

## تأثير مركبات الأدوية المضادة للسرطان على خلايا سرطان الرئة ذات الخلايا

### الصغيرة باستخدام نماذج ثنائية و ثلاثية الأبعاد

إعداد

عالية سظام حمد أبوزيد

المشرف

د. محمد الوحش

المشرف المشارك

د. أسامة أبو سارة

جامعة الزيتونة الأردنية، 2024

### الملخص

تساهم الأبحاث حول مركبات الأدوية في تطوير أساليب جديدة لعلاج سرطان الرئة. حيث

إن زراعة الخلايا السرطانية في نماذج ثنائية وثلاثية الأبعاد لها تأثير على استجابة الخلايا السرطانية

للعلاجات الكيميائية وكذلك التعبير الجيني. وتعد الأجسام الشبه الكروية الورمية التي تزرع بطريقة

ثلاثية الأبعاد نماذج أكثر واقعية من النماذج التقليدية ثنائية الأبعاد بطبقة أحادية، لتحليل الاستجابات

الخلوية للعلاج الكيميائي. نظرا لأن الخلية الكروية تحاكي بشكل وثيق البيئة الحقيقية للورم في الجسم

الحي ، لأنها تسهل التفاعلات بين الخلايا نفسها وما بين الخلايا والسائل بين خلوي ، بالإضافة إلى توفير الغذاء وتدرج الأكسجين وبنية الخلية الطبيعية. أهدافنا في هذه الدراسة هي التحقيق في تأثير BOR على الأورام الصلبة مثل سرطان الرئة ، حيث تمت الموافقة عليه فقط للورم النخاعي من قبل إدارة الغذاء والدواء ، ولكن هناك دراسات حالية حول دوره في الأورام الصلبة. بالإضافة إلى مناقشة استخدام DOX و BOR في خطوط خلايا سرطان الرئة بالإضافة إلى التركيز على H69AR المقاوم للأدوية المتعددة. أيضا للتأكيد على أهمية استخدام الخلايا D3 على D2 من حيث الحساسية والمقاومة والتناوب الجيني والاستجابة للدواء. علاوة على ذلك ، فإن الجمع بين BOR و DOX لأول مرة باستخدام النماذج في المختبر قد يوضح ما إذا كانت الأدوية المركبة بإمكانها أن تقدم تأثيرات مضافة / تآزرية مقارنة بالعلاجات الفردية ، أو إذا كان بإمكانها زيادة المقاومة أو تحسين حساسية خطوط الخلايا A549 و / أو H69 و / أو H69AR.

في هذه الدراسة تم إجراء فحوصات على نماذج D2 و D3 لخطوط خلايا سرطان الرئة المختلفة. وهي خطوط خلايا سرطان الرئة ذات الخلايا الصغيرة SCLC وسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة NSCLC حيث أن خطوط خلايا SCLC المستخدمة هي: H69 الحساسة للدوكسوروبيسين و H69AR المقاومة للدوكسوروبيسين، جنبا إلى جنب مع خط خلايا NSCLC

A549 .

تم التحقيق في تأثيرات الأدوية المضادة للسرطان (BOR) و Bortezomib و Doxorubicin (DOX) كأدوية فردية وعلى شكل مركبات باستخدام نماذج زراعة الخلايا ثنائية وثلاثية الأبعاد على خطوط مختلفة لخلايا سرطان الرئة. نظرا لأن إدارة الغذاء والدواء الأمريكية قد وافقت فقط على BOR للأورام غير الصلبة ، يتم الآن إجراء الأبحاث لتحديد تأثيره على الأورام الصلبة مثل سرطان الرئة.

تم تحديد تأثير الأدوية على تكاثر خلايا سرطان الرئة من خلال إجراء اختبار 3- (4،5)-ثنائي ميثيل ثيازول-2-يل) -2،5-ثنائي فينيل تيترازوليوم بروميد MTT واختبار Resazurin في خلايا D2 و D.3 كما تم إجراء تفاعل البلمرة المتسلسل PCR لاستكشاف وتحديد التغير في التعبير الجيني على الجينات: *PIK3CA* و *AKT* و *PTEN* و *BCL-2* و *NFκB1*.

حيث أظهرت مركبات الأدوية تأثيرات تآزرية كبيرة في خطوط خلايا H69 و A549 الحساسة في كل من النموذجين D2 و D3 ، بينما في خط الخلايا H69AR المقاوم شوهدت التأثيرات التآزرية في نموذج D3 فقط ، بناء على حسابات مؤشر الجمع . علاوة على ذلك ، قدم العلاج المركب فعالية أكبر بكثير مقارنة بالعلاج باستخدام BOR أو DOX وحده. بالإضافة إلى ذلك ، وجد أن التعبير الجيني للجينات كان منظما بشكل ملحوظ ، في حين أن التعبير الجيني لجين *NFκB1* المضاد لموت الخلايا المبرمج قد انخفض بشكل كبير في كل من نماذج سرطان الرئة

D2 و D3 المعالجة ب BOR. أشار تفاعل البلمرة المتسلسل إلى تعبير BCL2 و NFκB1 كآلية محتملة لهذا التأثير المركب المحسن. يمكننا أن نستنتج أن نماذج الخلايا D3 ستكون واعدة أكثر من طرق زراعة الخلايا D2 لتمثيل التغيرات الخلوية والجزيئية في الجسم الحي. قد تكون هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتقييم الفعالية في الجسم الحي. كما نتج أنه بالمقارنة مع استخدام BOR و DOX وحدهما ، فإن العلاج المركب يزيد من فعالية كلا العقارين بتركيزات أقل. تم استخدام هذا المزيج لأول مرة لهذا النوع من السرطان وأظهر نتائج واعدة للغاية.

**الكلمات المفتاحية:** البورتيزوميب ، التعبير الجيني ، جين BAX ، جين BCL2 ، جين

NFκB1 ، الخلايا ثلاثية الأبعاد ، الدوكسوروبيسين ، سرطان الرئة، المركبات الثنائية.