

تعديل النشاط المضاد للسرطان لعقار الدوكسوروبيسين في خلايا الثدي البشرية السرطانية بواسطة مادة الريزفراترول

هديل بنت محمد الحسن بيومي

تحت إشراف
د. عبد المنعم محمود عثمان
د. زهير عبدالله دمنهوري

المستخلص

سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطان شيوعاً في العالم العربي ويأتي في المرتبة الأولى لدى الإناث السعوديات. عقار الدوكسوروبيسين، وهو مضاد حيوي من مجموعة الأنتراسيكلين يعتبر من بين العقاقير المضادة للسرطان الأكثر فعالية المستخدمة لعلاج سرطان الثدي. لكن لسوء الحظ، السمية القلبية المزمنة هي أحد العوامل الرئيسية التي تحد من استخدام الدوكسوروبيسين كعلاج كيميائي. لذلك كانت دراستنا مصممة لتقييم دور المركب الطبيعي الريزفراترول في قدرته على تحسين استجابة خلايا سرطان الثدي البشرية لعمل الدوكسوروبيسين في محاولة لتقليل الجرعة العلاجية للدوكسوروبيسين وبالتالي آثاره الجانبية. علاج خلايا سرطان الثدي البشرية بـ 15 ميكروجرام/مل من الريزفراترول التي تم إعطائها إما في نفس التوقيت أو 24 ساعة قبل الدوكسوروبيسين زاد من تأثير الدوكسوروبيسين السام للخلايا مع (IC50) كانت 0.056 و 0.035 ميكروجرام/مل على التوالي بالمقارنة مع الدوكسوروبيسين لوحده (IC50) (0.417 ميكروجرام/مل). علاوة على ذلك، تحليل تدفق الخلايا المتري لخلايا الثدي البشرية (MCF-7) التي عولجت في نفس التوقيت بواسطة الدوكسوروبيسين (0.5 ميكروجرام/مل) والريزفراترول أظهرت وقف واضح للخلايا في الـ (Go) (83.26%) بالمقارنة مع 1.99% للدوكسوروبيسين لوحده. بالإضافة إلى ذلك إمتصاص الدوكسوروبيسين في خلايا الثدي البشرية (MCF-7) زاد بنسبة 50%. من ناحية أخرى عندما يعطى الريزفراترول بـ 24 ساعة قبل الدوكسوروبيسين فإنه وبالرغم من أنه توجد زيادة في تأثير الدوكسوروبيسين السام للخلايا ضد نمو الخلايا (IC50 = 0.035 ميكروجرام/مل)، لكن كان هناك نقصان أقل في نسبة وقف الخلايا في (Go)، نقصان أقل في منع حث الدوكسوروبيسين لموت الخلايا المبرمج و نقصان في إمتصاص الخلايا للدوكسوروبيسين داخل الخلايا. نستخلص من هذه الدراسة أن الريزفراترول كان ساماً للخلايا في حد ذاته وقد زاد نشاط سمية الدوكسوروبيسين للخلايا ضد نمو خلايا الثدي البشرية عند إعطائه إما في نفس التوقيت أو 24 ساعة قبل الدوكسوروبيسين.

Modulation of Doxorubicin Cytotoxicity by Resveratrol in Human Breast Cancer Cell Line

**By
Hadeel Mohammed Elhassan Bayoumi**

**Supervised By
Dr. Abdel-Moneim M. Osman
Dr. Zoheir A. Damanhour**

Abstract

Breast cancer is the most common cancer in the Arab world and it ranked first among Saudi females. Doxorubicin, an anthracycline antibiotic is one of the most effective anticancer agents used to treat breast cancer. Unfortunately, chronic cardiotoxicity is a major limiting factor of the chemotherapeutic use of doxorubicin. Therefore, our study was designed to assess the role of a natural product resveratrol on sensitization of human breast cancer cells to the action of doxorubicin in an attempt to minimize doxorubicin effective chemotherapeutic dose and thereby its side effects. Treatment of MCF-7 cells with 15 µg/ml resveratrol either simultaneously or 24 hours before doxorubicin increased the cytotoxicity of doxorubicin, with IC₅₀ were 0.056 and 0.035 µg/ml, respectively compare to doxorubicin alone IC₅₀ (0.417 µg/ml). Moreover, flow cytometric analysis of The MCF-7 cells treated simultaneously by doxorubicin (0.5 µg/ml) and resveratrol showed significant arrest of the cells in G₀ (83.26%) compare to 1.99% of doxorubicin alone. In addition, Cellular uptake of doxorubicin in the MCF-7 cells has been increased by almost 50%. On the other hand, when resveratrol is given 24 hours before doxorubicin although there was more increase in the cytotoxic effect of doxorubicin against the growth of the cells (IC₅₀ = 0.035 µg/ ml) but there were less decrease in percentage arrest of G₀ cells, less inhibition of doxorubicin-induced apoptosis and decreased doxorubicin cellular uptake into the cells. In conclusion, resveratrol was cytotoxic by itself and it increased the cytotoxic activity of doxorubicin against the growth of human breast cancer cells when given either simultaneously or 24 hours before doxorubicin.