Biochemical and Molecular Study of anticarcinogenic activity of Novel thalidomide derivatives on Female Albino Mice bearing Solid tumor

A Thesis Submitted

To
Chemistry department
Faculty of Science
Cairo University

By

Bishoy Yousef Abdou El-aarag

B.Sc., Menoufiya University, Chemistry Dep. (Excellent with honor degree), 2004

Demonstrator at Chemistry Department - Faculty of Science - Menoufiya University, 2005

Postgraduates in Biochemistry - Faculty of Science - Cairo University, 2006

For
Fulfillment of the Requirements for the Master Degree of Science in Biochemistry

Supervised By

Dr. Amr Saad Mohamed
Assistant Professor of Biochemistry
Faculty of Science
Cairo University

Prof. Dr. Magdy Abd El-Hamid Zahran
Professor of organic chemistry
Faculty of Science
Menoufiya University

Dr. Mervat Mohamed El-Sayed
Assistant Professor of Biochemistry
Faculty of Science
Cairo University

2010

دراسة بيوكيميائية وجزيئية لنشاط مشتقات الثاليدوميد الجديدة على الخلايا السرطانية الصلبة فى إناث الفئران البيضاء

رسالة مقدمة

الي

قسم الكيمياء
كلية العلوم
جامعة القاهرة

من

بيشوى يوسف عبده الأعرج

بكالوريوس علوم - جامعة المنوفية - قسم الكيمياء (ممتاز مع مرتبة الشرف) ٢٠٠٤
معيد بقسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة المنوفية ٢٠٠٥
تمهيدي ماجستير فى الكيمياء الحيوية - كلية العلوم - جامعة القاهرة ٢٠٠٦

كجزء متمم لاستكمال متطلبات الحصول علي درجة الماجستير في العلوم في الكيمياء الحيوية

تحت إشراف

د/ عمرو سعد محمد
أستاذ الكيمياء الحيوية المساعد
كلية العلوم
جامعة القاهرة

أ. د/ مجدي عبد الحميد زهران
أستاذ الكيمياء العضوية
كلية العلوم
جامعة المنوفية

د/ ميرفت محمد السيد
أستاذ الكيمياء الحيوية المساعد
كلية العلوم
جامعة القاهرة

٢٠١٠م

Acknowledgment

Before the all I am deeply thankful to **God** by the grace of whom every success in my life was possible and without great blessing I should have never accomplished this wok.

I would express my deep gratitude and thanks to **Dr. Amr Saad Mohamed**, Assistant Professor of Biochemistry, Dep. of Chemistry, faculty of science, Cairo University for his continuous help, guidance support and encouragement during this work. Moreover, for his revision of the thesis and also, providing all the available facilities at Cairo university.

I would express my deep thanks to **Prof. Dr. Magdy A. Zahran**, Professor of Organic Chemistry, Dep. of chemistry, faculty of science, Menoufiya University for his closely leadership, suggestion of the problems, fruitful guidance and unlimited support during all stages of this work. Furthermore, for his valuable support with *thalidomide and its novel dithiocarbamate analogs* and also, providing all the available facilities at Menoufiya university.

I would express my deep gratitude and thanks to **Dr. Mervat Mohamed El-Sayed**, Assistant Professor of Biochemistry, Dep. of Chemistry, faculty of science, Cairo University for her continuous help, guidance support and encouragement during this work. Moreover, for her revision of the thesis and also, providing all the available facilities at Cairo university.

I would like to express my sincere appreciation, regards and gratitude to **Prof. Dr. Adel A. Guirgius**, Professor of Molecular Biology, Dep. of Molecular Biology, GEBRI (Genetic Engineering & Biotechnology Research Institute), Menoufiya University for your suggestion for the research project, continuous guidance throughout the experimental section, valuable discussion, teaching, explaining and for interpretation of the results.

I wish also to express my deep thanks to **Dr. Osama Bader**, and all my friends who supported me during the study and the investigations in all stages of the thesis specially **Aisam Fayed, Asmaa Morsy, Samah El-ghalban, Hany Sabry, Hussien Agwa, Maram Zahra, Asmaa El-Bolty,** and **Yasmin Abdin.**

Finally, I would like to thank those who helped me even by a word of support, those who really affected and still affecting my life everywhere.

