ACKNOWLEDGEMENT

Before all, thanks to Allah

Who gave me the strength and patience to fulfill this work.

I would like to express my gratitude to ***Prof.Dr. Mervat Abd El-Fattah El-Toukhy,*** *professor of Applied Medical Chemistry, Medical Research Institute, Alexandria University, for her precious advise, constructive guidance and valuable support, being like a mother during the work from the beginning to the very end of this work.*

I can't express my appreciation to ***Prof.Dr. Mohamed Ahmed Abd El-mohsen,*** *professor of Applied Medical Chemistry, Medical Research Institute, Alexandria University, for his continuous guidance, constant encouragement and patience with me during the whole work.*

I would like to express my gratitude to ***Prof.Dr. Yaser Moustafa El-kerm,*** *professor of Clinical Oncology, Medical Research Institute, Alexandria University, for his support and effort in carrying out the clinical part of the study.*

I am really thankful and indebted to ***prof.Dr. Amany Ibrahim Youssef,*** *professor of Applied Medical Chemistry, Medical Research Institute, Alexandria University, for her kind supervision and unlimited help and sincere support filled with mother feelings during the whole work.*

I can't express my gratitude to my colleague ***Dr. Omar Soliman Elmasry,*** *Lecturer of Applied Medical Chemistry, Medical Research Institute, for his precious cooperation, willing assistance and support in the very difficult part of my laboratory work.*

Finally, I can't forget the unlimited strength and support provided to me from my husband and my family (my mother, my father, my dear sisters & brothers, and my aunt), also I would like to thank all my dear friends and colleagues for their precious cooperation, advices and prayers.

LIST OF CONTENTS

LIST OF TABLES

Tables **Page**

LIST OF FIGURES

I) Introduction

II) Subjects And Methods

III) Results

Figures **Page**

LIST OF ABBREVIATIONS

ADH	Alcohol Dehydrogenase
AIF	Apoptosis Inducing Factor.
Apaf-1	Apoptotic Protease Activating Factor 1.
Apo-1	Activator Protein 1.
ATP	Adenosine Triphosphate.
At-RA	All-trans retinoic acid.
At-retinol	All-trans retinol.
AURKB	Aurora kinase B
AVED	Ataxia with vitamin E deficiency.
Bad	Bcl-2-associated death promoter
Bak	BCL2-antagonist/killer
Bax	Bcl-2–associated X protein
BC	Breast Cancer
Bcl -2 protein	Anti-apoptotic protein
Bcl-2 family	Apoptosis regulator Bcl-2
BclXL	B-cell lymphoma-extra large
BH (1-4)	Bcl-2 Homolgy Domains.
Bid	BH3 interacting-domain death
Bik	Bcl-2-interacting killer
BIR	Baculovirus IAP repeat.
BMI	Body Mass Index.
Bok	Bcl-2 related ovarian killer
BRCA 1	Breast Cancer Gene 1.
Ca^{+2}	Calcium ion.
CAD	Caspase-Activated DNase.
CARD	Caspase Recruitment Domain
Casp	Caspase.
CD95	Cluster of Differentiation 95
CDK	Cyclin-dependent Kinase.
CFDNA	Circulating Cell-free DNA.

CH11	Agonistic anti-Fas antibodies
COX	Cytochrome Oxidase.
CPC	Chromosomal Passenger Complex
CRABP	Cellular Retinoic Acid Binding Protein
CRBP II	Cellular Retinol-binding Protein II.
C-terminal	Carboxy-terminal
Cyt c	Cytochrome c.
Cytc ox	Oxidized cytc
Cytc red	Reduced cytc
dADP	Deoxy Adenosine DiPhosphate
dATP	Deoxy-Adenosine Triphosphate.
DFF	DNA Fragmentation Factor.
DIABLO	Direct IAP binding protein with low pI
DISC	Death-induced Signaling Complex.
DNA	Deoxyribo Nucleic Acids.
DNase	DNA nucleases.
DR 3-6	Death Receptors 3-6.
E2	Estradiol.
EBV	Epstein-Bar virus.
EPIC	European Prospective Investigation of Cancer.
ER	Estrogen receptor.
EnR	Endoplasmic reticulum
ERE	Estrogen-Responsive Element.
ETC	Electron Transport Chain.
FAC	5-Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamide.
FADD	Fas-associated Death Domain.
FasL	Fas ligand.
FLIP	FLICE-inhibitory protein.
G1	Growth phase 1 of cell cycle.
G2	Growth phase 2 of cell cycle.
GADD	Growth Arrest and DNA Damage
GSH	Glutathione.

