مقاله پژوهشی

بررسی تأثیرات سمیت سلولی مهارکننده انتخابی Abemaciclib CDK۴/۶ بر رده سلول‌های سرطانی (A۵۴۹) ریه و رده سلول‌های سرطانی (AGS) معده

محمد شکرزاده[۱]، فرزانه سادات متفقی*[۲]، نگار باقریان[۳]، شقایق شکرزاده[۴]

تاریخ دریافت ۱۴۰۱/۱۲/۰۹ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۰۱/۱۶

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: سرطان ازجمله مشکلات جدی سلامت جوامع امروزی است که تلاش‌های بسیار گسترده‌ای برای مقابله با آن در حال انجام است. بااین‌وجود در بسیاری از موارد سلول‌های سرطانی درنهایت می‌توانند با راهکارهای درمانی ارائه‌شده مقابله کرده و حتی گاهی با بروز مقاومت به شیمی‌درمانی از درمان‌های به‌کاررفته برای رشد سریع‌تر تومور بهره ببرند. در حال حاضر چندین مهارکننده اختصاصی CDK4/6 از قبیل Palbociclib، Ribociclib، Abemaciclib وجود دارد که این مهارکننده‌های اختصاصی به‌صورت معنی‌داری سبب کاهش تومورزایی، رشد و تهاجم تومور می‌شوند. هدف از این مطالعه بررسی سمیت سلولی داروی Abemaciclib بر میزان رشد و تولید ROS در دو رده سلولی سرطانی A549 و AGS بود.

مواد و روش کار: در این مطالعه کارآزمایی تجربی رده‌های سلولی AGS (سرطان معده) و 549A (سرطان ریه) کشت داده شدند. سنجش زنده‌مانی سلول با تست MTT و میزان تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن با تست ROS برای بررسی حساسیت داروی Abemaciclib در دوزهای ۱،۲،۵،۵،۱۰، ۲۰ میکرومولار در رده‌های سلولی مشخص‌شده انجام شدند. و دیتاها با نرم‌افزار Graph Pad Prism v:8 آنالیز شده و $P<0.05$ به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که Abemaciclib می‌تواند به‌عنوان یک عامل درمانی در این دو سرطان به کار رود، زیرا با افزایش غلظت دارو رشد سلول‌های سرطانی موردنظر کاهش یافتند.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج به‌دست‌آمده از این مطالعه نشان داد داروی Abemaciclib به‌طور معنی‌داری بقا و تکثیر سلولی را در رده‌های سلولی (549A) و (AGS) در مقایسه با کنترل در دوزهای ۱۰ و ۲۰ میکرومولار کاهش داد. مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی بیشتری برای بررسی روندهای مولکولی و بالینی دقیق داروی Abemaciclib موردنیاز است.

کلیدواژه‌ها: رده سلولی A549، Abemaciclib، رده سلولی AGS، مهارکننده CDK4/6، سمیت سلولی

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و سوم، شماره دهم، ص ۷۲۷-۷۲۰، دی ۱۴۰۱

آدرس مکاتبه: ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده داروسازی، گروه فارماکولوژی و سم شناسی، تلفن: ۰۹۱۱۱۲۶۳۴۴۸
Email: mslamuki@gmail.com

مقدمه

سرطان معده یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در سراسر جهان است(۱). در سال ۲۰۱۲ نزدیک به یک‌میلیون مورد جدید سرطان معده تشخیص داده شد که ازاین‌بین تقریباً ۷۲۳۱۰۰ نفر از بین رفتند(۲).سرطان معده تا سال ۱۹۸۰عامل اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در جهان بود. میزان بروز سرطان معده در جهان در طی چند دهه اخیر به‌سرعت کاهش یافته است(۳).

۹۵ درصد سرطان‌های معده از نوع آدنوکارسینوما هستند و با توجه به‌ظاهر بافت‌شناسی بر اساس طبقه‌بندی لورن به انواع منتشر (تمایز نیافته) و روده‌ای (به‌خوبی تمایزیافته) تقسیم شده است. مطالعات اخیر در مقیاس بزرگ در زیرتایی مولکولی، سرطان معده را در سطح ژنوم، ترانسکتومیک و پروتئومیک (بررسی و عملکرد پروتئین‌ها در مقیاس بزرگ) تعریف کرده‌اند. بااین‌حال، این زیرمجموعه‌ها هنوز تأثیری در درمان ندارند(۴).

