

جدا سازی قطعات scFv آنتی بادی علیه گیرنده‌ی فاکتور رشد شبه انسولین یک (IGF-IR) از کتابخانه‌ی آنتی‌بادی فاژی و بررسی عملکرد آن

خلاصه

مقدمه: گیرنده‌ی فاکتور رشد شبه انسولین یک (IGF-IR) بر روی سلول‌های سرطانی سینه بیان شده و در متاستاز، بقا و تکثیر سلول‌های سرطانی نقش دارد. استفاده از مونوکلونال آنتی‌بادی‌هایی که IGF-IR را مورد هدف قرار می‌دهند به صورت تنها یا در ترکیب با سایر داروها، یک روش امید بخش برای درمان سرطان سینه معرفی شده است. قطعات کوچک نواحی متغییر آنتی‌بادی (scFv : Single-chain fragment variable) به خاطر مزیت‌های فراوانی که نسبت به آنتی‌بادی‌های کامل دارند به عنوان ابزار مناسبی برای هدف قرار دادن سلول‌های توموری معرفی شده‌اند.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ما یک کتابخانه آنتی‌بادی فاژی غیر ایمیون (naïve phage library) را مورد استفاده قرار دادیم و با استفاده از تکنیک پنینگ (panning) scFv های اختصاصی بر علیه یک اپی‌توپ از دُمین خارج سلولی IGF-IR را جداسازی کردیم. اختصاصیت scFv های جداسازی شده را با استفاده از روش‌های مختلفی از جمله پلی‌کلونال الایزا، مونوکلونال الایزا، الایزای فاز محلول، کلونی پی‌سی‌آر (Colony PCR) و سکانس کردن ژن (sequencing) مورد بررسی قرار دادیم و در نهایت اثرات ضد تکثیری و آپوپتوزی scFv های جداسازی شده را به روش MTT و Annexin V/PI بررسی کردیم.

یافته‌ها: نتایج الایزا اختصاصیت scFv های جداسازی شده نسبت به پپتید IGF-IR را تایید کرد و با آنالیز محصول پی‌سی‌آر (PCR product) و سکانس ژن مشخص شد که ژن جداسازی شده مربوط به مناطق متغییر زنجیره‌های سبک و سنگین (V_H and V_K) می‌باشد. تیمار سلول‌های MCF7 و SKBR3 با scFv های اختصاصی IGF-IR،

رشد سلول‌ها را به صورت قابل توجهی مهار کرد. همچنین نتایج ما نشان داد که تیمار با scFv به صورت قابل توجهی تاثیرات مهاری trastuzumab بر روی سلول‌های SKBR3 را افزایش می‌دهد. میزان آپوپتوز سلول‌های MCF7 و SKBR3 بعد از ۲۴ ساعت تیمار با scFv به ترتیب ۳۷/۲۹ درصد و ۳۱/۲۱ درصد بود. ۲۴ ساعت تیمار با scFv در ترکیب با trastuzumab منجر به ۴۲/۲۹ درصد آپوپتوز در سلول‌های SKBR3 شد.

نتیجه گیری: نتایج ما نشان داد که هدف قرار دادن IGF-IR به وسیله‌ی scFv می‌تواند یک استراتژی مناسبی برای درمان سرطان سینه باشد و شواهد بیشتری را مهیا کرد مبنی بر این که هدف قرار دادن همزمان IGF-IR و HER2 می‌تواند در درمان سرطان سینه بسیار موثر باشد.

کلمات کلیدی: گیرنده‌ی فاکتور رشد شبه انسولین یک، فاز دیسپلی، قطعات متغیر تک زنجیره‌ای آنتی بادی، سرطان سینه، trastuzumab