



Alexandria University
Medical Research Institute
Department of Pharmacology and Experimental Therapeutic

EVALUATION OF THE POTENTIAL ANTI-CARCINOGENIC EFFECTS OF RE-EXPRESSING ESTROGEN RECEPTOR BETA ON BREAST CANCER CELL LINE IN THE PRESENCE OR ABSENCE OF EITHER TAMOXIFEN OR RALOXIFEN

Thesis

Submitted to Medical Research Institute

University of Alexandria

In partial fulfillment of the requirements of the degree of

Master

In

Pharmacology and Experimental Therapeutic

By

Ahmed Ibrahim Ashmawy

B.Sc Pharmaceutical Sciences
Alexandria University, 2011

Medical Research Institute

University of Alexandria

2016

P.U.A. Library	
Library C	
Faculty of:	Ph.D.M
Serial No:	204
Classification:	615.1

الملخص العربي

سرطان الثدي هو ثاني أكثر أنواع السرطان شيوعاً في العالم، وهو إلى حد بعيد أكثر أنواع السرطان شيوعاً بين النساء. العلاج الهرموني هو الدعامة الأساسية في تدبير العلاج السريري للمرضى الذين يعانون من أورام الثدي المعبرة عن مستقبلات هرمون الأستروجين (ER). وتعتمد الفعالية المضادة للورم لهذه العلاجات على تنظيم نمو خلايا الثدي السرطانية تنظيمًا محكمًا عن طريق هرمون الأستروجين وعوامل النمو.

ومع ذلك، يصبح السرطان المعبر عن مستقبلات هرمون الأستروجين مقاومًا لمُضادات الإستروجين مع تقدمه، ويصبح هنالك عدم استجابة للمُعالجة الهرمونية لدى معظم من المرضى. نتيجة لذلك أصبح هناك حاجة ماسة إلى خيارات جديدة في مجال العلاج بمضادات الإستروجين في سبيل تعزيز بقاء المريض وتحسين نوعية الحياة الخاصة به.

لذلك كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم الأثر الناتج عن إعادة تعبير الجين الخاص بمستقبل هرمون الأستروجين نوع-بيتا عن طريق إضافة ديستيابين على اثنين من خطوط خلايا الثدي السرطانية المختلفة MCF7 (حساسة للتاموكسيفين) و LCC2 (مقاومة للتاموكسيفين) في وجود أو عدم وجود إما التاموكسيفين أو الراكسيفين والذات يعتبر كل منهما من أدوية مستقبلات هرمون الأستروجين الانتقائية المعبرة (سيرميه).

في الدراسة الحالية تم قياس معدلات التعبير لمعاملات التغيير المختلفة والتي تشمل: مستقبل هرمون الإستروجين نوع-بيتا ومستقبل هرمون الإستروجين نوع-الفا والبيتا كاتنين والسيكلين-D والكاسباز 3 ومستقبل عامل نمو البشرة البشري 2 وعامل نمو شبيه الإنسولين 1 وذلك من أجل تحديد التأثير المضاد للورم المحتمل لهذه الأدوية بهدف ابتكار إستراتيجيات جديدة للسيطرة على تطور وانتشار مرض سرطان الثدي وذلك من خلال إكتشاف أنظمه علاجية جديدة لا تزال تتضمن الأدوية الكلاسيكية القديمة.

تم تقسيم المجموعات التجريبية إلى ست مجموعات، المجموعة الأولى شملت خلايا MCF7 و LCC2 التي تركت بدون علاج وتخدم كضوابط سلبية. وتضمنت المجموعة الثانية الخلايا MCF7 و LCC2 التي تم معالجتها ب 20 ميكرومول تاموكسيفين في محلول DMSO بتركيز نهائي 1٪/حم/حم من وسط استنابت الجرثيم. وشملت المجموعة الثالثة الخلايا MCF7 و LCC2 التي تم معالجتها ب 50 ميكرومول رالوكسيفين في محلول DMSO بتركيز نهائي 1٪/حم/حم من وسط استنابت الجرثيم. وشملت المجموعة الرابعة الخلايا MCF7 و LCC2 التي تم معالجتها ب 10 ميكرومول ديستيابين في محلول DMSO بتركيز نهائي 1٪/حم/حم من وسط استنابت الجرثيم. وشملت المجموعة الخامسة الخلايا MCF7 و LCC2 التي تم معالجتها ب 20 ميكرومول تاموكسيفين و 10 ميكرومول ديستيابين في محلول DMSO بتركيز نهائي 1٪/حم/حم من وسط استنابت الجرثيم. وشملت المجموعة السادسة الخلايا MCF7 و LCC2 التي تم معالجتها ب 50 ميكرومول رالوكسيفين و 10 ميكرومول ديستيابين في محلول DMSO بتركيز نهائي 1٪/حم/حم من وسط استنابت الجرثيم.

وقد كشفت نتائج الدراسة الحالية أن إضافة ديستيابين الي أي من التاموكسيفين أو الراكسيفين في أي من خطوط خلايا الثدي السرطانية MCF7 أو LCC2 قد أسفرت إما عن تحسن أو تدهور في عدة مسارات مختلفة، بالمقارنة مع أي من مجموعة المراقبة أو المجموعات التي تم معالجتها بأى من التاموكسيفين أو الراكسيفين وحدهما.

فعلى سبيل المثال كان من الملاحظ ان المسارات المتعلقة بإعادة تعبير الجينات الخاصة بمستقبلات هرمون الإستروجين نوع-بيتا ونوع-الفا بالإضافة الي نشاط بروتين الكاسباز 3 قد تبدلت للاحسن بشكل كبير أو على أقل تقدير لم تتغير للأسوء. في حين أن بعض المسارات الأخرى كان من الواضح أنها قد تبدلت للأسوء بما في ذلك المسارات الخاصة بالبيتا كاتنين والسيكلين D وذلك في كل من خطوط خلايا الثدي السرطانية MCF7 و LCC2.

و كان من الواضح أيضا أن مسارات عامل نمو البشرة البشري ٢ و عامل نمو شبيه الإنسولين ١ كانت قد تحسنت في خط الخلية LCC2 عندما تم إضافة ديسيتابين إما على التاموكسيفين أو الراكسفيفين ، بينما في خط الخلية MCF7 فقد أدت إضافة ديسيتابين إلى أي من العقارين إلى تدهور أو حتى تلف كلا من المسارين.

ومع ذلك فقد وجد في دراسات سابقة أن معدل تعبير الجين الخاص بمستقبل هرمون الإستروجين نوع-بيتا في أورام الثدي السرطانية يختلف على نطاق واسع، والمحاولات الحالية لربط مستقبل هرمون الإستروجين نوع-بيتا مع مختلف المؤشرات الحيوية قد أدت إلى إستنتاجات متنوعة بل ومتناقضة في كثير من الأحيان.

ومن الجدير بالذكر أن النتائج النهائية لهذا الموضوع قد تحتاج إلى مزيد من التحقيقات في المستقبل والتي يمكن أن تتم إما عن طريق استخدام نظم علاجية مختلفة أو عن طريق مجرد تجربة تركيزات مختلفة من نفس الأدوية المستخدمة في الدراسة الحالية ، أيضا إذا امتد هذا العمل ليشمل بعض التجارب السريرية يمكن ان يكون ذا اثر ايجابي علي الكفاءة العلاجية في المستقبل .