

فاعلية التأثيرات المعالجة الكيميائية والمعدل الكيميائي لبعض مركبات  
السيسكوترابين لاكتون ضد الخلايا السرطانية

محمد محمود سامي عرب

بحث مقدم لنيل درجة الماجستير في العلوم (الكيمياء الحيوية)

المشرفين على الرسالة

د. فهد أحمد محمد العباسي

قسم الكيمياء الحيوية ، كلية العلوم

د. أحمد محمد العبد

قسم علم الأدوية و السموم ، كلية الصيدلة

كلية العلوم

جامعة الملك عبدالعزيز – جدة

رجب ١٤٣٧ هـ - ابريل ٢٠١٦ م

## المستخلص

لاكتونات السييسكويتربين "سسكويتربين لاكتونس" هي مركبات طبيعية تتواجد بكثرة في بعض العائلات النباتية و التي يُعد لها نشاطات بيولوجية مثل التأثير المضاد للأورام. كامبتوزسين هو أنزيم توباويساموريزي "توبايزوميراز" فعّال بخصائصه المضادة لعدة أنواع من الأورام الخبيثة. تهدف هذه الدراسة إلى التحقق من تأثيرات العلاج الكيميائي المحتملة لبعض لاكتونات السييسكويتربين "سسكويتربين لاكتونس" الطبيعية المستخلصة و المعزولة من نبات الجثثا. أما المركبات الواعدة كمضادة للسرطان تم إستقصائها و دراستُها من باب " آثار العلاج الكيميائي التغييري لل كامبتوزسين على عدة من مُختلف أنواع الخلايا السرطانية". و تم تقييم السُمِّيَّة الخَلَوِيَّة للتربينانيات المعزولة مقارنةً بـ: خلايا السرطان العُدِي في ثدي الإنسان (MCF7)، سرطان القولون المستقيم لدى الإنسان (HCT116 and LS174T)، و سَرَطانَةُ الخلايا الكبدية (HepG2) لدى الإنسان بإستخدام فحص سولفار هودامين بي بعد عرض الخلية لمدة ٧٢ ساعة. مؤشرات السام للخلايا (IC50 and R-fraction) تم إستنباطها من إمكانية إستمرارية و بقاء الخلية بعد التهيئة و الإدخال بإستخدام معيار Emax. إن اثنين من لاكتونات السييسكويتربين، " الفا هيدروكسي الانتولاكتون" و "اكنازوسين" قد أظهرت الخصائص السامة للخلايا بشكل كبير ضد السلالات الخَلَوِيَّة بعد الإستقرار مع IC50 بحيث تراوحت من ٥ إلى ٢٢ ميكرومتر و ١٤ إلى ٣٩ ميكرومتر، على التوالي. أما المعالجة بإستخدام كامبتوزسين لوحده فقد أظهرت نتائج سُمِيَّة هائلة مع IC50 تراوحت من ٠,١٣ إلى ٠,١٥ ميكرومتر في نفس قائمة السلالات الخَلَوِيَّة. و خفض المركب متساوي السمية من اكنازوسين مع كامبتوزسين (نسبة المركب ١: ١٠٠) وحده ٦٠% من IC50 الموجود في كامبتوزسين في خلايا HCT116. في المقابل، لم يعزز المركب متساوي السمية ٢ الفا هيدروكسي الانتولاكتون مع كامبتوزسين إلى حد كبير السمية الخلووية من الكامبتوثيسين ضد خلايا HCT116. لشرح الخصائص التفاعلية لـ ٢ الفا

