

## Investigation of selective CDK4/6 inhibitor (Abemaciclib) cytotoxicity effects on human anaplastic thyroid cancer

Elaheh Seyed Abutorabi<sup>1</sup>, Shiva Irani<sup>1</sup>, Marjan Yaghmaie<sup>2</sup>, Seyed Hamidollah Ghaffari<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Hematology/Oncology and Stem Cell Transplantation Research Center, Shariati Hospital, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Abstract

**Background:** Thyroid cancer is one of the most common endocrine malignancies. Anaplastic thyroid cancer is a rare and dead full cancer among types of the thyroid cancer. Despite the conventional chemotherapy, a considerable number of the patients show developing chemo resistance. Therefore, there is a necessary need to find the novel therapeutic approaches in the anaplastic thyroid cancer patients. The aim of this study was to study anti-tumor effect of Abemaciclib on the anaplastic thyroid carcinoma cell lines.

**Materials and methods:** The human anaplastic thyroid cancer (SW1736 and C643) were cultured according to ATCC recommendations. The MTT assay was used to assess the chemo sensitivity of the cell lines in exposure to the desire concentration of Abemaciclib. Colony formation assay was used to determine the ability of the cell line colony formation in exposure to the drug. Quantitative real-time PCR was applied to analyze the mRNA expression of the apoptotic and anti-apoptotic genes.

**Results:** The cell viability and proliferation of the thyroid cancer cell lines were remarkably inhibited in doses of 10 and 20  $\mu\text{M}$  of Abemaciclib ( $p < 0.0001$ ). Also, Abemaciclib reduced the number of the SW1736 and C643 colonies in doses of 1 and 2.5  $\mu\text{M}$ , respectively. Moreover, Abemaciclib significantly reduced anti-apoptotic gene expression levels, including *BCL2* and *CMYC*, and increased pro-apoptotic gene expression levels, including *p21* and *BAX* ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Our study suggests that Abemaciclib could be used as a therapeutic agent in anaplastic thyroid cancer. Further laboratory and animal studies are needed and recommended to evaluate the exact molecular and clinical properties of Abemaciclib.

**Keywords:** Anaplastic thyroid cancer, Inhibitor, Abemaciclib.

**Cited as:** Seyed Abutorabi E, Irani Sh, Yaghmaie M, Ghaffari SH. Investigation of selective CDK4/6 inhibitor (Abemaciclib) cytotoxicity effect on human anaplastic thyroid cancer. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2021; 31(1): 79-87.

**Correspondence to:** Seyed Hamidollah Ghaffari

**Tel:** +98 21 84902665

**E-mail:** shghaffari200@yahoo.com

**ORCID ID:** 0000-0002-4172-2208

**Received:** 11 Aug 2020; **Accepted:** 9 Feb 2021

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی

دوره ۳۱، شماره ۱، بهار ۱۴۰۰، صفحات ۷۹ تا ۸۷

## بررسی تاثیرات سمیت سلولی مهار کننده انتخابی CDK4/6 (Abemaciclib) بر سلول‌های انسانی سرطان تیروئید آناپلاستیک

الهه سید ابوترابی<sup>۱</sup>، شیوا ایرانی<sup>۱</sup>، مرجان یغمایی<sup>۲</sup>، سید حمید الله غفاری<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، گروه زیست‌شناسی، تهران، ایران  
<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند سلول بنیادی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** سرطان تیروئید آناپلاستیک یکی از نادرترین و کشنده‌ترین نوع سرطان تیروئید به شمار می‌رود. علی‌رغم رویکردهای درمانی معمول، مبتلایان به این سرطان، اغلب مقاومت به عوامل شیمی‌درمانی را از خود نشان می‌دهند. بنابراین، ارائه یک رویکرد درمانی جدید برای مبتلایان یک ضرورت در نظر گرفته می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر ضد توموری داروی Abemaciclib بر رده‌های سلولی سرطان تیروئید آناپلاستیک بود.

**روش بررسی:** رده‌های سلولی SW1736 و C643 کشت داده شدند. آزمون MTT برای بررسی حساسیت داروی Abemaciclib در دوزهای ۰، ۱، ۲/۵، ۵، ۱۰ و ۲۰ میکرومولار در رده‌های سلولی و آزمون تشکیل کلونی برای بررسی توانایی تشکیل کلونی رده‌های سلولی در مجاورت با دارو به کار برده شد. بیان ژن‌های پیش‌برنده آپوپتوز و ضد آپوپتوزی توسط روش Real-time PCR کمی بررسی شد.

**یافته‌ها:** داروی Abemaciclib به‌طور معنی‌داری بقا و تکثیر سلولی را در رده‌های سلولی SW1736 و C643 در مقایسه با کنترل در دوزهای ۱۰ و ۲۰ میکرومولار کاهش داد ( $p=0/0001$ ). همچنین باعث مهار رشد کلونی رده‌های سلولی SW1736 و C643 به ترتیب در دوزهای ۱ و ۲/۵ میکرومولار شد. علاوه بر این این دارو سبب کاهش معنی‌دار بیان ژن‌های BCL2 و CMYC و افزایش بیان ژن‌های P21 و BAX شد ( $p<0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** مطالعه ما پیشنهاد می‌کند که Abemaciclib می‌تواند به عنوان یک عامل درمانی در سرطان تیروئید آناپلاستیک به کار رود. مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی بیشتری برای بررسی روندهای مولکولی و بالینی دقیق داروی Abemaciclib مورد نیاز بوده و پیشنهاد می‌شود.

**واژگان کلیدی:** سرطان تیروئید آناپلاستیک، مهارکننده، Abemaciclib

### مقدمه

سرطان تیروئید یکی از شایعترین سرطان‌های مرتبط با غدد درون ریز است (۱). بروز سرطان تیروئید در طول ۳۰ سال گذشته در چندین کشور در حال افزایش است و به عوامل

مختلفی از جمله فاکتورهای محیطی، سن، جنس و موقعیت‌های جغرافیایی بستگی دارد (۲، ۳). سرطان تیروئید از دو جز فولیکولار و پارافولیکولار غده تیروئید منشا می‌گیرد. از سلول‌های فولیکولار تیروئید ۳ نوع سرطان تیروئید با تمایز کامل، تمایز ضعیف و سرطان تیروئید آناپلاستیک (Anaplastic Thyroid Cancer (ATC)) منشا می‌گیرند که بر اساس نوع بافت‌شناسی و مقدار تمایز بافتی شناخته می‌شوند (۴). سرطان تیروئید آناپلاستیک یکی از نادرترین و کشنده‌ترین نوع سرطان تیروئید است که به علت متاستاز به غدد لنفاوی، ریه‌ها و استخوان‌ها

آدرس نویسنده مسؤل: تهران، مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند سلول بنیادی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، سید حمید الله غفاری (email: shghaffari200@yahoo.com)

ORCID ID: 0000-0002-4172-2208

تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۵/۲۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۹/۱۱/۲۱

سرطان تیروئید مطالعه نشده است و از آنجا که سرطان تیروئید آناپلاستیک یکی از نادرترین و کشنده‌ترین نوع سرطان به شمار می‌رود و تاکنون راه درمانی که بتواند روند بیماری را در مبتلایان آهسته کند و یا از بین ببرد و بقای عمر را افزایش دهد، وجود نداشته است (۲۵). بنابراین، پیدا کردن روش درمانی جدید و کارآمد یک ضرورت در نظر گرفته می‌شود. هدف این مطالعه بررسی اثر ضد توموری داروی Abemaciclib بر رده‌های سلولی سرطان تیروئید آناپلاستیک بود.

## مواد و روشها

### دارو

داروی هدفمند Abemaciclib (Adooq Bioscience LLC, USA) خریداری و در محلول دی متیل سولفوکساید (DMSO, Sigma, USA) حل و نگهداری شد. محلول اصلی (۱۰ mM) در فریز ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری و ذخیره شد.

### رده‌های سلولی سرطان تیروئید آناپلاستیک انسانی

رده‌های سلولی سرطان تیروئید آناپلاستیک انسانی SW1736 و C643 از بانک سلولی بن یاخته تهیه شد. تمامی رده‌های سلولی توسط کیت پروفایل STR شرکت Promega تأیید شدند و به صورت دوره‌ای برای آلودگی میکوپلاسمایی مورد ارزیابی قرار گرفتند (MycoAlert™; Lonza). کشت سلولی در محیط کشت RPMI-1640 به همراه ۱۰٪ FBS (سرم جنین گاوی) و ۱٪ پنسیلین-استرپتومایسین انجام شد. سلول‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، مقدار دی اکسید کربن ۵٪ و رطوبت کافی انکوبه شدند.

### آزمون سمیت دارویی توسط MTT

رده‌های سلولی سرطان تیروئید آناپلاستیک، در ظروف ۹۶ خانه به تعداد ۲۰۰۰ سلول در هر چاهک کشت داده شدند. بعد از ۲۴ ساعت انکوبه شدن در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، سلول‌های کشت داده شده در مجاورت دوزهای (۰، ۱، ۲، ۵، ۱۰ و ۲۰ μM) از داروی Abemaciclib قرار گرفتند. بعد از ۴۸ ساعت، نسبت سلول‌های زنده توسط آزمون MTT مورد ارزیابی قرار گرفت. مقدار ۱۰۰ μl از ماده 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (۵mg/mL) به هر چاهک اضافه شد و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد برای ۴ ساعت انکوبه شد. بعد از این مدت، محیط خارج گردید و ۱۰۰ μl از محلول DMSO به هر چاهک اضافه شد و شدت نور برای هر چاهک در ۵۷۰ nm بوسیله دستگاه خوانش الیزا قرائت شد. برای افزایش دقت، هر آزمایش به صورت سه تایی انجام شد.

منجر به مرگ و میر ۱۴ تا ۵۰ درصدی می‌شود. بقای عمر متوسط مبتلایان ۳ تا ۵ ماه است و کمتر از ۲۰٪ بیماران تا ۱ سال زنده می‌مانند (۵، ۶).

