

الخلفية

على الرغم من التقدم الكبير في علاج السرطان، لا تزال العلاج الكيميائي تمثل نهجاً أساسياً في علاج الأورام. يُعد دواءً كيميائياً قوياً يُستخدم لعلاج السرطانات لدى كلٍ من البالغين والأطفال. ومع ذلك، فإن استخدامه الدوكسوروبيسين السريري محدود بسبب السمية القلبية الحادة والمزمنة. تُعزى السمية القلبية الناتجة عن الدوكسوروبيسين بشكل رئيسي إلى خلل في تنظيم الميتوفاجي (الاتهام الميتوكوندري) والإجهاد التأكسدي. وهو مركب ثانوي التربيعي مشتق من جذور نبات كوليوس فورسخولي من المركبات التي أظهرت يُعد الفورسكولين تأثيراً وقائياً للقلب ضد العديد من الاضطرابات القلبية. حماية ضد السمية القلبية الناتجة عن الدوكسوروبيسين هدفت هذه الدراسة إلى الكشف عن الآلية التي يوفر بها الفورسكولين في ذكور جرذان ويستر.

الطرق:

تم تقسيم ذكور جرذان ويستر البالغة إلى ست مجموعات كما يلي

، (تلت الماء الحاملة فقط) المجموعة الضابطة •

أسيبيع، ملغم/كغم عن طريق الفم لمدة ٣ بجرعة ٢٠ مجموعة الفورسكولين •

ملغم/كغم داخل الصفاق على مدى أسبوعين، بجرعة ١٨ مجموعة الدوكسوروبيسين •

، مجموعة الفورسكولين + الدوكسوروبيسين •

ملغم/كغم داخل حيث أعطي الكلوروكيين بجرعة ٢٥ الفورسكولين + الدوكسوروبيسين + مجموعة الكلوروكيين . الصفاق لمدة أسبوعين إلى جانب الفورسكولين والدوكسوروبيسين كما هو موصوف

في نهاية الأسبوع الثالث، تم قياس مؤشرات إصابة عضلة القلب في المصل وهي

،

وهي في أنسجة القلب باستخدام اختبار إضافةً إلى مؤشرات الإجهاد التأكسدي، وكذلك مؤشرات تدفق الاتهام الذاتي باستخدام تقنية الـ *إيزا* ، بينما تم تحديد مستويات البروتينات باستخدام لطخة ويسترن

النتائج:

حيث تم تسجيل انخفاضاً كبيراً في السمية القلبية الناتجة عن الدوكسوروبيسين أظهر الفورسكولين

أضعاف، انخفاض نشاط سـ لـ كـ اـ مـ بـ في المصل بمقدار ٣ •

وانخفاض مستوى تروبونيـن اي القلبيـ في المصل بمقدار ضعفين مقارنةً بمجموعة الدوكسوروبيسين فقط •

كما أعاد الفورسكولين التوازن التأكسدي من خلال خفض مؤشرات الإجهاد التأكسدي تنشيط تدفق الاتهام الذاتي، كما دلَّ على ذلك وعلى المستوى الجزيئي، أعاد الفورسكولين

انخفاض مستوى البروتين المرتبط بالأنابيب الدقيقة بـ ١١/٣ - السلسلة الخفيفة ، مقابل ارتفاع مستوى بروتين سيكويستوسوم بـ ٦٢ في أنسجة القلب

بالإضافة إلى ذلك، رفع الفورسكولين التعبير الجيني للحمض النووي الريبوزي الطويل غير المشفّر المحفز للالتهام الذاتي ومسار السرطين- ١ /بروتين فورك هيد بوكس أو- ١ /بروتين بينك- ١ /بروتين باركن ، مما عزز عملية الالتهام الذاتي للميتوكوندريا

وخلصة القول توفر هذه الدراسة رؤى جديدة حول الآليات الجزيئية الكامنة وراء السمية القلبية الناجمة عن الدوكسوروبيسين وتبّرر إعادة تنشيط الالتهام الذاتي للميتوكوندريا كاستراتيجية علاجية واعدة. وقد أظهر كل من الفورسكولين حماية قلبية واضحة من خلال إعادة تنشيط محور السرطين- ١ /بروتين فورك هيد بوكس أو- ١ /بروتين بينك- ١ /بروتين باركن ، مما حافظ على سلامة الميتوكوندريا ومنع أذية عضلة القلب. وتشكل هذه النتائج أساساً قوياً لتطوير استراتيجيات علاجية موجهة نحو الالتهام الذاتي للميتوكوندريا للحد من إصابة القلب المرتبطة بالأنثراسيكالينات و التي يعتبر الدوكسوروبيسين واحداً منها