

اختلافات سمية الأدوية المضادة للسرطان على الخلايا السرطانية ثنائية وثلاثية

الأبعاد

إعداد

أمانى محمود الدريدي

المشرف

د. محمد الوحش

المشرف المشارك

أ. د. لمى حمادنة

جامعة الزيتونة الأردنية، 2023

الملخص

أصبح مرض السرطان والمقاومة المتعددة للأدوية مصدر قلق متزايد في البحث، حيث أنه وُجد أن زراعة الخلايا ثنائية الأبعاد بطبقة أحادية لا تعكس الواقع، وتتميز زراعة الخلايا بطريقة ثلاثية الأبعاد بأنها تشابه الأورام في خصائص نموها وانتشارها واستجابتها للعلاج عن طريق تعزيز التفاعل بين الخلايا وتقليد البيئة المكروية داخل الجسم الحي. تم تصميم هذه الدراسة لإنتاج نماذج ثلاثية

الأبعاد أولاً باستخدام تقنيات مختلفة لمقارنة التأثير السام للخلايا للأدوية المضادة للسرطان على النماذج ثنائية وثلاثية الأبعاد. اشتملت هذه الدراسة على أنواع الخلايا التالية: A549، H1299، MCF-7، MDA-MB-231، PC-3، و DU-145، تمت معالجتها تحت نفس الظروف بواسطة: كولشيسين، سيسبلاتين، باكليتاكسيل، ودوكسوروبيسين.

بالنسبة لزراعة الخلايا ثنائية الأبعاد، تمت زراعة هذه الخلايا في أطباق مكونة من 96 بئرًا لمدة 24 ساعة، ثم تم إضافة الأدوية بكميات مخففة تسلسليًا وحفظها لمدة 48 ساعة، وتم تحديد قيم التركيز المثبط (IC_{50}) باستخدام اختبار MTT. بعد ذلك، تم استخدام قيم IC_{50} لدراسة التعبير الجيني PIK3CA / AKT بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR). بينما تمت زراعة الخلايا ثلاثية الأبعاد بطريقتين: الأولى بتقنية الدوران البسيطة، والثانية باستخدام القوالب ثلاثية الأبعاد، كلا الطريقتين تهدفان إلى توليد الكتل شبه الكروية المراد معالجتها واختبارها لتحديد قيم IC_{50} والتغيرات في التعبير عن الجينات ذات الأهمية عند تكوين الخلايا في بنية ثلاثية الأبعاد. من خلال زراعة الخلايا ثلاثية الأبعاد، حققت الأدوية المضادة للسرطان نفس المستوى المثبط الذي تم الحصول عليه في زراعة الخلايا ثنائية الأبعاد ولكن بتركيزات أعلى. على سبيل المثال، كانت قيم تثبيط خلايا H1299 عند معالجتها بالكولشيسين في النموذج ثنائي الأبعاد وثلاثي الأبعاد (21.4 ميكرومولار و 34 ميكرومولار، على التوالي)، وعند معالجتها بباكليتاكسيل كان التركيز المثبط = 5 ميكرومولار في نموذج ثنائي الأبعاد و 14.7 ميكرومولار في النموذج ثلاثي الأبعاد. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت نتائج مستويات التغيير في التعبير عن الجين PIK3CA في خلايا H1299 تغييرًا كبيرًا جدًا في النموذج ثلاثي الأبعاد مقارنة بنتائج النموذج ثنائي الأبعاد عند معالجته باستخدام دوكسوروبيسين. بينما لم يتسبب باكليتاكسيل

في زيادة التعبير الجيني في النموذج ثنائي الأبعاد، بينما كان مفاجئاً أن ذلك حدث في النموذج ثلاثي الأبعاد، وهذا يمكن تفسيره بالحاجة إلى جرعات أعلى لحدوث التأثير المطلوب وتحفيز مسار إنتاج الجين، بالإضافة إلى ذلك، فإن إظهار النشاط في نموذج ثلاثي الأبعاد يوحي بمزيد من الاحتمال في أن يكون له نفس التأثير إذا تمت دراستها في الجسم الحي. إذاً يمكن أن نستنتج أنّ زراعة الخلايا ثلاثية الأبعاد أفضل من الطرق التقليدية في التعبير عما يحدث في الجسم الحي وأسباب المقاومة المتعددة للأدوية، وقد تكون هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتقييم التأثير والآثار الجانبية لاستخدام قيم أعلى للتراكيز المثبطة في الجسم الحي، واستهداف مسار إنتاج الجينات AKT / PIK3CA في النماذج ثلاثية الأبعاد.

الكلمات المفتاحية: الأدوية المضادة للسرطان، التركيز المثبط، مسار الجين AKT / PIK3CA، زراعة الخلايا ثلاثية الأبعاد، زراعة الخلايا ثنائية الأبعاد.