Archive of SID

مجله تازه‌های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره پنجم، شماره نوزدهم - تابستان ۱۳۹۴

NCMBJ
Research Article
مقاله تحقیقی

بررسی تاثیر فرمولاسیون نانوآرکئوزوم پگیله ۶– جینجرول بر رشد سلول های سرطان سینه رده MCF-7

لیلی احمدی*[۱]، عظیم اکبرزاده [۲]، محسن چیانی [۳]، جعفرمسعود سینکی [۴]

۱- کارشناس ارشد بیوتکنولوژی ، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان ، دامغان ، ایران
۲- استاد ، بخش پایلوت نانوبیوتکنولوژی ، انیستیتوپاستور ، تهران ، ایران
۳- دانشجوی دکترای بیوتکنولوژی دارویی ، بخش پایلوت نانوبیوتکنولوژی ، انیستیتوپاستور ، تهران ، ایران
۴- گروه بیوتکنولوژی کشاورزی . دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان ، دامغان ، ایران

چکیده

مقدمه: از فناوری نانو در طراحی فرمولاسیون جدید دارو ها استفاده می گردد . نانوحامل ها برای دارو ها یا مواد فعال بیولوژیک به منظور بهبود شاخص درمانی استفاده می شوند.کارایی شیمی درمانی با افزایش زمان در معرض دارو قرار گرفتن سلول ها نسبت مستقیم دارد لذا نانو حامل ها به دلیل اندازه کوچکشان به بافت مورد نظر نفوذ کرده و در نتیجه باعث تجمع کارآمد دارو در جایگاه هدف می گردند . ۶-جینجرول که اثر م هارکنندگی بررشد سلول های سرطان دارد دراین تحقیق به صورت فرمولاسیون نانو آرکئوزوم پگیله ۶-جینجرول تهیه وتاثیر آن بر روی سلول های سرطانی رده سلولیMCF-7 بررسی گردید.

مواد و روش ها: درابتدا لیپید های هالوباکتر سالیناروم استخراج و ۶-جینجرول محلول در اتانول،پلی اتیلن گلیکول2000 و توئین ۸۰ به آن افزوده وبه کمک اواپوریتور ماده آلی استخراج و سپس رسوب حاصل را در محیط بافر فسفات حل نموده و سپس سونیکه گردید. قطر ذرات با دستگاه زتاسایزر اندازه گیری و در نهایت اثر سایتوتوکسیسیتی فرمولاسیون به روش MTTمورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: قطر نانو آرکئوزوم پگیله ۶-جینجرول برابر ۲۹۰ نانومتر بود. هم چنین بازده انکپسولاسیون ۶- جینجرول در نانو آرکئوزوم پگیله معادل ۹۶/۳۳درصد بدست آمد. سلول های سرطانی، تحت اثر این فرمولاسیون در دوز های مختلف تفاوت نشان دادند .

نتیجه گیری: ابعاد نانوذرات و مقدار انکپسولاسیون به منظور دارورسانی هدفمند مناسب بود، هم چنین نانو آرکئوزوم پگیله ۶-جینجرول اثر سایتوتوکسیسیتی بر روی سلول های سرطان سینه رده سلولیMCF-7 داشت.

واژه های کلیدی : نانوحامل ها، آرکئوزوم، ۶-جینجرول، رده سلولیMCF-7

مقدمه

شیمی درمانی یکی از روش های درمان سرطان است. مشکل بزرگ در درمان سرطان، عوارض جانبی دارو های شیمی درمانی، مقاومت سلول های سرطانی، مصرف دوز بالای دارو و هزینه های سنگین می باشد. کم کردن این اثرات جانبی و افزایش کارایی دارو ها، هدف مهمی در توسعه درمان سرطان می باشد(۴). دیگر مشکل اساسی در درمان تومور، کاهش حساسیت سلول های توموری نسبت به دارو ها یا به عبارت دیگر مقاومت دارویی است. در ضمن بسیاری از دارو های شیمی درمانی که امروزه به صورت بالینی استفاده میشوند کارایی ایده آلی ندارند، علاوه براین بیشتر دارو های شیمی درمانی دارای اثرات جانبی وخیمی هستند. این عوارض جانبی و مقاومت دارویی باعث شده است که شیمی درمانی اغلب با شکست مواجه شود(۴).