[۱] استاد، گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
[۲] دکتری سم شناسی، گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران (نویسنده مسئول)
[۳] گروه ژنتیک، موسسه غیرانتفاعی سنا، مازندران، ساری، ایران
[۴] دانشجوی پزشکی و دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

سرطان ریه نوعی بیماری است که مشخصه آن رشد کنترل‌نشده سلول در به افت‌های ریه است. اگر این بیماری درمان نشود، رشد سلولی می‌تواند در یک فرایند به نام متاستاز به بیرون از ریه گسترش پیدا کند و به بافت‌های اطراف یا سایر اعضای بدن برسد. اکثر سرطان‌هایی که از ریه شروع می‌شوند، به نام سرطان‌های ابتدایی ریه، کارسینوماهایی هستند که از بافت پوششی نشاءت می‌گیرند. انواع اصلی سرطان ریه سرطان‌های ریه سلول کوچک (SCLC)، که سرطان سلولی جو شکل نیز نامیده می‌شود، و سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC) هستند. شایع‌ترین علائم عبارت‌اند از سرفه (همراه با خلط خونی)، کاهش وزن و تنگی نفس(۵)

بنابراین، ارائه یک رویکرد درمانی جدید برای بیماران مبتلا به سرطان یک ضرورت در نظر گرفته می‌شود. به‌طورکلی یکی از خصیصه‌های سرطان، رشد و تکثیر سلولی بی‌رویه است. مطالعات نشان داده است که بیان ژن‌های خانواده کینازهای وابسته به سایکلین (Cyclin Dependent Kinases:CDK) از قبیل CDK6 و CDK4 سایکلین D1 و سایکلین D3 به‌صورت معنی‌داری در سلول‌های سرطان ATC افزایش می‌یابد(۶).

سایکلین D در فاز G1 چرخه سلولی به CDK4/6 متصل می‌شود. سایکلین D سبب فعال شدن CDK4/6 در سلول شده که موجب آغاز شدن مرحله G1 چرخه سلولی می‌شود(۷). عدم تنظیم فعالیت پروتئین‌های CDK در سلول می‌تواند سبب آغاز تومورزایی، تهاجم و متاستاز در سرطان‌های مختلف شود(۸).

شواهد اخیر حاکی از این مطلب هستند که مهارکننده‌های انتخابی پروتئین‌های CDK می‌توانند یک درمان هدفمند جدید علیه سرطان‌های انسانی باشند. در حال حاضرچندین مهارکننده اختصاصی CDK4/6 از قبیل Palbociclib، Ribociclib، Abemaciclib وجود دارد که این مهارکننده‌های اختصاصی به‌صورت معنی‌داری سبب کاهش تومورزایی، رشد و تهاجم تومور می‌شوند(۹).

رشد سلولی به شدت توسط چرخه سلولی تنظیم می‌شود. چرخه سلولی به چهار مرحله تقسیم می‌شود:G1, G2, S, M. این مراحل چرخه سلولی به شدت توسط چندین کیناز وابسته به سیکلین تنظیم می‌شوند (CDKs) .CDK4, CDK6 سرین ترئونین کینازهای بسیار همولوگ هستند که توسط نوع D فعال می‌شوند. Abemaciclib را برای درمان دو رده سلولی اولیه اپاندیمومای کودکان انتخاب کردند که Abemaciclib می‌تواند تکثیر سلولی را با دوز کمتر سرکوب کند و باعث مرگ سلولی شود(۱۰).

با توجه به اهمیت سرطان و مطالعات انجام‌شده، هدف از این مطالعه بررسی سمیت سلولی داروی Abemaciclib بر میزان رشد و تولید ROS در دو رده سلولی سرطانی A549 و AGS است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی تجربی بود. ابتدا داروی هدفمند Abemaciclib خریداری و در محلول دی متیل سولفوکساید DMSO حل و نگهداری شد. محلول اصلی ۱۰ میکرومولار در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری و ذخیره شد.

آماده‌سازی رده‌های سلولی ریه و معده:

رده سلولی سرطانی A549 ریه و AGS معده از بانک سلولی انستیتو پاستور تهیه شد. کشت سلولی در محیط کشت DMEM-F12 به همراه ۱۰ درصد FBS (سرم جنین گاوی) و ۱ درصد پنیسیلین-استرپتومایسین انجام شد. سلول‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، مقدار دی اکسیدکربن ۵ درصد و رطوبت کافی انکوبه شدند تا به مرحله رشد لگاریتمی برسند(۱۱، ۱۲).

