زيادة فعالية عقار الدوكسوروبيسين على خلايا سرطان الثدي البشرية بواسطة مستخلص الثوم المعمر

نورة فراج عثمان الشهري

بحث مقدم لاتمام متطلبات نيل درجة الماجستير في العلوم الطبية

(علم الأدوية)

تحت إشراف

د. هدى الكريثي

د.فاطمة عمر عبدالله كامل

المستخلص

يعتبر سرطان الثدي من أكثر أنواع السرطان شيوعا وتستخدم العلاجات المختلفة لمنع تقدمه. ومع ذلك ، فانه لا يزال يمثل سببا شائعا جدا للوفاة في النساء. ويعتبر عقار دوكسوروبيسين فعال في علاج سرطان الثدي, ولكن السمية الشديده لعقار الدوكسوروبيسين و تطور المقاومة الكيميائية له تحد من استخدامه. لهذا السبب، في محاولة رفع فعالية العقار وخفض تركيزه وسميته على حد سواء, تم توجيه هذا البحث الى الجمع بينه وبين المواد الطبيعية. وقد أفيد ان بعض المركبات الغذائيه مثل: مستخلص الثوم المعمر ، نوع من اشكال الثوم مع عدم وجود رائحة وطعم مزعج ،قادر على تعزيز النشاط المضاد للسرطان لعقار الدوكسوروبيسين في الخلايا السرطانية حيث تم الكشف عن التأثير المضاد للدوكسوروبيسين وافتراض الآليه الجزيئية للتفاعل بين الدوكسوروبيسين ومستخلص الثوم المعمر، و ذلك من خلال هذه الدراسة التي تم تعيين تركيز الدوكسوروبيسين داخل الخلايا بعد إضافة مادة مستخلص الثوم المعمر و نسبة موت الخلايا المبرمجة وتثبيط البروتين الجيني (P-gp).

لم تظهر أي نتيجه محفزه بعد إضافة ١٠ مليجرام/مل من مستخلص الثوم المعمر الى الدوكسوروبيسين في نفس الوقت لخلايا سرطان الثدي، على العكس عند إضافة تركيز أعلى من مستخلص الثوم المعمر الى خلايا سرطان الثدي المعالجه بالدوكسوربيسين في نفس الوقت، أدى الى زيادة تأثير الدوكسوروبيسن السام للخلايا بمعدل 0.962 و ٠,٩٩٩ ميكرومولار على التوالي، كما أدى الى تحسين تأثير الدوكسوروبيسين لخلايا سرطان الثدي ، والى زيادة موت الخلايا المبرمج و ولاثبات ذلك عن طريق Annexin V-FITC &PI فهناك تراكم واضح للخلايا الميته في late apoptosis ، و أيضا زيادة امتصاص الخلايا للدوكسوروبيسين بعد إضافة مستخلص الثوم المعمر وبتثبيط البروتين الجيني (P-gb) وبالتالي زيادة التأثير المضاد للدوكسوروبيسين على الخلايا السرطانية.نستنتج من هذه الدراسة أن اضافة مستخلص الثوم المعمر لعقار الدوكسوروبيسين قد أدى الى تحسين التأثير السام للدوكسوروبيسين على خلايا الثدي.

Potentiation of Doxorubicin Cytotoxicity by Aged Garlic Extract in Human Breast Cancer

By

Noura Farraj AlShehri

A thesis submitted for the requirement of the degree of Master of Science (Pharmacology)

Supervised by

Dr. Huda AlKreathy

Dr. Fatima Omar Abdulla Kamel

FACULTY OF MEDICINE

KING ABDULAZIZ UNIVERSITY

JEDDAH, SAUDI ARABIA

7-Ramadan 1440 H -12 May 2019 G

Abstract

Breast cancer is one of the most commonly diagnosed type of cancer and different treatments are used to block its advance. However, it still represents a very common cause of death in women. Doxorubicin (DOX) is reported as an effective agent in breast cancer treatment, however it induces many side-effects and development of chemo-resistance which limits its use. For this reason, many laboratories are involved in understanding how it is possible to maximize its cytotoxic effect on cancer cells with decline in its concentrations, considering that one of the possible solutions is to use drug synergy, combining it with natural substances. It has been reported that some dietary components such as: aged garlic extract (AGE), one of the garlic preparations with no strong odor and strict irritating taste, exhibits anticancer effects. Therefore, the aim of current study was to investigate the potential chemosensitizing effect of AGE on DOX in breast cancer cells (MCF-7), with respect to cytotoxicity, cell cycle distribution, apoptosis induction, cellular DOX uptake and p-glycoprotein activity. Adding AGE to MCF-7/DOX cells showed no significant effect at AGE (10 mg/ml). However, co-treatment with AGE (50and 93 mg/ml) showed the antiproliferative effect and enhanced the cytotoxic effect of DOX against the growth of MCF-7 cells with IC_{50} 0.962 and 0.999 µM, compared with 1.85 µM DOX alone, respectively. Moreover, AGE significantly increased percentage of apoptotic cells population that confirmed by Annexin V-FITC &PI technique which found significant increase in late apoptosis. AGE significantly increased DOX cellular uptake and P-gp inhibitions in presence of AGE compared to DOX alone. In conclusion, AGE treatment increased the cytotoxic activity of DOX against the growth of MCF-7 cells. This could be explained by cell cycle distribution, induction of apoptosis, increased DOX cellular uptake as well as P-gp inhibit