Evaluation of the Anti-Carcinogenic Action of Drugs with Possible Novel Targets for Treatment of Experimentally Induced Prostate Cancer in Male Rats

A Thesis
Submitted to the Medical Research Institute
University of Alexandria
In partial fulfillment of the requirements for the Degree Of

Master of Science

In
Pharmacology and Experimental Therapeutics

By
Noha Ibrahim Saad

Bachelor of Pharmaceutical Sciences
University of Alexandria
2008

Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics
Medical Research Institute
University of Alexandria
2013

الملخص العربي

تقييم التأثير المضاد للسرطان لبعض الأدوية التي تستهدف أساليب جديدة مقترحة لعلاج سرطان البروستاتا التجريبي المستحدث في ذكور الجرذان

يعتبر سرطان البروستاتا واحداً من أكثر الأمراض السرطانية شيوعاً بين الرجال. كما يعد العلاج الهرموني الذى تطور تطورا" مذهلا فى العقود الثلاثة الاخيرة احد أهم الطرق المتبعة لعلاج هذا المرض، يذكر منه العقاقير التي تقلل من افراز الاندروجين و مثبطات إنزيم٥ ألفا المختزل و مضادات الاندروجين – مثل عقار الفلوتاميد الذى يعد أحد العلاجات التقليدية لحالات سرطان البروستاتا. و قد أثبتت هذة العلاجات الهرمونية فاعلية مؤكدة فى منع ظهور أورام البروستاتا و أيضًا كعلاج تكميلى للمراحل المتقدمة من السرطان. إلا انة وجد ان بعض الحالات تظهر عدم استجابة للعلاج الهرمونى منذ بدء العلاج او مقاومه بعد فترة من الاستخدام، الامر الذى جذب كثير من الباحثين في الآونة الاخيرة للكشف عن آلية حدوث تلك المقاومه. و كان للتقدم الملحوظ فى ابحاث بيولوجيا الخلايا السرطانية و جزيئاتها الفضل فى التوصل الى عدة آليات مفترضة قد تمثل اهداف علاجية فى المستقبل لمرضى سرطان البروستاتا.

و اعتمادا" على النتائج المتاحة لبعض الدراسات المعملية والوبائية ، وجد أنة من بين الاليات المفترضة و التى قد تؤثر فى التحول الخلوى لخلايا اورام البروستاتا و كذلك حدوث مقاومه للعلاجات الهرمونية يظهر التأثير المحتمل لأحادى معامل النمو الشبيه بالانسولين و كذلك المستقبلات المستحثة لمشعبات البيروكسيسوم هذا بالاضافة للدور المتنامى لهرمون الاستروجين و الفيتامين– د الامر الذى يتطلب مزيد من الدراسات المعملية و السريرية.

و لذلك أجرى هذا البحث لتقييم تأثير عقار الفلوتاميد مقارنة ببعض العقاقير الأخرى المقترحة كبدائل علاجية لسرطان البروستاتا. ولإجراء هذه الدراسة تم استحداث سرطان البروستاتا في ذكور الجرذان عند عمر ٧٠ يوما بواسطة إعطاء كل منها جرعة واحدة من مادة نيتروزو – ميثيل– يوريا مقدارها ٥٠ مجم/كج من الوزن و مذابة في محلول ملحي عن طريق حقنها فى الوريد الذيلي، ثم تم اخذ عينة أسبوعية من دم الجرذان لقياس تغير مستوى المستضد الخاص بالبروستاتا ومتابعة ظهور الأورام و التأكد منها بواسطة الفحص الباثولوجي للأنسجة.

عند التأكد من تضاعف قيمة المستضد الخاص بالبروستاتا وثباته؛ تم تقسيم الجرذان عشوائياً إلى خمس مجموعات علاجية (بمعدل سبع ذكور من الجرذان فى كل مجموعة):

١. **المجموعة الأولى (أ و ب)**: وتشتمل على ذكور الجرذان المصابة بأورام بالبروستاتا و التى تم اعطاؤها المحلول الملحي بصفة يومية عن طريق الفم أو حقناً فى الغشاء البريتونى بديلاً عن الأدوية طوال فترة الدراسة (٢٨ يوم). وقد اعتبرت هذه الجرذان المجموعة الضابطة الموجبة.

