Alexandria University
Medical Research Institute
Department of Immunology and Allergy

The Anti-tumor Activity of Anti-Fas Treated Lymphocytes and Their Effect on Cancer Stem Cells/ Non- Stem Cancer Cells Dynamic Equilibrium in Fas Enriched Breast Cancer Tumor Microenvironment

Thesis submitted to Medical Research Institute
Alexandria University
In partial fulfillment for the degree of

of

Philosophy

in

Immunology

By

Yasmine Mohamed Shahine

Master of Science in Immunology & Allergy
Medical research institute 2013
Bachelor of Pharmaceutical Sciences
Alexandria University 2009

P.U.A. Library
Library C
Faculty of : Ph. D. M
Serial No : 21
Classification : 616

Medical Research Institute
Alexandria University
2017

الملخص العربي

سرطان الثدي هو السرطان الأكثر شيوعا في النساء، و يمثل في مصر ١٥,٤١ % من مجموع حالات السرطان. وقد ثبت اكتساب الخلايا السرطانية العديد من الخواص التي تعزز نموها و انتشارها مثل مقاومة الموت المبرمج للخلايا، تجنب و مهاجمة جهاز المناعة و القدرة على الإنتشار و النمو الثانوي للورم.

النمو الطبيعي للثدي يتم عن طريق التوازن بين نمو الخلايا و الموت المبرمج للخلايا، و قد ثبت علميا أن نمو الورم ليس مجرد نتيجة للنمو الغير منتظم للخلايا و لكنه أيضا نتيجة خلل في الموت المبرمج للخلايا. موت الخلايا المبرمج يحدث أيضا كآلية دفاع كما هو الحال في ردود الفعل المناعية أو عندما تكون الخلايا تالفة بسبب المرض أو المواد الضارة .

و يلاحظ أيضا أن الخلايا السرطانية تميل إلى تثبيط جهاز المناعة بالوسط الطبيعي للسرطان و ذلك باستخدام آليات مختلفة مثل الهجوم المضاد و إحداث الموت المبرمج للخلايا الليمفاوية .كما أن وجود الخلايا الجذعية السرطانية بالوسط الطبيعي للسرطان لها دور هام جدا في شراسة المرض و انتشاره و مقاومته للعلاج الكيمائي و المناعي.

يعتبر إحداث الموت المبرمج في الخلايا السرطانية عن طريق جزئ الفاس من أهم استراتيجيات الجهاز المناعي لمقاومة السرطان و لكن من ناحية اخري لوحظ حديثا أن هذا الجزئ له دور هام في تطور الورم، و الهجوم المضاد على جهاز المناعة و زيادة عدد الخلايا الجذعية السرطانية.

لذلك تهدف هذه الدراسة إلى دراسة النشاط المضاد للسرطان للخلايا الليمفاوية المعالجة معمليا بالأجسام المضادة للجزئ فاس و تأثيرها على التوازن الديناميكي للخلايا الجذعية السرطانية و الغير جذعية في الوسط الطبيعي لورم سرطان الثدي المدعم بجزيئات فاس.

و قد أجريت هذه الدراسة على ثلاثين مريضة تم اخضاعهن لعملية استئصال جذري للثدي بعد تشخيصهم بمرض سرطان الثدي . تم الحصول على عينة من نسيج الورم و زراعتها في وجود أو عدم وجود جزئ الفاس و كل من الجزئ فاس و الخلايا الليمفاوية المعالجة بالأجسام المضادة للجزئ فاس ثم تقييم عملية الموت المبرمج في الأنسجة المزروعة بطريقة المناعة الهيستوكيمائية و تقييم تلك الإستراتيجيات علي التوازن الديناميكي للخلايا الجذعية السرطانية و الغير جذعية عن طريق التحليل الفلوروسينتي لمستوى المستقبل الخلوي ٤٤ و المستقبل الخلوي ٢٤على سطح الخلايا السرطانية بالوسط الطبيعي لسرطان الثدي.

كشفت نتائج الدراسة أن مستوى موت الخلايا المبرمج في مزرعة خلايا الانسجة السرطانية في وجود الجزئ فاس و الخلايا الليمفاوية المعالجة معملياً بالأجسام المضادة للجزئ فاس أعلى إحصائياً من تلك التي تم زراعتها في وجود الجزئ فاس فقط و تلك الغير معالجة ($p<0.001$) . كما أظهرت النتائج عدم وجود زيادة ذات دلالة إحصائية في مستوى الموت المبرمج للخلايا في أنسجة الثدي الغير سرطانية المعالجة بالجزئ فاس و الخلايا الليمفاوية المعالجة معملياً بالأجسام المضادة للجزئ فاس فقط عن تلك غير المعالجة($p=0.116$).