Bishoy Yousef Abdou

ABSTRACT

Name of candidate: Bishoy Yousef Abdou El-aarag

Title of thesis: Biochemical and Molecular Study of anticarcinogenic activity of Novel thalidomide derivatives on Female Albino Mice bearing Solid tumor

Degree: M.Sc. Master of Science thesis (biochemistry), Faculty of Science, Cairo University, 2010

The aim of this study was to evaluate the biochemical and molecular effect of novel thalidomide derivatives on female albino mice bearing solid tumor compared with the parent thalidomide. Solid tumor was induced by (S.C) injection of $4x10^5$ (EAC) cells and after seven days from induction, mice were treated every next day for 14 days with 200 µl of 1.25 mM/kg body weights of thalidomide and its derivatives. The treatment with novel thalidomide derivatives revealed: a reduction in tumor volume ($p< 0.001$) as well as a regulation in nitric oxide concentration ($p< 0.01$). A correction to the values of albumin, ALT, glucose and LDH ($p< 0.001$). In addition, down-regulation to the ICAM-1 mRNA expression in comparison with mice bearing solid tumor ($p< 0.001$).

Keywords: Thalidomide; Dithiocarbamate; Antitumor; ICAM-1 mRNA

Supervisors: **Signature**

1. Dr. Amr Saad Mohamed

2. Dr. Mervat Mohamed El-Sayed

3. Prof. Dr. Magdy Abd El-Hamid Zahran

Prof. Dr. Mohammed Shokry

Chairman of Chemistry Department
Faculty of Science
Cairo University

المستخلص

اسم الطالب: بيشوي يوسف عبده الأعرج

عنوان الرسالة: دراسة بيوكيميائية وجزيئية لنشاط مشتقات الثاليدوميد الجديدة على الخلايا السرطانية الصلبة فى إناث الفئران البيضاء

الدرجة: رسالة ماجستير في العلوم (كيمياء حيوية)، كلية العلوم، جامعة القاهرة، ٢٠١٠

تهدف هذه الدراسة الي تقييم التأثير البيوكيميائي والجزيئي لمشتقات جديدة من الثاليدوميد علي الخلايا السرطانية الصلبة في إناث الفئران البيضاء بالمقارنة لدواء الثاليدوميد. تم أستحثاث الأورام الصلبة بحقن ٤x ١٠^٥ من خلايا الإيرلش تحت جلد الفئران وبعد مرور ٧ أيام من أستحثاث هذه السرطانات، تم معالجة الفئران كل ثاني يوم لمدة ١٤ يوم بحقن ٢٠٠ ميكروليتر من تركيز ١,٢٥ ملي مول لكل كيلو جرام من الفئران بدواء الثاليدوميد ومشتقاته. أسفر العلاج بمشتقات الثاليدوميد الجديدة عن تقليل حجم السرطانات الصلبة وأيضاً تعديل في تركيز أوكسيد النيتريك. بالإضافة الي تعديل قيمة كل من الألبيومين، ALT ، الجلوكوز و LDH. أخيراً، إنخفاض معدل ترجمة ICAM-1 mRNA بالمقارنة بالفئران الحاملة للأورام الصلبة.

الكلمات الدالة: الثاليدوميد، ثنائي الثيوكربامات، مضاد للأورام، **ICAM-1 mRNA.**

السادة المشرفون:

١- د. عمرو سعد محمد **التوقيع:**

٢- د. ميرفت السيد محمد **التوقيع:**

٣- أ.د. مجدي عبدالحميد زهران **التوقيع:**

رئيس مجلس قسم الكيمياء

أ.د. محمد محمد شكري

الملخص العربي

THIS THESIS IS DEDICATED
WITH ALL RESPECT
TO
MY SPIRIT FATHER
H. G. Bishop Isidoros

THIS THESIS IS DEDICATED
WITH ALL RESPECT
TO
ALL MY FAMILY
SPECIALLY
MY FATHER AND MY MOTHER

Table of Contents

List of Figures:

List of Tables:

List of Schemes: