

الفعل المضاد للورم للأورليستات الدواء الخافض للوزن (Orlistat)، في خلايا الثدي السرطانية:

تثبيط تطور الدورة الخلوية، تحفيز الـ Apoptosis وتثبيط ترجمة الجين الورمي Her2 / neu (erbB-2)
J. A. Menendez, L. Vellon and R. Lupu
Annals of Oncology Advance Access originally published online on May 3, 2005 Annals of
Oncology 2005 16(8): 1253 – 1267

الأورليستات، دواء موافق عليه من قبل FDA لتخفيض الوزن، اكتشف مؤخراً أن له خواص مضادة للورم في خلايا سرطان البروستات من خلال قدرته على تثبيط فعالية Fatty acid synthetase (FAS) يرتفع عيار FAS في 50% من حالات سرطانات الثدي واكتشف مؤخراً أنه مرتبط بفعله مع الجين الورمي Her2 / neu (erbB-2)

الأدوات والطرق:

تم قياس الفعل المضاد للورم للأورليستات ضد خلايا سرطان الثدي SK-Br3 وهي مثال في الزجاج عن وجود Her2 / neu FAS

النتائج:

تحليل دورة الخلية كشف أن تراكيز ميكرومولية من أورليستات حفزت، بشكل معتمد على الجرعة والزمن، تغييرات في عدد الخلايا الموجودة في أطوار معينة من دورة الخلايا مع فقدان كامل لطور G2-M، تراكم كبير للخلايا في طور S-phase وازدياد متزامن للخلايا في طور Apoptosis.

إن مرحلة Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)، وهي مرحلة مبكرة وأساسية في الخلايا المتجهة نحو Apoptosis، وجدت بغالبية أكثر في الخلايا المعالجة بالأورليستات في طور G1 عندما تمت مراقبة جزئيات الإشارة الداخلة في العمليات الخلوية في الفترة ما بين تثبيط أورليستات لفعالية FAS وتثبيط تكاثر الخلايا السرطانية وجد أن هناك هبوطاً كبيراً في عيار البروتين المشفر من الجين الورمي Her2 / neu في الخلايا SK-Br3 المعالجة بالأورليستات (نسبة انخفاض 90%).

من المثير للاهتمام أن هناك تراكم ملحوظ للبروتين الرابط للـ DNA (PEA3) وهو عضو في عائلة عوامل الترجمة Ets التي تتوجه نوعياً إلى الجزء الرابط لـ PEA3 والموجود على محفز الجين الورمي Her2 / neu وتثبيط فعاليته. لوحظ هذا التراكم في الخلايا SK-Br3 المعالجة بالأورليستات

وجد أن محفز Her2 / neu الذي يمتلك طفرة في التسلسل الرابط للـ DNA لم يتعرض للتثبيط بالأورليستات مما يدل على ضرورة وجود تسلسل سليم على محفز Her2 / neu لربط PEA3 للحصول على فعل أورليستات المثبط لزيادة التعبير عن Her2 / neu. كما وجد أن تثبيط التعبير الجيني عن FAS عن طريق RNA أدى إلى تثبيط التعبير عن الجين Her2 / neu بطريقة معتمدة على-PEA3، مما يدل على أنه لا يوجد دور للأورليستات دون تأثيره على FAS.

عند مشاركة أورليستات مع أضداد Her2 / neu وهو دواء trastuzumab (Herceptin) إما بشكل متزامن (trastuzumab + orlistat) أو بشكل متتابع (trastuzumab - orlistat - orlistat) لدراسة وجود تآزر أو تشارك أو تضاد، وجد أن الإعطاء المتزامن أظهر فعالية تآزرية قوية في حين أن الإعطاء المتتابع أعطى تأثيرات تضاد أو إضافة. إن التثبيط المحرض بالأورليستات للـ FAS حرضت بشكل تآزري على Apoptosis للخلايا السرطانية عند مشاركته المتزامنة مع trastuzumab وتم تحديد ذلك بفحص ELISA لأجزاء DNA مرتبطة بالهستون.



من الجدير بالذكر أن درجة التعبير عن FAS في خلايا سرطان الثدي تعتبر مؤشراً عن مدى استجابة هذه الخلايا لفعل أورليستات المضاد لتكاثر الخلايا، إضافة لذلك نذكر أن فرط الاستجابة لفعل أورليستات لوحظ في خلايا سرطان الثدي MCF-7 التي لديها فرط تعبير عن Her2 / neu مما يظهر زيادة ملحوظة في فعالية fas وفي التعبير عنه.

الخلاصة:

هذه الاكتشافات تدل على أن تطوير مشبهاات فعالة للأورليستات تستهدف فعالية FAS ممكن أن تفتح المجال لمعالجة جديدة لخلايا سرطان الثدي ذات التعبير عن Her2 / neu