امروزه برای کاهش عوارض و افزایش کارایی عوامل شیمی درمانی از تکنولوژی های جدید استقبال شده است. از جمله این روش های نوین استفاده از نانوتکنولوژی درحوزه پزشکی می باشد (۳).

طیف وسیعی از ذرات نانوساختار امروزه با هدف افزایش میزان سالم بودن، غیرسمی بودن و سازگار بودن با محیط زیست ساخته می شوند(۱۵).مزیت بزرگ استفاده از نانوحامل ها

نویسنده مسئول: دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان ، دامغان ، ایران
Email: leili.ahmadi5@yahoo.com
تاریخ دریافت :۱۳۹۲/۱۰/۰۲
تاریخ پذیرش :۱۳۹۳/۰۱/۲۵

www.SID.ir

Archive of SID

بر دارو های ساده ، تحویل اختصاصی میزان زیادی از عوامل درمانی با استفاده از اهداف زیست تشخیصی(۵)، حفاظت از دارو ها از تجزیه زودرس و واکنش با محیط های بیولوژیکی، افزایش جذب دارو ها در بافت های انتخابی از طریق افزایش نفوذپذیری و اثر نگهداری، کنترل بر روی فارماکوکینتیک و پروفایل توزیع بافتی دارو و بهبود نفوذ داخل سلولی که شاخص درمانی محسوب می شود(۱۳). نتایج مطالعات نشان می دهد که مواد زیست فعال مثل عوامل ضد سرطان که در سیستم های حامل کپسوله شد ه اند کارایی بیشتر و سمیت کمتری از خود بروز میدهند.بیش از یک دهه است که نشان داده شده آرکئوزوم ها[۱] می توانند به عنوان یک نانو سیستم بی خطر برای آزادسازی دارو ها و واکسن ها به کار گرفته شوند. آرکئوزوم ها از لیپید های قطبی استخراج شده از میکروارگانیسم های آرکیا ساخته می شوند(۱۱).لذا ازآرکئوزوم ها به عنوان وزیکول های تحویل دارو در این پژوهش استفاده گردید.

با توجه به خاصیت فارماکولوژیک و بیوشیمیایی گیا هان و ادویه جات، انگیزه ای را جهت تحقیق در خصوص دارو هایی برای درمان سرطان با منشاء گیاهی ایجاد کرده است. طی تحقیقات انجام شده جینجرول استخراج شده از گیاه زنجبیل اثرم هارکنندگی بر رشد تومور های بافت سینه(۹)تخمدان (۱,۱۴) پانکراس (۱۲) روده (۶,۲) و سایر بافت ها داشته است، این ماده از طریق آپوپتوزیس مانع از تکثیر سلول های سرطانی می گردد(۷,۸) به دلیل خاصیت ضد سرطانی جینجرول برای کاهش دوز مصرفی، عوارض جانبی ،افزایش مدت زمان ماندگاری در جریان خون و نهایتاً بهبود شاخص درمانی، نانوآرکئوزوم پگیله۶-جینجرول تهیه و تاثیر آن بر روی سلول های سرطان سینه رده سلولی-۷MCF بررسی گردید.

