



قطاع الدراسات الصيدلانية
اللجنة العلمية للكيمياء الصيدلانية والحيوية (٩٤)
الدورة الثالثة عشر (٢٠١٩-٢٠٢٢)

قطاع الدراسات الصيدلانية (٩٤)
اللجنة العلمية للكيمياء الصيدلانية والحيوية
الدورة الثالثة عشر (٢٠١٩-٢٠٢٢)

البحث رقم (٦) في القائمة

١- بيانات الباحث:

اسم المتقدم:	محمد إبراهيم عبداللطيف إبراهيم حامد
القسم التابع له:	الكيمياء العضوية والدوائية
الكلية التابع لها:	الصيدلة - جامعة الفيوم

٢- بيانات البحث:

عنوان البحث:	عوامل جديدة مضادة لتكاثر الخلايا السرطانية متعددة الأهداف: تصميم و تشييد أوكسي اندولات شبيهه بمركب IC261 كمثبطات محتملة للتوبولين و CK1 و EGFR
باللغة العربية:	
باللغة الإنجليزية:	New Multi-Targeted Antiproliferative Agents: Design and Synthesis of IC261-Based Oxindoles as Potential Tubulin, CK1 and EGFR Inhibitors
ب- النشر	
إسم المجلة	Pharmaceuticals
العدد وسنة وتاريخ ورقم الصفحات بالنشر	2021, 14 (11), 1114
معامل التأثير	5.863

٣- الملخص:

باللغة العربية:

تم تصميم وتشبيد سلسلة من مركبات بنزليدين اندولين-٢-اون تأسيسا على الكومبريتاستاتين A-4 كمثبط لبلمرة التوبولين ومركب IC261، وهو مثبط ل كازين كيناز (CK1) / وأيضا بلمرة التوبولين. وتم الاخذ في الاعتبار الخواص التركيبية المطلوبة لتثبيط تيروزين-كيناز EGFR-tyrosine kinase. وقد أثارت الكيانات الجزيئية الجديدة عملية تثبيط نمو كبيرة في الخلايا PC-3 و MCF-7 و COLO-205 المبينة وأظهرت مركبات ٦-كلورو ٣- (٦،٤،٢)-تريميثوكسي بنزليدين) واندولين-٢-١-indolin-2-one، و b٤، و ٥-ميثوكسي-٣- (٦،٤،٢-trimethoxybenzylidene)، واندولين-٢-١-indolin-2-one و e٤، أظهرت نشاطا ملحوظا ضد خط الخلايا COLO-205 لسرطان القولون بقيمة $IC_{50} = 0.2$ و $IC_{50} = 0.3$ ميكرومتر. كما أظهرت دراسة ميكانيكية عمل هذه المركبات فعالية المركب b٤ في تثبيط تجميع الأنابيب الدقيقة ($IC_{50} = 1.66 \pm 0.08$ ميكرومتر) وإمكانية الارتباط بموقع ربط الكولشيسين colchicine (دراسة الالتحام التفاعلي). ونجد أنه بوجود $IC_{50} 1.92 \pm 0.09$ ميكروجرام / مل، قام b٤ بتثبيط CK1 تقريبا وكذلك IC261. بالإضافة إلى ذلك، كان b٤ و e٤ مثبطات فعالة لـ EGFR-TK ب IC_{50} s من ٠.١٩ ميكروجرام / مل و ٠.٤٠ ميكروجرام / مل مقارنة بـ $IC_{50} = 0.05$ ميكروجرام / مل) للعقار المرجعي "Gifitinib". وتم إحداث موت الخلايا المبرمج في خلايا COLO-205 التي عولجت بـ e٤، ب، مع علامات استماتة غير منظمة وارتفعت مستويات كاسباس 3 Caspase 3 إلى أكثر من ثلاثة أضعاف، بينما تمت مضاعفة مستويات السيروتكروم ج Cytochrome C وإيقاف دورة الخلية في مرحلة ما قبل G1 مع تراكم خلوي واسع النطاق في مرحلة ما قبل G1، مما يؤكد استحثاة موت الخلايا المبرمج. وكانت مستويات البروتينات المنظمة لدورة الخلية BAX و Bcl-2 معيبة أيضاً. فتم التحقق من أنماط التفاعل الملزمة لهذه المركبات في موقع ربط الكولشيسين لتوبولين وموقع ربط جفتينيب Gifitinib لـ EGFR عن طريق الالتحام الجزيئي، وذلك بتطابق بشكل كاف مع النتيجة التجريبية المسجلة. ومن ثم، فإن b٤ و e٤ يعتبران مركبات واعدة قوية متعددة الأهداف ضد سرطان القولون.

باللغة الانجليزية: