

دراسة الأثر الكيميائي الحيوي والمضاد للسرطان لمادة الاليسين على خلايا الدم الحمراء وخلايا سرطان الدم

محمد حسن خواجي

المستخلص

مركب الاليسين (ACN) هو سلفوكسيد يتواجد في الثوم الطازج المقطع، يتشكل عن طريق تفاعل إنزيمي بفعل الإنزيم Alinase و alliin في أجزاء كثيرة من الثوم، وبالتالي فإن الثوم غير المقطع لا يحتوي على ACN ولكنه يحتوي على مادة alliin الأولية - بدلاً من ذلك، ويعرف بخصائصه البيولوجية النشطة المتنوعة، ومن أبرز هذه الخصائص هي قدرة الاليسين على نشاطه المضاد للورم والتي تظهر في مجموعة واسعة من أمراض السرطان، وبالتالي قد يكون لمادة الاليسين دور علاجي واعد، ومع ذلك فإن فقر الدم الناتج عن الآثار الجانبية للعلاج الكيماوي يشكل عقبة رئيسية في علاج السرطان، حيث ينتشر بنسبة ٧٠٪ بين المرضى، وبالرغم من أن السبب وراء حدوث فقر الدم غير واضح، إلا أنه ثبت أن عددا من الأدوية المعروفة بتسببها لفقر الدم تتسبب بالموت المبكر المبرمج لخلايا الدم الحمراء، والمعروف باسم الاستماتة eryptosis، لذا تبحث هذه الدراسة في الآثار السامة للاليسين (ACN) على كريات الدم الحمراء البشرية، وتحدد الآليات الكيميائية الحيوية الأساسية.

تم استخدام تسرب صبغة الدم (الهيموجلوبين) كمقياس تكسر كريات الدم الحمراء (انحلال الدم) والذي تم قياسه ضوئياً، وتم فحص أحداث الاستماتة eryptotic الرئيسية باستخدام قياس التدفق الخلوي من خلال مجسات الفلورسنت، وتم قياس خروج مركب الفوسفاتديل سيرين لخارج الخلية باختبار (Annexin-V-FITC)، وقياس كمية الكالسيوم داخل الخلايا باختبار (Flu4/AM)، وقياس مركبات الأكسجين المتفاعلة باختبار (H2DCFDA).

تشير نتائجنا أن مادة الاليسين تتسبب بتكسر كريات الدم الحمراء حسب كمية الاليسين، وهذه العملية يتم تثبيطها بشكل كبير في حالة عدم وجود الكالسيوم خارج الخلية، أيضا يحفز الاليسين عملية اخراج الفوسفاتديل سيرين ليصبح خارج الخلية، وزيادة كمية الكالسيوم بداخل الخلية، وزيادة التوتر التأكسدي باستخدام مركبات مثبطة صغيرة الحجم، كما نثبت أن قابلية الاليسين على أحداث موت الخلايا المبرمج يتحسن عند وجود مركبات zVAD(OMe)-FMK و SB203580 و D4476.

يمتلك مركب الاليسين خصائص انحلالية وامتصاصية عن طريق زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلية والتوتر التأكسدي ومركبات caspase و p38 MAPK و CK1 α .

CK1 α الكلمات المفتاحية: الاليسين، موت الخلايا المبرمج، الفوسفاتديل سيرين، الكالسيوم.

Investigating the Biochemical and Anticancer Properties of Natural Product Allicin in Red Blood Cells and Leukemic Cells

Mohammed Hassan Khawaji

Abstract

Allicin (ACN), a sulfoxide in freshly crushed garlic, is formed by an enzymatic reaction by the action of alinase. Alinase and alliin take place in many parts of the garlic compartments and hence uncut garlic have no ACN but it contains alliin -its precursor- instead, also it is known for its diverse bioactive properties. Among the most notable effects of ACN is its antitumor activity demonstrated against a wide array of cancer types. Thus, ACN may be a promising anticancer therapeutic. Nevertheless, chemotherapy-induced anemia is a major obstacle in cancer management with a prevalence of up to 70%. Although the pathophysiology behind it remains elusive, a number of medications known to cause anemia in patients have been demonstrated to induce premature apoptosis in RBCs known as eryptosis. The present study, thus, explore the toxic effects of ACN on human RBCs and delineate the underlying biochemical mechanisms.

Hemoglobin leakage was used as a surrogate for hemolysis which was photometrically measured. Major eryptotic events were examined using flow cytometry with fluorescent probes. Exposure to phosphatidylserine (PS) was tested by Annexin-V-FITC, cytosolic calcium with Fluo4/AM, and reactive oxygen species (ROS) with H₂DCFDA.

Our results show that ACN induces hemolysis in a dose-dependent fashion, which is significantly abrogated in absence of extracellular calcium. Moreover, ACN stimulates phosphatidylserine exposure, intracellular calcium overload, and oxidative stress. Using small-molecule inhibitors, we demonstrate that the pro-eryptotic activity of ACN is ameliorated in presence of zVAD(OMe)-FMK, SB203580, and D4476.

ACN possesses hemolytic and eryptotic properties mediated through elevated intracellular calcium levels, oxidative stress, caspase, p38 MAPK, and CK1 α .

Keywords: Allicin (ACN), programmed cell death, Phosphatidylserine (PS), Calcium, CK1 α