

زيادة فاعلية عقار الدوكسوروبيسين بواسطة الفيراباميل المغلق لقنوات الكالسيوم
في خلايا سرطان الثدي البشرية

مشاعل بنت مسند سند المطيري

بحث مقدم لنيل درجة الماجستير في العلوم
(علم الأدوية)

تحت إشراف

أ.د. عبد المنعم محمود عثمان

د. سمير عيضة الحارثي

المستخلص

يُعد سرطان الثدي من الأسباب الرئيسية في الوفيات بين النساء في العالم العربي بل يصنف أول العوامل في المملكة العربية السعودية. يعتبر العلاج المعتمد على الدكسوروبيسين (د ك) من أنظمة البروتوكولات المهمة في علاج من الأورام الصلبة والأورام اللمفاوية هودجكين وغير هودجكين، الأورام العضلية الخبيثة، وسرطان الثدي، وسرطان الرئة. وعلى الرغم من فاعلية فأن له آثار سامة تحد من استخدامه ومنها سمية القلب المزمنة وحدوث مقاومة الخلايا السرطانية للعلاج. لذلك فأن هذا البحث يهدف الى زيادة فاعلية الدكسو بأستخدام دواء الفراباميل (ف) الذي يعمل على اغلاق قناة الكالسيوم. ثم في هذا البحث دراسة سمية (د ك) على الخلايا الثدي السرطانية (البشرية) MCF-7 وفحص امتصاص الخلوي ونشاط (البيجليكلوبروتين- P-gp) في وجود وبدون تركيز معين من (ف) [٢٤،٥ميكروجرام/مل]. أن إضافة (ف) يحسن من التأثير السامة (د ك) ضد الخلايا السرطانية، مع نقص واضح في معامل السمية (IC_{50}) الى ١٣ميكروجرام/مل مقابل ٣٦ ميكروجرام/مل (د ك) منفردا، وبالإضافة الى ذلك أدى استخدام (ف) الى الزيادة الواضحة في نسبة الموت المبكر للخلايا السرطانية في مرحلة الانقسام G_0/G_1 . أدى استخدام (ف) الى زيادة ملحوظة في امتصاص (د ك) وذلك بسبب تثبيط عمل (P-gp). إن استخدام (ف) مع (د ك) يؤدي الى زيادة امتصاصه بواسطة الخلايا السرطانية وزيادة فاعلية ويفسر ذلك على ضوء فاعلية (ف) في تثبيط (P-gp).

Potentialiation of Doxorubicin Cytotoxicity by Calcium Channel Blocker Verapamil in Human Breast Cancer Cells

By

Mashaal Musnad Sanad Al-Mutairi

**A thesis submitted for the requirements of the degree of Master in Medical Sciences
[Pharmacology]**

Supervised By

Prof. Abdel-Moneim M. Osman

Dr. Sameer E. Al-Harhi

Abstract

Breast cancer is a main cause of morbidity and mortality in females in the Arab universe and classified first among Saudi Arabia. Doxorubicin (DOX) is one of the treatment protocol modalities used in treatment of solid tumors such as Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma, sarcomas, breast cancers, and lung cancers. Its medical effectiveness has been, however disadvantaged by harmful effects, including chronic cardiotoxicity and development of DOX resistance. Therefore, this work is directed to potentiate the cytotoxic activity of DOX and to ameliorate the tumor cell resistance by using the calcium channel blocker verapamil (VER). To verify this, have examined DOX cytotoxicity, apoptosis, and cell cycle phase distributing effects of DOX against MCF-7 cell line in presence and absence of the calcium channel blocker verapamil. DOX cellular uptake and P-gp activity has also been examined. Addition of VER showed enhanced cytotoxic effect of DOX against the growth of human breast cancer cell line (MCF-7) cells with IC_{50} 13 μ g/ml, compared to 36 μ g/ml when DOX was used alone. Moreover, the combination therapy significantly increased the percentage of early apoptosis and cells arrested in G_0/G_1 phase when compared to DOX alone. In addition, VER significantly increased DOX cellular uptake through inhibition of P-gp activity. In conclusion, VER treatment improved the cytotoxic activity of DOX against the growth of MCF-7 cells and increased its cellular uptake through inhibition of P-gp activity.