(19)الجهاز المركزي للتقييس والسيطرة النوعية رئاسة الجهاز مديرية براءات الاختراع والنماذج الصناعية القسم: الاداري – شعبة التوثيق والاستثمار (12) براءة اختراع	(11) رقم البراءة : **8396** (51)التصنيف الدولي: **A61P35/00** (52)التصنيف المحلي : **6**
(72) اسم المخترع وعنوانه: **ا.د.علي جابر نعمة** **جامعة الكوفة /كلية الطب/ فرع الجراحة** **ا.م.د. أسراء عبد العالي سلمان** **جامعة الكوفة /كلية الطب / فرع الامراض والطب العدلي** (73) اسم صاحب البراءة وعنوانه : **الـــذوات اعـــلاه** (74)اسم الوكيل وعنوانه :	(21) رقم طلب البراءة : **IQ/00240231** (22) تاريخ التـــقديم : **2024/5/19** (45)تاريخ المنـــــح : **2025/3/20** (30) الاسبقية : الـــــرقم : - التاريخ : - البـــــلد : -

(54)عنوان الاختراع: **مثبط الCheckpointkinase1 SRA737 كعلاج مستهدف جديد لسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة وخلايا سرطان القولون والمستقيم .**

(57) الملخص :

استجابة لتلف الحمض النووي، يتم تنشيط بروتين ال Checkpointkinase1(CHK1) ، مما يسمح للخلايا بتوقف (arrest) الدورة الخلوية في مرحلة ال (S)والمرحلة (G2). من المتوقع أن تمنع مثبطات CHK1 الخلايا من الدخول في مثل هذا التوقف، وبالتالي تعزيز السمية الخلوية(cytotoxicity) الناجمة عن تلف الحمض النووي وبالتالي تزيد من فعالية العلاج لكل من العلاج الاشعاعي والعلاج الكيميائي . على النقيض من ذلك، فإن الخلايا الطبيعية التي لا تعاني من طفرة في جينات ال (ATM), CHK2 , وبروتين مثبط الورم 53 (P53) لا تزال قادرة على الدخول في توقف الدورة الخلوية باستخدام وظيفة Checkpoint G1/S، وبالتالي يتم إنقاذها من السمية الخلوية المعززة. الهدف الرئيسي من هذا العمل هو بيان التأثيرات المختبرية لمثبط CHK1 الجديد (SRA737) على أزواج من خطوط خلايا سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة (Non-Small Cell Lung Cancer) (NSCLC) وخطوط خلايا سرطان القولون والمستقيم(Colorectal) Carcinoma (CRC)، وكلها مع انحرافات وراثية تجعلها عرضة لأجهاد النسخ المتماثل (replication stress) ولكن مع اختلاف الحالة الجينية لبروتين الورم 53 (TP53)، مع التركيز على تحريض تلف الحمض النووي والتأثيرات اللاحقة على تكاثر الخلايا وقدرتها على البقاء.تم تحضين خطوط الخلايا NSCLC (H23) [متحولة Mutant (MUT) ال TP53] , A549 [من النوع البري Wild (WT) TP53] . وخطوط خلايا الCRC (HT29) [TP53 MUT] و(HCT116) [TP53 WT] في تراكيز مختلفة (0.1 ميكرومول/لتر، 0.5 ميكرومول/لتر، 1 ميكرومول/لتر أو 5 ميكرومول/لتر) من مثبط ال SRA737 , لمدة 24 ساعة ومن ثم تحليلها باستخدام المذنب القلوي وH2A.X المفسفر هيستون البديل (γH2AX) لتقييم كسر حبلا واحد من الحمض النووي وتلف كسر حبلا مزدوج، على التوالي. تم أيضًا إجراء عد الخلايا/ تريبان الأزرق لتقييم تكاثر الخلايا/قدرتها على البقاء. لوحظت زيادات واضحة تعتمد على التركيز في تكوين المذنب وبؤر/خلية γH2AX بالنسبة لخلايا TP53 MUT مع عدم ملاحظة زيادات أو زيادات أقل في خلايا TP53 WT المقابلة. أيضًا، تمت ملاحظة تأثيرات أكبر مضادة للتكاثر وقتل الخلايا في خلايا TP53MUT مقارنة بخلايا TP53WT.تشير بيانات هذا الطلب إلى أن حالة / أداء ال P53 هو عامل رئيسي في تحديد حساسية الخلايا السرطانية NSCLC وCRC تجاه تثبيط CHK1، حتى في الظروف التي تؤدي إلى اجهاد النسخ المتماثل(replication stress) .