

دراسة الاستجابات الجزيئية والخلوية للسزبلاتين المستحث لسمية الكبد

عهد يوسف الزامل

المستخلص

عقار السزبلاتين فعال في علاج الأورام ولكن السمية الناتجة عنه تحد من استخدامه لمرضى السرطان. الفرضية الأساسية لهذه الدراسة هي أن عقار السزبلاتين يؤدي إلى سمية الكبد بسبب انتاجه أنواع الأكسجين التفاعلية او ما يعرف بالشوارد الحرة، وبالتالي فإن تحفيز افراز أحد مضادات الأكسدة الأكثر فعالية الميتالوثايونين يمكن أن تحسن هذه السمية الخلوية التي يسببها السزبلاتين ويقلل منها. تم استخدام خلايا كبدية في هذه الدراسة وتم معالجتها بتركيز مختلفة من السزبلاتين والنتائج أظهرت سمية عقار السزبلاتين بتنازل واضح في عدد الخلايا يزيد بزيادة تركيز السزبلاتين. وبعد ذلك عولجت خلايا الكبد مع الزنك للحث على تصنيع الميتالوثايونين. اختبار قياس بقاء الخلية أظهر أن بقاء الخلايا كان اكبر في الخلايا المعالجة مسبقاً بالزنك عنه في الخلايا المعالجة بالسزبلاتين وحده. لقياس أنواع الأكسجين التفاعلية تم استخدام اختبار ROS-Glo™ و H₂O₂ والنتائج أظهرت ان خلايا الكبد المعالجة بالسزبلاتين لديها تركيز عالي من أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) مقارنة بالخلايا الغير معالجة بينما أظهرت الخلايا المعالجة مسبقاً بالزنك ثم السزبلاتين تراجع واضح في تركيز أنواع الاكسجين التفاعلية. تم استخلاص الماسنجر RNA و قياس جين ميتالوثايونين باستخدام تفاعل البلمرة المتسلسل. النتائج أوضحت ارتفاع واضح لجين الميتالوثايونين في خلايا الكبد المعالجة مسبقاً بالزنك مع السزبلاتين مقارنة بالخلايا المعالجة بالسزبلاتين وحده . تشير النتائج إلى أن ميتالوثايونين لديه عمل حماية الكبد ويقلل من الإجهاد التأكسدي في الخلايا الكبدية المعالجة بالسزبلاتين. يرتبط التأثير الوقائي للزنك بخصائصه المضادة للأكسدة ، ربما بفضل عمله كمحفز للميتالوثايونين.

STUDYING THE MOLECULAR AND CELLULAR RESPONSES TO CISPLATIN-INDUCED HEPATOTOXICITY

Ahd Yousuf Al-Zamil

Abstract

Cisplatin is an effective chemotherapy but its toxicity is one of the undesirable effects that limit cisplatin use in cancer patients. The central hypothesis of this study is that cisplatin induces hepatotoxicity by excessive production of reactive oxygen species, and thus induction of one of the most effective antioxidants metallothionein (MT) can diminish this cytotoxicity induced by cisplatin. An *in vitro* model hepatocytes cell line HepG2 were treated with increasing concentrations of cisplatin resulted in a significant reduction of cell viability in a concentration dependent manner. Subsequently, HepG2 cells were treated with zinc to induce metallothionein. The MTT results indicated that HepG2 cells pre-treated with zinc displayed improved cell viability compared to cells treated with cisplatin alone. For quantification of ROS levels, ROS-Glo™ H₂O₂ assay was used and the results showed that HepG2 cells treated with cisplatin displayed a significant higher concentration of ROS when compared to control cells, while cells preincubated with zinc and then treated with cisplatin showed a significant reduction in ROS production. RNA extraction and RT-PCR was performed to measure the expression of metallothionein gene. The results revealed a significant upregulation of expression of *MT2A* gene in HepG2 cells treated with zinc in comparison to HepG2 cells treated with only cisplatin. The data showed that expression of antioxidant (*MT2A*) gene significantly greater in cells treated with cisplatin and zinc. The results suggest that metallothionein has the hepatoprotective action and reduces oxidative stress in cisplatin-treated HepG2 cells. The protective effect of zinc is associated with its antioxidant properties, as it possibly acts as a Metallothionein inducer.