Paper 2

Title	**تأثير ضد الأورام جديد متكامل للسيلاسترول والميتفورمين عن طريق استهداف مانع مركب كابا بي كاينيز و موت الخلايا وتنشيط بروتين مستقبل ٣ شبيه النود انفلاميزوم فى سرطان الخلايا الكبدية المستحدث فى الفئران بواسطة مادة ن- نيتروزوداي إيثيل أمين**
Authors	Sameh Saber[1], Amal M. H. Ghanim[2], Eman El-Ahwany[3]& Eman M. Abd El-Kader[1]
Journal	Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2020 (2020/2)
Web of science	Q2
Authors Affiliations	[1]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Delta University for Science and Technology, Gamasa City, Dakahlia, Egypt [2] Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Delta University for Science and Technology, Gamasa City, Dakahlia, Egypt [3] Department of Immunology, Theodor Bilharz Research Institute, Giza, Egypt
Author contribution	Conceptualization of this research idea, methodology development, experiments, data collection, data analysis, survival analysis, editing and interpretation were implemented by SS; writing—original draft preparation, interpretation, literature review and analysis were implemented by AMG and EMA; qRT-PCR, ELISA, editing and final revision were implemented by EEA.

الملخص العربى

استخدام المُحسسات الكيميائية هو إحدى الإستراتيجيات الواعدة لتقليل المقاومة ضد العلاج الكيميائى فى سرطان الخلايا الكبدية. لقد درسنا هنا الآليات الجزيئية المتكاملة و متعددة الأهداف للميتفورمين والسيلاسترول فى الفئران المستحدث بها سرطان الخلايا الكبدية بواسطة مادة ن- نيتروزوداي إيثيل أمين لنتحقق ما إذا استطاع الميتفورمين زيادة التحسس فى نسيج سرطان الخلايا الكبدية إلى تأثير السيلاسترول. إعطاء السيلاسترول(٢مجم/كجم) بطريقة متزامنة مع الميتفورمين (٢٠٠ مجم /كجم) حسّن وظائف الكبد وصورة أنسجته وأيضاً مدّ فترة البقاء على قيد الحياة. بالإضافة إلى ذلك العلاج المشترك أظهر تأثير مضاد للإلتهاب كما هو واضح فى تقليل مستوى عامل نخر الورم الفا و مستوى الإنترلوكين-٦ وهذا التأثير الواقى يُعزى إلى منه تنشيط الإنفلاميزوم. نتائجنا فى هذا البحث أظهرت تقليل التعبير الجينى للانفلاميزوم وتقليل تنشيط الكاسبيس-١ وأيضا تقليل الصورة النشطة من الانترلوكين- ١ بيتا والانترلوكين -١٨ وبالتالى يقل تنشيط موت الخلايا نتيجة الالتهاب. مجموعات السيلاسترول والسيلاسترول+ الميتفورمين امكانية موت الخلايا تتضاعف كما أوضحت النتائج بزيادة مستوي الكاسبيس-٩ و٣- ونسبة الباكس إلى البى سي ال-٢ بالإضافة إلى تقليل التعبير الجينى لكلٍ من عامل النسخ النووى كابا بى٦٥ ومستقبل عامل نخر الورم ومستقبل شبيه التول -٤ وأيضاً السيلاسترول والميتفورمين قد قللوا من فسفرة وتنشيط مانع مركب كابا بي كاينيز و عامل النسخ النووى كابا بى٦٥ وقللوا من تحلل وتلاشى مانع كابا بى الفا. العلاج المشترك بالسيلاسترول والميتفورمين قلل من تولد الأوع ية الدموية وإنتشار الخلايا السرطانية وتكاثر الخلايا كما هو موضح فى تقليل مستوى عامل نمو بطانة الأوعية الدموية ونسبة الماتريكس ميتاللو بروتينيز-٢ و٩ والسيكلين دى-١ وختاماً إعطاء السيلاسترول بالتزامن مع الميتفورمين ظهر أنه له فائدة مضافة فى علاج سرطان الخلايا الكبدية بالمقارنه بالسيلاسترول كعلاج وحيد بواسطة منع بروتين مستقبل ٣ شبيه النود انفلاميزوم و متطلباته السابقة من اشارات عامل النسخ النووى كابا بى . وهذا التأثير يحتاج المزيد من التجارب السرسرية.