بدست آمده از تست کلونوژنیک (شکل۴) چنین برداشت می شود که در غلظت ۳۰ ماکرومولار شاهد کاهش تعداد کلونی‌های سلولی بودیم به این ترتیب که اثر نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا به همراه یورولیتین B بیشتر از یورولیتین B و اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا به تنهایی بود. همچنین در غلظت ۶۰ ماکرومولار اثر نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا به همراه یورولیتین B شاهد بیشترین کاهش کلونی‌های سلولی بودیم.

همانطور که در نتایج پیداست اثر نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا به تنهایی در غلظت ۶۰ ماکرومولار بیشتر است از ۳۰ ماکرومولار؛ همین اثر را نیز در یورولیتین B می توان مشاهده کرد زیرا تعداد کلونی‌های سلولی در غلظت ۶۰ ماکرومولار بیشتر کاهش یافته است نسبت به یورولیتین B در ۳۰ ماکرومولار. علاوه بر این، مقایسه آماری به صورت بین گروهی نیز صورت گرفت به طوریکه از مقایسه نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوورا در غلظت ۳۰ ماکرومولار با گروه کنترل، کلونی‌های سلولی

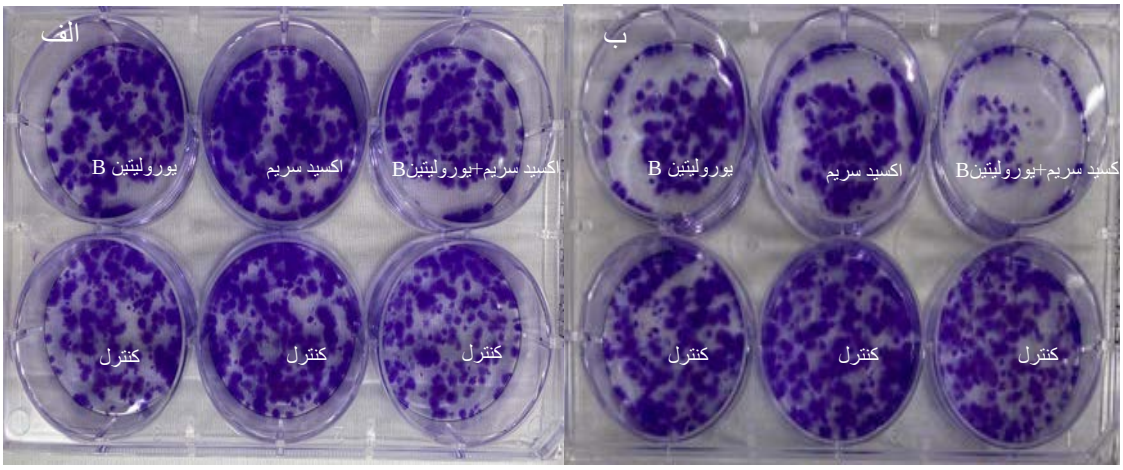
کاهش چندانی نداشتند (P>۰/۰۵)؛ همچنین یورولیتین B نسبت به نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوورا در غلظت ۳۰ ماکرومولار کاهش ویژه‌ای نداشت (P>۰/۰۵) اما نسبت به گروه کنترل شاهد کاهش چشمگیری بودیم (P<۰/۰۰۱).

این مقایسه را همچنین در غلظت ۶۰ ماکرومولار در نظر گرفتیم به طوریکه مقایسه نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوورا با گروه کنترل با (P<۰/۰۱). نشان داده شد اما یورولیتین B نسبت به نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوورا به تنهایی (P>۰/۰۵) اثری نداشت، اما نسبت به گروه کنترل اثرگذاری بالاتری را داشت (P<۰/۰۱). یورولیتین B همراه با نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوورا در غلظت ۶۰ ماکرومولار نسبت به یورولیتین B و نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوورا اثر چندانی نداشت؛ اما در مقایسه با گروه کنترل شاهد کاهش چشمگیری از کلونی‌های سلول‌های سرطانی بودیم (P<۰/۰۰۰۱).

