أحمـــد إبراهـــيم علـــي
إجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية
دبلـوم في التشخيـص المخـبري

B16950

مقايسة الـ VEGF والـ MMP-9 عند بعض مرضى الأورام الصلبة

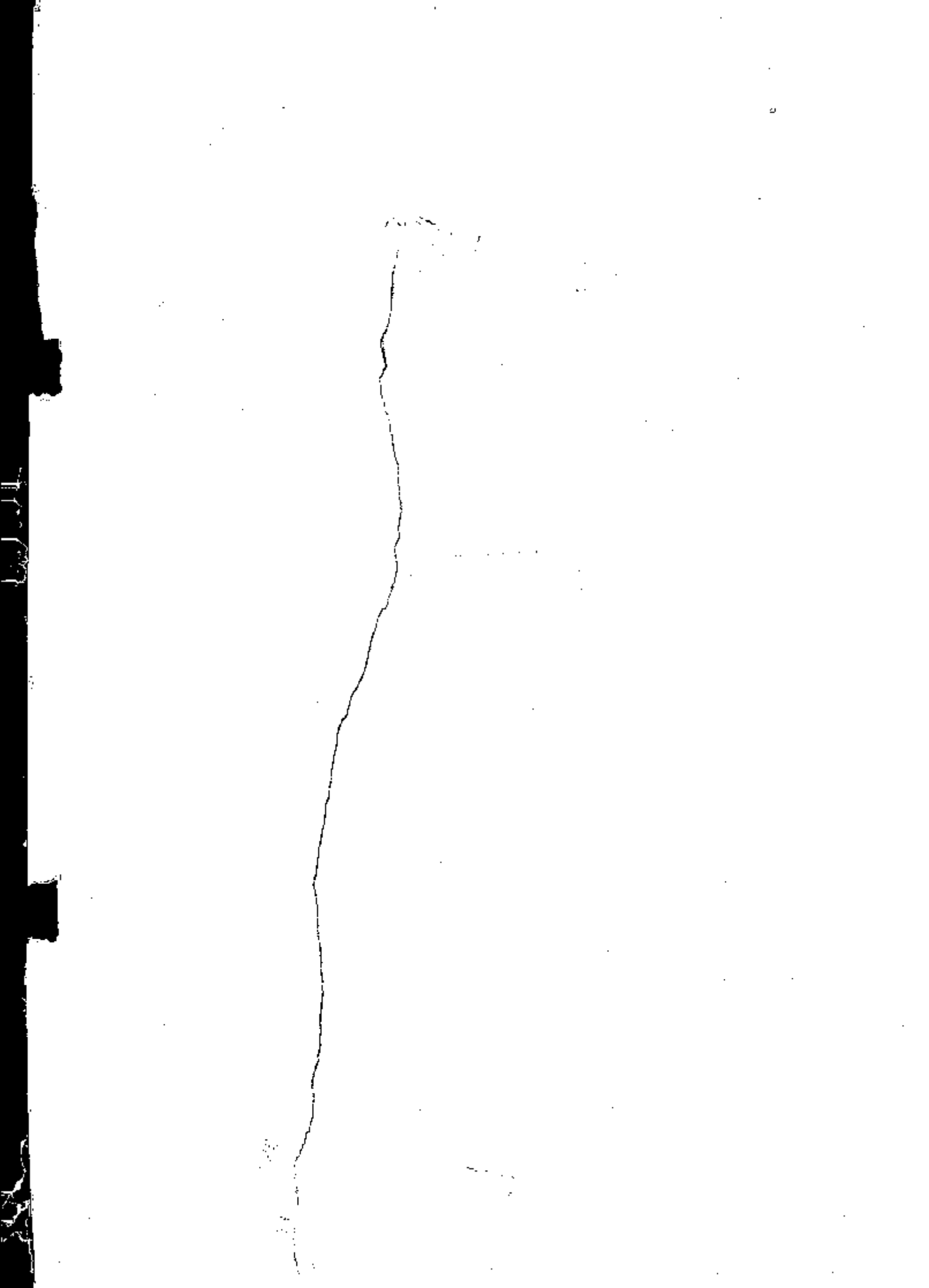
بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في التشخيص المخبري

