التأثير المحفز للـ5-فلور يوراسيل مع سيمفاستاتين في خلايا سرطان القولون والمستقيم من خلال الجمع بينهما بهيكل نانو.

حنين بنت صميدان الجهني

اشراف:

د فاطمة عمر كامل

أ.د. أسامة عبد الحكيم علي احمد

المستخلص

يُعد سرطان القولون و المستقيم من اكثر أنواع السرطانات المسببة للوفاة على المستوى العالمي، ولقد زادت معدلات الإصابة و الوفيات به في المملكة العربية السعودية خلال السنوات العشرين الماضية، من ناحية أخرى: يُعد عقار (٥-فلوروبوراسيل) أحد أهم العقاقير الأكثر فعالية في علاج العديد من السرطانات ومنها سرطان القولون والمستقيم ولكن- بالرغم من ذلك- فإن قُصر مدة فعاليتة ومقاومه المرض له واثارة الجانبية العديدة قد أدى الى الحد من استخدامه السريري، الجدير بالذكر أن عقاقير (ستاتين) هي مثبطانات لانزيمHMG-Co A). reductase) و التي بدورها تقلل من التخليق الحيوي للكولسترول عن طريق تغير تصنيع (المفالونات)، وبذات الآلية فهي تمنع من انقسام الخلايا مما يجعلها عوامل محتملة للتصدي للاورام السرطانية. بالرغم من ذلك: فان استخدام عقار(سيمفاستاتين) كمضادات للأورام لم يثبت بعد نظراً للجرعة العالية اللازمة لتثبيط الخلايا والتي قد تكون ذات سُمية عالية على باقي أعضاء الجسد. و لذلك كان الهدف من هذه الدراسة هو صياغة جسيمات متناهية الصغر (النانو) من عقاري (٥-فلوروبوراسيل) ، (سيمفاستاتين) كمحاولة لتعزيز النشاط العلاجي والحد من سُميه (٥-فلوروبوراسيل). تمت صياغة جسيمات (نانو) صلبة دهنيه والتأكد من خصائصها الطبيعة، تم فحص نشاطها على خلال سرطان القولون والمستقيم(HCT-116) بتحديد السُميه الخلوية، نسبه الموت المبرمج للخلايا، قياس نشبه الخلايا الموزعة على دورة الخلية، وكذلك قياس مستوى الشقوق الأكسجينة الحرة تحت مسمى" أنواع الاكسحين التفاعلي" بعد العلاج بالجسيمات النانونية مقارنة مع (٥-فلوروبوراسيل) الخام. وقد أظهرت الدراسة ان حجم جسيمات النانو يترواح بين (١٠٧ الي ١١٧ نانوميتر) واستقرار الجهد ما بين (-٥.٥٣ الي -١٤ مللي فولت) بنسبة كفاءة احتجاز (٨٠٪ ، ٩٧.٥ ٪) لكل من (٥-فلوروبوراسيل)، (سيمفاستاتين) على التوالي. بالإضافة الى ذلك، أشارت نتائج السُمية الخلوية الى قدرة (٥-فلوروبوراسيل) الخام على تثبيط نمو الخلايا وكان تركيز التثبيط النصفي له (١٢.٦ ميكرومولر) بينما داخل جسيمات النانو زادت قدرتة على تثبيط الخلايا ليصل تركيز التثبيط النصفي الى (٥.٨٩ ميكرومولر) و زادت فعاليته بدرجة ملحوظة مع إضافة (سيمفاستاتين)بجسيمات النانو لصل تركيز التثبيط النصفي الى ادنى قيمة له (١.٨٥ ميكرومولر)، مما كان له ابلغ الأثر في تراكم الخلايا في مرحلة Sub G1 ، زيادة نسبة الموت المبرمج للخلايا مقارنة بالعقار الخام. علاوة على ذلك فإن الجمع بين (٥-فلوروبوراسيل) و (سيمفاستاتين) في الجسيمات النانونية أدى الى زيادة كبيرة في أنتاج الشقوق الأكسجنية الحرة (أنواع الاكسجين التفاعلي). من ثم يمكن الاستنتاج ان الجسيمات النانونية لعقار (٥-فلوروبوراسيل) قد حسّنت من تأثيره على خلايا سرطان القولون والمستقيم (HCT-116) في وجود عقار (سيمفاستاتين).

The Potentiating Effect of 5-Flurourcil with Simvastatin in Colorectal Cancer Cells through Combined Nano-Structure Formula.

Hanin Sumaydan Aljehani

Supervised By

Dr. Fatemah Omar Kamel

Prof. Osama Abdelhakim Ali Ahmed

Abstract

Background: Colorectal cancer (CRC) is the most influential cause of cancer death worldwide. Its death rate and incidence have been increasing over 20 years in Saudi Arabia. 5-Fluorouracil (5-FU) is an active cytotoxic agent in different kinds of tumors. Despite its effectiveness in CRC therapy, its clinical applications are narrowed because of its short half-life, resistance, and side effects. Statins are inhibitors of β- Hydroxy-β-methylglutaryl CoA (β-HMG-Co A). reductase. They reduce cholesterol biosynthesis by altering the formation of mevalonate, making them potentially antineoplastic agents. Due to the high dose required for inhibition of proliferation which may be associated with significant toxicity, their antineoplastic use has not established, yet. **Aim**: this study was directed to formulate nanoparticles of 5-FU in the presence of Simvastatin (SMV) in an attempt to enhance the therapeutic efficacy and may reduce 5-FU toxicity. **Methods:** a solid lipid nanoparticles (SLN) formulated and assayed for particle size, stability, morphology, entrapment efficiency and drug release. Through used human colorectal cancer cell line (HCT-116), the IC_{50} was investigated to evaluate the cytotoxicity, apoptosis induction, cell cycle distribution, and the intercellular reactive oxygen species (ROS) after treatment with SLN 5-FU and/or SMV Compared with raw drug. **Results:** The particles size was (107-117nM) and stability of formula between (-5.53, -14 mV), entrapment efficiency was 80-97.5% for 5-FU and SMV respectively. Raw 5-FU had IC_{50} 12.69μM while cell treated with 5-FU SLN, IC_{50} dropped to 5.98μM and addition of 5μM SMV SLN, IC_{50} was significantly reduced to 1.582μM. Also, treatment with SLN 5-FU alone or/and SMV significantly accumulated the cells in sub-G1 and dramatically increased the percentage of Late apoptotic cells significantly in comparison to raw 5-FU. Moreover, SMV SLN with 5-FU increased intracellular ROS by 145.2 %. **Conclusion**, a significant effect of SLN among treatment with 5-FU and / or SMV against

HCT-116 cell line.