



تتشرف كلية الدراسات العليا و كلية الطب و العلوم الصحية بدعوتكم لحضور

### مناقشة رسالة الماجستير

#### العنوان

دور المُبرمج للوفاة الرابط 1 (PD-L1) في تعزيز تطور سرطان الثدي الثلاثي السلبي (TNBC)

#### للطالبة

دعاء سالم صالح سليمان الكعبي

#### المشرف

د. سمير عطوب – قسم علم الأدوية و المداواة  
كلية الطب و العلوم الصحية

#### المكان والزمان

الإثنين، 20 مارس 2023

11:00 صباحاً

قاعة يناح

#### الملخص

سرطان الثدي الثلاثي السلبي (TNBC) يتميز بنقص في مستقبلات هرمون الاستروجين والبروجسترون و HER2 مما يجعل الأدوية المستهدفة غير فعالة. يرتبط TNBC بمعدل تكاثر مرتفع يؤدي إلى توقعات سلبية للمرض. على الرغم من أن العلاج الكيميائي هو النهج الرئيسي لعلاج سرطان الثدي النقلي، إلا أنه يظل خياراً غير فعال بسبب سميته تجاه الخلايا الطبيعية. لذلك، تم تطوير العلاج الموجه للخلايا السرطانية بهدف تصميم علاجات فعالة لتحسين انتقائية وقوة جهاز المناعة ضد الخلايا السرطانية. PD-L1 هو بروتين مثبط للمناعة يعمل على تثبيط الخلايا T عن طريق الارتباط بالمستقبل المثبط PD-1. الاستخدام السريري للأدوية الموجهة لقمع مستقبلات PD-L1 أحرزت تقدماً استباقياً عن التقدم في الدراسات الأساسية الميكانيكية لهذه المستقبلات. يمكن أن يؤدي نقص المعرفة حول كيفية تأثير PD-L1 للسمات المميزة للسرطان إلى ضياع العديد من الفرص العلاجية. الهدف الرئيسي من هذا البحث هو تحديد التغيرات في خلايا TNBC بعد حذف جين PD-L1 وتحديد مسارات الإشارات الخلوية الداخلية المرتبطة بـ PD-L1 و المسؤولية عن تعزيز تكاثر الخلايا السرطانية والقدرة على الهجرة. بحثت الدراسة في دور PD-L1 في تطور سرطان MDA-MB-231 TNBC عن طريق استخدام تقنية التعديل الوراثي CRISPR-Cas9 بثلاثة تصاميم مختلفة من جزيئات lentiviral موجّهة لاقتطاع جين PD-L1. كشفت نتائجنا أن غياب البروتين PD-L1 منع بشكل كبير تكاثر خلايا MDA-MB-231 وقابلية تكوين مستعمرات خلوية في البيئة المختبرية ومنع نمو الورم السرطاني في نموذج الغشاء المشيمي لجنين الدجاج (CAM) في بيئة الجسم الحي. إضافة إلى ذلك غياب PD-L1 أدى إلى تقليل هجرة و هجوم خلايا الـ TNBC. نوضح هنا آلية محتملة يقوم من خلالها PD-L1 بتعزيز خباثة الخلايا MDA-MB-231 من خلال تنظيم مسارات PI3K / AKT و MAPK / ERK. لقد وجدنا أيضاً أن PD-L1 يمكنه تنظيم البروتينات p21 و Rho-A و c-Fos و c-Myc و Survivin و COX-2 في خلايا TNBC. نطمح أن تساعد هذه النتائج في توفير استراتيجيات علاجية جديدة للسرطان في المستقبل تطوير علاجات تركيبية مضادة لـ PD-L1 لعلاج TNBC بشكل فعال.

كلمات البحث الرئيسية: PD-L1, TNBC, تكاثر الخلايا, هجرة الخلايا, هجوم الخلايا, CAM, Akt, ERK