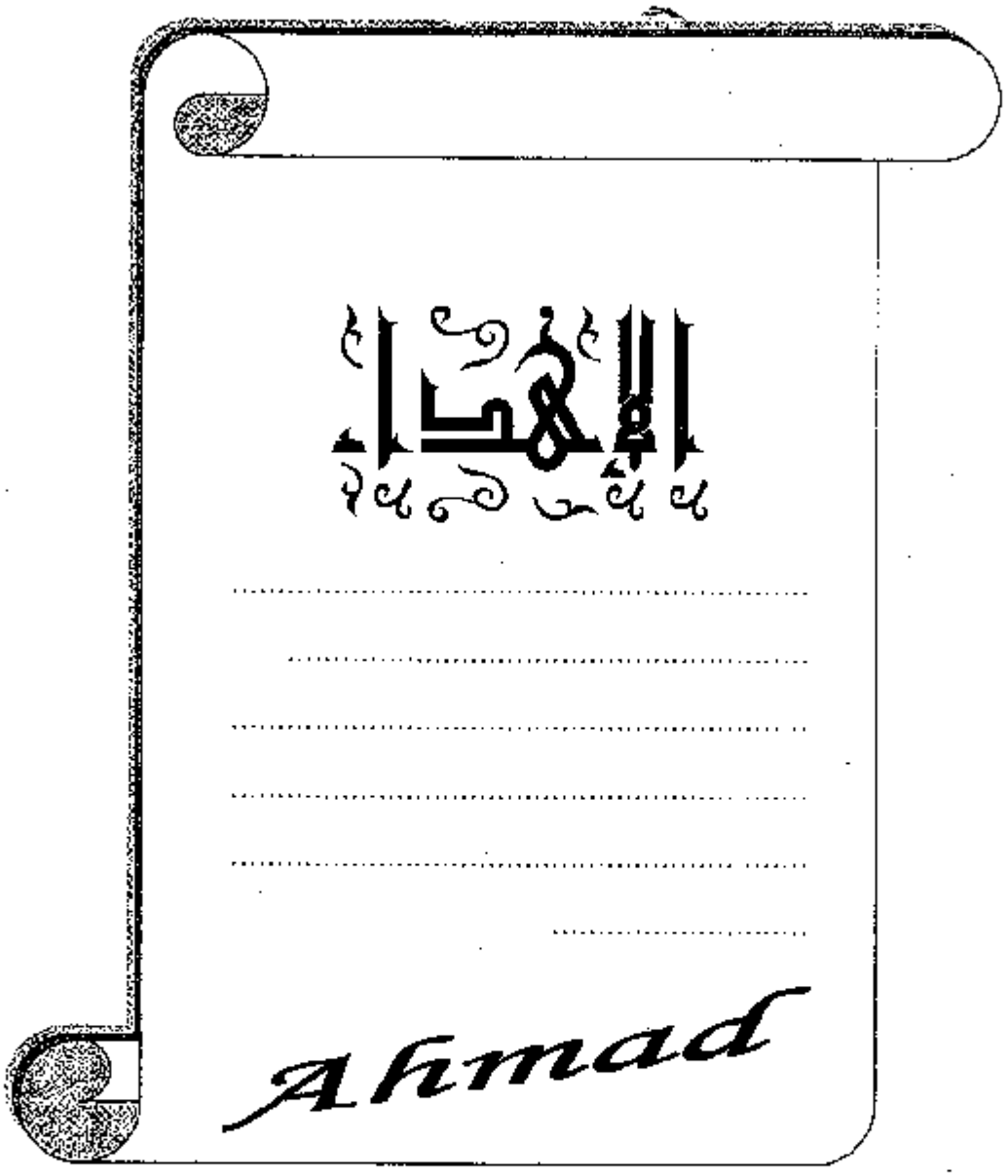
B16950

إشراف

الأستاذة الدكتورة غادة الأخرس

كلية الصيدلة – جامعة دمشق
2005 م/1426 هـ




الإهداء
Ahmad

قرار لجنة الحكم

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الصيدلة

إشارة إلى قرار مجلس كلية الصيدلة رقم ١٤٢ / تاريخ ١٧/٩/٢٠٠٤ و قرار مجلس جامعة دمشق رقم /٨٨٥/ تاريخ ١/٢/٢٠٠٥ المتضمن الموافقة على تسجيل رسالة الماجستير

