Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 31, No. 1, Spring 2021 **ORIGINAL ARTICLE**

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

Elaheh Seyed Abutorabi[1], Shiva Irani[1], Marjan Yaghmaie[2], Seyed Hamidollah Ghaffari[2]
[1] Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2]Hematology/Oncology and Stem Cell Transplantation Research Center, Shariati Hospital, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2022-10-05]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.1.9]

[DOI: 10.52547/iau.31.1.79]

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 µM of Abemaciclib ($p<0.0001$). Also, Abemaciclib reduced the number of the SW1736 and C643 colonies in doses of 1 and 2.5 µM, 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

Original Article

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2022-10-05]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.1.9]

[DOI: 10.52547/iau.31.1.79]

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

الهه سید ابوترابی[۱]، شیوا ایرانی[۱]، مرجان یغمایی[۲]، سید حمید الله غفاری[۲]

[۱]دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، گروه زیست شناسی، تهران، ایران
[۲]مرکزتحقیقات 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 می رود. علی‌رغم رویکردهای درمانی معمول، مبتلایان به این سرطان، اغلب مقاومت به عوامل شیمی درمانی 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: *رده های 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 رده های سلولی و آزمون تشکیل کلونی برای بررسی توانایی تشکیل کلونی رده‌های سلولی در مجاورت با دارو به کار برده شد. بیان ژن‌های پیش برنده 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 دوز های ۱۰ و ۲۰ میکرومولار کاهش داد ($p=۰/۰۰۰۱$). 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 ($p<۰/۰۵$).*

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 سرطان های 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 بافت شناسی 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 مسئول: تهران، مرکزتحقیقات 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

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 بی رویه 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 Abemaciclib، Ribociclib ، Palbociclib 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 مهار کننده 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 براین 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 چشم گیری را از خود نشان داده است (۲۴-۱۹). اما تاکنون اثر این دارو بر روی 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 تائید شدند و به صورت دوره‌ای برای آلودگی مایکوپلاسمایی مورد ارزیابی قرار گرفتند (MycoAlertTM; Lonza). کشت سلولی در محیط کشت RPMI-1640 به همراه ۱۰ ٪ FBS (سرم جنین گاوی) و ۱٪ پنیسیلین- استرپتومایسین انجام شد. سلول‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد، 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، 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 ۱۰۰μl ، از ماده 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (۵mg/mL) به هر چاهک اضافه شد و در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد برای ۴ ساعت انکوبه شد. بعد از این مدت، محیط خارج گردید و ۱۰۰μl از محلول DMSO به هر چاهک اضافه شد و شدت نور برای هر چاهک در ۵۷۰nm بوسیله دستگاه خوانش الایزا قرائت شد. برای افزایش دقت، هر آزمایش به صورت سه تایی انجام شد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2022-10-05]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.1.9]
[DOI: 10.52547/iau.31.1.79]

آزمون تشکیل کلونی

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 سلول-ها با PBS شستشو داده شدند و با رنگ کریستال ویوله (w/v 0.5 ٪) و گلوتار آلدئید ۶٪ رنگ آمیزی شدند. کلونی‌های رشد کرده با چشم غیر مسلح شمارش شد و نسبت تعداد کلونی نسبت به کنترل به دست آمد.

تحلیل بیان ژن توسط روش Real Time-PCR

استخراج RNA از سلول های کشت داده شده توسط روش RNX-Plus (Cinagene, Iran) 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 برپایه 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 ± 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.

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 ۱۰μM و۲۰ μM بقای سلولی را به صورت معنی‌داری در هر دو رده سلولی کاهش می‌دهد (p=۰/۰۰۰۱).

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 μM ۲/۵ در رده سلولیC643 و در دوز μM ۱ 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.

