

تحفيز فعالية عقار الكسوروبيسين والوقاية من تأثيراته السمية على
القلب بواسطة مادة الأستازانثين البحري في حيوانات التجارب

علي بن عوض القحطاني

بحث مقدم لنيل درجة الدكتوراه في العلوم الطبية
(علم الأدوية)

تحت إشراف

أ.د. زهير عبدالله دمنهوري
د. هدى محمد الكريشي

المستخلص

يستخدم عقار الدكسوروبيسين من عائلة الأنتراسيكلين كعلاج كيميائي للعديد من أنواع السرطانات. إلا أن استخداماته الإكلينيكية تُحد بأعراضه الجانبية والتي من أهمها سميته على القلب والتي قد تؤدي إلى فشل القلب الإحتقاني. كما أن هناك العديد من الإستراتيجيات التي تم تقييمها لتحفيز فعالية عقار الدكسوروبيسين ولتقليل أعراضه الجانبية.

وفي محاولة لتقليل أعراض الدكسوروبيسين الجانبية هدفت هذه الدراسة للتحقق من كون مادة الأستازانثين البحري , من عائلة الكيراتينويدات الزانثوفيلية والتي تتميز بأنها مضاد قوي للأكسدة , ذات تأثير محفز لفعالية عقار الدكسوروبيسين المضاد للسرطان في خلايا إيرلخ السرطانية الإستسكانية وقد تم ذلك من خلال تقييم مفعوله المضاد للسرطان في خلايا إيرلخ السرطانية الإستسكانية في الفئران الحاملة لها والذي أظهر زيادة ذات دلالة احصائية في متوسط بقاء الفئران على قيد الحياة إلى ٤١,١ يوماً مع بقاء ٨٠ ٪ من الفئران لآخر يوم من التجربة في مجموعة الفئران المعالجة بالأستازانثين والدكسوروبيسين مقارنة بمتوسط بقاء ٣٢,٥ يوم مع بقاء ٣٠ ٪ من الفئران لآخر يوم من التجربة في الفئران المعالجة بالدكسوروبيسين فقط. كما أظهرت نتائج هذه الدراسة زيادة ذات دلالة احصائية في مستوى الدكسوروبيسين داخل الخلايا السرطانية في الخلايا المسحوبة من الفئران المعالجة بالأستازانثين والدكسوروبيسين مقارنة بتلك المسحوبة من الفئران المعالجة بالدكسوروبيسين فقط. وفيما يخص دراسة موت الخلايا المبرمجة فقد أظهرت نتائج هذه الدراسة زيادة ذات دلالة احصائية في نسبة الموت المبرمج في المرحلة المبكرة للخلايا السرطانية في الخلايا المسحوبة من الفئران المعالجة بالأستازانثين والدكسوروبيسين مقارنة بتلك المسحوبة من الفئران المعالجة بالدكسوروبيسين فقط. كما أظهرت دراسة توزيع دورة الحياه لخلايا إيرلخ السرطانية المسحوبة من الفئران المعالجة بالأستازانثين والدكسوروبيسين زيادة ذات دلالة احصائية في الخلايا المتراكمة في طور G_2/M مقارنة بالخلايا المسحوبة من الفئران المعالجة بالدكسوروبيسين فقط. كما أظهرت الدراسة أن اضافة الأستازانثين الى الدكسوروبيسين في علاج خلايا إيرلخ حفزت التعبير الجيني لجين p53 إلى ضعف مستواه مقارنة بمثيلاتها المعالجة بالدكسوروبيسين فقط.