كما أسفرت النتائج عن ارتفاع مستوى الموت المبرمج للخلايا فى أنسجة الورم المعالجة معملياً بالجزئ فاس و الخلايا الليمفاوية المعالجة معمليا بالأجسام المضادة للجزئ فاس و المعالجة بالجزئ فاس فقط عن تلك الموجودة في أنسجة الثدي الغير سرطانية المقابلة لها ($p<0.001$).

و كشفت النتائج أيضاً عن وجود انخفاض ذو دلالة إحصائية في مستوى المستقبل الخلوي ٤٤ في مزرعة خلايا الأنسجة السرطانية في وجود جزئ الفاس و الخلايا الليمفاوية المعالجة معمليا بالأجسام المضادة للجزئ فاس عن تلك التي تم زراعتها في وجود جزئ الفاس فقط و تلك الغير معالجة ($p<0.0001$)

كما أظهرت النتائج عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية في مستوى المستقبل الخلوي ٢٤ في مزرعة خلايا الأنسجة السرطانية في وجود جزئ الفاس و الخلايا الليمفاوية المعالجة معمليا بالأجسام المضادة للجزئ فاس عن تلك التي تم زراعتها في وجود جزئ الفاس فقط و تلك الغير معالجة ($p=0.282$) .

و كذلك أسفرت النتائج عن وجود علاقة عكسية و لكن ليست ذات دلالة إحصائية بين مستوى المستقبل الخلوي ٤٤ و المستقبل الخلوي ٢٤ في مزرعة الخلايا السرطانية الغير معالجة و تلك التي تم زراعتها في وجود جزئ الفاس فقط ، و وجود علاقة طردية ليست ذات دلالة إحصائية بينهما في مزرعة خلايا الأنسجة السرطانية في وجود جزئ الفاس و الخلايا الليمفاوية المعالجة معمليا بالأجسام المضادة للجزئ فاس.

بالإضافة إلى ذلك، فقد كشفت نتائج الدراسة أن هناك علاقة عكسية و لكن ليست ذات دلالة إحصائية بين مستوى المستقبل الخلوي ٤٤ و الموت المبرمج للخلايا في مزرعة خلايا الأنسجة السرطانية المزروعة بمفردها و تلك المزروعة في وجود الجزئ فاس فقط و التي تم زراعتها في وجود الجزئ فاس و الخلايا الليمفاوية المعالجة معمليا بالأجسام المضادة للجزئ فاس، كما لوحظ وجود علاقة طردية ليست ذو دلالة احصائية بين مستوى المستقبل الخلوي ٢٤ و الموت المبرمج للخلايا في مزرعة خلايا الأنسجة السرطانية المزروعة بمفردها و تلك المزروعة في وجود الجزئ فاس فقط و التي تم زراعتها في وجود الجزئ فاس و الخلايا الليمفاوية المعالجة معمليا بالأجسام المضادة للجزئ فاس .

و أخيرا ، لوحظ وجود علاقة عكسية ذات دلالة إحصائية بين الموت المبرمج للخلايا في مزرعة خلايا الأنسجة السرطانية المزروعة بمفردها و قدرة الخلايا السرطانية على غزو الأوعية الدموية ($r= -0.544$, $p=0.05$)،و كذلك علاقة عكسية ذات دلالة إحصائية بين مستوى المستقبل الخلوي ٤٤ في مزرعة الخلايا السرطانية المزروعة في وجود الجزئ فاس و الخلايا الليمفاوية المعالجة معمليا بالأجسام المضادة للجزئ فاس و قدرة الخلايا السرطانية على غزو الأوعية الدموية($p=0.035$).

و من هذه النتائج نستنتج أن استهداف الخلايا الجذعية السرطانية في الوسط الطبيعي للورم باستخدام كل من جزيئات المستقبل الخلوي فاس والخلايا الليمفاوية المعالجة معمليا بالأجسام المضادة لهذا المستقبل قد يمثل خطوة أولى نحو استنباط علاج فعال لسرطان الثدي .