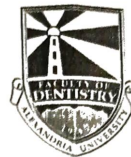




جامعة الإسكندرية  
ALEXANDRIA  
UNIVERSITY



Faculty of Dentistry

Faculty of Dentistry  
Department of Oral Pathology

**THE IMMUNOTHERAPEUTIC EFFECTS OF TOLL-  
LIKE RECEPTOR 7 AGONIST, IMIQUIMOD, IN  
ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA  
(AN IN VITRO STUDY)**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the  
Requirements for Doctor of Science Degree**

In  
**Oral Pathology**

Presented by

**Nermine Gaber Mohamed El Bahey**

B.D.S. Faculty of Dentistry, Alexandria University, 2007

M.SC. Faculty of Dentistry, Alexandria University, 2014

2018

P.U.A. Library	
Library C	
Faculty of :	Den
Serial No :	197
Classification :	617.522

## المخلص العربي

يمثل سرطان الخلايا الحرشفية أكثر من تسعين في المئة من حالات السرطان الفمى و على الرغم من التقدم المشهود فى تشخيص هذا المرض و طرق علاجه إلا أن معدل البقاء على قيد الحياة لمرضى هذا النوع من السرطانات غير مرضى و ظل ثابتاً دون تغيير لعقود من الزمن. لذلك تركز أبحاث السرطان فى الوقت الراهن على تحسين طرق العلاج باستخدام العلاج المناعي.

وقد خدمت عائلة مستقبلات التول ( تى أل آر أو TLR) هذا الغرض حيث إنهم يمثلون عشرة أعضاء متعارف عليها بالثدييات والتي تعد إحدى مستقبلات التمييز النمطى (PRRs) و تمثل المكونات الأساسية للاستجابات المناعية الفطرية و التكيفية. وقد أثبت أن مستقبلات ال TLRs تتواجد أساساً على الخلايا المناعية كما أثبت أيضاً من خلال دراسات مختلفة توажدها فى عدة أورام بما فى ذلك سرطان الرأس والعنق حيث تقوم الإشارات المرسله من مستقبلات ال TLRs إما بإخماد و تثبيط وظائف الخلايا المناعية المضادة للأورام أو قد تحسن من قمع الأورام عن طريق إحداث تنشيط مناعي. و للأسف فإن الدراسات التي تتناول ارتباط مستقبل TLR7 بتكوين سرطان الخلايا الحرشفية الفمى (OSCC) محدودة.

إيميكيمود (Imiquimod IMQ) هو المنبه الرئيسى لمستقبل ال TLR7، وهو يعد مغير ذو الوزن الجزيئى المنخفض للاستجابة المناعية والذي يعمل على تنشيط كلا من مستقبلات ال TLR7 إما البشرية أو الموجودة بالفئران كما أنه يتسبب فى الاستجابات المناعية المضادة للفيروسات و تم إثبات دوره فى حالات باثولوجية أخرى.

ويعد الإيميكيمود أول منبه لل TLR معتمد من إدارة الأغذية والعقاقير FDA لاستخدامه سريريًا فى العلاج الموضعي للاضطرابات الجلدية المختلفة مثل الثآليل التناسلية الخارجية وحالات سرطان الخلايا القاعدية. ومع ذلك ، لا تزال الأبحاث قائمة لدراسة آثاره المضادة للأورام.

و قد استهدف هذا العمل دراسة التأثير العلاجي للإيميكيمود علي إحدي خطوط الخلايا السرطانية الفمية (SCC-4) من حيث السمية الخلوية (cytotoxicity) وإفراز السيتوكين (cytokines) بالإضافة إلى تأثيره على موت الخلايا المبرمج (apoptosis) والتكاثر أو الانتشار الخلوى. علاوة على ذلك فقد هدف هذا البحث إلى مقارنة تأثيرات الإيميكيمود بالتأثيرات الناتجة من إحدى عقارات العلاج الكيميائي التقليدي السيسبلاتين (Cisplatin).

احتوت منهجية هذا البحث أولاً علي تقييم وجود مستقبل ال (تى أل آر 7) عن طريق قياس مقدار التعبير المناعى أو تقنية كيمياء الهستولوجية المناعية فى خمسين عينة مأخوذة من حالات سرطان الخلايا الحرشفية الفمى و عشر حالات من عينات الغشاء المخاطي الفمى الطبيعي باستخدام الأجسام المضادة لمستقبل ال TLR7. بالإضافة إلى ذلك ، تمت محاولة التحقق من تعبير مستقبل ال TLR7 فى خط الخلايا السرطانية SCC-4 باستخدام ثلاثة أساليب مختلفة. بعد ذلك تم تعرض خلايا SCC-4 للعلاج بجرعات مختلفة من الإيميكيمود والسيسبلاتين لمدة أربع وعشرين ساعة حيث تم تقييم