آزمون سمیت دارویی توسط MTT:

بررسی زنده ماندن سلول‌ها توسط تست MTT مورد ارزیابی قرار گرفت. تست MTT بر اساس روش رنگ سنجی بوده و اساس آن تبدیل نمک تترازولیوم زردرنگ یا همان معرف MTT به کریستال‌های فورامازان (معیار زنده ماندن سلول‌ها) بنفش‌رنگ در سلول‌های فعال است(۱۳). در تحقیق حاضر سلول‌های سرطانی مدنظر که فاقد هرگونه موادی می‌باشند را به‌عنوان کنترل منفی و سلول‌هایی که با ماده شیمیایی سیس پلاتین تیمار گشته‌اند را به‌عنوان گروه کنترل مثبت در نظر گرفته‌ایم. رده‌های سلولی AGS و A549 ، در پلیت ۹۶ خانه به تعداد 10^5 سلول در هر چاهک کشت داده شدند. بعد از ۲۴ ساعت انکوبه شدن در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، سلول‌های کشت داده‌شده در مجاورت دوزهای ۱، ۲/۵، ۵، ۱۰، ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از داروی Abemaciclib قرار گرفتند. بعد از ۴۸ ساعت، نسبت سلول‌های زنده توسط آزمون MTT مورد ارزیابی قرار گرفت. مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از ماده 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)- 2,5-diphenyltetrazolium bromide به هر چاهک اضافه شد و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد برای ۴ ساعت انکوبه شد. بعدازاین مدت، از محیط خارج گردید و ۱۰۰ میکرولیتر از محلول DMSO به هر چاهک اضافه شد و شدت نور برای هر چاهک در ۵۷۰ نانومتر به‌وسیله دستگاه خوانش الایزا قرائت شد(۱۶-۱۴)

اندازه‌گیری میزان ROS:

محلول DCFH-DA را به سلول‌ها افزوده و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد انکوبه می‌شود. و با استفاده از دستگاه

میکرو پلیت ریدر میزان فلورسنس اندازه‌گیری می‌شود. تمام این مراحل باید در تاریکی انجام شود(۱۷، ۱۸).

تحلیل آماری:

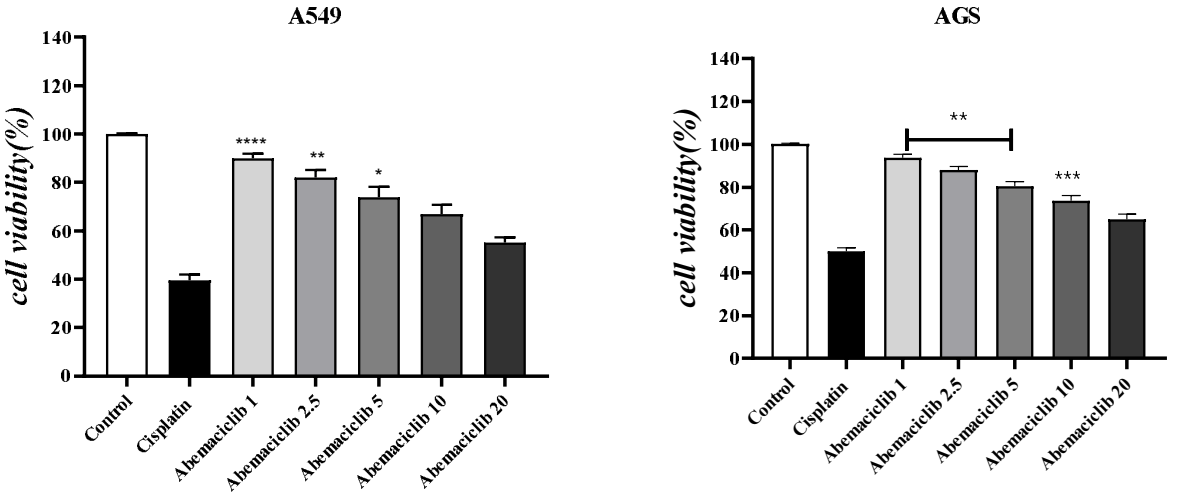
همه آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری Graph Pad Prism v8 صورت گرفت. آزمون‌های آماری مورداستفاده شامل one _way ANOVA test با پست تست Tukey استفاده شد. حد معناداری P‹0.05 در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تأثیر ماده Abemaciclib بر میزان رشد سلول‌های سرطانیAGS و A549:

همان‌طور که در نمودار (۱) نشان داده شده است، سلول‌های AGS و A549 در مواجهه با Abemaciclib در غلظت‌های مختلف باعث کاهش رشد سلول‌های سرطانی شده است. به‌طوری‌که مهار رشد سلول AGS از ۷ درصد در کمترین غلظت به ۳۷ درصد در بالاترین غلظت Abemaciclib رسیده، که این تأثیر وابسته به دوز بوده است. در مقایسه آماری با گروه کنترل مثبت مشخص گردید که، در تمامی غلظت‌های به‌جز غلظت ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر اختلاف معنی‌داری داشتند.

همچنین در رده سلولی A549 میزان مهار رشد سلول‌ها در کمترین غلظت ۱۱ درصد و در بالاترین غلظت ۴۵ درصد بوده است. در بررسی‌های آماری مشخص گردید که در مقایسه با گروه کنترل مثبت تمامی گروه ای به‌جز گروه ۱۰ و ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر اختلاف معنی‌داری داشتند.



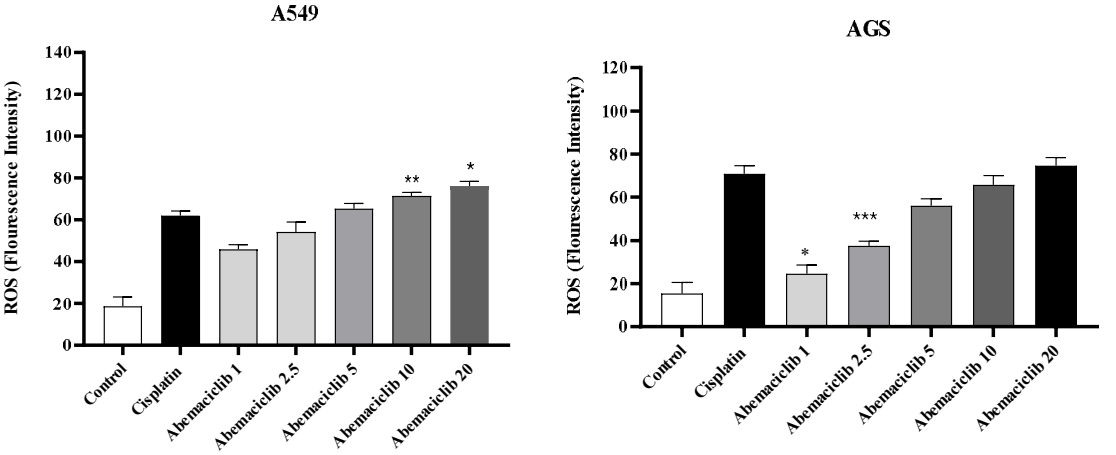
شکل (۱): تأثیر ماده Abemaciclib بر میزان رشد سلول‌های سرطانی A549 و AGS

× p<۰،۰۰۰۱ ××××p<۰،۰۰۱ ×××p<۰،۰۱ ××p<۰،۰۵ در مقایسه با گروه کنترل مثبت

تأثیر ماده Abemaciclib بر میزان تولید ROS سلول‌های سرطانیAGS و A549:

همان‌طور که در نمودار (۲) نشان داده شده است، سلول‌های AGS و A549 در مواجهه با Abemaciclib در غلظت‌های مختلف باعث القای ROS در سلول‌های سرطانی شده است. به‌طوری‌که میزان ROS تولیدشده در سلول AGS در کمترین غلظت در حدود ۳۰ درصد و در بالاترین غلظت در حدود ۸۰ درصد شده است، که این تأثیر وابسته به دوز بوده است. در مقایسه آماری با گروه کنترل مثبت مشخص گردید که، غلظت ۱ و ۲،۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر اختلاف معنی‌داری داشتند.

همچنین در رده سلولی A549 میزان ROS تولیدشده در سلول‌ها در کمترین غلظت ۴۵ درصد و در بالاترین غلظت ۷۰ درصد بوده است. در بررسی‌های آماری مشخص گردید که در مقایسه با گروه کنترل مثبت غلظت‌های ۱۰ و ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر اختلاف معنی‌داری داشتند.



شکل (2): تأثیر ماده ABEMACICLIB بر میزان تولید ROS در سلو لهای سرطانی A549 وAGS

× $p<۰،۰۰۰۱$ ××××$p<۰،۰۰۰۱$، ××× $p<۰،۰۰۱$، ×× $p<۰،۰۱$، × $p<۰،۰۵$ در مقای**سه** با گروه کنترل مثبت

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه، رده سلول‌های سرطانی (AGS) معده و (A549) ریه در معرض پنج غلظت متفاوت از داروی Abemaciclib (۱، ۲/۵، ۵، ۱۰، ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) قرار گرفته و میزان رشد سلولی و روند تأثیر استرس اکسیداتیو بر روی این دو رده‌ی سلولی موردبررسی قرار گرفت.