مواد و روش ها

استخراج لیپید از هالو باکترسالیناروم

هالو باکترسالیناروم[۲] یک آرکیای فوق العاده هالوفیل و میله ای شکل است که از مرکز ذخایر ژنتیک ایران تهیه گردید. بر اساس پروتکل مربوطه، محیط کشت مایع با PH =۷/۲ را آماده و اتوکلاو نموده سپس هالو باکترسالیناروم در آن کشت داده شد و در دستگاه شیکرانکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و دور۱۷۰rpm قرار گرفت. طی ۱۰ روز روند رشد بررسی گردید. پس از رشد هالوباکتر سالیناروم ، محتویات درون ارلن ها را سانتریفیوژ نموده (سرعت ۴۰۰۰ دور بر دقیقه به مدت۳۰ دقیقه(فاز رویی خارج و با استفاده از متانول و کلروفرم، لیپید استخراج گردید بدین ترتیب که در مرحله اول ابتدا متانول و کلروفرم (نسبت ۲به ۱) رابه رسوب افزوده وخوب ورتکس نموده در مرحله بعد کلروفرم به همان مقدار قبل اضافه کرده و مجددا ورتکس و سپس آب مقطر به آن افزوده، ورتکس کرده و به مدت ۶ دقیقه با سرعت ۱۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ گردید و فازقرمز رنگ پایین راکه حاوی لیپید می باشد استخراج نموده. برای داشتن لیپید خالص نسبت به شستشوی آن اقدام کرده که برای تهیه محلول شستشو می بایست مراحل بالا را تکرار کرده با این تفاوت که به جای رسوب از آب مقطر استفاده شد. پس از سانتریفیوژ، فاز رویی را به کمک سرنگ به لیپید استخراج شده از مرحله قبل اضافه کرده و پس از ورتکس و سانتریفیوژ، فاز پایین را استخراج و در آخر به کمک دستگاه روتاری اواپوریتور (با سرعت ۶۰ دور بر دقیقه و دمای ۴۰ درجه سانتی گراد)، حلال های آلی جداگردید.

تهیه نانو آرکئوزوم

مقدار۴/۳۷ میلی گرم/ میلی لیتر از لیپید را با۴۰ میکروگرم/ میلی لیتر از ۶ -جینجرول محلول در اتانول (سیگما) و۲۰۰ میلی گرم پلی اتیلن گلیکول۲۰۰۰ [۳]مخلوط نموده، یکی از کاربرد های پلی اتیلن گلیکول پوشاندن آرکئوزوم بوده و منجر به مخفی شدن آن ها از سیستم ایمنی و پایداری آن ها در سیستم گردش خون و رهایش آرام و پیوسته دارو می گردد که از این طریق امکان رسیدن داروی انکپسوله شده در آرکئوزوم به سلول های هدف افزایش می یابد، سپس ۲۴میلی گرم توئین۸۰ [۴]افزوده وبه کمک اواپوریتور ماده آلی استخراج و سپس رسوب حاصل را در ۲۰ میلی لیتر بافر فسفات حل کرده و بر روی همزن مغناطیسی به مدت ۱ ساعت قرار داده ، سپس به منظور تغییر در اندازه ذرات و تبدیل به مقیاس نانو ، ویال حاوی محلول را در حمام دستگاه سونیکاتور با توان۶۰ وات و۳۰ کیلوهرتز به مدت ۱۰ دقیقه قرارداده ، در این مرحله به نانو آرکئوزوم پگیله ۶- جینجرول دست یافته ایم. تمام مراحل فوق را بدون ۶-جینجرول تکرار نموده و بدین ترتیب نمونه شاهد نیز آماده گردید.

بررسی اندازه نانو آرکئوزوم حاوی ۶- جینجرول و نمونه شاهد

مقدار جذب نانو آرکئوزوم پگیله حاوی ۶- جینجرول را با دستگاه اسپکتروفتومتر[۵] اندازه گیری نموده و با دستگاه زتا سایزر اندازه

۱ Archaeosomes

۲ Halobacterium salinarum

۳ Polyethylene glycol

٤ Tween

۵ Spectrophotometr

www.SID.ir

Archive of SID

ذره و پتانسیل آن مورد ارزیابی قرار گرفت. اندازه و پتانسیل نمونه شاهد نیز به همین ترتیب مشخص گردید.

محاسبه بازده انکپسولاسیون

برای محاسبه درصد بازده انکپسولاسیون[۶] درمرحله اول از ۶-جینجرول استاندارد غلظت های ۸ ، ۴، ۲ ، ۱ و ۰/۵ میکرو گرم تهیه شد و جذب آن در طول موج ۲۸۲ نانومتر اندازه گیری گردید سپس منحنی استاندارد رسم و معادله آن جهت آنالیز های بعدی مشخص شد.