از درمان‌های اخیر در این سرطان می‌توان به جراحی، رادیوتراپی، ید رادیو اکتیو، هورمون درمانی و شیمی درمانی اشاره کرد که این درمان‌ها کارایی بسیار محدودی دارند (۷). علی‌رغم رویکردهای درمانی معمول بیماران مبتلا به سرطان تیروئید آناپلاستیک، اغلب بیماران مقاومت به عوامل شیمی درمانی را از خود نشان می‌دهند (۸). بنابراین، ارائه یک رویکرد درمانی جدید برای بیماران مبتلا به سرطان تیروئید آناپلاستیک یک ضرورت در نظر گرفته می‌شود. به طور کلی یکی از خصیصه‌های سرطان تیروئید، رشد و تکثیر سلولی بی‌رویه است. مطالعات نشان داده است که بیان ژن‌های خانواده کینازهای وابسته به سایکلین (CDK: Cyclin Dependent Kinases) از قبیل CDK4 و CDK6 و سایکلین D1 و سایکلین D3 به صورت معنی‌داری در سلول‌های سرطان ATC افزایش می‌یابد (۹، ۱۰). 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 (۱۱). عدم تنظیم فعالیت پروتئین‌های CDK در سلول می‌تواند سبب آغاز تومورزایی، تهاجم و متاستاز در سرطان‌های مختلف شود (۱۲). شواهد اخیر حاکی از این مطلب هستند که مهارکننده‌های انتخابی پروتئین‌های CDK می‌توانند یک درمان هدفمند جدید علیه سرطان‌های انسانی باشند. در حال حاضر چندین مهارکننده اختصاصی CDK4/6 از قبیل Palbociclib، Ribociclib، Abemaciclib وجود دارد که این مهارکننده‌های اختصاصی به صورت معنی‌داری سبب کاهش تومورزایی، رشد و تهاجم تومور می‌شوند (۱۳، ۱۴). در سال‌های ۲۰۱۸ و ۲۰۱۹ اثر داروی Ribociclib و Palbociclib بر روی سرطان تیروئید آناپلاستیک بررسی شد (۱۲، ۱۵).

Abemaciclib نوعی داروی خوراکی زیستی است که مهارکننده اختصاصی CDK4/6 است (۱۶). 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 بر این Abemaciclib بر روی تومور اولیه و تومور متاستاتیک اثر می‌گذارد (۱۸-۱۶). در حال حاضر این دارو در درمان سرطان پستان تائیدیه سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) را گرفته است و در فازهای کلینیکی و تحقیقاتی در درمان سرطان‌هایی از قبیل مولتیپل میلوما، ریه، گلیوبلاستوما و سرطان‌های پیشرفته سر و گردن است و موفقیت چشم‌گیری را از خود نشان داده است (۲۴-۱۹). اما تاکنون اثر این دارو بر روی

## آزمون تشکیل کلونی

± انحراف معیار (SD) گزارش شدند. تمامی آزمون‌ها به صورت سه تایی و در سه زمان مستقل صورت گرفت. ارزش p کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

تعداد ۲۰۰ سلول در پلیت‌های ۶ خانه کشت داده شد. بعد از ۲۴ ساعت رده‌های سلولی با رقت‌های مورد نظر Abemaciclib به مدت ۴۸ ساعت تیمار شد. بعد از این مدت، محیط‌های تیمار شده با دارو و کنترل با محیط کامل تعویض شد و به مدت ۱۰ روز به سلول‌ها اجازه رشد و تکثیر داده شد. بعد از ۱۰ روز سلول‌ها با PBS شستشو داده شدند و با رنگ کریستال ویوله (w/v 0.5%) و گلو تار آلدئید ۶٪ رنگ آمیزی شدند. کلونی‌های رشد کرده با چشم غیر مسلح شمارش شد و نسبت تعداد کلونی نسبت به کنترل به دست آمد.

## یافته‌ها

## آزمون سمیت سلولی

برای بررسی سمیت سلولی داروی Abemaciclib، آزمون MTT برای رده‌های سلولی SW1736 و C643 در دوزهای مختلف داروی Abemaciclib در ۴۸ ساعت انجام شد. داده‌ها در شکل ۱ نمایش داده شده‌اند. نتایج آزمون سمیت سلولی نشان داد که داروی Abemaciclib در دوزهای ۱۰ μM و ۲۰ μM بقای سلولی را به صورت معنی‌داری در هر دو رده سلولی کاهش می‌دهد (p=۰/۰۰۱).

## آزمون تشکیل کلونی

برای بررسی توانایی تشکیل کلونی سلول‌ها در مجاورت دارو، رده‌های سلولی SW1736 و C643 در دوزهای مختلف داروی Abemaciclib در ۴۸ ساعت تیمار شدند. نتایج در شکل ۲ نمایش داده شده است. نتایج نشان داد که داروی Abemaciclib باعث مهار کامل تشکیل کلونی در دوز ۱ μM و ۲/۵ در رده سلولی C643 و در دوز ۱ μM رده سلولی SW1736 سرطان تیروئید آناپلاستیک می‌شود.

## تاثیر داروی Abemaciclib در القای بیان ژن‌های

## دخیل در آپوپتوزی

برای بررسی مکانیسم مولکولی سمیت داروی Abemaciclib بر رده‌های سلولی سرطان تیروئید آناپلاستیک، تاثیر داروی Abemaciclib بر بیان ژن‌های آپوپتوزی و ضد آپوپتوزی توسط qRT-PCR بررسی شد. رده‌های سلولی SW1736 و C643 با داروی Abemaciclib برای ۴۸ ساعت تیمار شدند.

