

فورتینیب، یک مهارکننده گیرنده تیروزین کیناز c-MET، بر مقاومت چنددارویی در سلول‌های سرطانی از طریق مهار انتقال دهنده‌های ABCB1 و ABCG2 غلبه می‌کند

فاطمه موسوی^{۱*} (Ph.D)، سمیه نظری^۱ (Ph.D)، فاطمه مصفا^۲ (Ph.D)، امیدرضا فیروزی^۱ (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات شیمی دارویی و گیاهی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲- گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران

فاطمه موسوی: moosavi4891@yahoo.com

چکیده

هدف: مقاومت چند دارویی (MDR) یک مانع اصلی برای درمان دارویی در سرطان است. بیان بالای انتقال دهنده‌های باند شونده به ATP (ABC)، از جمله ABCB1 یا ABCG2 یک مکانیسم مهم MDR در بسیاری از سرطان‌ها است. مطالعه حاضر برای اولین بار به ارزیابی این که آیا فورتینیب به عنوان یک مهارکننده گیرنده تیروزین کیناز قادر به غلبه بر مقاومت چنددارویی با واسطه ترانسپورتهای ABCB1 و ABCG2 در مدل‌های سرطان مقاوم می‌باشد، پرداخته است.

مواد و روش‌ها: تجمع سوبستراهای فلورسنت در MES-SA/DX5 سلول‌های با بیان بالای ABCB1 و MCF-7/MX با بیان بالای ABCG2 و سلول‌های مادری آن‌ها توسط فلوسیتومتری بررسی شد. فعالیت بازدارندگی رشد سلول‌های سرطانی توسط فورتینیب و داروهای شیمی درمانی به صورت تنها و ترکیبی روی سلول‌های مقاوم با روش MTT ارزیابی شد. آنالیز اثرات تلفیقی داروها با نرم‌افزار CalcuSyn انجام شد.

یافته‌ها: ابتدا نشان داده شد که فورتینیب تجمع داخل سلولی رودامین ۱۲۳ (Rho 123) و میتوکسانترون را در سلول‌های سرطانی MES-SA/DX5 و MCF-7/MX به ترتیب با نسبت‌های تجمع ۱۲ و ۲/۲ میکرومولار در غلظت ۲۵ میکروکولار افزایش می‌دهد. علاوه بر این، یافته‌های ما همچنین نشان داد که فورتینیب اثرات سیتوتوکسیک داروهای شیمی درمانی، دوکسوروبیسین و میتوکسانترون را با مقادیر شاخص ترکیب 0.08 ± 0.64 و 0.09 ± 0.47 به ترتیب در سلول‌های سرطانی مقاوم MES-SA/DX5 و MCF7/MX به طور هم‌افزایی بهبود می‌بخشد. در آنالیز کامپیوتری هم‌چنین پیشنهاد شد که محل اصلی هدف برای فورتینیب، ناحیه اتصال به داروی انتقال دهنده‌های ABCB1 و ABCG2 است.

نتیجه‌گیری: به طور کلی، نتایج ما نشان می‌دهد که فورتینیب می‌تواند ناقل‌های ABCB1 و ABCG2 مرتبط با مقاومت چنددارویی جهت درمان بالینی سرطان مورد هدف قرار دهد.

واژه‌های کلیدی: مهارکننده‌های تیروزین کیناز، مقاومت دارویی، معکوس‌سازی مقاومت چنددارویی، P-گلیکوپروتئین، پروتئین مقاوم به سرطان پستان



Foretinib, a c-MET receptor tyrosine kinase inhibitor, tackles multidrug resistance in cancer cells by inhibiting ABCB1 and ABCG2 transporters

Fatemeh Moosavi^{*1} (Ph.D), Somayeh Nazari¹ (Ph.D), Fatemeh Mosaffa² (Ph.D), Omidreza Firuzi¹ (Ph.D)

1- Medicinal and Natural Products Chemistry Research Center, Shiraz University of Medicinal Sciences, Shiraz, Iran

2- Department of Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Iran

Fatemeh Moosavi: moosavi4891@yahoo.com

Introduction: Multidrug resistance (MDR) remains a major obstacle to pharmacological treatment in cancer. Overexpression of ATP-binding cassette (ABC) transporters, including ABCB1 or ABCG2, is an important MDR mechanism encountered in many cancer types. Foretinib, a multitargeted TKI, is currently being evaluated in clinical trials. The present study was designed to evaluate for the first time whether foretinib can circumvent ABCB1 and ABCG2-mediated MDR in treatment-resistant cancer models.

Methods and Materials: The accumulation of fluorescent substrates in MES-SA/DX5 cells with high expression of ABCB1 and MCF-7/MX with high expression of ABCG2 and their parent cells was investigated by flow cytometry. The inhibitory activity of cancer cell growth by foretinib and chemotherapy drugs alone and in combination with resistant cells was evaluated by the MTT method. Analysis of the combined effects of drugs was done with CalcuSyn software.

Results: First, it was shown that foretinib increases the intracellular accumulation of rhodamine 123 (Rho 123) and mitoxantrone in MES SA/DX5 and MCF-7/MX cancer cells with accumulation ratios of 12 and 2.2 μ M, respectively, at a concentration of 25 μ K. In addition, our findings also showed that foretinib inhibited the cytotoxic effects of chemotherapy drugs, doxorubicin and mitoxantrone with combination index values of 0.64 ± 0.08 and 0.47 ± 0.09 , respectively, in resistant MES-SA/DX5 cancer cells, and MCF7/MX synergistically improve Computational analysis also suggested that the main target site for foretinib is the drug binding region of ABCB1 and ABCG2 transporters.

Conclusion: Overall, our results suggest that foretinib can target MDR-linked ABCB1 and ABCG2 transporters in clinical cancer therapy.

Keywords: Tyrosine kinase inhibitors, drug resistance, MDR reversal, P-glycoprotein, breast cancer resistance protein