لطالب الدراسات العليا الصيدلاني أحمد علي

بعنوان تقاسية الـ VEGF والـ MMP-9 عند بعض مرضى الأورام الصلبة

وتسمية السيد الاستاذ الدكتورة عادة الأطرش مشرفا

وبالإشارة إلى قرار مجلس كلية الصيدلة رقم/١١٤/ تاريخ ٤/١/٢٠٠٥

وقرار مجلس الشؤون العلمية بجامعة دمشق رقم/٤٦٥/م ع تاريخ ٧/٤/٢٠٠٥

القاضي بتشكيل لجنة الحكم على رسالة الماجستير المقدمة من الصيدلاني أحمد علي

من الأساتذة الدكاترة:

السيد الأستاذ الدكتورة: عادة الأطرش عضوا مشرفا

السيد الأستاذ الدكتور: وفيقة زرزور عضوا

السيد الأستاذ الدكتور: محمد عامر الشيخ يوسف عضوا

فقد قامت لجنة الحكم بدراسة الرسالة و حضرت جلسة الدفاع عن رسالة الماجستير المقدمة من الصيدلاني أحمد علي

وذلك في تمام الساعة الثانية عشرة ظهرا من يوم الأربعاء الواقع في ٦/٧/٢٠٠٥

على مدرج تشرين في كلية الصيدلة

وبنتيجة تقويمها وبالإشارة لما سبق فقد قررت لجنة الحكم منح الصيدلاني أحمد علي

طالب الماجستير في قسم الكيمياء الحيوية والأدوية الدقيقة في كلية الصيدلة بجامعة دمشق

درجة الماجستير في التخصيص الحبري

بمرتبة امتياز و علامة قدرها ٩٠/ تسعون درجة

يرفع هذا القرار إلى مجلس كلية الصيدلة و مجلس جامعة دمشق للمصادقة عليه أصولا

الأستاذ الدكتور	الأستاذ الدكتور	الأستاذ الدكتور
محمد عامر الشيخ يوسف	عادة الأطرش	وفيقة زرزور

إهداء البحث

إلى الملاك الذي ضمني بين أجفانه وكفلني ورعاني منذ الطفولة وحتى هذه اللحظة .....

أختي

أمينة

المحتوى

القسم النظري

الفصل الأول: الآلية الطبيعية والورمية في تولد الأوعية

1- مقدمة	8
2- تولد الأوعية الطبيعي	8
2-1- العوامل المنحلة	10
2-1-1-عامل النمو الوعائي البطاني (VEGF) Vascular Endothelial Growth Factor	10
2-1-1-1 - مستقبلات الـVEGF	10
2-1-1-2- تأثيرات الـ VEGF	11
2-1-1-3- المشابهات البنيوية للـ VEGF	12
2-1-2- الأنجيوبويتينات ومستقبلات الـ Tie	14
2-1-3- عامل نمو الأورمات الليفية Fibroblast Growth Factor (FGF)	14
2-1-4- عامل النمو المشتق من الصفيحات(PDGF) Platelet Derived Growth Factor	15
2-1-5- عامل النمو التحولي – β Transforming Growth Factor-β (TGF- β)	15
2-1-6- عوامل منحلة أخرى	16
2-2-العوامل المرتبطة بالغشاء	18
2-3- القوى الميكانيكية الحيوية	18
3- تولد الأوعية المحرض بالورم	19
3-1-الجملة الوعائية للورم	19
3-2- العوامل المشاركة في تولد الأوعية المحرض بالورم	21
3-2-1- عامل النمو الوعائي البطاني (VEGF)	21
3-2-2- عامل نمو الأورمات الليفية (FGF)	22
3-2-3-الأنجيوبويتين -2 (Ang 2)	23
3-2-4- الإنترلوكين-8 (IL-8) و البروتيناز المعدني المطرسي - 2 (MMP-2)	24

3-3- مثبطات تولد الأوعية المحرض بالورم 25
3-3-1-الإنترفيرونات 25
3-3-2-الإنترلوكينات 25
3-3-3-المثبطات النسيجية للبروتينازات المعدنية (TIMPs) 26
3-3-4-شدف انحلال البروتين 26
3-3-5- جزيئات أخرى مضادة لتولد الأوعية 27