## تحلیل بیان ژن توسط روش Real Time-PCR

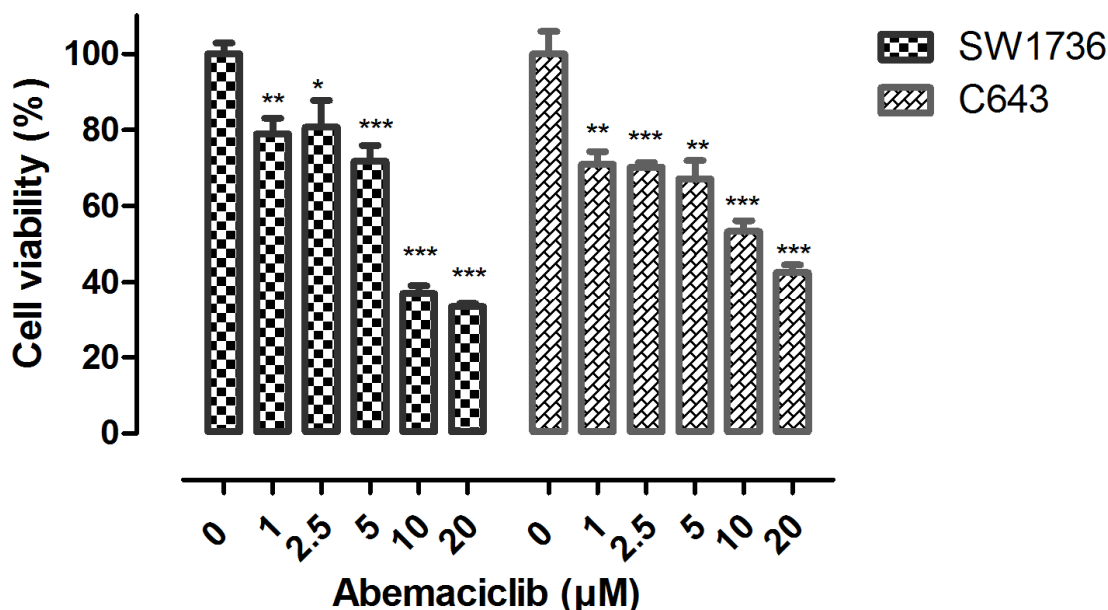
استخراج RNA از سلول‌های کشت داده شده توسط روش استخراج RNA از سلول‌های کشت داده شده توسط روش (Cinagene, Iran) RNX-Plus انجام شد. ساخت cDNA به وسیله کیت سنتز cDNA شرکت تاکارا به نام PrimeScript RT بر طبق دستور شرکت انجام شد. تغییرات بیان mRNA ژن‌های مورد نظر به وسیله Real time-PCR کمی (qRT-PCR) توسط دستگاه LightCycler® 96 System شرکت Roche بر پایه کیت SYBR green انجام شد (Ampliqon, Copenhagen, Denmark). شرایط سیکل دمایی شامل موارد زیر بود: یک مرحله ۱۵ دقیقه ۹۵ درجه سانتی گراد و سپس ۴۰ مرحله شامل ۱۰ ثانیه در ۹۵ درجه سانتی گراد برای دناتوراسیون و ۱ دقیقه در ۶۰ درجه سانتی گراد برای چسبیدن و تکثیر پرایمر. مشخصات پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۱ ارائه شده است. ژن HPRT به عنوان کنترل داخلی هر واکنش مورد استفاده قرار گرفت. برای محاسبه نسبت بیان ژن از فرمول  $2^{-\Delta\Delta CT}$  استفاده شد. تمامی واکنش‌ها به صورت سه تایی انجام گرفت.

## تحلیل آماری

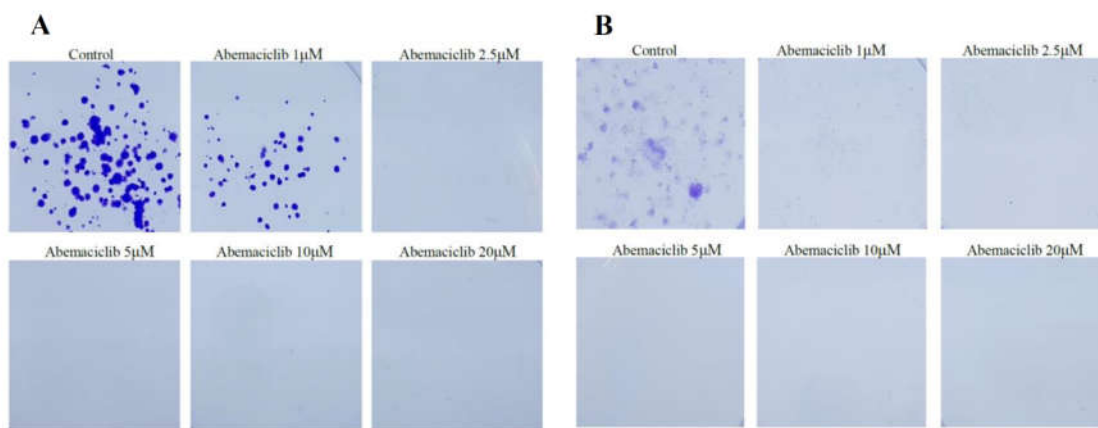
داده‌ها توسط نرم افزار GraphPad Prism نسخه ۶ تحلیل و بصورت گراف نمایش داده شدند. آزمون‌های t-test و ANOVA به ترتیب برای بررسی میانگین بین دو گروه و بیش از دو گروه مستقل مورد استفاده قرار گرفت. تمامی داده‌ها به صورت میانگین

## جدول ۱. پرایمر های ژن‌های مورد بررسی

اندازه محصول	پرایمر برگشت	پرایمر جلو	ژن
۱۳۰	GCGTTTGGAGTGGTAGAAATCT	CCTGTCAGTGTCTGTACCCT	P21
۱۵۵	CCAGCCCATGATGGTTCTGAT	CCCGAGAGGTCTTTTCCGAG	BAX
۹۰	CGGTTTCAGGTACTCAGTCATCC	CGGTGGGGTCATGTGTGTG	BCL-2
۱۱۱	GCACTAATTTCTTCAGGGATCG	GGACAGTACGGGAGATCACAG	HPRT
۱۶۲	TTGGACGGACAGGATGTATGC	GTCAAGAGGCGAACACACAAC	CMYC



شکل ۱. تاثیر سمیت سلولی داروی Abemaciclib بر رده های سلولی SW1736 و C643. سلولها در دوزهای مختلف داروی Abemaciclib به مدت ۴۸ ساعت تیمار شدند. بعد از این مدت، فعالیت متابولیکی توسط آزمون MTT بررسی شد. نتایج نشان داد که غلظت های ۱۰ و ۲۰ میکرومولار سبب کاهش معنی دار تکثیر سلولی می شود.

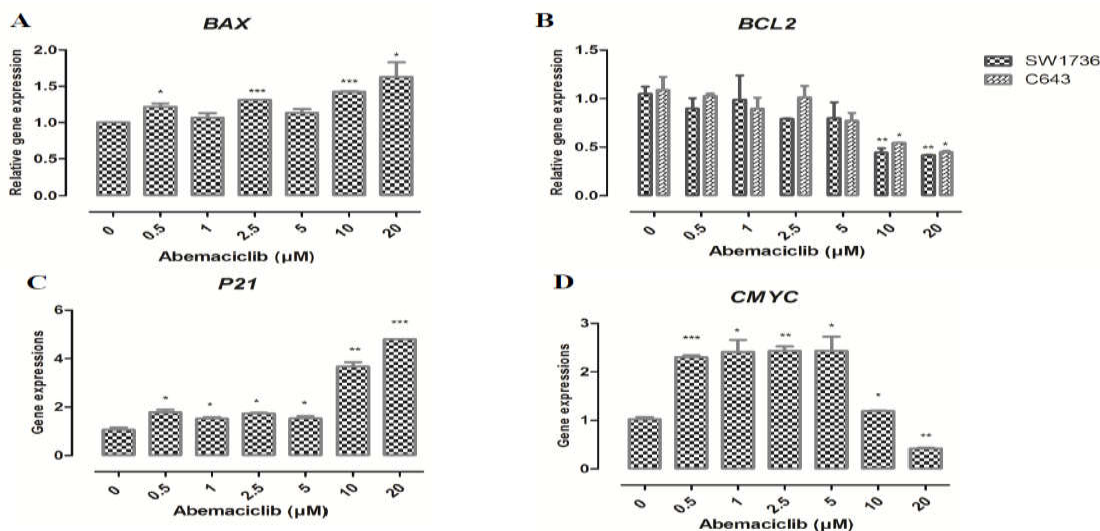


شکل ۲. تاثیر داروی Abemaciclib بر تشکیل کلونی در رده های سلولی SW1736 و C643 بعد از تیمار ۴۸ ساعته. (A) داروی Abemaciclib سبب مهار تشکیل کلونی در دوز ۲,۵ μM در رده سلولی C643 شد. (B) داروی Abemaciclib بصورت کامل توانایی تشکیل کلونی را در رده سلولی SW1736 در دوز ۱ μM مهار کرد.

## بحث

سرطان تیروئید یکی از شایع ترین بدخیمی های غدد درون ریز است که از سلول های فویکولار تیروئید منشا می گیرد (۲۶). تخمین زده می شود که تا سال ۲۰۳۰ سرطان تیروئید جزو چهار علت مرگ ناشی از سرطان در دنیا باشد. سرطان تیروئید آناپلاستیک یکی از وخیم ترین انواع سرطان تیروئید است که ۱-۳٪ موارد تشخیص داده شده در این سرطان را

داروی Abemaciclib مقدار بیان ژن های ضد آپوپتوزی شامل *CMYC* و *BCL2* را به صورت معنی داری کاهش داد ( $p < 0.05$ ). در عوض، داروی Abemaciclib مقدار بیان ژن های پیش برنده آپوپتوز *P21* و *BAX* را به صورت معنی داری افزایش داد ( $p < 0.05$ ). داده ها در شکل ۳ نمایش داده شده اند.



شکل ۳. بیان ژن‌های دخیل در آپوپتوز در مجاورت داروی Abemaciclib در رده‌های سلولی سرطان تیروئید آناپلاستیک. (A) بیان ژن *BAX* در دوزهای ۱۰  $\mu\text{M}$  و ۲۰  $\mu\text{M}$  داروی Abemaciclib بعد از ۴۸ ساعت به صورت معنی داری در رده سلولی SW1736 افزایش یافت. (B) داروی Abemaciclib بیان ژن *BCL2* را در هر دو رده سلولی سرطان تیروئید آناپلاستیک به صورت معنی داری بعد از ۴۸ ساعت در دوزهای ۱۰  $\mu\text{M}$  و ۲۰  $\mu\text{M}$  کاهش داد. (C) داروی Abemaciclib بیان ژن *P21* را در رده سلولی SW1736 به صورت معنی داری بعد از ۴۸ ساعت در دوزهای ۱۰  $\mu\text{M}$  و ۲۰  $\mu\text{M}$  در مقایسه با کنترل افزایش داد. (D) کاهش بیان ژن *CMYC* در دوز ۲۰  $\mu\text{M}$  داروی Abemaciclib بعد از ۴۸ ساعت در رده سلولی SW1736 مشاهده شد. با این حال، داروی Abemaciclib تاثیر معنی داری بر سطح بیان ژن *CMYC* در رده سلولی C643 نداشت.

آناپلاستیک، اغلب بیماران مقاومت به شیمی درمانی را از خود نشان می‌دهند و بازگشت تومور در آنها اتفاق می‌افتد (۳۸). بنابراین یافتن یک رویکرد درمانی کارآمد و جدید یک امر ملزوم در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید آناپلاستیک محسوب می‌شود. 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 (۲۵). درمان‌های هدفمند به صورت کارآمدتری سبب مهار تکثیر سلولی و تهاجم در مقایسه با داروهای معمول در شیمی درمانی سرطان هستند. به منظور افزایش کارایی درمان، داروهای هدفمند را می‌توان به صورت تنها و یا در ترکیب با داروهای معمول شیمی درمانی استفاده کرد (۳۱). مطالعات اخیر نشان دادند که مهارکننده‌های CDK می‌توانند تاثیرات درمانی موثری بر درمان انواع سرطان‌ها همانند سرطان هیپاتوسلولار، لیپوسارکوما، ملانوما، سرطان پستان، سرطان ریه، گلیوما و سرطان کلیه داشته باشند (۱۴، ۳۹). تولید صنعتی مهارکننده‌های CDK4، CDK6 برای اهداف درمانی سرطان ایجاد شده‌اند (۴۰). مطالعه ما نشان داد که داروی هدفمند Abemaciclib به صورت کارآمد و وابسته به دوز سبب کاهش بقا و تکثیر سلولی رده‌های سلولی سرطان تیروئید آناپلاستیک

تشکیل می‌دهد (۶). شواهد حاکی از آن است که سرطان تیروئید آناپلاستیک از وخیم‌ترین سرطان‌های توپور و کشنده در میان سرطان‌های مختلف است که با پیش‌آگهی ضعیفی همراه است. سلول‌های سرطانی سرطان تیروئید آناپلاستیک می‌توانند به بافت‌های ریه، ندول‌های لنفی و استخوان، پراکنده شده و تهاجم پیدا کنند (۲۸). میانه مقدار بقای بیماران مبتلا به سرطان تیروئید آناپلاستیک حدوداً ۳ تا ۵ ماه است که این مقدار به علت متاستاز ایجاد شده در بیماران است (۶، ۲۹). درمان‌های فعلی برای سرطان تیروئید شامل جراحی، رادیوتراپی، ید رادیواکتیو، هورمون درمانی و شیمی درمانی است (۳۰-۳۲). دوگزرورویسین و سیس‌پلاتین از شیمی درمانی‌های معمول در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید آناپلاستیک به شمار می‌روند (۳۳). دوگزرورویسین به وسیله مهار آنزیم‌های هیستون داستیلاز اثر ضد توموری خود را اعمال می‌کند (۳۴، ۳۵). سیس‌پلاتین نیز یکی از داروهای شیمی درمانی معمول است که سبب ایجاد شکستگی در رشته‌های DNA می‌شود و با این اثر سلول‌های درحال تکثیر را مهار می‌کند (۳۶). مهار سیستم ایمنی و سمیت قلبی از فراوان‌ترین اثرات جانبی این داروها محسوب می‌شود (۳۷). با وجود درمان‌های معمول برای بیماران مبتلا به سرطان تیروئید

همچنین Abemaciclib تجمع داروهای دوگزروربیسین و رودامین را در داخل سلول توسط مهار پمپ‌های ABCB1 و ABCG2 افزایش داد. Abemaciclib بیان ژن‌های ABCB1 و ABCG2 را تغییر نمی‌دهد، بلکه به صورت رقابتی جایگاه فعال پمپ را مهار می‌کند (۵۰). در مطالعه Iriyama و همکارانش، آنها در رده‌های سلولی میلوما نشان دادند که داروی Abemaciclib به صورت 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 واکوتل‌های داخل سلولی و شروع فرایند اتوفازی در سلول‌ها می‌شود (۱۹). در مطالعه Tate و همکارانش 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 (۵۱). در مجموع، مطالعه حاضر نشان داد که داروی Abemaciclib به صورت کارآمد و وابسته به دوز سبب کاهش بقا و تکثیر رده‌های سلولی SW1736 و C643 سرطان تیروئید آناپلاستیک می‌شود. همچنین نشان داده شد که داروی Abemaciclib باعث کاهش ژن‌های مهار کننده آپوپتوز و افزایش ژن‌های پیش برنده آپوپتوز در رده های سلولی سرطان تیروئید آناپلاستیک می‌شود. مطالعه ما پیشنهاد می‌کند که Abemaciclib می‌تواند به عنوان یک عامل درمانی در سرطان تیروئید آناپلاستیک به کار رود. مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی بیشتر برای بررسی روندهای مولکولی و بالینی دقیق داروی Abemaciclib مورد نیاز بوده و پیشنهاد می‌شود.

### تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که در مطالعه حاضر، هیچ تضاد منافی وجود ندارد.

شد. همچنین Abemaciclib توانایی تشکیل کلونی را در سلول‌های سرطان تیروئید آناپلاستیک کاهش می‌دهد. مطالعات بیان ژنی نشان داد که Abemaciclib کاهش بیان ژن‌های ضد آپوپتوزی همانند BCL2 و C-MYC در رده‌های سلولی سرطان تیروئید آناپلاستیک را موجب شده و همچنین سبب افزایش بیان ژن‌های آپوپتوزی همچون P21 و BAX در رده سلولی ATC شد. در حقیقت، Abemaciclib با مهار CDK4/6 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 (۴۱، ۴۲). اخیراً داروی Abemaciclib به علت اختصاصیت بالا و عملکرد مناسب در فاز کارآزمایی بالینی قرار گرفته است (۴۳). مطالعات مختلفی بروی Abemaciclib انجام گرفته است که تاثیرات مختلفی را گزارش و مشاهده کرده‌اند (۴۴-۴۶). تحقیقات بر روی بیماران ژاپنی مبتلا به سرطان‌های ریه، پستان، کلون، روده، گلیوبلاستوما و ملانوما نشان داد که Abemaciclib خاصیت ضد توموری بالایی در دوزهای ۲۰۰ میلی گرم دارد (۴۷). در مطالعه‌ای دیگر تاثیر Abemaciclib به صورت تکی و به صورت 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 (۴۸). همچنین Abemaciclib تاثیر درمانی مثبتی در بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC) که دارای جهشهای مثبت در ژن KRAS بودند، داشت (۴۹). در مطالعه Wu و همکارانش نشان داده شد که داروی Abemaciclib به صورت کارآمدی، تاثیر داروهای شیمی درمانی را در رده‌های سلولی که بیان بالای پمپ‌های ABCB1 (ATP-binding cassette transporter subfamily B member 1) و ABCG2 (ATP-binding cassette transporter subfamily G member) را داشتند، در شرایط in vivo و in vitro افزایش داد.

### REFERENCES

- Xu X, Qin J, Liu W. Curcumin inhibits the invasion of thyroid cancer cells via down-regulation of PI3K/Akt signaling pathway. *Gene* 2014;10;546:226-32.
- Burgess JR. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982–1997). *Thyroid* 2002;12:141-9.
- Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013;2013:965212.
- Guarino V, Castellone MD, Avilla E, Melillo RM. Thyroid cancer and inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 2010;28;321:94-102.
- O'Neill JP, Shaha AR. Anaplastic thyroid cancer. *Oral Oncol* 2013; 49:702-6.

6. Suh HJ, Moon HJ, Kwak JY, Choi JS, Kim EK. Anaplastic thyroid cancer: ultrasonographic findings and the role of ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy. *Yonsei Med J* 2013;54:1400-6.
7. Denaro N, Nigro CL, Russi EG, Merlano MC. The role of chemotherapy and latest emerging target therapies in anaplastic thyroid cancer. *Onco Targets Ther* 2013; 16;9:1231-41.
8. Parenti R, Salvatorelli L, Magro G. Anaplastic thyroid carcinoma: current treatments and potential new therapeutic options with emphasis on Tfr1/CD71. *Int J Endocrinol* 2014; 685396.
9. Allegri L, Baldan F, Mio C, Puppini C, Russo D, Krystof V, et al. Effects of BP-14, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor, on anaplastic thyroid cancer cells. *Oncol Rep* 2016;35:2413-8.
10. Wang S, Lloyd RV, Hutzler MJ, Safran MS, Patwardhan NA, Khan A. The role of cell cycle regulatory protein, cyclin D1, in the progression of thyroid cancer. *Mod Pathol* 2000;13: 882-7.
11. Roskoski Jr R. Cyclin-dependent protein kinase inhibitors including palbociclib as anticancer drugs. *Pharmacol Res* 2016;107:249-275
12. 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;28:131-140.
13. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;45:129-38.
14. Roskoski R, Jr. Cyclin-dependent protein kinase inhibitors including palbociclib as anticancer drugs. *Pharmacol Res* 2016 ;107:249-275.
15. Wong K, Di Cristofano F, Ranieri M, Martino D, Di Cristofano A. PI3K/mTOR inhibition potentiates and extends palbociclib activity in anaplastic thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2019;26:425-36.
16. Sanchez-Martinez C, Gelbert LM, Lallena MJ, de Dios A. Cyclin dependent kinase (CDK) inhibitors as anticancer drugs. *Bioorg Med Chem Lett* 2015;25:3420-35.
17. Raub TG, LM. Wishart, GN. Sanchez-Martinez, C. Kulanthaivel, P. Staton BA, et al. Abemaciclib (LY2835219) is an oral inhibitor of the cyclin-dependent kinases 4/6 that crosses the blood-brain barrier and demonstrates In vivo activity against intracranial human brain tumor xenografts. *Drug Metab Dispos* 2015 ;dmd.114.062745
18. Kim ES. Abemaciclib: first global approval. *Drugs* 2017; 77:2063-2070.
19. 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 cytotoxic effects and induces autophagy in multiple myeloma cells. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1439-1450.
20. Barroso-Sousa R, Shapiro GI, Tolane SM. Clinical development of the CDK4/6 inhibitors ribociclib and abemaciclib in breast cancer. *Breast Care* 2016;11:167-173
21. 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;78:281-288.
22. Kim ES, Kelly K, Paz-Ares LG, Garrido P, Jalal S, Mahadevan D, et al. Abemaciclib in Combination with Single-Agent Options in Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase Ib Study. *Clin Cancer Res*. 2018;24:5543-5551.
23. Palumbo A, Lau G, Saraceni M. Abemaciclib: The Newest CDK4/6 Inhibitor for the Treatment of Breast Cancer. *Ann Pharmacother* 2018 ;53:178-185.
24. 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 Pharmacokinet* 2018;57:335-344.
25. Naoum GE, Morkos M, Kim B, Arafat W. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. *Mol Cancer*. 2018 ;17:51.
26. Baldini E, D'Armiento M, Ulisse S. A new aurora in anaplastic thyroid cancer therapy. *Int J Endocrinol* 2014;2014:11.
27. Lorusso L, Pieruzzi L, Biagini A, Sabini E, Valerio L, Giani C, et al. Lenvatinib and other tyrosine kinase inhibitors for the treatment of radioiodine refractory, advanced, and progressive thyroid cancer. *Onco Targets Ther* 2016;9: 6467-6477.
28. Keutgen XM, Sadowski SM, Kebebew E. Management of anaplastic thyroid cancer. *Gland Surg* 2015;4:1
29. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, Parmentier J, Remick SC. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol* 2011;2011:542358.



30. Arancio W, Carina V, Pizzolanti G, Tomasello L, Pitrone M, Baiamonte C, et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma: A ceRNA Analysis Pointed to a Crosstalk between SOX2, TP53, and microRNA Biogenesis. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 439370.
31. Denaro N, Nigro CL, Russi EG, Merlano MC. The role of chemotherapy and latest emerging target therapies in anaplastic thyroid cancer. *Onco Targets Ther* 2013;6 : 1231-1241.
32. Lowe NM, Loughran S, Slevin NJ, Yap BK. Anaplastic thyroid cancer: the addition of systemic chemotherapy to radiotherapy led to an observed improvement in survival--a single centre experience and review of the literature. *ScientificWorldJournal* 2014;1-8.
33. Seto A, Sugitani I, Toda K, Kawabata K, Takahashi S, Saotome T. Chemotherapy for anaplastic thyroid cancer using docetaxel and cisplatin: report of eight cases. *Surg Today* 2015; 45: 221–226.
34. Pommier Y, Leo E, Zhang H, Marchand C. DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. *Chem Biol.* 2010;17:421-33.
35. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol* 2013; 65:157-70.
36. Florea AM, Busselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers (Basel)* 2011;3:1351-71.
37. Perri F, Di Lorenzo G, Della Vittoria Scarpati G, Buonerba C. Anaplastic thyroid carcinoma: A comprehensive review of current and future therapeutic options. *World J Clin Oncol* 2011. 10; 2: 150–157.
38. Cabanillas M, Zafereo M, Williams M, al. e. Recent advances and emerging therapies in anaplastic thyroid carcinoma. *F1000 Faculty Rev* 2018;87:1-10
39. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2015.;14:130-46.
40. DiPippo AJ, Patel NK, Barnett CM. Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Pharmacotherapy* 2016 ;36:652-67.
41. Torres-Guzman R, Calsina B, Hermoso A, Baquero C, Alvarez B, Amat J, et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget* 2017.10;8:69493-69507.
42. Chen SH, Gong X, Zhang Y, Van Horn RD, 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;37:821-832.
43. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortes J, Dieras 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 Cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:5218-5224.
44. McCartney A, Moretti E, Sanna G, Pestrin M, Risi E, Malorni L, et al. The role of abemaciclib in treatment of advanced breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10: 1–14.
45. Kotake T, Toi M. Abemaciclib for the treatment of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:517-524.
46. Chappell JC ,Kellie Turner P, Anne Pak Y, Bacon J, Chiang AY, Royalty J, et al. Abemaciclib inhibits renal tubular secretion without changing glomerular filtration rate. *Clin Pharmacol Ther* 2018;5: 1187-1195
47. 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;78:281-288.
48. Sledge GW, Jr., 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;35:2875-2884.
49. Kempf E, Rousseau B, Besse B, Paz-Ares L. KRAS oncogene in lung cancer: focus on molecularly driven clinical trials. *Eur Respir Rev* 2016;25:71-6.
50. 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.
51. Tate SC, Burke TF, Hartman D, Kulanthavel P, Beckmann RP, Cronier DM. Optimising the combination dosing strategy of abemaciclib and vemurafenib in BRAF-mutated melanoma xenograft tumours. *Br J Cancer* 2016;15;114:669-79.