در مرحله دوم از دو فرمولاسیون نانو آرکئوزوم پگیله ۶-جینجرول و نمونه شاهد به مقدار مساوی به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد و باسرعت ۲۰۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ گردید سپس سوپرناتانت را جدا نموده و جذب آن در مقابل سوپرناتانت[۷] نمونه شاهد در طول موج ۲۸۲ خوانده شد سپس به کمک معادله منحنی استاندارد ، مقدار داروی آزاد را محاسبه نموده و در نهایت با استفاده از مقدار داروی اولیه و با کمک معادله زیر بازده انکپسولاسیون بدست آمد:

کشت و پاساژ سلولی

سلول های MCF-۷ از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران به صورت ویال تهیه شد ودر محیط RPMIکه حاوی ۱۰ تا ۲۰ درصد سرم جنین گاوی بود کشت داده شد و داخل انکوباتوری با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد که حاوی پنج درصد گاز CO_2 بود، قرار گرفت. پس از رشد سلول های سرطانی به منظور افزایش مقدار سلول های سرطانی نسبت به پاساژ سلولی اقدام گردید بدین ترتیب که در ابتدا محیط کشت روی فلاسک ها را تخلیه نموده، سپس دو تا سه میلی لیتر تریپسین[۸] ۰/۲۵ درصد به آن ها اضافه کرده و به مدت سه تا پنج دقیقه در این وضعیت نگهداری نموده تا سلول ها بطور کامل از کف فلاسک جدا شوند. بعد از گذشت مدت زمان مناسب و برای خنثی کردن اثر تریپسین محیط کشت سرم دار را به فلاسک اضافه نموده و به آرامی پیپتاژ می‌کنیم. سوسپانسیون بدست آمده را به لوله فالکون منتقل کرده وبا سرعت ۱۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۷ دقیقه سانتریفوژ نموده و بعد از سانتریفوژ، مایع رویی را خارج کرده و پلیت سلولی را به همراه محیط کشت تازه به فلاسک جدید انتقال داده ، بر حسب تعداد سلول ها می‌توان حداقل دو و حداکثر چ هار فلاسک سلولی جدید بدست آورد.

اثر سایتوتوکسیسیتی نانو آرکئوزوم پگیله ۶- جینجرول

برای بررسی اثر سایتوتوکسیسیتی[۹] فرمولاسیون نانو آرکئوزوم پگیله ۶-جینجرول از آزمون[۱۰] MTT استفاده شد.

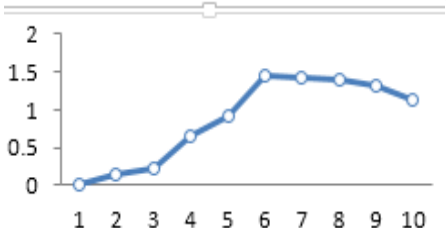
روز اول در اولین مرحله ، سلول ها را با کمک تریپسین از فلاسک جدا شد (مراحل مشابه پاساژ سلولی است) از این سوسپانسیون سلولی ۱۰ میکرولیتر برداشته و به آن ۱۰ میکرولیتر تریپان بلو اضافه گردید، سپس بر روی لام نئوبار قرار می‌دهیم و سلول ها را شمارش شد. شمارش سلولی که در روز اول انجام می‌گیرد بسیار مهم و حساس است چون باید به نحوی صورت گیرد که تعداد مساوی از سلول ها در همه خانه ها وارد شود. سپس سلول ها در پلیت ۹۶ خانه ای قرار داده شدند.

در روز دوم از ۶-جینجرول آزاد و نانوآرکئوزوم پگیله ۶-جینجرول ، غلظت های مختلف (۰/۶۲۵، ۱/۲۵، ۲،۵/۵ ، ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میکرومولار) تهیه شد. سپس محیط کشت پلیت را تخلیه نموده و به جای آن ۱۰۰ میکرولیتر از غلظت های ساخته شده اضافه گردید.