سیس پلاتین یک داروی آنتی نئو پلاستیک (ضد سرطان) از دسته دارویی آلکیله کننده‌ها است و برای درمان انواع اشکال سرطان استفاده می‌شود. آن‌ها با حمله‌ی مستقیم به DNA و ایجاد اتصال متقاطع بین بازهای گوانین در زنجیره دو رشته‌ای DNA موجب توقف رشد تومور می‌شوند. این عمل آن‌ها موجب می‌شود زنجیره‌ها قادر به جدا شدن از یکدیگر که در فرآیند رونویسی امری ضروری است نباشند بنابراین سلول‌ها نمی‌توانند به تعداد بیشتری تقسیم و تکثیر شوند. علاوه بر این، این داروها با افزودن گروه متیل یا سایر گروه‌های آلکیل به مولکول‌ها، در محلی که متعلق به آن نیستند باعث می‌شوند در جفت شدن بازهای DNA اختلال ایجادشده و نتوانند به‌صورت صحیح مورداستفاده قرار گیرند و در نتیجه موجب اختلال در ترجمه DNA می‌شوند. سیس پلاتین برای درمان سرطان‌ها مانند بسیاری از انواع سارکوماها و کارسینوماها بکار می‌رود(۱۹).

Abemaciclib نوعی داروی خوراکی زیستی است که مهارکننده اختصاصی CDK4/6 است. از مزایای این داروی هدفمند این است که از سد خونی مغزی عبور می‌کند و ویژگی دیگر این دارو این است که احتمال عود و برگشت بیماری پس از درمان بسیار کم است؛ علاوه به راین Abemaciclib روی تومور اولیه و تومور متاستاتیک اثر می‌گذارد(۲۰). هیچ رابطه مستقیمی بین داروهای سیس پلاتین و Abemaciclib وجود ندارد. سیس پلاتین یک داروی شیمی‌درمانی است که برای درمان انواع سرطان استفاده می‌شود، درحالی‌که Abemaciclib یک داروی درمانی هدفمند است که برای درمان سرطان سینه استفاده می‌شود. آن‌ها مکانیسم‌های عمل متفاوتی دارند و برای درمان انواع مختلف سرطان استفاده می‌شوند. بااین‌حال، ممکن است در ترکیب با سایر داروها به‌عنوان بخشی از یک رژیم‌درمانی برای انواع خاصی از سرطان استفاده شوند (۲۱).

اخیراً نشان داده شده است که درمان‌های هدفمند سرطان سبب مهار رشد و پیشرفت آن از طریق مهار مستقیم هدف‌های اختصاصی در سلول‌های سرطانی می‌شوند (۲۲). درمان‌های هدفمند به‌صورت کارآمدتری سبب مهار تکثیر سلولی و تهاجم در مقایسه با داروهای معمول در شیمی‌درمانی سرطان هستند. به‌منظور افزایش کارایی درمان، داروهای هدفمند را می‌توان به‌صورت تنها و یا در ترکیب با داروهای معمول شیمی‌درمانی استفاده کرد (۲۳). مطالعات اخیر نشان دادند که مهارکننده‌های CDK می‌توانند تأثیرات درمانی مؤثری بر درمان انواع سرطان‌ها همانند سرطان هپاتوسلولار، لیپوسارکوما، ملانوما، سرطان پستان، سرطان ریه، گلیوما و سرطان کلیه داشته باشند. تولید صنعتی مهارکننده‌های CDK4،CDK6 برای اهداف درمانی سرطان ایجاد شده‌اند (۷، ۲۴).

در حقیقت، Abemaciclib با مهارCDK4/6 مانع فسفوریلاسیون پروتئین Rb می‌شود؛ در نتیجه منجر به توقف رشد سلول در مرحله G1 و مهار رشد تومور در داخل بدن و در شرایط آزمایشگاهی می‌شود و با این مکانیسم برای درمان هدفمند سرطان تجویز می‌شود (۲۵، ۲۶). اخیراً داروی Abemaciclibبه علت اختصاصیت بالا و عملکرد مناسب در فاز کارآزمایی بالینی قرار گرفته است (۲۷). در مطالعه‌ای دیگر تأثیر Abemaciclib به‌صورت تکی و به‌صورت ترکیب با داروی Fulvestrant در بیماران مبتلا به سرطان پستان نشان داد که در همه بیماران تومور کاهش پیدا کرد و میزان بقا افزایش یافت(۲۸).

در این مطالعه اثر دارو Abemaciclib به رسمیت سلولی بر رشد سلول‌های (AGS) و (A549) موردبررسی قرار گرفت. یافته‌های این مطالعه نشان داد که هرچه غلظت Abemaciclib بالاتر رفته است، میزان رشد سلول (AGS) و (A549) کاهش داشته است. که نشان‌دهنده سمیت این ماده بر رشد این دو رده است.