از مقایسه دو نمودار با هم چنین نتیجه گرفته می شود که یورولیتین B همراه با نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوورا اثرگذاری بهتری را برای از بین بردن کلونی‌های سلول‌های سرطانی دارد به طوریکه این اثرگذاری در غلظت ۶۰ ماکرومولار بیشتر از ۳۰ ماکرومولار بود. همانطور که در شکل ۵ مشخص است، به طور کل از ترکیب یورولیتین B به همراه نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا نتایج اثرگذار بهتری مشاهده گردید، این تاثیرگذاری در غلظت ۶۰ ماکرومولار بیشتر بود نسبت به ۳۰ ماکرومولار؛ بنابراین شاهد کاهش چشمگیری از تعداد کلونی‌های سلول‌های سرطانی در غلظت ۶۰ ماکرومولار بودیم.



شکل۴. الف: بررسی اثر نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا، یورولیتین B و اکسید سریم به همراه یورولیتین B بر کلونی‌های سلول‌های سرطانی U87MG در غلظت ۳۰ ماکرومولار. ب: بررسی اثر نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا، یورولیتین B و اکسید سریم به همراه یورولیتین B بر کلونی‌های سلول‌های سرطانی U87MG در غلظت ۶۰ ماکرومولار. *:تفاوت معنادار در مقایسه با گروه کنترل در سطح معناداری ۰/۰۱، **:تفاوت معنادار در مقایسه با گروه کنترل در سطح معناداری ۰/۰۰۱، *:تفاوت معنادار در مقایسه با گروه کنترل در سطح معناداری ۰/۰۰۰۱، NS: عدم تفاوت معنادار در مقایسه با گروه کنترل**



شکل۵. الف: بررسی اثر گروه‌های تیمار (نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا، یوروولیتین B و اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا به همراه یوروولیتین B) بر کلونی‌های سلول‌های سرطانی U87MG در غلظت ۳۰ ماکرومولار. ب: بررسی اثر گروه های تیمار (نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا، یوروولیتین B و اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا به همراه یوروولیتین B) بر کلونی‌های سلول‌های سرطانی U87MG در غلظت ۶۰ ماکرومولار

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به اهمیت داروهایی با منشاء طبیعی و استفاده روزافزون نانوذرات سنتز شده به روش سبز در درمان بیماری‌هایی نظیر سرطان، ما نیز در این مطالعه پس از سنتز نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا به بررسی اثر سیتوتوکسیک آن به همراه یوروولیتین B بر سلول‌های سرطانی مغز U87MG پرداختیم. همچنین با انجام تست کلونوژنیک، اثر طولانی مدت نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا و یوروولیتین B را به صورت مجزا و باهم مورد ارزیابی قرار دادیم. بسیاری از مطالعات نشان می دهند که نانوذرات اکسید سریم دارای خواص ضد سرطانی و ضد التهابی هستند (۲۷، ۲۸). در مطالعه سیدنژاد و همکاران نانوذرات اکسید سریم (CeO-NP) را از عصاره برگ Origanum majorana L سنتز کردند و با استفاده از تحلیلگر اندازه ذرات، میکروسکوپ الکترونی (FESEM) تایید نانوذرات مشخص شد (۲۹)، همچنین در مطالعه کانان و همکاران، سنتز نانوذره اکسید سریم از عصاره برگ Acalypha indica انجام و به همین روش تایید شد (۳۰). در مطالعه حاضر نیز که نانوذرات اکسید سریم به روش سبز از عصاره گیاه آلوورا سنتز و توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی FESEM و تحلیلگر اندازه نانو ذرات مورد تایید قرار گرفت. گیاه آلوئه ورا به دلیل غلظت بالای مواد شیمیایی گیاهی مانند پلی ساکاریدها، فلاونوئیدها و ساپونین‌ها در سنتز نانوذرات اکسید سریم استفاده می شود. این فیتوکمیکال ها به عنوان عوامل کاهش دهنده و تثبیت کننده در سنتز نانوذرات عمل کرده و به کاهش یون های سریم در نانوذرات اکسید سریم کمک می کنند. فیتوکمیکال ها همچنین به عنوان عوامل تثبیت کننده از تجمع نانوذرات جلوگیری می کند و پایداری آنها را در محیط بیولوژیک تضمین می کنند (۳۱، ۳۲). اگرچه در نتایج حاصل از تست MTT نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا به تنهایی بر سلول‌های سرطانی تاثیری نداشت اما در ترکیب با یوروولیتین B در غلظت ۱۳۵ میکرومولار ۵۰ درصد سلول‌های سرطانی را در زمان ۷۲ ساعت از بین برد. همچنین در مطالعه‌ای که بیوسنتز نانوذرات اکسید سریم (CeO2-NPs) از عصاره گیاه Rheum Turkestanicum انجام شد. اثر قابل توجهی از سمیت سلولی CeO2-NPs بر روی رده‌های سلولی

