



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 (٧) 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:

خ- عنوان البحث: باللغة العربية:	عوامل جديدة مضادة لتكاثر الخلايا السرطانية تحمل مشتقات ثينو[٢ و٣- د]بيريميدين كمثبطات مزدوجة للكيناز VEGFR-2 و BRAF ومحفزات لموت الخلايا المبرمج: تصميم، تشييد و نمذجة جزيئية
باللغة الإنجليزية:	Novel antiproliferative agents bearing substituted thieno[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine scaffold as dual VEGFR-2 and BRAF kinases inhibitors and apoptosis inducers; design, synthesis and molecular docking
ب- النشر إسم المجلة	Bioorganic Chemistry
العدد وسنة وتاريخ ورقم الصفحات بالنشر	2022, 125, 105861
معامل التأثير	5.275

### ملخص البحث:

#### باللغة العربية:

تم تصميم وتشبيد مشتقات ثينو[٢ و٣-د]بيريميدين جديدة بناءً على إستراتيجية تصميم دواء موجه متعدد الأغراض. تم تقييم جميع المركبات المشيدة حديثاً لنشاطها المضاد للسرطان بواسطة المعهد الوطني للسرطان (NCI) علي ٦٠ نوع من الخلايا السرطانية. أظهر المركبان **4a** و **4b** نشاطاً مميزاً مضاداً للسرطان عند تركيز  $10 \mu\text{M}$  وهما لذلك تم أيضاً تقييمهم عند خمس تركيزات. أظهر المركبان نشاطاً مضاداً للسرطان قوياً وواسع النطاق بقيم  $\text{GI}_{50}$  في نطاق الميكرومولار من ١.٤٤-٦.٩٣ ميكرومولار و ١.٦٦-٥.٨٢ ميكرومولار، على التوالي. كما أظهروا قيم TGI في النطاق المثبط للخلايا من ٣.٤٩-٩٧.٣ ميكرومولار و ٣.٣٣-٧٧.٣ ميكرومولار، على التوالي. كما أظهر هذان المركبان قدرة عالية على تثبيط VEGFR-2 بقيم  $\text{IC}_{50} = 0.111$  و  $0.049$  ميكرومولار،  $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$  بقيم  $\text{IC}_{50} = 0.089$  و  $0.063$  ميكرومولار،  $\text{BRAF}^{\text{WT}}$  بقيم  $\text{IC}_{50} = 0.071$  و  $0.05$  ميكرومولار، مقارنة بقيم سورافينيب  $\text{IC}_{50}$  التي تبلغ  $0.031$  و  $0.035$  و  $0.021$  ميكرومولار مقابل VEGFR-2 و  $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$  و  $\text{BRAF}^{\text{WT}}$  على التوالي. أظهر المركبان **4a** و **4b** أيضاً تثبيطاً قوياً لإجمالي VEGFR-2 و VEGFR-2 الفوسفوري. بالإضافة إلى ذلك، تم تقليل إمكانية ترحيل HUVEC بشكل كبير مما أدى إلى أنماط التئام الجروح منخفضة للغاية بعد العلاج بالمركبين **4a** و **4b** لمدة ٧٢ ساعة. علاوة على ذلك، فإن المركبين **4a** و **4b** يسببان موت الخلايا المبرمج بنسبة ٢٢.٨٢ و ٢٥.٨١ ضعفاً في النسبة المئوية الكلية لموت الخلايا المبرمج في خلايا سرطان الثدي MCF7. تم دعم نشاط موت الخلايا المبرمج من خلال زيادة مستوى الكاسبس-٩ بمقدار ٦.١٧ و ٩.٠٧ ضعفاً على التوالي. كما أظهر تحليل دورة الخلية أن المركبين **4a** و **4b** أوقفوا دورة الخلية بشكل رئيسي في مرحلتها G1 و G1/S على التوالي. تم إجراء دراسات النمذجة الجزيئية لتقييم قابلية ونمط الارتباط للمركبات **4a** و **4b** تجاه المواقع النشطة في VEGFR-2 و BRAF.