نتایج مطالعه‌ای در رده‌های سلولی میلوما نشان دادند که داروی Abemaciclib به‌صورت وابسته به دوز سبب مهار رشد سلولی در سلول‌های میلوما شده و سلول‌ها را در فاز سلولی G0/G1 متوقف می‌کند. همچنین نشان دادند که Abemaciclib سبب ایجاد القای واکوئل‌های داخل سلولی و شروع فرایند اتوفاژی در سلول‌ها می‌شود (۲۹).

نتایج مطالعه‌ای دیگر که روی سلول‌های ملانومای دارای جهش BRAF مشاهده شد که سلول‌های تیمار شده با Vemurafenib و Abemaciclib مسیر داخل سلولی MAPK را تغییر داده و سبب مهار بقا و تکثیر سلولی می‌شود (۳۰).

تحقیقات بر روی بیماران ژاپنی مبتلا به سرطان‌های ریه، پستان، کلون، روده، گلیوبلاستوما و ملانوما نشان داد که Abemaciclib خاصیت ضد توموری بالایی در دزهای ۲۰۰ میلی‌گرم دارد (۳۱). همچنینAbemaciclib تأثیر درمانی مثبتی در بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC) که دارای جهش‌های مثبت در ژن KRAS بودند، داشت (۳۲).

در مطالعه Wu و همکارانش نشان داده شد که داروی Abemaciclib به‌صورت کارآمدی، تأثیر داروهای شیمی‌درمانی را در رده‌های سلولی که بیان بالای پمپ‌هایABCB1, ABCG2 را داشتند، در شرایط in vivo و in vitro افزایش داد. همچنین Abemaciclib تجمع داروهای دوگزوروبیسین و رودامین را در داخل سلول توسط مهار پمپ‌های ABCB1 وABCG2 افزایش داد. Abemaciclib بیان ژن‌هایABCB1, ABCG2 را تغییر نمی‌دهد، بلکه به‌صورت رقابتی جایگاه فعال پمپ را مهار می‌کند (۳۳).

تحقیق‌های انجام‌شده توسط Moysich و همکاران بر روی ۸۶۸ بیمار مبتلا به سرطان ریه و ۹۳۵ نفر گروه کنترل نشان داد که این دارو دارای اثر بازدارندگی مناسبی بر روی ایجاد سرطان ریه بوده و افراد استفاده‌کننده از این دارو به‌صورت منظم، احتمال کمتری برای ایجاد این سرطان کشنده دارند. همچنین تحقیق انجام‌شده در مرکز سرطان آمریکا و انگلیس نشان‌دهنده این موضوع است که داروی آسپرین می‌تواند سبب کاهش بروز سرطان‌های معده، مری، ریه، کلورکتال و پروستات شود (۳۰).

نتایج حاصل از اثر Abemaciclib بر آسیب وارده به سلول‌ها و القای ROS در رده سلول‌های (AGS) و (A549) نشان داد که با افزایش دوز این ماده، القای ROS افزایش‌یافته که به‌واسطه همین مسیر رشد سلول‌های سرطانی مهار می‌شود. مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی بیشتری برای بررسی روندهای مولکولی و بالینی دقیق داروی Abemaciclib موردنیاز بوده است.

یافته‌های این مطالعه نشان داد که Abemaciclib می‌تواند با اثر بر مسیر استرس اکسیداتیو و القای سمیت در سلول‌های سرطانی، می‌تواند باعث مهار رشد سلول‌های سرطانی شود. و Abemaciclib می‌تواند به‌عنوان یک عامل درمانی در این دو سرطان به کار رود.. در این مطالعه به دلیل بودجه ناکافی تنها روی دو رده سلول سرطانی کار شده است که بهتر است مطالعات بعدی روی رده‌های مختلف سلول نرمال و سرطانی کار شود همچنین پیشنهاد می‌گردد که در مطالعات آینده به بررسی مسیر اپوپتوزی و مطالعات حیوانی بیشتر برای بررسی روندهای مولکولی و بالینی دقیق داروی Abemaciclib پرداخته شود

تقدیر و تشکر

ازآنجاکه هر پروژه تحقیقاتی بدون همکاری و هماهنگی مسئولین اجرایی و گروه تحقیقاتی به سرانجام نمی‌رسد لذا وظیفه خود می‌دانیم از استاد و مشاور محترم آقای دکتر محمد شکرزاده و خانم دکتر فرزانه السادات متفقی تقدیر و تشکر داشته باشیم.