PC12 وابسته به غلظت نشان نداد (۳۳). در مطالعه‌ای دیگر که به منظور بررسی خواص ضد سرطانی نانوذرات اکسید سریم بارگذاری شده بر روی کیتوزان (CeCh-NPs) طراحی شد. سمیت سلولی نانوذرات اکسید سریم با استفاده از روش MTT در سلول‌های سرطانی ریه A549 حدود ۱۳۱ میکروگرم بر میلی لیتر گزارش شد (۳۴). مطالعات نشان می دهند نانوذرات اکسید سریم اثرات ضد سرطانی خود را از طریق استرس اکسیداتیو و آپوپتوز در سلول‌های سرطانی اعمال می‌کنند. در مطالعه‌ای که به بررسی اثر نانوذرات اکسید سریم بر سلول‌های سرطانی ریه A549 انجام شد پس از تیمار ۲۴ ساعت باعث کاهش زنده مانی سلول‌های سرطانی گردید به طوریکه ۶۴ درصد سلول‌های سرطانی را از بین برد (۳۵). در مطالعه‌ای که اثر نانوذرات اکسید سریم بر سلول‌های سرطان سینه انجام گردید تا غلظت ۱۱۰ میکرومولار برای سلول‌های MRC-5 و MCF-7 سمیتی نداشت (۳۶). در مطالعه ما نیز نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا با غلظت ۵۰۰ ماکرومولار به تنهایی اثر قابل توجهی از سیتوتوکسیک بر سلول‌های سرطانی نداشت. در مطالعه نانوذرات اکسید سریم (CeO2-NPs) با استفاده از عصاره برگ Caccinia macranthera سنتز شد. CeO2-NPs با Temozolomide (TMZ) به عنوان یک داروی ضد سرطان (CeO2-TMZ) به سلول‌های تومور گلیوبلاستوما مولتی فرم (GBM) تحویل داده شد. در مقایسه نتایج آزمایشگاهی داروی TMZ، فعالیت‌های ضد تکثیری بالاتری را توسط CeO2-TMZ را نشان داد (۳۷). در مطالعه ما نیز از ترکیب یورولیتین B با نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا شاهد نتایج بهتری بودیم نسبت به یورولیتین B و نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا. به این ترتیب یورولیتین B در غلظت ۱۷۰ میکرومولار بر سلول‌های سرطانی اثر سیتوتوکسیک داشت، همچنین از ترکیب نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا با یورولیتین B شاهد اثر کشندگی ۵۰ درصد سلول‌های سرطانی در غلظت ۱۳۵ ماکرومولار در زمان ۷۲ ساعت بودیم.

در مطالعه‌ای که توسط فلیسیتی، ویکتور و همکاران اثر نانوذرات اکسید سریم بر سلول‌های U87MG انجام شد سلول‌های U87MG کاهش زیادی را در تعداد کلونی‌ها نشان دادند (۳۸). در مطالعه ما نیز که به بررسی اثر نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا بر سلول‌های سرطانی U87MG در تست کلونوژنیک پرداختیم شاهد کاهش سلول‌های سرطانی در زمان طولانی ۱۵ روزه بودیم به طوریکه می‌توان گفت در غلظت ۶۰ ماکرومولار نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا و یورولیتین B حدود ۴۰ درصد از سلول‌های سرطانی را از بین بردند. در مطالعه‌ای که توسط شیما عزیزی و همکاران در سال ۲۰۱۷ بر روی سلول‌های سرطانی A549 انجام شد، آنها نیز در نتیجه اثر نانوذرات اکسید سریم در کلونوژنیک دریافتند که میزان سلول‌های سرطانی حدود ۶۰ درصد کاهش یافت (۳۹). همچنین در مطالعه کلونوژنیک اثر سیتوتوکسیک نانوذرات اکسید سریم در طولانی مدت بررسی گردید، در این مطالعه کیم و همکاران دریافتند که کلونی سلول‌های سرطانی A549 پس از تیمار ۱۵ روزه با نانوذرات اکسید سریم منجر به کاهش چشمگیری از کلونی‌ها گردید (۴۰). در مطالعه‌ای که توسط ملیسا و همکاران انجام شد آنها در نتیجه تیمار سلول‌های سرطانی پانکراس با نانوذرات اکسید سریم در تست کلونوژنیک دریافتند که نانوذرات اکسید سریم دارای اثر سیتوتوکسیک بوده و تعداد سلول‌های سرطانی را نسبت به گروه کنترل (بدون تیمار) کاهش می دهد (۲۷). در مطالعه حاضر نیز در نتیجه تیمار سلول‌های سرطانی U87MG با نانوذرات اکسید

سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا و داروی یورولیتین B، ما نیز مشابه همین نتایج را دریافتیم و شاهد اثر سیتوتوکسیک نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا به همراه یورولیتین B بر سلول‌های سرطانی در زمان ۷۲ ساعت بودیم و نتایج تست کلونوژنیک کاهش تعداد کلونی‌ها را درمدت زمان ۱۵ روز نشان داد که از نقاط قوت این دارو محسوب می شود زیرا همین امر نشان می دهد که این دارو اثرات برگشت ناپذیری بر رشد طولانی مدت جمعیت سلول‌ها دارد.

نانوذرات اکسید سریم (CeO2 NPs) بویژه موارد سنتز شده به روش سبز از گیاهان با خواص دارویی در سال‌های اخیر به دلیل خواص منحصر به فردشان از جمله اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و بازسازی کننده مورد توجه قرار گرفته‌اند و آن‌ها را به کاندیدای بالقوه برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله سرطان تبدیل کرده‌اند. آلوئه ورا یک منبع کم هزینه، سازگار با محیط زیست و به راحتی در دسترس برای سنتز نانوذرات است. نانوذرات اکسید سریم سنتز شده به روش سبز از گیاه آلوئه ورا و بویژه داروی یورولیتین B نسبتا دارای اثر سیتوتوکسیک بالقوه هستند اما پس ازاینکه به صورت ترکیبی باهم در سلول‌های سرطانی U87MG مورد بررسی قرار گرفتند، اثرات سیتوتوکسیک بالفعلی را از خود بر جای گذاشتند. به طوریکه در غلظت ۱۳۵ ماکرومولار ۵۰ درصد زنده مانی سلول‌های سرطانی کاهش یافت. همچنین در نتایج حاصل از تست کلونوژنیک، تعداد کلونی‌های سلولی پس از تیمار ۱۵ روزه کاهش پیدا کرد و این کاهش در غلظت ۶۰ ماکرومولار بیشتر از ۳۰ ماکرومولار بود. بنابراین طبق نتایج بدست آمده از این مطالعه می‌توان این دارو را به عنوان یک داروی تاثیرگذار در درمان سرطان مغز در نظر گرفت.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله مراتب سپاس و قدردانی خود را از پرسنل آزمایشگاه و تمامی افراد شرکت کننده در این تحقیق و دوستان عزیز که ما را یاری رساندند اعلام می نمایم.

تعارض مناقع

نویسندگان اعلام می دارند که هیچگونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

حمایت مالی

مقاله حاضر بدون حمایت مالی و با هزینه شخصی انجام شده و برگرفته از پایان نامه دوره دکتری دانشگاه آزاد اسلامی واحد نیشابور می باشد.

مشارکت نویسندگان

قاسم رحیمی کلاته شاه محمد، طراحی مطالعه، گردآوری، تجزیه، تحلیل و تفسیر داده های مقاله؛ علیرضا متولیزاده کاخکی، نقش فعال نویسنده در نوشتن مقاله و تایید نسخه نهایی مقاله؛ مجید درودی، نقش موثر در تهیه پیش‌نویس مقاله و همکاری در بخش نانوذرات، راحله ژیانی، نقش در ویرایش و اصلاح مقاله؛ جمشید مهرزاد، نقش در مسئولیت های عمومی و متداول پژوهش و مقاله.

ملاحظات اخلاقی

آزمایشات انجام شده با کد اخلاق IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1402.009 تحت نظر کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی انجام گردید.

References

1. Afshari AR, Sanati M, Aminyavari S, Shakeri F, Bibak B, Keshavarzi Z, et al. Advantages and drawbacks of dexamethasone in glioblastoma multiforme. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2022:103625.
2. Clarke J, Butowski N, Chang S. Recent advances in therapy for glioblastoma. Archives of neurology. 2010;67(3):279-83.
3. Bibak B, Shakeri F, Keshavarzi Z, Mollazadeh H, Javid H, Jalili-Nik M, et al. Anticancer mechanisms of Berberine: a good choice for glioblastoma multiforme therapy. Current Medicinal Chemistry. 2022;29(26):4507-28.
4. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Reni M, Gatta G, Vecht C. Glioblastoma in adults. Critical reviews in oncology/hematology. 2008;67(2):139-52.
5. Sanati M, Aminyavari S, Mollazadeh H, Bibak B, Mohtashami E, Afshari AR. How do phosphodiesterase-5 inhibitors affect cancer? A focus on glioblastoma multiforme. Pharmacological Reports. 2022;74(2):323-39.
6. Vanaja M, Annadurai G. Coleus aromaticus leaf extract mediated synthesis of silver nanoparticles and its bactericidal activity. Applied Nanoscience. 2013;3(3):217-23.
7. Rasmussen JW, Martinez E, Louka P, Wingett DG. Zinc oxide nanoparticles for selective destruction of tumor cells and potential for drug delivery applications. Expert opinion on drug delivery. 2010;7.۷۷-۱۰۶۳:(۹)
8. Zhao Y, Xing W, Meng F, Sha H, Yu Y, Ma X, et al. Metastable Ce-terminated (1 1 1) surface of ceria. Applied Surface Science. 2021;546:148972.
9. Afshari AR, Sanati M, Mollazadeh H, Kesharwani P, Johnston TP, Sahebkar A, editors. Nanoparticle-based drug delivery systems in cancer: A focus on inflammatory pathways. Seminars in Cancer Biology; 2022: Elsevier.
10. Rahimi G, Mohammad KS, Zarei M, Shokoohi M, Oskoueian E, Poorbagher MRM, et al. Zinc oxide nanoparticles synthesized using Hyssopus Officinalis L. Extract Induced oxidative stress and changes the expression of key genes involved in inflammatory and antioxidant Systems. Biological Research. 2022;55(1):1-10.
11. Corsi F, Caputo F, Traversa E, Ghibelli L. Not only redox: the multifaceted activity of cerium oxide nanoparticles in cancer prevention and therapy. Frontiers in Oncology. 2018;8:309.
12. Seminko V, Maksimchuk P, Grygorova G, Okrushko E, Avrunin O, Semenets V, et al. Mechanism and dynamics of fast redox cycling in cerium oxide nanoparticles at high oxidant concentration. The Journal of Physical Chemistry C. 2021;125(8):4743-9.
13. Dhall A, Self W. Cerium oxide nanoparticles: a brief review of their synthesis methods and biomedical applications. Antioxidants. 2018;7(8):97.