وكما هدفت دراستنا في شقها الآخر على تقييم حماية القلب بمادة الأستازانثين ضد التأثيرات السمية التي يحدثها عقار الدكسوروبيسين على القلب والتي أظهرت فعالية الأستازانثين كمادة مضادة للأكسدة والتي قللت بقيمة ذات دلالة احصائية متوسط مستويات إنزيمات القلب CPK و CK-MB في أمصال الجرذان المعالجة بمادة الأستازانثين والدكسوروبيسين مقارنة مع الجرذان المعالجة بالدكسوروبيسين فقط وكذلك متوسطات المألونداهيد في أنسجة القلب لذات المجموعتين. كما حافظ الأستازانثين على

مستويات ذات دلالة احصائية من السعة الكلية المضادة للأكسدة والجلوتاثيون المختزل وإنزيم بيروكسيد الجلوتاثيون وإنزيم السوبرأوكسيد ديسميوتيز في أنسجة القلب في الفئران المعالجة بالأستازانثين والدكسوروبيسين مقارنة بالفئران المعالجة بالدكسوروبيسين منفرداً. وخلصت هذه الدراسة الى أن إضافة الأستازانثين الى الدكسوروبيسين يعزز من فاعلية الدكسوروبيسين المضادة للسرطان في خلايا ايرلخ السرطانية ويحمي خلايا القلب وأنسجته من السمية القلبية الناتجة من الدكسوروبيسين.

Chemosensitizing and Cardioprotective Effects of Marine Astaxanthin in Doxorubicin Treated Animals

**By
Ali Awadh H. AlQahtani**

**A thesis submitted for the requirements of the degree of Doctor of Philosophy
of Medical Sciences [Pharmacology]**

**Supervised By
Prof. Zoheir A. Damanhoury
Dr. Huda M. Alkreathy**

Abstract

Doxorubicin (DOX) is an anthracycline used as a chemotherapeutic drug to treat many types of cancers. Unfortunately, DOX clinical usefulness is limited by its serious cardiotoxicity which may lead to congestive heart failure. Many strategies have been evaluated to increase the DOX efficacy and reduce its cardiotoxicity. The aim of this work was directed to investigate whether marine astaxanthin (ATX), a xanthophyll carotenoid with a potent antioxidant effects, can sensitize Ehrlich ascites carcinoma (EAC) cells to the action of DOX and provide cardioprotective effects against DOX-induced cardiotoxicity. To evaluate these effects the antitumor activities of DOX in presence and absence of ATX have been studied through evaluation of mean survival time (MST) and long term survivor (LTS %) of tumor-bearing mice. In addition, the molecular effects by which ATX may induce this chemosensitization have been examined through evaluation of DOX uptake into the tumor cells, apoptosis measurement, analysis of cell cycle and the measurement of p53 gene expression in EAC cells after DOX treatment in presence and absence of marine ATX. The results showed that the treatment with ATX before DOX administration significantly increased the MST of tumor bearing mice to 41.1 days with 80% LTS compared with DOX treated mice which have MST of 32.5 days with 30 % LTS. Although the MST of ATX treated mice showed a significant increase in MST to 20 days, there was no significant difference in LTS between control and ATX treated groups has been observed. Moreover, the present study showed a significant increase in DOX uptake into ATX treated EAC cells compared to EAC cells withdrawn from mice treated with DOX alone. In addition, there was a significant increase in the accumulation of EAC cells in G₂/M phase and in the percentage of early apoptotic EAC cells withdrawn from ATX + DOX treated mice in comparison with EAC cells treated with DOX alone. Also, addition of ATX to DOX in the treatment regimen showed a significant increase in the expression of p53 gene by almost 2 folds compared with cells treated with DOX alone. On the other hand, addition of ATX to DOX treatment showed a cardioprotective effect against DOX-induced cardiotoxicity manifested by a significant decrease in the serum level of cardiac enzymes, CPK and CK-MB, and heart tissues malondialdehyde (MDA) levels compared to those in DOX treated rats. Also, this addition significantly increase the level of serum total antioxidant capacity (TAC) and heart tissue levels of reduced glutathione (GSH), glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD) compared to the corresponding levels in rats treated with DOX only. Histopathological investigations of the cardiac tissues have confirmed the biochemical studies, where addition of ATX to DOX showed that the fragmentation of the muscle fiber revealed normal with central vesicular nuclei and prevented a marked disruption of normal cardiac architecture that resulted from DOX treatment. In conclusion, ATX has increased the cytotoxic activity of DOX against the growth of EAC cells and provided excellent cardioprotective effect against its cardiotoxicity in normal rats.