

<p>(١١) رقم البراءة : ٨٣٦٦</p> <p>(٥١) التصنيف الدولي: A61K31/505</p> <p>(٥٢) التصنيف المحلي : ٦</p>	<p>(١٩) الجهاز المركزي للتقييس والسيطرة النوعية رئاسة الجهاز مديرية براءات الاختراع والنماذج الصناعية القسم: الاداري – شعبة التوثيق والاستثمار</p> <p>(١٢) براءة اختراع</p>
<p>(٢١) رقم طلب البراءة : IQ/00240302</p> <p>(٢٢) تاريخ التقديم : ٢٠٢٤/٦/٢٤</p> <p>(٤٥) تاريخ المنح : ٢٠٢٤/١١/١٠</p>	<p>(٧٢) اسم المخترع وعنوانه: صيدلانية ممارسة ابتهاج محمد خضير وزارة الصحة/دائرة صحة بغداد /الكرخ/مستشفى الكرخ العام م.د. علي حيدر محمد علي جامعة النهرين/ مركز بحوث التقنيات الاحيائية/ قسم التقنيات الاحيائية الطبية و الجزيئية</p>
<p>(٣٠) الاسبقية : الرقم : - التاريخ : - البلد : -</p>	<p>ا.د. انعام سامح عارف الجامعة المستنصرية/ كلية الصيدلة/فرع الادوية و السموم</p> <p>(٧٣) اسم صاحب البراءة وعنوانه : الذوات اعلاه</p> <p>(٧٤) اسم الوكيل وعنوانه :</p>
<p>(٥٤) عنوان الاختراع: استخدام APR-246 كعلاج تآزري مع ٥- فلورويوراسيل للحث على موت الخلايا المبرمج في خلايا سرطان البنكرياس.</p>	
<p>(٥٧) الملخص :</p> <p>يتعلق هذا البحث باستخدام العقار المستهدف APR-246، وهو منشط لبروتين p53، لعلاج سرطان البنكرياس (PC). يعد سرطان البنكرياس مرضاً مميتاً مع خيارات علاج محدودة بسبب التشخيص المتأخر ومقاومة الخلايا السرطانية للعلاجات التقليدية. يرتبط سرطان البنكرياس بارتفاع معدل انتشار طفرات p53 في حوالي ٧٥% من مرضى سرطان البنكرياس، اضافة الى ذلك فان وجود الطفرات في p53 يرتبط مع مقاومة بعض العلاجات الكيميائية مثل ٥-فلورويوراسيل (5-FU)، وهو دواء شائع للعلاج الكيميائي، مما يجعل p53 هدفاً علاجياً واعداً. أظهر APR-246 نتائج واعدة في الدراسات السريرية و ما قبل السريرية لسرطانات أخرى، ولكن في هذا البحث تم لأول مرة في العراق و العالم اختبار فعالية هذا العقار سواء منفرداً او مزدوجاً مع 5-FU ضد خطوط خلايا سرطان البنكرياس في المختبر (In vitro) من خلال: استخدام APR-246 كعقار منفرد اثبتت فعالية مضادة لكل من خلايا سرطان البنكرياس من النوع البري (p53 wild-type) و المتحولة الـ p53 (p53-mutant). حيث بين اختبار قياس حيوية الخلايا (MTT assay) ان كلا من خلايا Capan-2 (ذات الـ p53 البري) و خلايا AsPC-1 (ذات الـ p53 الطافر) كانت حساسة للمعاملة المنفردة مع عقار APR-246 لمدة ٧٢ ساعة (تراكيز GI_{50} : $17.9\mu M$ و $26.7\mu M$ على التوالي). يوضح البحث تأثيراً تآزرياً في خطوط خلايا سرطان البنكرياس التي تمت معاملتها مع مزيج APR-246 مع 5-FU. حيث بينت النتائج ان معاملة كلا النوعين (p53-mutant & p53-wild type) من خلايا سرطان البنكرياس (Capan-2, AsPC-1) بمزيج (APR-246 + 5-FU) و بتركيز ١٠ مايكرومولار لكل منهما كان ذو تأثير تآزري (Synergistic) بعد حساب قيم (CI) باستخدام برنامج CalcuSyn. حيث ان قيم CI كانت اقل من واحد. ترافق تأثير العلاج التآزري مع تحفيز موت الخلايا المبرمج (Apoptosis) في خطوط خلايا سرطان البنكرياس. بينت تجربة قياس الموت المبرمج بعد المعاملة مع العقار المزدوج ان ما يقارب الـ ٨٠% من خلايا AsPC-1 ذات الـ p53 الطافر (Mutant) كانت تعاني من الموت الخلوي في حين كانت النسبة اقل (بحدود ٥٠%) في خلايا Capan-2 ذات الـ p53 البري. تم تأكيد دقة النتيجة من خلال دراسة الجينات المسؤولة عن تحفيز الية موت الخلايا المبرمج المعتمدة على p53 (من خلال ازدياد تعبير الجين NOXA الى حدود ٦٥ ضعفاً) والمستقلة عن p53 (من خلال ازدياد تعبير الجين TP73 الى حوالي ١٣ ضعفاً). نستنتج من النتائج المختبرية اعلاه الى ان اضافة عقار APR-246 الى العلاج الكيميائي التقليدي 5-FU قد انعكس على ازدياد فعالية الاخير مما قد يسمح بجرعات دوائية اقل من العلاج الكيميائي و بالتالي تقليل الآثار الجانبية. اضافة الى ذلك، تعتبر النتائج اعلاه أساساً قوياً و حافزاً لتجريب هذا العلاج التآزري في المراحل اللاحقة قبل السريرية و من ثم التجارب السريرية مع الاخذ بنظر الاعتبار ان عقار APR-246 قد تم اختباراه في تجارب سريرية لانواع اخرى من السرطان و اثبت نجاحه مع تأثيرات جانبية قليلة.</p>	