14. Hamid AA, Soliman M. Effect of topical aloe vera on the process of healing of full-thickness skin burn: a histological and immunohistochemical study. Journal of Histology & Histopathology. 2015;2(1):3.
15. Surjushe A, Vasani R, Saple D. Aloe vera: a short review. Indian journal of dermatology. 2008;53(4):163.
16. Afshari AR, Mollazadeh H, Mohtashami E, Soltani A, Soukhtanloo M, Hosseini A, et al. Protective role of natural products in glioblastoma multiforme: a focus on nitric oxide pathway. Current medicinal chemistry. 2021;28(2):377-400.
17. Jalili-Nik M, Afshari AR, Mahboobnia K, Guest PC, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Analysis of Cytotoxic Effects of Zerumbone in Malignant Glioblastoma Cells. Physical Exercise and Natural and Synthetic Products in Health and Disease. 2022:361-9.
18. Jalili-Nik M, Afshari AR, Sabri H, Bibak B, Mollazadeh H, Sahebkar A. Zerumbone, a ginger sesquiterpene, inhibits migration, invasion, and metastatic behavior of human malignant glioblastoma multiforme in vitro. BioFactors. 202.۳۹-۷۲۹:(۵)٤٧;١
19. Vengoji R, Macha MA, Batra SK, Shonka NA. Natural products: A hope for glioblastoma patients. Oncotarget. 2018;9(31):22194.
20. Alzahrani AM, Shait Mohammed MR, Alghamdi RA, Ahmad A, Zamzami MA, Choudhry H, et al. Urolithin A and B alter cellular metabolism and induce metabolites associated with apoptosis in leukemic cells. International journal of molecular sciences. 2021;22(11):5465.
21. Keefe D. Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000791. Food and Drug Administration. 2018.
22. Drake JC, Yan Z. Mitophagy in maintaining skeletal muscle mitochondrial proteostasis and metabolic health with ageing. The Journal of physiology. 2017;595(20):6391-9.
23. Rahmani R, Gharanfoli M, Gholamin M, Darroudi M, Chamani J, Sadri K, et al. Plant-mediated synthesis of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) using aloe vera and flaxseed extracts and evaluation of their cellular toxicities. Ceramics International. 2020;46(3):3051-8.
24. Wijesinghe W, Jeon YJ, Ramasamy P, Wahid MEA, Vairappan CS. Anticancer activity and mediation of apoptosis in human HL-60 leukaemia cells by edible sea cucumber (< i> Holothuria edulis</i>) extract. Food chemistry. 2013;139(1):326-31.
25. Unkel S, Belka C, Lauber K. On the analysis of clonogenic survival data: Statistical alternatives to the linear-quadratic model. Radiation oncology. 2016;11(1):1-11.
26. Patties I, Kortmann R-D, Menzel F, Glasow A. Enhanced inhibition of clonogenic survival of human medulloblastoma cells by multimodal treatment with ionizing irradiation, epigenetic modifiers, and differentiation-inducing drugs. Journal of Experimental

& Clinical Cancer Research. 2016;35(1):1-19.
27. Wason MS, Colon J, Das S, Seal S, Turkson J, Zhao J, et al. Sensitization of pancreatic cancer cells to radiation by cerium oxide nanoparticle-induced ROS production. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 2013;9(4):558-69.
28. Wang X, Guo W, Hu Y, Wu J, Wei H. Metal oxide-based nanomaterials for nanozymes. Nanozymes: next wave of artificial enzymes: Springer; 2016. p. 57-91.
29. Aseyd Nezhad S, Es-haghi A, Tabrizi MH. Green synthesis of cerium oxide nanoparticle using Origanum majorana L. leaf extract, its characterization and biological activities. Applied Organometallic Chemistry. 2020;34:(۲)e5314.
30. Kannan S, Sundrarajan M. A green approach for the synthesis of a cerium oxide nanoparticle: characterization and antibacterial activity. International Journal of Nanoscience. 2014;13(03):1450018.
31. Rajeshkumar S, Naik P. Synthesis and biomedical applications of cerium oxide nanoparticles–a review. Biotechnology Reports. 2018;17:1-5.
32. Charbgoo F, Ahmad MB, Darroudi M. Cerium oxide nanoparticles: green synthesis and biological applications. International journal of nanomedicine. 2017;12:140.۱
33. Sabouri Z, Sabouri M, Amiri MS, Khatami M, Darroudi M. Plant-based synthesis of cerium oxide nanoparticles using Rheum turkestanicum extract and evaluation of their cytotoxicity and photocatalytic properties. Materials Technology. 2022;37(8):555-68.
34. Abbasi N, Homayouni Tabrizi M, Ardalan T, Roumi S. Cerium oxide nanoparticles-loaded on chitosan for the investigation of anticancer properties. Materials Technology. 2022;37(10):1439-49.
35. Diaconeasa Z, Barbu-Tudoran L, Coman C, Leopold L, Mesaros A, Pop O, et al. Cerium oxide nanoparticles and its cytotoxicity human lung cancer cells. Romanian Biotechnological Letters. 2015;20(4):10679.
36. Abdi Goushbolagh N, Farhood B, Astani A, Nikfarjam A, Kalantari M, Zare MH. Quantitative cytotoxicity, cellular uptake and radioprotection effect of cerium oxide nanoparticles in MRC-5 normal cells and MCF-7 cancerous cells. BioNanoScience. 2018;8(3):769-77.
37. Foroutan Z, Afshari AR, Sabouri Z, Mostafapour A, Far BF, Jalili-Nik M, et al. Plant-based synthesis of cerium oxide nanoparticles as a drug delivery system in improving the anticancer effects of free temozolomide in glioblastoma (U87) cells. Ceramics International. 2022;48(20):30441-50.
38. Lu VM, Crawshay-Williams F, White B, Elliot A, Hill MA, Townley HE. Cytotoxicity, dose-enhancement and radiosensitization of glioblastoma cells with rare earth nanoparticles. Artificial

cells, nanomedicine, and biotechnology. 2019;47(1):132-43.