الفصل الثاني: الغزو الورمي والنقائل

1- مقدمة 29
2- أساسيات الغزو الورمي والنقائل 29
3- تولد الأوعية Angiogenesis 32
4- جزيئات الالتصاق ومستقبلاتها 33
4-1- الكادرينات Cadherins 35
4-2- الإنتيغرينات Integrins 35
4 -3- فوق عائلة الغلوبولينات المناعية Immunoglobulin Superfamily 37
4-3-1- جزيئة الالتصاق داخل الخلوية-1 (ICAM-1) 37
4-3-2- جزيئة الالتصاق الخلوية الوعائية -1 (VCAM-1) 37
4-3- 3- جزيئة الالتصاق الخلوية العصبية (NCAM) 37
4-3-4- المستضد الجنيني السرطاني Carcinoembryonic antigen (CEA) 37
4-3-5- مستقبل اللامينين ذو الوزن الجزيئي 67 ك.د 67-kDa Laminin Receptor 38
4-4- الـ CD44 والنظائر الشكلية CD44 and Variant Isoforms 38
4-5- الغاليكتينات Galectins 39
5- البروتينازات Proteinases 39
5-1- بروتينازات السيرين Serine Proteinases 40
5-2- الكاتيبسينات Cathepsins 40
5-2-1- الكاتيبسين D 40

5-2-2- الكاتيبسين B 41
5-3- البروتينازات المعدنية Metalloproteinases 42
5-3-1-البروتيناز المعدني المطرسي - 9 (MMP-9) 43

الفصل الثالث : سرطان الثدي

1- مقدمة 47
2- عوامل الخطورة 49
3- التقصي 50
4- الأعراض والعلامات 50
5- تقصي المرض 51
6- تحديد المرحلة Staging 51
7- المعالجة 53
7-1-الجراحة Surgery 53
7-2- المعالجة الإشعاعية Radiotherapy 54
7-3- المعالجة الكيميائية Chemotherapy 55
7-4- المعالجة الحيوية (®Herceptin) Biological therapy 56
7-5- المعالجة الهرمونية Hormone therapy 56

الفصل الرابع : سرطان الرئة

1- مقدمة 59
2- أنماط سرطان الرئة 59
2-1- سرطان الرئة صغير الخلايا (SCLC) small-cell lung carcinoma 59
2-2- سرطان الرئة كبير الخلايا (NSCLC) non-- small-cell carcinoma 59
3- الوبئيات 60
4- المسببات وعوامل الخطورة 60
5- الأعراض 61

6- تشخيص سرطان الرئة 62
7- مراحل سرطان الرئة 63
7-1- مراحل سرطان الرئة كبير الخلايا 63
7-2- مراحل سرطان الرئة صغير الخلايا 64
8- المعالجة 64
8-1-الجراحة 64
8-2-المعالجة الكيميائية 64
8-3-المعالجة الإشعاعية 65

القسم العملي

1- هدف الدراسة 67
2- المواد والطرائق المستخدمة 67
2-1- مجموعات الدراسة 67
2-2- استمارة البحث 71
2-3- الاعتيان Sampling 74
2-4- الطرائق المستخدمة 74
2-4-1- مقايسة الـ VEGF (بطريقة المقايسة المناعية الإنزيمية بطريقة الشطيرة) 74
2-4-2- مقايسة الـ MMP-9 (بطريقة المقايسة المناعية الإنزيمية بطريقة الشطيرة) 78
2-5- الدراسة الإحصائية 82
3- الدراسة السريرية 82
3-1- المجموعة الشاهدة 82
3-2- مجموعة مرضى سرطان الثدي 83
3-2-1- دراسة مجموعة مرضى سرطان الثدي غير الخاضعين للجراحة 84
3-2-2- دراسة مجموعة مرضى سرطان الثدي الخاضعين للجراحة 92
3-2-3- مقارنة مجموعة مرضى سرطان الثدي الخاضعين للجراحة مع غير الخاضعين للجراحة 98

3-2-4- دراسة علاقة الارتباط بين مستويات الـ VEGF والـ MMP-9 المصلية عند مرضى سرطان الثدي غير الخاضعين للجراحة 101
3-3- مجموعة مرضى سرطان الرئة 102
3-3-1- دراسة علاقة الارتباط بين مستويات الـ VEGF والـ MMP-9 المصلية عند مرضى سرطان الرئة 109
3-4- مجموعة المتابعة لسرطان الرئة 111
3-4-1- دراسة العلاقة بين وجود النقائل عند مرضى سرطان الرئة مع معدل البقيا 118
4- التوصيات 120
المصطلحات 121
المراجع 126

القسم النظري

الفصل الأول

الآلية الطبيعية والورمية

في نواحي الأوعية