

نقش مهار همزمان PARP و گیرنده تیروزین کینازی MET در سرطان پانکراس

امیدرضا فیروزی (دکتری تخصصی)*^۱، امیرسجاد جعفری (دانشجوی دکتری تخصصی)^۲، بهاره حسنی (دکتری عمومی داروسازی)^۱، فاطمه

موسوی (دکتری تخصصی)^۱، مرجان توکلی (کارشناسی ارشد)^۱

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

۲- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

امیدرضا فیروزی: omidrezafiruzi@yahoo.com

چکیده

هدف: آدنوکارسینوم مجرای پانکراس به علت تشخیص دیرنگام در مراحل انتهایی بیماری و همچنین مقاومت به درمان‌های موجود، بار زیادی بر دوش نظام سلامت وارد می‌کند. در مقایسه با رویکرد تک دارویی، درمان با ترکیبی از داروهای ضد سرطان کارایی را بهبود می‌بخشد و در عین حال مقاومت دارویی و عوارض جانبی را به حداقل می‌رساند. پروتئین PARP و گیرنده تیروزین کینازی MET هر دو اهداف دارویی مهمی در سرطان پانکراس هستند.

مواد و روش‌ها: اثرات اولاپاریب، یک مهارکننده پلی (ADP-ribose) پلیمراز، در ترکیب با PHA 665752، کابوزانتینیب، کریزوتینیب و فورتینیب با استفاده از آزمون MTT روی رده‌های سلولی سرطان پانکراس شامل SUIT-2 و AsPC-1 و غیره مورد بررسی قرار گرفت. شاخص ترکیب (Combination index) CI این داروها توسط نرم‌افزار Calcsyn مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها: نتایج نشان داد که تجویز همزمان اولاپاریب با PHA 665752 ($CL=0/69-0/77$)، کابوزانتینیب ($CL=0/64-0/73$) و کریزوتینیب ($CL=0/66-0/98$) اثرات سینرجیستیک قابل توجهی در مهار رشد سلول‌های سرطان پانکراس نشان دادند. فورتینیب بر خلاف سایر داروها اثرات متناقضی نشان داد.

نتیجه‌گیری: به‌طور خلاصه، به‌نظر می‌رسد درمان ترکیبی با مهارکننده‌های PARP و MET بتواند نتایج امیدبخشی در سرطان پانکراس داشته باشند. با این حال مطالعات بیشتر برای تعیین درمان بهینه در این بیماران مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: اولاپاریب، سرطان پانکراس، درمان‌های هدفمند، مهار کننده‌های کیناز



Role of concomitant inhibition of PARP and MET receptor tyrosine kinase in pancreatic cancer

Omidreza Firuzi (Ph.D)^{1*}, Amirsajad Jafari (PhD candidate)^{1,2}, Bahareh Hassani (Pharm.D)¹, Fatemeh Moosavi (Ph.D)¹, Marjan Tavakkoli (M.Sc)¹

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

2- Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

Omidreza Firuzi: omidrezafiruzi@yahoo.com

Introduction: Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) still constitutes a huge health burden due to its late diagnosis and resistance to current therapies. Compared to mono-therapy approaches, the combination of anti-cancer drugs improves efficacy, while reducing drug resistance and adverse effects. PARP and MET receptor tyrosine kinase are both important drug targets in PDAC.

Methods and Materials: The effects of olaparib, an inhibitor of poly (ADP-ribose) polymerase, in combination with several MET kinase inhibitors including PHA 665752, cabozantinib, crizotinib and foretinib were investigated on PDAC cell lines including SUIT-2, AsPc-1, etc., by MTT assay. The combination index (CI) was calculated by CalcuSyn software.

Results: The results revealed that co-administration of olaparib and MET inhibitors had synergistic effects for most of the MET inhibitors including PHA 665752 (CI=0.69-0.77), cabozantinib (CI=0.64-0.73) and crizotinib (CI=0.66-0.98) on the proliferation of PDAC cell lines. Only foretinib showed inconsistent results.

Conclusion: In summary, the combination of PARP and MET inhibitors seems to be a promising approach for the treatment of PDAC. Further studies are needed to determine the optimal combinations in cancer patients.

Keywords: Olaparib, Pancreatic cancer, Kinase inhibitors, Targeted therapies

