تقييم تأثير مركب التافورامايسن-أ كمضاد لسرطان الثدي منفرداً أو مع بعض المركبات الطبيعية

عهود بنت يحيى علي الشهري

بحث مقدم لنيل درجة الدكتوراه في الفلسفة (كيمياء حيوية)

المشرفين على الرسالة

ا.د. فهد احمد محمد العباسي

قسم الكيمياء الحيوية، كلية العلوم، جامعة الملك عبد العزيز

ا.د. عبد الوهاب نورولي

قسم الكيمياء الحيوية الطبية، كلية الطب، جامعة الملك عبد العزيز

كلية العلوم

جامعة الملك عبد العزيز

المملكة العربية السعودية - جدة

١٤٤١هـ - ٢٠٢٠م

تقييم تأثير مركب التافورامايسن-أ كمضاد لسرطان الثدي منفرداً أو مع بعض المركبات الطبيعية

عهود بنت يحيى علي الشهري

المستخلص

مركب التافرومايسين يوجد في الطبيعة وهو مشتق من مركب الدوكرومايسين الموجود في بكتيريا *spp* **streptomyces** ، يمتلك التافرومايسين خواص سامة مفرطة وغير محددة. الثايموكينون والايبكاتشين مركبات موجودة ايضاً في الطبيعة ولها أنشطة بيولوجية واسعة النطاق، مثل انها مضادة للسرطان ومضادة للأكسدة ايضاً.

في هذه الدراسة، قمنا بتقييم خصائص التافرومايسين كمضاد للسرطان بمفرده او بدمجه مع الثايموكينون او الايبكاتشين على أربعة أنواع من خلايا الثدي السرطانية (MCF-7، T47D،

MDA-MB-231 و MCF7/ADR). اظهر التافرومايسين بمفرده خصائص قتل للخلايا قوية للغاية ضد كل من خطوط خلايا سرطان الثدي الاربعة بعد ٢٤ ساعة، ٤٨ ساعة و٧٢ ساعة. اظهر الثايموكينون منفردا خصائص معتدلة مضادة للخلايا ضد جميع خطوط الخلايا بعد التعرض لمدة ٢٤ ساعة، ٤٨ ساعة و٧٢ ساعة.

اظهر الايبكاتشين تأثير أضعف مقارنة بالتافرومايسين والثايموكينون. حينما تم دمج التافرومايسين مع الايبكاتشين، اظهرت معظم النتائج انهما سوياً يقللان عمل التافرومايسين حيث يظهر ذلك بقوة في ال T47D حينما تم الدمج بين التافرومايسين والايبكاتشين خلال ٢٤ ساعة وعلى العكس تماما وبشكل ملحوظ بقوة في خلايا ال MDA-MB-231 خلال ال ٢٤ ساعة نجد ان نسبة الخلايا ماتت بشكل أكبر حينما تم دمجهما مع بعض أفضل من التافرومايسن لوحده بعد ٤٨ و٧٢ ساعة.

من ناحية أخرى نجد ان الدمج بين التافرومايسين والثايموكينون أيضا يقللان عمل التافرومايسين مقارنة به منفردا او انه لايعزز أي تأثير يذكر للتافرومايسين. ولكن في خلايا MDA-MB-231 نجد انهما سويا يحسنان من عمل التافرومايسين بعد ٢٤ ساعة.

التفسير لسبب موت خلايا سرطان الثدي بسبب التافرومايسين لوحده او تعزيز او تقليل تأثير التافرومايسين عند دمجه مع الثايموكينون او الايبكاتشين لازال قيد التحليل وبحاجة لاختبارات عدة لمعرفة ذلك. نستنتج ان التافرومايسين قد يكون عامل علاجي مضاد لسرطان الثدي وان الثايموكينون او الايبكاتشين قد يكونان عاملان مساعدان للعلاج مع التافرومايسين.

Anti-breast cancer profiling for Tafuramycin-A alone and in combination with naturally occurring compounds

By

Ohoud Yahya Ali Alshehri

Abstract for The Requirements a Degree of Doctor of Philosophy

[Biochemistry]

Supervised by

Prof. Fahad Ahmed Mohamed Al-Abbasi

Department of Biochemistry, Faculty of Science,

King Abdulaziz University

Prof. Abdulwahab Noorwali

Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine,

King Abdulaziz University

Faculty of Science
King AbdulAziz University
Jeddah, Saudi Arabia
1441H –2020G

Anti-breast cancer profiling for Tafuramycin-A alone and in combination with naturally occurring compounds

Ohoud Yahya Ali Alshehri

Abstract

Tafuramycin-A (TAF) is naturally occurring duocarmycin-SA derivative with known DNA alkylating and/or intercalating potential. On the other hand, TAF possesses excessive and non-specific toxic properties. Epicatechin (EPI) and thymoquinone (TQ) are naturally occurring compounds with a wide range biological activities, such as anticancer and chemomodulatory potentials. Herein, we temporally assessed the anti-breast cancer properties of TAF alone and in combination with EPI or TQ against naïve (MCF-7, MDA-MB-231 and T47D cells) and resistant breast cancer cells (MCF-7/ADR). TAF alone showed very potent cell killing properties against both naïve and resistant breast cancer cell lines in a time dependent manner with IC 50 's ranging from 17 - 190 nM, 2 - 19 nM and 1 - 2 nM after 24 h, 48 h and 72 h exposures, respectively. To a lesser extent, TQ alone showed moderate cytotoxic properties against all cell lines in a time dependent manner with IC 50 's ranging from 4.4 – 18.9 µM, 2.8 – 16.5 µM and 2.1 – 22.7 µM after 24 h, 48 h and 72 h exposures, respectively. EPI was the weakest in comparison to the previous two agents with IC 50 's above 100 µM in all cell line in all durations of exposure. Equitoxic combinations of TAF with TQ showed antagonistic interaction in all cells under investigation with combination indices ranging from 1- 93, 1- 95 and 2-99 nM at 24 h in MCF-7, MCF-7/ADR, T47D , respectively. Except 24 h exposure of MDA-MB-231 cells, combinations of TAF with TQ showed synergistic interaction from 190 to 81 nM. Combination of TAF with 10

µM EPI did not induce any prominent enhancement in TAF cytotoxic properties. Cell cycle analysis using DNA content flowcytometry showed moderate S-phase and G 2 /M-phase partial arrest in response to treatment with TAF, TQ and their combinations. While treatment with EPI induced significant arrest in G 0 /G 1 -phase which is similar of its reported anti-proliferative activity. Further analysis for the differential apoptosis/necrosis cell death using annexin-V/FITC with PI counterstain and coupled with flowcytometric analysis showed significant necrosis induction of TAF alone against breast cancer cells under investigation. Yet, combination of TAF with TQ or EPI decreased the percentage of necrosis induced by TAF alone; however, it induced significant apoptosis cell death. Yet, explanation for shifting breast cancer cell death from necrosis to apoptosis due to combination of TAF with TQ or EPI is currently under molecular investigation and might constitute high potential in utilizing TAF for the treatment of breast cancer.