References:

1. Kim ES. Abemaciclib: first global approval. Drugs 2017;77:2063-70.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015;65(2):87-108.

3. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. Geneva: World Health Organization 2001;9(10):1-14.
4. Dong SQ, Singh TP, Wei X, Yao H, Wang HL. a Japanese population-based meta-analysis of vonoprazan versus PPI for Helicobacter pylori eradication therapy: is superiority an illusion? Helicobacter 2017;22(6):e12438.
5. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 2018.
6. Allegri L, Baldan F, Mio C, Puppin C, Russo D, KRYšTOF V, et al. Effects of BP-14, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor, on anaplastic thyroid cancer cells. Oncol Rep 2016;35(4):2413-8.
7. Roskoski Jr R. Cyclin-dependent protein kinase inhibitors including palbociclib as anticancer drugs. Pharmacol Res 2016;107:249-75.
8. Lee HJ, Lee WK, Kang CW, Ku CR, Cho YH, Lee EJ. A selective cyclin-dependent kinase 4, 6 dual inhibitor, Ribociclib (LEE011) inhibits cell proliferation and induces apoptosis in aggressive thyroid cancer. Cancer Lett 2018;417:131-40.
9. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. Cancer Treat Rev 2016;45:129-38.
10. Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. Nat Rev Cancer 2017;17(2):93-115.
11. Motafeghi F, Shokrzadeh M, Mortazavi P, Habibi E. Evaluation of the cytotoxic effect of the tarragon (Artemisia dracunculus L.) hydroalcoholic extract on the HT-29, MKN45, and MCF-7 cell lines. Pharm Biomed Res 2023;9(1):0-.
12. Motafeghi F, Gerami M, Mortazavi P, Khayambashi B, Ghassemi-Barghi N, Shokrzadeh M. Green synthesis of silver nanoparticles, graphene, and silver-graphene nanocomposite using Melissa officinalis ethanolic extract: Anticancer effect on MCF-7 cell line. Iranian Journal of Basic Med Sci 2023;26(1).
13. Shokrzadeh M, Mortazavi P, Moghadami A, Khayambashi B, Motafeghi F. Synergistic Antiproliferative and Anticancer Activity of Carotenoid Lutein or Coenzyme Q10 in Combination with Doxorubicin on the MCF7 Cell Line. App InVitro Toxicol 2021;7(4):167-74.
14. Motafeghi F, Shahsavari R, Mortazavi P, Shokrzadeh M. Anticancer effect of paroxetine and amitriptyline on HT29 and A549 cell lines. Toxicol InVitro 2022:105532.
15. Motafeghi F, Mortazavi P, Mahdavi M, Shokrzadeh M. Cellular effects of epsilon toxin on the cell viability and oxidative stress of normal and lung cancer cells. Microb Pathog 2022:105649.
16. Motafeghi F, Khayambashi B, Mortazavi P, Eghbali M, Salmanmahiny A, Shahsavari R, et al. Synergistic Effect of Selenium/Zinc with Sulfasalazine on the Human Colorectal Cancer Cell Line (HT-29). App InVitro Toxicol 2022.
17. Motafeghi F, Mortazavi P, Salman Mahiny AH, Abtahi MM, Shokrzadeh M. The role of ginger's extract and N-acetylcysteine against docetaxel-induced oxidative stress and genetic disorder. Drug Chem Toxicol 2022:1-8.
18. Motafeghi F, Mortazavi P, Ghassemi-Barghi N, Zahedi M, Shokrzadeh M. Dexamethasone as an anti-cancer or Hepatotoxic. Toxicol Mech Methods 2022:1-17.
19. Christiansen H. Ergebnisse der Radiotherapie beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom.
20. Sanchez-Martinez C, Gelbert LM, Lallena MJ, de Dios A. Cyclin dependent kinase (CDK) inhibitors as anticancer drugs. Bioorg Med Chem Lett 2015;25(17):3420-35.
21. Bonavida B, Chen Z-S, Yang D-H. Protein Kinase Inhibitors as Sensitizing Agents for Chemotherapy: Academic Press; 2018.

