

الأليه الجزئية لنشاط الداى ميثيل سلفوكسيد المحفز على التأثير السام للسيسبلاتين على نمو خلايا سرطان الرئة

المستخلص

ريم مصطفى زكريا محمد

تحت اشراف

د. سمير عيضة الحارثي

أد. عبدالمنعم محمود عثمان

يعد دواء السيسبلاتين أحد الادوية المضادة للسرطان ذات الفعالية العالية ضد أنواع مختلفة من الاورام .هناك عقبات تحد من استخدامه مثل التسمم الكلوي و التسمم الأذني . صُممت الدراسة الحالية لتقييم دور المادة المحتوية على عنصر الكبريت وهي داى ميثيل سلفوكسيد ضد خلايا سرطان الرئة . وكان الهدف من هذا العمل هو تعزيز السمية الخلوية للسيسبلاتين بواسطة داى ميثيل سلفوكسيد وتقليل كل من الجرعة الفعالة للسيسبلاتين و دراسه الاثار الجانبية الناتجة عن استخدامه. ولتقييم هذه التأثيرات قمنا باختبار السمية الخلوية , نشاط الجليكوبروتين, الامتصاص الخلوي للسيسبلاتين , موت الخلايا المبرمج و دورة حياة الخلايا. وقد اتضح بان العلاج المقترن بكل من الداى ميثيل سلفوكسيد بتركيز ١٠ ٪ و السيسبلاتين بتركيز ٥ أو ٢٠ ميكروجرام /مل ثبت من نشاط الجليكوبروتين بمعدل ١,٦ و ١,٣ ضعفاً على التوالي, مقارنة بالخلايا التي عولجت باستخدام السيسبلاتين منفردا. كما ان العلاج المقترن بكل من الداى ميثيل سلفوكسيد بتركيز ١٠ ٪ و السيسبلاتين بتركيز ٥ أو ٢٠ مايكروجرام /مل لخلايا سرطان الرئة اظهر زيادة ملحوظه فى موت الخلايا المبرمج بنسبة ٨١٪ و ٨٤٪ على التوالي , مقارنة بمعدل ٧٤٪ و ٧٧٪ للخلايا التي عولجت باستخدام السيسبلاتين منفردا. وعلاوه على ذلك اظهر العلاج المقترن بكل من الداى ميثيل سلفوكسيد بتركيز ١٠ ٪ و السيسبلاتين بتركيز ٥ أو ٢٠ مايكروجرام /مل زيادة ملحوظه في دورة حياة الخلايا بمعدل ٦١,٩٪ و ٧٠,٣٪ على التوالي, مقارنة بمعدل ٥٤,٧٪ و ٦٤,٥ ٪ للخلايا التي عولجت باستخدام السيسبلاتين منفردا . والخلاصة هي ان داى ميثيل سلفوكسيد يعزز من السمية الخلوية للسيسبلاتين في علاج خلايا سرطان الرئة , كما أمكن توضيح الآلية الجزئية لهذا التعزيز.

Molecular Mechanism of Dimethyl Sulfoxide (DMSO) Potentiating Effect on Cytotoxicity of Cisplatin Against the Growth of Lung Cancer Cells.

Abstract

By: Reem Mustafa Z. Mohammed

Supervised By: Dr. Sameer E. Al-Harthy and Prof. Abdel-Moneim M. Osman

Cisplatin is a potent anticancer agent with high therapeutic efficacy against many kinds of tumours. Its use is limited by its nephrotoxicity and ototoxicity. The present study was designed to assess the role of sulfur containing agent dimethyl sulfoxide (DMSO) on sensitization of Lung carcinoma (A549) to the action of Cisplatin. The aim of this study was directed to explore whether the DMSO could enhance the cytotoxic effect of Cisplatin against the growth of LC cell line (A549) and to investigate the possible mechanisms of interaction between DMSO and Cisplatin regarding Cisplatin cytotoxicity, apoptosis induction, P-glycoprotein activity, Cisplatin cellular uptake and cell cycle phase disturbance in the presence or absence of DMSO. DMSO increased the cytotoxic activity of cisplatin against the proliferation of lung cancer cells with IC_{50} 16.07 as compared to 23.4 when treated with cisplatin alone. Combination treatment of Cisplatin either 5 or 20 $\mu\text{g/ml}$ and DMSO (10%) inhibited p-glycoprotein as measured by increase in Rho-123 uptake by 1.6 and 1.3 fold, respectively compared to cells treated with Cisplatin alone. In addition, treatment of A549 cells with DMSO (10%) and Cisplatin 5 or 20 $\mu\text{g/ml}$ showed a significant increase in apoptosis to 81% and 84 % respectively, compared to 74% and 77% when cells treated with Cisplatin alone. Moreover, combination treatment of Cisplatin 5 or 20 $\mu\text{g/ml}$ and DMSO (10%) showed a significant increase in percentage of cells in G_0/G_1 phase estimate to 61.9% and 70.3% respectively, compared to 47.5 % and 64.5% when cells treated with Cisplatin alone. In conclusion, DMSO treatment enhanced the cytotoxic activity of cisplatin against the growth of A549 by inhibition of p-glycoprotein activity and disturbance of cell cycle .