۴۸ ساعت بعد ابتدا جهت تهیه محلول MTT با غلظت ۵ میلی گرم/ میلی لیتر، ۵۰mg ازپودرMTT در۱۰ میلی لیتر از بافر فسفات حل شد و هنگام استفاده در رنگ آمیزی ۱۰ برابر با بافر فسفات رقیق گردید تا محلول ۵/ ۰ میلی گرم/ میلی لیتر MTT به دست آید. در مرحله بعد به هر خانه ۱۰۰ میکرولیتر از محلول تهیه شده اضافه شد. پلیت را به مدت سه ساعت در انکوباتور قرار داده سپس محیط سلول ها را تخلیه می‌نماییم و برای حل نمودن فرمازان[۱۱] تولید شده، به هر خانه ۱۰۰ میکرولیتر ایزوپروپانول[۱۲] اضافه نموده و پلیت را۳۰دقیقه در دمای اتاق نگه می‌داریم تا فرمازان به خوبی حل گردد. در مرحله‌ی بعد جذب را به کمک دستگاه الایزاریدر در طول موج ۵۴۰ نانومتر اندازه گیری شد.

نتایج

بیشترین مقدار رشد هالوباکتر سالیناروم طی ۱۰ روز بر اساس منحنی رشد لگاریتمی در روز ششم مشاهده گردید (نمودار۱).



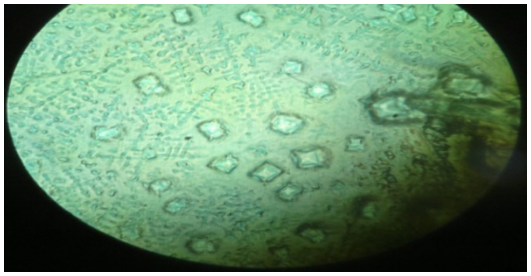
نمودار ۱ -رشد هالوباکتر سالیناروم طی ۱۰ روز

۶ Encapsulation efficiency
۷ Supernatant
۸ Trypsin
۹ Cytotoxicity
۱۰ ۳-(Yl-۲-Dimethylthiazol-٤,٥)-۲
۱۱ Formazan
۱۲ Isopropanol

www.SID.ir

Archive of SID

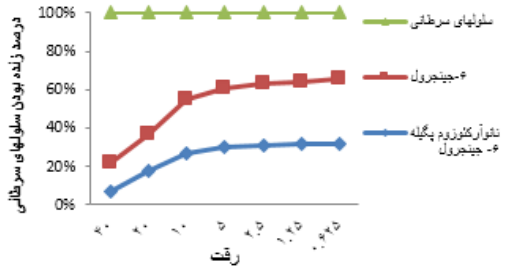
در بررسی اندازه نانو ذرات ، بیشترین درصد توزیع اندازه نانو آرکئوزوم پگیله ۶-جینجرول ۲۹۰ نانومتر و اندازه نانو آرکئوزوم پگیله بدون ۶-جینجرول (نمونه شاهد) ۲۳۸ نانومتر بود که نشان دهنده انکپسولاسیون ۶-جینجرول درون آرکئوزوم بود و به تبع آن موجب افزایش اندازه ذره گردید (شکل۱).



شکل۱-وزیکول های نانو آرکئوزوم حاوی ۶-جینجرول

پس از ابعاد بدست آمده به کمک سوپرناتانت جداشده از محلول و محاسبات انجام شده درصد انکپسولاسیون مشخص گردید که معادل ۹۶/۳۳ درصد بود.

سمیت و توان کشندگی نانو آرکئوزوم پگیله حاوی ۶- جینجرول نیز از تست MTT ، بر رده سلول های سرطانی MCF-۷ پس از ۴۸ ساعت به اثبات رسید. نتایج سنجش MTT با اندازه گیری جذب نوری سلول های سرطانی تیمار شده با غلظت های مختلف۶-جینجرول و نانو آرکئوزوم پگیله۶-جینجرول نشان داد که فرمولاسیون نانو آرکئوزوم پگیله۶-جینجرول در غلظت ۴۰ میکرو گرم /میلی لیتر بیش از ۹۰٪ سلول های سرطانی را از بین برده (نمودار۲).



