

تأثير دمج الایمتینیب مع anti-CD47 على خلايا سرطان الدم النخاعي

المزمن

إعداد

بشرى مفرح عسیری

إشراف

د. وسام حسین عبدالعال

المستخلص

ابيضاض الدم النخاعي المزمن هو سرطان يتميز بتراكم الخلايا النخاعية في الدورة الدموية الطرفية وتطور نخاع العظم غير المنظم. يعتبر إيماتينيب ميسيلات 5- ملغ الخط الأول من العلاج. يعتبر العلاج المناعي للسرطان مثل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة حالياً خياراً أفضل مع سمية أقل مقارنة بالعلاجات الأخرى مثل العلاج الإشعاعي والعلاج الكيماوي. واحدة من السمات الأساسية للخلايا السرطانية هي التهرب المناعي. يحدث التهرب المناعي عندما يرتبط بروتين CD47 مع SIRP-alpha ويطلقه إشارة تقول (لا تأكلي). تستفيد الخلايا السرطانية من هذا الارتباط لتنمو بشكل لا يمكن السيطرة عليه. إن حجب CD47 بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة سيمكن الجهاز المناعي من التعرف على الخلايا السرطانية وتدميرها. تم تقليل الجرعة دون التأثير على فعالية العلاج عن طريق الجمع بين جرعة أقل من الایمتینیب مع anti-CD47mAb clone BRIC126. تم استخدام خلايا K562 في الدراسة. بعد تنمية الخلايا وتقسيمها إلى 6 مجموعات تشمل (المجموعة الضابطة- تركيزين مختلفين من الایمتینیب- ومجموعة بإضافة اجسام مضادة وحيدة النسيلة). ثم تم قياس مستويات (GAB-2، SHC-1، PTPN6) وهي بروتينات تتواجد في مسارات إشارات الخلية خلال ELISA. وكذلك قياس قابلية الخلايا للتكاثر عن طريق CYQUANT لتحديد كمية الحمض النووي وقدرة الخلايا على التكاثر بعد العلاج. أشارت النتائج إلى أنه مع خفض جرعة الدواء بمقدار النصف ودمجها مع BRIC126، تنتقل الخلايا إلى مسارات موت الخلايا المبرمج. بالإضافة إلى ذلك، تم التحكم في معدل التكاثر في جميع المجموعات المدروسة. أشارت النتائج في المختبر إلى أن هذا المزيج قد يكون علاجاً ناجحاً.

Imatinib in combination with anti-CD47 exerts synergetic anti-leukemia effect in chronic myeloid leukemia

By Bushra M. Asiri

Supervised By

Dr. Wesam Abdulaal

Abstract

Chronic myeloid leukemia is cancer that characterized by myeloid cells accumulation in peripheral circulation and unregulated bone marrow development. Imatinib Mesylate -5mg- is considered as the first line of treatment. Cancer immunotherapy such as monoclonal antibody currently offer a better option with less toxicity comparing to small molecules treatment. One of the fundamental features of cancer cells is immune evasion. Immune evasion occurs when CD47 -a transmembrane protein- that binds to SIRP-alpha and release (don't eat me signal). Cancer cells utilize from this interaction to grow uncontrollably. Blocking CD47 with monoclonal antibody will enable immune system to recognize and destroy cancer cells. Reducing this dose without effecting the treatment efficacy was conducted by combining lower dose of IM with anti-CD47mAb clone BRIC126. Blast CML K562 cell line was used in the study. Cells were cultured and divided into 6 groups including (control group-BRIC126-5 μ M and 2.5 μ M of imatinib). Then levels of (GAB-2, SHC-1, PTPN6) which are proteins that implicated in cell signaling pathways was measured through ELISA. As well as CYQUANT cell proliferation assay to determine the amount of DNA and the ability of cells to proliferate after the treatment. Results indicated that with lowering the dose of IM by half and combining it with BRIC126, cells are proceeding to apoptotic pathways. Additionally, proliferation rate was controlled in all studied groups. In vitro findings indicated that this combination may be successful therapy.