

تتشرف كلية الدراسات العليا و كلية الطب و العلوم الصحية بدعوتكم لحضور

مناقشة رسالة الماجستير

العنوان

حول آلية عمل دواء الأمبريستنان، و الذي يعمل كمضاد لمستقبلات الإندوثيلين من النوع أ، في سرطان الثدي

للطالب

ربي سليم لطفي عامر

المشرف

بروفيسور باسل الرمادي، قسم علم الأحياء الدقيقة و المناعة

كلية الطب و العلوم الصحية

المكان والزمان

12:00pm

الاثنين 3-5-2021

الملخص

يعرف تنشيط مستقبلات الإندوثيلين أ (ETAR) لدوره في تضيق الأوعية الدموية، ومن الجدير بالذكر ان دواء الأمبريستنان وهو مضاد انتقائي لمستقبلات الإندوثيلين من النوع أ ويعتمد من قبل هيئة الدواء و الأغذية الأمريكية (FDA)، يستخدم حالياً لعلاج ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي (PAH). ولكن من المثير للاهتمام زيادة نسبة الإندوثيلين 1 (ET-1) ومستقبلات الإندوثيلين 1 في العديد من الأورام البشرية، مثل سرطان الثدي. كما وصفت العديد من الدراسات الدور الأساسي لمستقبلات الإندوثيلين أ في تطور الورم و انتشاره. يمكن أن تؤدي شبكة التفاعلات الواسعة القائمة ما بين محور الإندوثيلين و مسارات نقل الإشارات الأخرى إلى تنشيط إشارات autocrine و paracrine و التي يمكنها من التحكم في العديد من عمليات تكوين الأورام، مثل نمو و تكاثر الخلايا و مقاومتها للعلاج الكيميائي، و الانتقال من الحالة الظهارية الساكنة إلى الحالة الوسيطة المتحركة (EMT) و التي تساعد على انتشار السرطان. تهدف هذه الدراسة لاكتشاف آلية عمل الأمبريستنان كمضاد لنمو الورم و انتشاره باستخدام النموذج الحيواني لسرطان الثدي السالب للمستقبلات الهرمونية الثلاث (4T1). أظهرت النتائج انخفاضاً ملحوظاً في نمو الورم وتحسن في بقاء الحيوانات على قيد الحياة بشكل عام في الفئران المعالجة بالأمبريستنان. وارتبط هذا أيضاً بانخفاض كبير في مدى انتشار الورم في الكبد والرئتين. من خلال استخدام خلايا السرطانية المعبرة عن اللوسيفراز

(4T1-Luc) تم متابعة نمو الورم عن طريق استخدام التصوير في الجسم الحي (IVIS)، أظهرت البيانات التي تم جمعها انخفاضاً بمقدار 5 و 18 ضعفاً في إشارة التلألؤ الحيوي المنبعثة من موضع الورم الرئيسي بالإضافة إلى الصادرة من الأعضاء البعيدة على التوالي في الفئران المعالجة. و باستخدام تحليل التدفق الخلوي (Flow cytometry) وجد انخفاضاً في تجمع الخلايا الحبيبية المتعادلة (CD11b) في الدم و الأعضاء الليمفاوية و في الرئتين و هي عملية تتحكم بها الكيموكينات التي تفرزها خلايا (4T1) السرطانية، بنسبة أكبر من 50% كنتيجة للعلاج بالأمبريستنان. علاوة، تم تأكيد ذلك من خلال إظهار انخفاض بمقدار 90% فاكثُر في عدد خلايا ورم (4T1-Luc) المنتشرة في الرئة. بالإضافة إلى ذلك، أظهر التصيغ النسيجي انخفاضاً في عدد بؤر الورم في أنسجة الكبد بنسبة 43% تقريباً في المجموعة المعالجة بالأمبريستنان. و في سلسلة مستقلة من التجارب، تم اختبار تأثير الأمبريستنان على نمو خلايا 4T1 في الغشاء المشيمي-السقاء (CAM). وقد أبرزت النتائج قدرة الأمبريستنان على تثبيط نمو الورم بنسبة 25% تقريباً، بعيداً عن أي استجابات مناعية ضد الورم. للكشف عن الآلية التي يعمل بها الأمبريستنان كمضاد لانتشار الورم، قمنا بدراسة مدى قدرة الورم على تكوين أوعية دموية عن طريق دراسة كيميائية مناعية لأنسجة الورم باستخدام الجسم المضاد أحادي النسيلة (CD31). أظهرت النتائج انخفاضاً في إجمالي الأوعية الدموية للورم بنسبة 50% تقريباً، بشكل أساسي بسبب انخفاض حجم الأوعية الدموية في الحيوانات المعالجة بالأمبريستنان. كشف تحليل التعبير الجيني لخلايا 4T1 المعالجة بالأمبريستنان انخفاضاً ملحوظاً (40-50%) في مستوى التعبير الجيني لـ CXCL1 و MMP9، وهي عوامل أساسية لتطور الورم و انتشاره. مجتمعة، توفر نتائج هذه الدراسة الأساس المنطقي لاستخدام الأمبريستنان كعلاج مساعد محتمل للأورام الخبيثة.

كلمات البحث الرئيسية: مستقبل الإندوثيلين من النوع أ، الإندوثيلين، ورم خبيث، أمبريستنان، تصوير الجسم الحي، الخلايا النخاعية، الرئتين، الخلايا الحبيبية المتعادلة، الغشاء المشيمي-السقاء، أوعية دموية ورمية، CXCL1 و MMP9

UAEU

جامعة الإمارات العربية المتحدة
United Arab Emirates University

