

## ترکیب مهارکننده PARP، اولاپاریب، با عوامل شیمی درمانی آسیب رسان به DNA

فاطمه موسوی<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، بهاره حسنی<sup>۱</sup> (Pharm.D)، امیدرضا فیروزی<sup>۱</sup> (Ph.D)

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

فاطمه موسوی: moosavi4891@yahoo.com

### چکیده

هدف: سرطان لوزالمعده یک بیماری بسیار کشنده با پیش آگهی ضعیف است و درمان های موجود تنها اثربخشی محدودی را ارائه می دهند. مسیرهای ترمیم DNA مکانیسم های مولکولی حفاظت شده تکاملی هستند که یکپارچگی DNA ژنومی را حفظ می کنند. در درمان های سرطان، فعالیت مسیرهای ترمیم DNA مقاومت درمانی و نتیجه بیماری را پیش بینی می کند. اعضای خانواده پلی (ADP-ribose) پلیمراز (PARP) فرآیند بیولوژیکی ترمیم DNA را آغاز و سازماندهی می کنند که با اثربخشی بسیاری از انواع شیمی درمانی مقابله می کند.

مواد و روش ها: در این مطالعه، درمان ترکیبی اولاپاریب به عنوان یک مهارکننده PARP با دوکسوروبیسین، میتوکسانترون، جمسیتابین، اگزالی پلاتین مورد آزمایش قرار گرفت. اثر ضد سرطانی اولاپاریب به تنهایی و همچنین به صورت تلفیقی با داروهای شیمی دارویی روی رده های سلولی سرطان پانکراس انسانی SUIT-2 و AsPC-1، به وسیله تست MTT ارزیابی شد.

یافته ها: براساس نتایج، درمان تلفیقی اولاپاریب و دوکسوروبیسین [SUIT-2 (CL=0/74) و AsPC-1 (CI=0/63)] و اولاپاریب و میتوکسانترون [SUIT-2 (CL=0/66) و AsPC-1 (CI=0/7)] اثرات سینرژیستیک روی هر دو رده سلولی سرطان پانکراس دارند. به هر حال نتایج آزمایشات انجام شده روی درمان ترکیبی اولاپاریب با جمسیتابین و اگزالی پلاتین، اثرات آنتاگونیستی این ترکیبات را بر هر دو رده سلولی نشان داد.

نتیجه گیری: در نتیجه، یافته های تجربی مطالعه حاضر نشان می دهد که اولاپاریب به طور هم افزایی اثرات سیتوتوکسیک عوامل ضد سرطانی مانند دوکسوروبیسین و میتوکسانترون را افزایش می دهد. هم افزایی مشاهده شده این داروها می تواند اهمیت عمده ای در بهبود درمان سرطان پانکراس داشته باشد.

واژه های کلیدی: سرطان پانکراس، درمان ترکیبی، ترمیم آسیب DNA، مهارکننده های PARP، شیمی درمانی



## Combination of PARP inhibitor, Olaparib, with DNA-damaging chemotherapeutic agents

Fatemeh Moosavi (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Bahareh Hassani (Pharm.D)<sup>1</sup>, Omidreza Firuzi (Ph.D)<sup>1</sup>

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

Fatemeh Moosavi: moosavi4891@yahoo.com

**Introduction:** Pancreatic cancer is a highly lethal disease with a poor prognosis, and existing therapies offer only limited effectiveness. DNA repair pathways are evolutionarily conserved molecular mechanisms that maintain the integrity of genomic DNA. In cancer therapies, the integrity and activity of DNA repair pathways predict therapy resistance and disease outcome. Members of the poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) family initiate and organize the biological process of DNA repair, which counteracts many chemotherapies.

**Methods and Materials:** In this study, the growth inhibitory effect of olaparib as a PARP inhibitor alone and in combination with chemotherapeutic agents, doxorubicin, mitoxantrone, gemcitabine, and oxaliplatin against the human pancreatic SUI-2 and AsPC-1 cancer cell lines was examined by MTT assay.

**Results:** It was found that the combination of olaparib with doxorubicin displayed a synergistic effect against SUI-2 and AsPC-1 cells, with a mean CI value of 0.74, and 0.63, respectively. Moreover, the combined treatment of olaparib with mitoxantrone was also synergistic against SUI-2 and AsPC-1 cells, with a CI value of 0.66 and 0.7, respectively. However, the concomitant treatment of olaparib with gemcitabine, and oxaliplatin led to an antagonistic effect on both pancreatic cancer cells.

**Conclusion:** In conclusion, the experimental findings of the present study suggest that Olaparib synergistically enhances the cytotoxic effects of anticancer agents such as doxorubicin and mitoxantrone. The observed synergism of these drugs could have a major significance in improving the treatment of pancreatic cancer.

**Keywords:** Pancreatic cancer, Combination therapy, DNA damage repair, PARP inhibitors, chemotherapy