نمودار ۲- تاثیر رقت های مختلف ۶-جینجرول ونانو آرکئوزوم پگیله ۶-جینجرول بر سلول های MCF-۷ پس از ۴۸ ساعت به روش MTT

بحث

به دلیل اینکه رگ زایی در تومور های سرطانی به صورت معیوب می باشد و فاصله سلول های اندوتلیال ۶۰۰ تا۸۰۰ نانومتراست غلظت دارو در بافت تومور در هنگامی که درون یک نانوذره کپسوله شده باشد نسبت به داروی آزاد، چندین برابر افزایش می یابد و به صورت یکدست در جایگاه تومور تجمع می نماید(۱۶). با توجه به اینکه نانو آرکئوزوم ها به عنوان وزیکول های تحویل دارو و واکسن محسوب میشوند و به دلیل ساختار های منحصر به فرد لیپید های قطبی آرکیا، دارای مزایای قابل توجهی هستند که موجب خواص پایداری فیزیکی و شیمیایی بیشتری از قبیل پایداری حرارتی، پایداری در سرم، پایداری در pH های خیلی بالا و خیلی پائین، مقاومت به استرس های اکسیداتیو و مقاومت در مقابل عمل فسفولیپاز ها و نمک های صفراوی را به آرکئوزوم ها می دهد لذا این خصوصیات برای آزادسازی دارو و واکسن ها در زیست فناوری بسیار مفید می باشد، هم چنین مطالعات نشان می دهد که مصرف خوراکی آرکئوزوم ها مضر نبوده و بی ضرر بودن آن ها در طراحی واکسن با جزئیات در موش مورد بررسی قرار گرفته است و مشخص شده لیپید های آرکئوزومی از بدن دفع می شوند (۱۱). با توجه به اینکه در این مطالعه ابعاد نانو آرکئوزوم پگیله ۶-جینجرول معادل ۲۹۰ نانومتر و درصد انکپسولاسیون ۹۶/۳۳ درصد بود، این فرمولاسیون قابل استفاده در دارو رسانی هدفمند می باشد.

به دلیل اینکه شیمی درمانی مؤثر نیازمند سطح مؤثر و بالایی از مولکول های دارو در داخل سلول های سرطانی است علاوه براین کارایی شیمی درمانی با افزایش زمان در معرض دارو قرار گرفتن سلول ها نسبت مستقیم دارد(۱۰) استفاده از نانو دارو ها این امکان را جهت ر هایش آرام دارو و تجمع آن ها در کنار سلول های سرطانی فراهم نموده و به دلیل اینکه نانو آرکئوزوم پگیله ۶-جینجرول در این پژوهش اثر کشندگی بر سلول های سرطان سینه رده سلولی MCF-۷ داشته است می توان به منظور جلوگیری از انتشار دارو در کل بدن و ایجاد عوارض جانبی، از این فرمولاسیون در تحقیقات برای تهیه نانو دارو ها استفاده کرد. با توجه به خاصیت دارویی زنجبیل و ترکیبات خالص شده آن مانند ۶- جینجرول وهم چنین بر اساس نتایج بدست آمده در این پژوهش در خصوص تاثیر سایتوتوکسیسیتی نانو آرکئوزوم پگیله ۶-جینجرول بر سلول های سرطانی، نیاز به تحقیقات تکمیلی بیشتری در محیط درون تنی به نظر می رسد.

سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت انستیتو پاستور ایران و در بخش پایلوت نانوبیوتکنولوژی انستیتو پاستور انجام شده است که بدین وسیله از خانم ها دکتر دلارام احمدی، زهرا صفاری ، مریم فرحناک و آقایان مهندس ابراهیم علوی ودکترحسن ابراهیمی که در این تحقیق همکاری صمیمانه مبذول داشته اند تشکر و قدردانی می گردد.

www.SID.ir

Archive of SID

منابع

1. Al-Achi A. A current look at ginger use. Retrieved 2007-08-02.Available From: URL: http:// www. Uspharmacist.com/oldformat.asp? url=new look/files/Comp/ginger2.htm&pub_id = 8 &article_id=772.
2. Bode A. Ginger is an effective inhibitor of HCT116 human colorectal carcinoma in .Paper presented at the frontiers in cancer prevention Research Conference ,Phoenix ,AZ. 2003;October 26-30.
3. Brigger I. Dubernet C. and Couvreur p. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. Advanc Drug Delivery Revi (2002); 54: 631–651.
4. Chen B, Cheng J, Shen M, Gao F, Xu W, Shen H, Ding J, Gao C, Sun Q, Sun X, Cheng H, Li G, Chen W, Chen N, Liu L, Li X, Wang X. Magnetic nanoparticle of Fe3O4 and 5-bromotetrandrin interact synergistically to induce apoptosis by daunorubicin in leukemia cells. Int J Nanomedicine. 2009; 4:65-71.
5. Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. Nat Rev Cancer. (2005); 5:161–171. 131-132.
6. Jeong, C.-H.; Bode, A. M.; Pugliese, A.; Cho, Y.-Y.; Kim, H.-G.; Shim, J.-H.; Jeon, Y.-J.; Li, H. et al. (2009). "[6]-Gingerol Suppresses Colon Cancer Growth by Targeting Leukotriene A4 Hydrolase". Cancer Research 69 (13): 5584–91. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-0491. PMID 19531649. |displayauthors= suggested (help).
7. Keum YS, Kim J, Lee KH, Park KK, Surh YJ, Lee JM, et al. Induction of apoptosis and caspase-3activation by chemopreventive [6]- paradol and structurally related compounds in KB cells. Cancer Lett 2002; 177 (1):41-47.
8. Lee E, Surh YJ. Induction of apoptosis in HL 60 cells by pungent vanilloids[6]-gingerol and [6] paradol. Cancer Lett 1998; 134(2):163-168.
9. Lee, H; Seo, E; Kang, N; Kim, W (2008). "[6]-Gingerol inhibits metastasis of MDA-MB-231 human breast cancer cells". The Journal of Nutritional Biochemistry 19 (5): 313–9. doi:10.1016/j.jnutbio.2007.05.008. PMID 17683926.
10. Millenbaugh NJ, Wientjes MG, Au JL. A Pharmacodynamic analysis method to determine the relative importance of drug concentration and treatment time on effect. Cancer Chemother Pharmacol.(2000);45:265–272.
11. Mozafari MR. Nanocarrier Technologies, Frontiers of Nanotherapy, Massey University, New Zealand, Springer Publica tion, 2007,17-41.
12. Park, Yon Jung; Wen, Jing; Bang, Seungmin; Park, Seung Woo; Song, Si Young (2006). "[6]-Gingerol Induces Cell Cycle Arrest and Cell Death of Mutant p53-expressing Pancreatic Cancer Cells". Yonsei Medical Journal 47 (5): 688–97. doi:10.3349/ymj.2006.47.5.688. PMC 2687755. PMID 17066513.
13. Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. Nat Nanotechnol. (2007); 2:751–760.
14. Rhode, Jennifer; Fogoros, Sarah; Zick, Suzanna; Wahl, Heather; Griffith, Kent A; Huang, Jennifer; Liu, J Rebecca (2007). "Ginger inhibits cell growth and modulates angiogenic factors in ovarian cancer cells". BMC Complementary and Alternative Medicine 7: 44. doi :10.1186/1472-6882-7-44. PMC 2241638. PMID 18096028.
15. Sinha S.H., Pan L., Chanda P and Sen S.K. (2009).Nanoparticles fabrication using ambient biological resources. Journal of Applied Biosciences, 19: 1113 – 1130.
16. Wang X, Yang L, Chen ZG, Shin DM. Application of nanotechnology in cancer therapy and imaging. CA: a cancer j. clinicians. 2008; 58 (2): 97-110.

www.SID.ir