٢. **المجموعة الثانية**: وتشتمل على ذكور الجرذان المصابة بأورام بالبروستاتا و قد عولجت هذه المجموعة بعقار الفلوتاميد عن طريق الحقن في الغشاء البريتوني بجرعة يومية مقدارها (١٠مج/كجم) لمدة ٢٨ يوماً.

٣. **المجموعة الثالثة**: وتشتمل على ذكور الجرذان المصابة بأورام بالبروستاتا و قد عولجت هذه المجموعة بعقار التاموكسفين عن طريق الفم بجرعة يومية مقدارها (٠,٦ مج/يوميا) لمدة ٢٨ يوماً.

٤. **المجموعة الرابعة**: وتشتمل على ذكور الجرذان المصابة بأورام بالبروستاتا و قد عولجت هذه المجموعة بعقار الفيتامين – د عن طريق الحقن في الغشاء البريتوني بجرعة يومية مقدارها (١ ميكروجرام/كجم/ ثلاث مرات أسبوعيا) لمدة ٢٨ يوماً.

٥. **المجموعة الخامسة**: وتشتمل على ذكور الجرذان المصابة بأورام بالبروستاتا و قد عولجت هذه المجموعة بعقار البيوجليتازون عن طريق الفم بجرعة يومية مقدارها (٣ مج/كجم) لمدة ٢٨ يوماً .

و بالتوازى مع هذة المجموعات العلاجية المختلفة تم الأستعانة **بمجموعة سادسة** من الجرذان فى نفس المرحلة العُمرية و كذلك متوسط الأوزان الخاص بالجرذان السابق ذكرها، إلا ان هذة الجرذان غير مصابة بأورام البروستاتا و غير معالجة بأى من العقاقير و لكن تم اعطاؤها فقط المحلول الملحي بصفة يومية عن طريق الفم أو الحقن فى الغشاء البريتونى طوال فترة الدراسة (٢٨ يوم). وتمثل هذة الجرذان المجموعة الضابطة السالبة(السليمة).

وطوال فترة البحث كان يتم تعيين مستوى المستضد الخاص بالبروستاتا ورصده لكل جرذ على حدة كل ١٥ يوم . وفي نهاية الفترة المحددة تم انهاء حياة الجرذان في كل مجموعة وتم أخذ عينات الدم وكذلك غدة البروستاتا من كل منها على حدة وتم التأكد من ان هذه الأورام المستحدثة هي أورام سرطانية بواسطة الفحص الباثولوجي للأنسجة.

كما تم تعيين مستوى درجة الموت الخلوي المبرمج لخلايا الأورام و مستوى ظهور معامل نمو الخلية من نوع كية أى-٦٧ و ومستوى معامل النمو الشبيه بالانسولين-١ في عينات انسجة البروستاتا، إلى جانب قياس مستوى معامل نمو الاوعية الدموية المغذية للخلايا السرطانية ومستوى الاجهاد الناتج عن الاكسدة. أما في عينات الدم فقد تم ايضا تعيين مستوى ظهور معامل نمو الاوعية الدموية المغذية للخلايا السرطانية و ومستوى معامل النمو الشبيه بالانسولين-١ مع قياس مستوى المستضد الخاص بالبروستاتا.

وقد أظهرت نتائج هذا البحث أنه مع نهاية الأسبوع الرابع من العلاج كان وزن غدة البروستاتا منسوباً إلى وزن الجرذ الكلي في جرذان المجموعة الضابطة الموجبة قد بالغ زيادة ذات دلاله احصائية مقارنة بمثيله في الجرذان السليمة في حين أن عقاري الفلوتميد والتاموكسيفن نجحا في تخفيض من معدل نمو غدة البروستاتا بدرجات متفاوتة. أما بالنسبة لعقاري الفيتامين- د والبيوجليتازون فلم يلحظ أي تغير ذو دلاله احصائية مقارنة بالمجموعة الضابطة.

وبالمقارنة وجد أن استخدام اى من العقاقير التالية: الفلوتاميد أو التاموكسفين أو الفيتامين- د أو البيويجليتازون كل على حده قد حد من معدّل زيادة مستوى المستضد الخاص بالبروستاتا في مصل الدم حيث كانت نسبة الانخفاض في المستوى في نهاية فترة العلاج مقارنة بقياسها في البداية هو ٧٠.٠٦%، ٧٧.٨١%، ٧٤.٤٩% و ٦٨.٤% باستخدام هذه الأدوية على التوالي بينما كانت هناك زيادة ذات دلالة احصائية في المجموعة الضابطة الموجبة وصل إلى28.35% عن بداية القياس.

