

نشاط مركبات الأستراجيولاكلتون ضد الخلايا السرطانية

إعداد الطالب
محمد نهال حسن

إشراف

أ. د. عبدالرحمن بن لبيد المالكي

المستخلص

لا يزال سرطان الكبد , البروستاتا و الدم اللعائوي الحاد من الأسباب الرئيسية للوفاة في جميع أنحاء العالم. يعزى مسببات حدوث السرطان إلى العديد من العوامل مثل الوراثة ، والتليف الكبدي ، والتهابات الكبد ، أو خلل في مسارات الاشارات الخلوية ، والتعرض للمسرطنات البيئية ، والطفرات الجينية ، والمتلازمات الوراثية. نظم العلاج الحالية إما أن تكون لها آثار جانبية شديدة أو أن الأورام تكتسب تدريجيا مقاومة عند الاستخدام لفترة طويلة. وبالتالي ، فإن تطوير علاج انتقائي جديد هو ضروري بديل للعلاج الكيماوي. وقد تم تقييم العديد من العوامل المضادة للسرطان المشتقة من النباتات ضد العديد من انواع الخلايا السرطانية البشرية. الاستراجيولاكلتونات هي مركبات نباتية وتعمل لهرمونات في مراحل النمو للنباتات و تلعب دورًا حاسمًا في تطوير جذور النباتات. في الآونة الأخيرة ، أظهرت العديد من نظائر الاستراجيولاكلتونات آثار ايجابية على خطوط الخلايا السرطانية المختلفة مثل البروستاتا والثدي والقولون والرئة. في هذه الدراسة ، تم اختبار نظائر الاستراجيولاكلتونات التركيبية على خلايا الخلايا HEPG2 وخلايا AII-Jurkat ؛ تقييم قدرتها على تثبيط تكاثر الخلايا وموت الخلايا المبرمج. أثبتت اختبارات WST-1 الأولية التأثيرات المضادة لنمو الخلايا السرطانية. تم التعرف اثنين من هذه النظائر و هي TIT3 و SLs TIT7 للتأثير بشكل كبير على الخلايا HepG2 و Jurkat بطريقة تعتمد على الجرعة والوقت وتحفز برمجة موت الخلايا. ومن المثير للاهتمام ، على الرغم من أن TIT3 و TIT7 أثرا تأثيرا قويا على تكاثر الخلايا السرطانية ، أظهرت كلا المركبين التأثير المعتدل المضاد للتكاثر على الخلايا الطبيعية. وعلاوة على ذلك ، منع هجرة الخلايا HepG2 اثناء العلاج مع TIT3 و TIT7. تشير هذه النتائج إلى أن مركبي TIT3 و SLs TIT7 أظهرت تأثيرات مثبطة انتقائية على الخلايا السرطانية على الأرجح من خلال استهداف الأنابيب الدقيقة. يمكن استخدام نظائر SLs في المستقبل كمرشحين محتملين لمكافحة السرطان في العلاج الكيماوي. أيضا نهدف إلى دراسة مسارات تنظيم الجينات المشاركة في آليات موت الخلايا موت الخلايا في الخلايا TIT3 المعالجة HepG2. أظهرت نتائج تسلسل الحمض النووي الريبوسومي أن الجينات ، SIRT1 ، TNF- α ، CASP3 ، مثبطة لدورة الخلية مثل CDKN1A و CCNG1 و CCNE2 والجينات الكابتة للورم مثل TP53INP1 و ING1 و FLCN تم تنظيمها ، في حين أن الجينات المسؤولة عن لوني تنظيم مثل HDAC7 ، DNMT1 ، UHRF1 ، PARP9 ، TUBB ، BUB1B والجينات المسؤولة عن إصلاح الحمض النووي التالف مثل DDB2 و LIG1 و RAD51 وعوامل النسخ مثل STAT3 و STAT6 والجينات ذات الصلة بدورة الخلية مثل CCNF و CDK10 ، تم تثبيطها. نستنتج من هذه الدراسة ان نظائر الاستراجيولاكلتونات من الممكن ان تكون واعدة لانتاج ادوية ضد سرطان الدم الحاد وليس له تأثير على الخلايا الطبيعية و بديل للعلاج الكيماوي لنجنب الآثار السيئة . وفي الدراسات القادمة سوف ندرس ميكانيكية عمل هذه المركبات من خلال الاشارات الخلوية.

Anticancer Activity of Strigolactone Analogues on Cancer Cell Lines

By

Mohammed Nihal Hasan

Supervised by

Prof. Abdulrahman L. Al-Malki

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC), prostate cancer and acute lymphoblastic leukemia (ALL) remain leading causes of death worldwide. The complex etiology is linked to many factors like heredity, hepatitis infections, dysregulation of various molecular pathways, exposure to environmental carcinogens and genetic mutations. Nevertheless, the current treatment regimens have either severe side effects or tumors gradually acquire resistance upon prolonged use. Many anticancer agents derived from plants have been evaluated for their cytotoxicity towards many human cancer cell lines. Strigolactones (SLs)-a newly discovered class of phytohormones, play a crucial role in the development of plant-root and shoot. Recently, many synthetic analogues of SLs have demonstrated pro-apoptotic effects on different cancer cell lines like prostate, breast, colon and lung. In this study, the anticancer efficacy of synthetic SLs analogues on HCC cell line- HepG2 cells, prostate cancer cell line- PC3 and ALL- Jurkat cells were tested; and their capability to induce cell proliferation inhibition and apoptosis of HepG2 and Jurkat cells were evaluated. Primary WST-1 assays, followed by annexin-V/7AAD staining, demonstrated the anti-proliferative effects. The most active SL analogues **TIT3** and **TIT7** were found to significantly reduce HepG2 and Jurkat cell viability and induce apoptosis, and significantly inhibited the viability of PC3. Further, migration of HepG2 cells was suppressed upon treatment with **TIT3** and **TIT7** in a wound healing assay. These findings suggested that two SLs analogues **TIT3** and **TIT7** exert selective inhibitory effects on cancer cells most likely through targeting microtubules. SLs analogues could be used in future as potential anti-cancer candidates in chemotherapy. In addition, the gene regulation pathways involved in apoptotic cell death mechanisms in **TIT3** treated HepG2 cells were examined. RNA- Seq results revealed that the genes for apoptosis like, *TNF - α* , *TNF - β* , *CASP3*, *CASP7*, for cell cycle arrest like *CDKN1A*, *CCNG1*, *CCNE2* and tumor suppressor genes like *TP53INP1*, *ING1*, *FLCN* were upregulated, whereas, genes responsible for chromatin regulation like *HDAC7*, *DNMT1*, *UHRF1*, for microtubules organization like *PARP9*,

TUBB, *BUB1B* and genes responsible for repair of damaged DNA such as *DDB2*, *LIG1*, *RAD51*, transcription factors like *STAT3*, *STAT6*, and cell cycle related genes like *CCNF*, *CDK10*, *CDC25C* were downregulated. In conclusion, the present findings might pave way for designing targeted and effective chemotherapeutic regimens to treat HCC, ALL, prostate cancer and other types as well.