HBXIP	Hepatitis B X-interacting protein.
HDL	Hig-Density Lipoproteins
HER-2	Epidermal growth factor receptor 2.
HIF-1α	Hypoxia-inducible Factor-1 alpha.
HIF-1α	Factor-1 alpha
HRT	Hormone Replacement Therapy.
Hsp 90	Heat shock protein 90.
IAP	Inhibitor of apoptosis.
IARC	International Agency for Research on Cancer.
ICAD	Inhibitor of Caspase-Activated DNase.
IL- 3	Interleukin -3
IP3	Inisitol Triphosphate.
Kb	kilo base
LDL	Low-density lipoproteins
LMCs	Low-and middle income countries.
Lys	Lysine.
M	Mitotic phase of cell cycle.
Mb	Mega base
Mdm2	Murine double minute 2.
Mg^{+2}	Magnesium ion.
mRNA	messanger RNA
NAD	Nicotinamide Adenosine Dinucleotide.
NCI	National Cancer Institute.
NES	Nuclear Export Signal.
NLS	Nuclear Localization Signal.
NOS	Nitrogen reactive species
Noxa	Phorbol- 12-myristate-13-acetate-induced protein 1.
N-terminal	Amino-terminal
NUC	Nucleases.
OCs	Oral contraceptives.
17p13.1	Short arm of chromosome 17.
p16 INK4	Inhibitor of cyclin-dependent kinase 4.

p21	Tumor suppressor protein 21.
P21/WAF 1	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1.
PCAF	p300/CBP associated factor
PCNA	Proliferating Cell Nuclear Antigen
PCR	Polymerase Chain Reaction.
pI	Isoelectric Point.
PKA	Protein kinase A
Puma	P53-upregulated modulator of apoptosis.
RA	Retinoic Acid.
RALDH	Retinaldehyde dehydrogenase
RAR	Retinoic acid receptor
RARE	Retinoic acid response element
Rb	Retinoblastoma
RBP,	Retinol binding protein;
RE	Retinyl Esters.
RNA	Ribonucleic Acid.
Rol	Retinol.
ROS	Reactive Oxygen Species.
RRE	Retinoid Response Element.
RRs	Retinoid receptors.
RXR,	Retinoid X receptor
S phase	DNA synthesis phase of cell cycle.
SDR	Short-chain dehydrogenase/reductase
Smac	Small mitochondria-derived activator of caspases
Stat-3	Signal Transducer and Activator of Transcription-3.
STRA	Retinoic acid gene
TCF	T-cell factor
Thr	Threonin.
TMPD	Tetramethylphenylenediamine.
TNF	Tumor Necrosis Factor.
TNFR1&2	Tumor Necrosis Factor Receptor 1 & 2.
TP53	Tumor suppressor protein.

TPA	12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate.
TRAIL	TNF-related apoptosis-inducing ligand
TTR	Transthyretin.
UV	Ultraviolet Radiation.
VLDL	Very low-density lipoproteins
XIAP	X-linked inhibitor of apoptosis protein
Zn^{+2}	Zinc ions.

تقييم التأثير المحتمل لفيتامين A و E على موت الخلايا المبرمج في مريضات سرطان الثدي

رسالة

مقدمة إلى معهد البحوث الطبية

ايفاء جزئيا للحصول على

درجة دكتوراه الفلسفة

في

الكيمياء الطبية التطبيقية

مقدمة من

فوزية عبد الموجود رجب ابراهيم

مدرس مساعد - قسم الكيمياء الطبية التطبيقية

معهد البحوث الطبية

جامعة الإسكندرية، ٢٠٠٩.

ماجستير الكيمياء الطبية التطبيقية، معهد البحوث الطبية،

جامعة الإسكندرية، ٢٠٠٩.

بكالوريوس علوم- الكيمياء الحيوية الخاصة، كلية العلوم

جامعة الإسكندرية، ٢٠٠٤.

تقييم التأثير المحتمل لفيتامين A و E على موت الخلايا المبرمج في مريضات سرطان الثدي

مقدمة من

فوزية عبد الموجود رجب ابراهيم

مدرس مساعد الكيمياء الطبية التطبيقية

معهد البحوث الطبية بجامعة الإسكندرية، ٢٠٠٩.

للحصول على درجة

دكتوراه الفلسفة

في

الكيمياء الطبية التطبيقية

لجنة المناقشة والحكم على الرسالة **موافقون**

الأستاذ الدكتور/ صافيناز محمود الزغبي .....
أستاذ الكيمياء الطبية التطبيقية
معهد البحوث الطبية
جامعة الإسكندرية

الأستاذ الدكتور/ ميرفت عبد الفتاح الطوخى .....
أستاذ الكيمياء الطبية التطبيقية
معهد البحوث الطبية
جامعة الإسكندرية

الأستاذ الدكتور/ أشرف فتحي بركات. .....
أستاذ و رئيس قسم الأورام
كلية الطب
جامعة طنطا

الأستاذ الدكتور / محمد احمد عبد المحسن .....
أستاذ مساعد الكيمياء الطبية التطبيقية
معهد البحوث الطبية
جامعة الإسكندرية

لجنة الاشراف

الأستاذ الدكتور/ ميرفت عبد الفتاح الطوخى

أستاذ، قسم الكيمياء الطبية التطبيقية

معهد البحوث الطبية

جامعة الإسكندرية

الأستاذ الدكتور/ محمد احمد عبد المحسن

أستاذ مساعد، قسم الكيمياء الطبية التطبيقية

معهد البحوث الطبية

جامعة الإسكندرية

الاستاذ الدكتور/ ياسر مصطفى القرم

أستاذ مساعد، قسم

ابحاث وعلاج الاورام

معهد البحوث الطبية

جامعة الإسكندرية

الاستاذ الدكتور/ أماني إبراهيم يوسف

أستاذ مساعد، قسم

الكيمياء الطبية التطبيقية

معهد البحوث الطبية

جامعة الإسكندرية