كما اوضحت هذه الدراسة قدرة كل من العقاقير المستخدمة على تخفيض مستوى معامل النمو الشبيه بالانسولين-١ في امصال دماء الجرذان. بينما انفرد عقار التاموكسيفن بقدرته على تقليل مستوى هذا المعامل في أنسجة البروستاتا.

و فى نفس السياق فان مستوى ظهور معامل نمو الاوعية الدموية المغذية للخلايا السرطانية و شواردها قدانخفض بدرجة ذات دلاله إحصائيه مع جميع العلاجات وذلك عند قياسه في أنسجة البروستاتا.وعلى النقيض فقد أظهرت النتائج قدرة فيتامين د على تقليل مستوى هذا المعامل في أمصال الجرذان، بينما لم يظهر عقاري الفلوتاميد أو البيوجليتازون أي اقلال في نفس المعامل بينما اظهر التاموكسيفن زيادة ذات دلاله احصائية في دماء الفئران لنفس المتغير.

وقد اوضحت نتائج هذا البحث فعلية كل من الفلوتاميد والبيوجليتازون وفيتامين د، في الحد من زيادة الاكسدة الفوقية للدهون كمقياس لمستوى الاجهاد الناتج عن الاكسدة في أنسجة البروستاتا، وعلى النقيض لم يظهر عقار التاموكسيفن أي تأثير ملحوظ على نفس المعامل.

وتعد قدرة أي عقار على استحثاث الموت المبرمج للخلايا و الاقلال من مستوى تكاثر و انقسام الخلايا السرطانية مع الاقلال من تكوين الاوعية الدموية المغذية جزءاً هاما من فاعليته ضد الأورام السرطانية و منع نمو و انتشار شوارد الخلايا السرطانية. و عليه فقد اظهرت نتائج هذا البحث قدرة فيتامين د ، دون باقي العقاقير، على استحثاث الموت المبرمج للخلايا. و بالعكس فان استخدام عقار التاموكسيفن ادى الى احداث نقص غير متوقع فى مستوى هذا المعامل. بالاضافة إلى ذلك فان جميع العقاقير العلاجية المستخدمة قد نجحت فى تقليص معدل تكاثر و انقسام الخلايا السرطانية و المتمثل فى الاقلال من كثافة معامل نمو الخلية من نوع كية أى-٦٧.

من كل هذه النتائج التي تم الحصول عليها نستطيع التوصل إلى عدة استنتاجات:

١- نجاح النظام العلاجي المتمثل في إعطاء عقار فيتامين- د كأحد الطرق العلاجية المستحدثة لتحجيم نمو أورام البروستاتا إلا أنة من المرجح عمل مزيد من الدراسات المعملية و السريرية لهذا النظام العلاجي.

٢- كذلك تعتبر نتائج عقار البيوجليتازون مبشرة فى امكانية اضافة هذا العقار لانظمة العلاج الهرمونى لسرطان البروستاتا للمساعدة فى الحد من فرص نمو الاورام مرة اخرى نتيجة فقدان فاعلية هذة العلاجات مع مرور الوقت.

٣- كما يتضح ضرورة اجراء دراسات معملية و سريرية لفترات أطول على عقار التاموكسيفن لمعرفة مدى تأثير الزيادة الغير متوقعة فى مستوى معامل نمو الاوعية الدموية المغذية للخلايا السرطانية و على فاعلية هذا العقار كمضاد لسرطان البروستاتا.

٤- كذلك تظهر نتائج هذة التجربة قدرة معظم العلاجات المستخدمة، بدرجات متفاوتة، على استحثاث الموت المبرمج للخلايا و الاقلال من مستوى تكاثر و انقسام الخلايا السرطانية مع الاقلال من مستوى معامل النمو الشبيه بالانسولين-١.

٥- كذلك يتضح ضرورة اجراء دراسات معملية و سريرية مطولة اكثر لتجربة فاعلية الانظمة العلاجية التى قد تتضمن اضافة اى من عقار التاموكسيفن ، البيوجليتازون او فيتامين-د إلى العقاقير المضادة لهرمون الـذكورة كعلاج تكميلى للحالات المتقدمة من أورام البروستاتا ، أو فى الحالات التى تظهر عدم استجابة للعلاج الهرمونى منذ بدء العلاج او مقاومه لة بعد فترة من الاستخدام.