22. Naoum GE, Morkos M, Kim B, Arafat W. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. Mol Cancer 2018;17(1):1-15.
23. Denaro N, Nigro CL, Russi EG, Merlano MC. The role of chemotherapy and latest emerging target therapies in anaplastic thyroid cancer. OncoTargets Ther 2013:1231-41.
24. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. Nat Rev Drug Discovery 2015;14(2):130-46.
25. Chen S, Gong X, Zhang Y, Van Horn R, Yin T, Huber L, et al. RAF inhibitor LY3009120 sensitizes RAS or BRAF mutant cancer to CDK4/6 inhibition by abemaciclib via superior inhibition of phospho-RB and suppression of cyclin D1. Oncogene 2018;37(6):821-32.
26. Torres-Guzmán R, Calsina B, Hermoso A, Baquero C, Alvarez B, Amat J, et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. Oncotarget 2017;8(41):69493.
27. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2− Metastatic Breast CancerPhase II Study of Abemaciclib in HR+/HER2− MBC. Clin Cancer Res 2017;23(17):5218-24.
28. Sledge Jr GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2− advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol 2017;35(25):2875-84.
29. Iriyama N, Hino H, Moriya S, Hiramoto M, Hatta Y, Takei M, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, abemaciclib, exerts dose-dependent cytostatic and cytocidal effects and induces autophagy in multiple myeloma cells. Leukemia Lymphoma 2018;59(6):1439-50.
30. Tate SC, Sykes AK, Kulanthaivel P, Chan EM, Turner PK, Cronier DM. A population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of abemaciclib in a phase I clinical trial in cancer patients. Clin Pharmacokinetics 2018;57:335-44.
31. Fujiwara Y, Tamura K, Kondo S, Tanabe Y, Iwasa S, Shimomura A, et al. Phase 1 study of abemaciclib, an inhibitor of CDK 4 and 6, as a single agent for Japanese patients with advanced cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2016;78:281-8.
32. Kempf E, Rousseau B, Besse B, Paz-Ares L. KRAS oncogene in lung cancer: focus on molecularly driven clinical trials. Eur Resp Rev 2016;25(139):71-6.
33. Wu T, Chen Z, To KK, Fang X, Wang F, Cheng B, et al. Effect of abemaciclib (LY2835219) on enhancement of chemotherapeutic agents in ABCB1 and ABCG2 overexpressing cells in vitro and in vivo. Biochem Pharmacol 2017;124:29-42.

Original Article

EVALUATION OF CYTOTOXIC EFFECTS OF SELECTIVE INHIBITOR ABEMACICLIB CDK4/6 ON LUNG CANCER CELL LINE (A549) AND GASTRIC CANCER CELL LINE (AGS)

Mohammad Shokrzadeh[1], Farzaneh Sadat Motefaghi[2], Negar Bagheriyan[3], Shaghayegh Shokrzadeh[4]*

Received: 28 February, 2023; Accepted: 05 April, 2023

Abstract

Background & Aim*:* Cancer is one of the serious health problems of today's societies, and extensive efforts are being made to deal with it. Nevertheless, in many cases, cancer cells can finally deal with the provided treatment solutions and even sometimes, with the emergence of resistance to chemotherapy, they can benefit from the treatments used for faster tumor growth. Currently, there are several specific CDK4/6 inhibitors such as Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib, and these specific inhibitors significantly reduce tumorigenesis, growth, and tumor invasion. The aim of this study was to investigate the cytotoxicity of Abemaciclib drug on the growth rate and ROS production in two cancer cell lines, A549 and AGS.

Materials & Methods: In this experimental study, AGS (gastric cancer) and 549A (lung cancer) cell lines were cultured. Cell viability was measured by MTT test and oxygen free radical production rate by ROS test to check the sensitivity of Abemaciclib drug in doses of 1, 2.5, 5, 10, 20 µM in specified cell lines. The data was analyzed with Graph Pad Prism v.:8 software and $P<0.05$ was considered as a significant level.

Results: The findings of this study show that Abemaciclib can be used as a therapeutic agent in these two cancers, because with the increase in drug concentration, the growth of the target cancer cells decreased.

Discussion: The results obtained from this study showed that Abemaciclib significantly reduced cell survival and proliferation in (549A) and (AGS) cell lines compared to the control at doses of 10 and 20 µM**.** More laboratory and animal studies are needed to investigate the exact molecular and clinical processes of Abemaciclib.

Keywords**:** A549 Cell Line, Abemaciclib, AGS Cell Line, CDK4/6 Inhibitor, Cytotoxicity

Address: Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of pharmacy, Mazandaran university of Medical Sciences, Sari, Iran
Tel: +989111263448
Email: mslamuki@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2023: 33(10): 727 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2023 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

[1] *Professor, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran*
[2] *PhD in toxicology, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of pharmacy, Mazandaran university of Medical Sciences, Sari, Iran (Corresponding Author)*
[3] *Department of genetics, Nonprofit University of Sana, Mazandaran, Sari, Iran*
[4] *Medical Student, Faculty of medicine, Mazandaran university of Medical Sciences, Sari, Iran*