39. Azizi S, Ghasemi A, Asgarian-Omran H, Zal Z, Montazeri A, Yazdannejat H, et al. Cerium oxide nanoparticles sensitize non-small lung cancer cell to ionizing radiation. Marmara Pharma J. 2018;22(2):307-13.

40. Kim I-S, Baek M, Choi S-J. Comparative cytotoxicity of Al2O3, CeO2, TiO2 and ZnO nanoparticles to human lung cells. Journal of Nanoscience and Nanotechnology. 2010;10(5):3453-8.

Investigating the Cytotoxic Effect of Urolithin B and Cerium Oxide Nanoparticles Synthesized from Aloe Vera Plant on Brain Cancer Cell Colony (U87MG)

Rahimi Kalateh Shah Mohammad Gh[1], Motavalizadehkakhky Ar[2,3]*, Darroudi M[4], Zhiani R[2,5], Mehrzad J[6,7]

1. Ph.D. Student in Biochemistry, Neyshabur Branch, Islamic Azad University, Neyshabur, Iran

2. Associate Professor, Department of Chemistry, Neyshabur Branch, Islamic Azad University, Neyshabur, Iran, Amotavalizadeh@yahoo.com

3. Associate Professor, Advanced Research Center for Chemistry, Biochemistry & Nanomaterial; Neyshabur Branch, Islamic Azad University, Neyshabur, Iran

4. Associate Professor, Department of Medical Biotechnology and Nanotechnology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5. Associate Professor, New Materials Technology and Processing Research Center, Department of Chemistry, Neyshabur Branch, Islamic Azad University, Neyshabur, Iran

6. Assistant Professor, Department of Biochemistry, Neyshabur Branch, Islamic Azad University, Neyshabur, Iran

7. Assistant Professor, Advanced Research Center for Chemistry, Biochemistry & Nanomaterial; Neyshabur Branch, Islamic Azad University, Neyshabur, Iran

Received: *2023/2/15* Accepted: *2023/11/6*

Abstract

Background: Brain cancer is one of the types of cancer that appears with the growth of cancer cells in the brain. In this experimental study, we investigated and compared the effect of cerium oxide nanoparticles synthesized by the green method from Aloe vera with urolithin B on U87MG cancer cells.

Materials and Methods: Cerium oxide nanoparticles were produced by the green synthesis method from the Aloe vera plant and confirmed by nanoparticle size characterization tests and an FESEM microscope. The U87MG cells were obtained from Pasteur Institute of Tehran, Iran, and after passage, they were treated with cerium oxide nanoparticles and urolithin B drug for 72 h and cell colonies for 15 days.

Results: The IC_{50} of cancer cells in the MTT test for urolithin B and cerium oxide nanoparticles synthesized by green method from Aloe vera plant with urolithin B were 170 µM and 135 µM, respectively. In addition, the survival percentage results from the clonogenic test at a concentration of 30 µM for cerium oxide nanoparticles (78%), urolithin B(61%), and cerium oxide nanoparticles with urolithin B(30%), and for a concentration of 60 µM, it was 60, 42, and 16%, respectively.

Conclusion: Urolithin B has a higher cytotoxic effect (170µM) than cerium oxide nanoparticles synthesized by the green method from the Aloe vera plant, and when combined with cerium oxide nanoparticles, this cytotoxic effect increased more (135µM). It also reduced the survival percentage of colonies within 15 days of treatment.

Keywords: Cerium oxide nanoparticles, Clonogenic, Urolithin B, U87MG cell.

Citation: Rahimi Kalateh Shah Mohammad Gh, Motavalizadehkakhky Ar, Darroudi M, Zhiani R, Mehrzad J. Investigating the Cytotoxic Effect of Urolithin B and Cerium Oxide Nanoparticles Synthesized from Aloe Vera Plant on Brain Cancer Cell Colony (U87MG). Yafte. 2023; 25(3):80-94.