هيدروكسي الانتولاكتون و اكانازوسين مع كامبتوزسين ،تم الإستااعةبـانكسين-في/بي ال إلى جانب تحليل التدفق الخلوي لموت الخلايا و نسيجها أو نخرها المبرمج الذي تم تقييمه بعد العلاج مع كامبتوزسين وحده أوبالاشتراك مع ٢ الفا هيدروكسي الانتولاكتون أو اكانازوسين. مرة أخرى، مركب اكانازوسين مع كامبتوزسين قد أدى إلى زيادة كبيرة في موت الخلايا المبرمج بالإضافة إلى مجموع الخلايا النخرية بالمقارنة مع العلاج بـ كامبتوزسين وحده بنسبة ٢-٣ أضعاف. من ناحية أخرى، إن كامبتوزسين مع ٢ الفا هيدروكسي الانتولاكتون قد أدى إلى زيادة كبيرة في عدد الخلايا ذات الموت المبرمج مع انخفاض متبادل في عدد الخلايا النخرية. وفي الختام، قد يكون ٢ الفا هيدروكسي الانتولاكتون و اكانازوسين عوامل جديدة مباشرة كمضاد للسرطان. ومع ذلك، فإن هناك حاجة إلى مزيد من التحقق الجزيئي لفهم طبيعة التفاعل بين سسكويترابين لاكتونز المعزولة والعلاج الكيميائي الأساسي مثل كامبتوزسين.

**Potential Chemotherapeutic and Chemomodulatory effects of some  
sesquiterpene lactone compounds against cancer cells**

**By**

**Mohammed Mahmoud Sami Arab**

**A thesis submitted for the requirements of the degree of**

**Master of Science (Biochemistry)**

**Supervised by**

**Dr. Fahad Ahmed Mohammed Al-Abbasi**

**Department of Biochemistry, Faculty of Science, King Abdulaziz**

**University**

**Dr. Ahmed Mohamed Al-Abd**

**Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy,**

**King Abdulaziz University**

**Faculty of Science**

**King AbdulAziz University, Jeddah**

**Jeddah, Saudi Arabia**

**Rajab1437 H – April 2016 G**

**ABSTRACT**

Sesquiterpene lactones are natural compounds abundant in several plant families with a variety of biological activities such as antitumor effects. Camptothecin is famous topoisomerase interactive agent with anticancer properties against several types of malignancies. The purpose of this study is to investigate the potential chemotherapeutic effects of some naturally occurring sesquiterpene lactones isolated from *Pulicaria undulate*. Compounds with promising anticancer profile has been further investigated for potential chemomodulatory effects to camptothecin in different tumor cell types. Cytotoxicity of the isolated terpenoids were assessed against human breast adenocarcinoma (MCF7), human colorectal cancer (HCT116 and LS174T) and human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells lines using sulpharhodamine-B assay after cell exposure for 72 h. Cytotoxic parameters (IC<sub>50</sub> and R-fraction) were calculated from cell viability after fitting using Emax model. Two sesquiterpene lactones, 2 $\alpha$ -hydroxy alantolactone and xanthinosin, showed considerable cytotoxic profile against cell lines under investigation with IC<sub>50</sub>'s ranging from 5 to 22  $\mu$ M and from 14 to 39  $\mu$ M, respectively. Treatment with camptothecin alone showed significant cytotoxicity with IC<sub>50</sub>'s range from 0.13 to 1.5  $\mu$ M in the same panel of cell lines. Equitoxic combination of xanthinosin with camptothecin (combination ratio was 1:100) resulted in 60% reduction for the IC<sub>50</sub> of camptothecin alone in HCT116 cells. On the other hand, equitoxic

combination for hydroxy alantolactone with camptothecin did not significantly enhance the cytotoxicity of camptothecin against HCT116 cells. To explain the interactive characteristics of hydroxy alantolactone and xanthinosin with camptothecin, annexin-V/PI staining coupled with flow cytometry analysis for apoptosis and necrosis was assessed after treatment with camptothecin alone or in combination with hydroxy alantolactone or xanthinosin. Again, xanthinosin combination with camptothecin significantly increased apoptotic as well as necrotic cell populations compared to camptothecin treatment alone by 2-3 folds. On the other hand, combination of camptothecin with hydroxy alantolactone significantly increased apoptotic cell population with reciprocal decrease in necrotic cell population. In conclusion, hydroxy alantolactone and xanthinosin might be promising anticancer agents. However, further molecular investigation is required to understand the nature of interaction between the isolated sesquiterpene lactones and cornerstone chemotherapeutics such as camptothecin.