جدول ۱. پرایمر های ژن‌های مورد بررسی

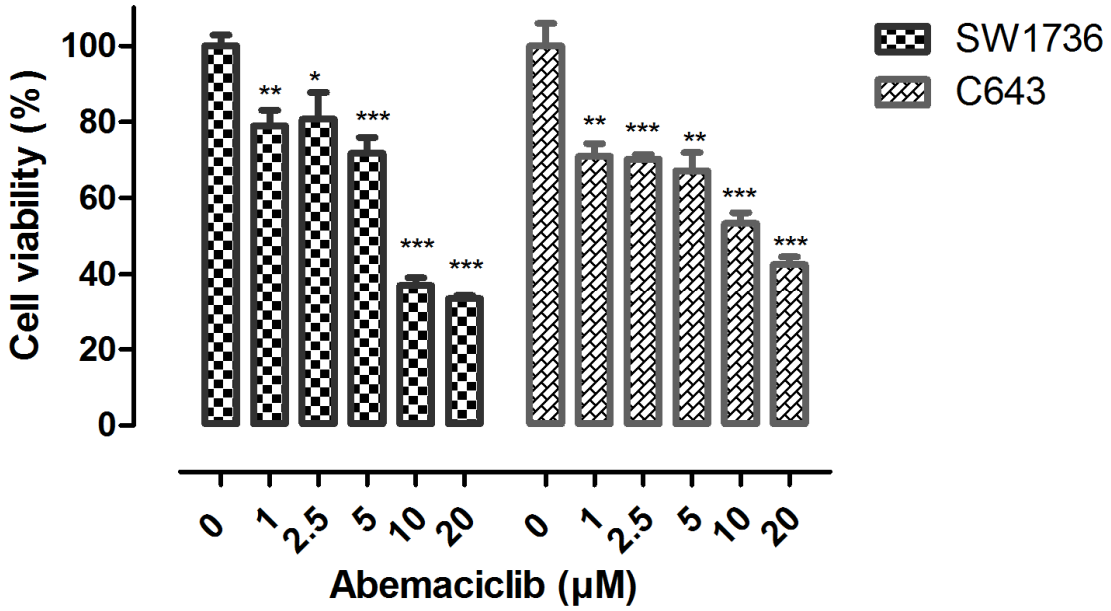
ژن	پرایمر جلو	پرایمر برگشت	اندازه محصول
P21	CCTGTCACTGTCTTGTACCCT	GCGTTTGGAGTGGTAGAAATCT	۱۳۰
BAX	CCCGAGAGGTCTTTTTCCGAG	CCAGCCCATGATGGTTCTGAT	۱۵۵
BCL-2	CGGTGGGGTCATGTGTGTG	CGGTTCAGGTACTCAGTCATCC	۹۰
HPRT	GGACAGTACGGGAGATCACAG	GCACTAATTTCCTTCAGGGATCG	۱۱۱
CMYC	GTCAAGAGGCGAACACACAAC	TTGGACGGACAGGATGTATGC	۱۶۲

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2022-10-05]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.1.9]
[DOI: 10.52547/iau.31.1.79]

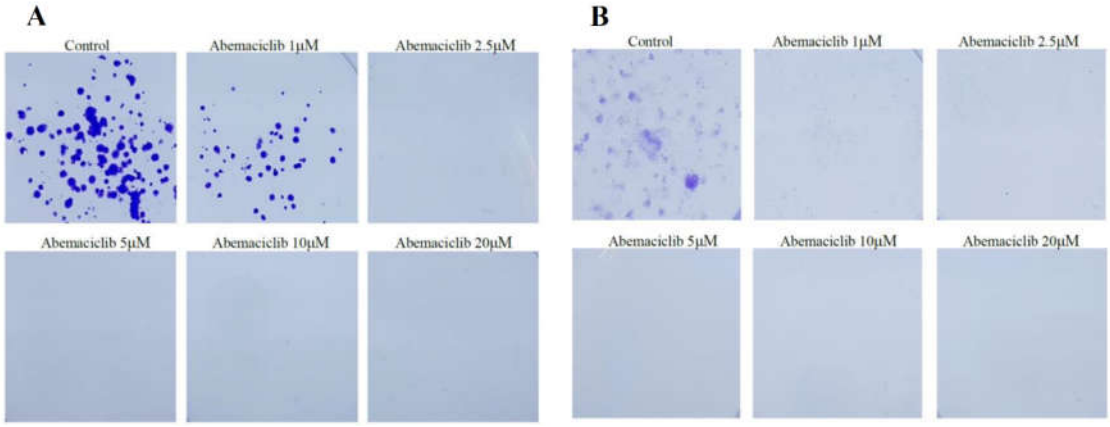
[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2022-10-05]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.1.9]

[DOI: 10.52547/iau.31.1.79]



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 می‌شود.

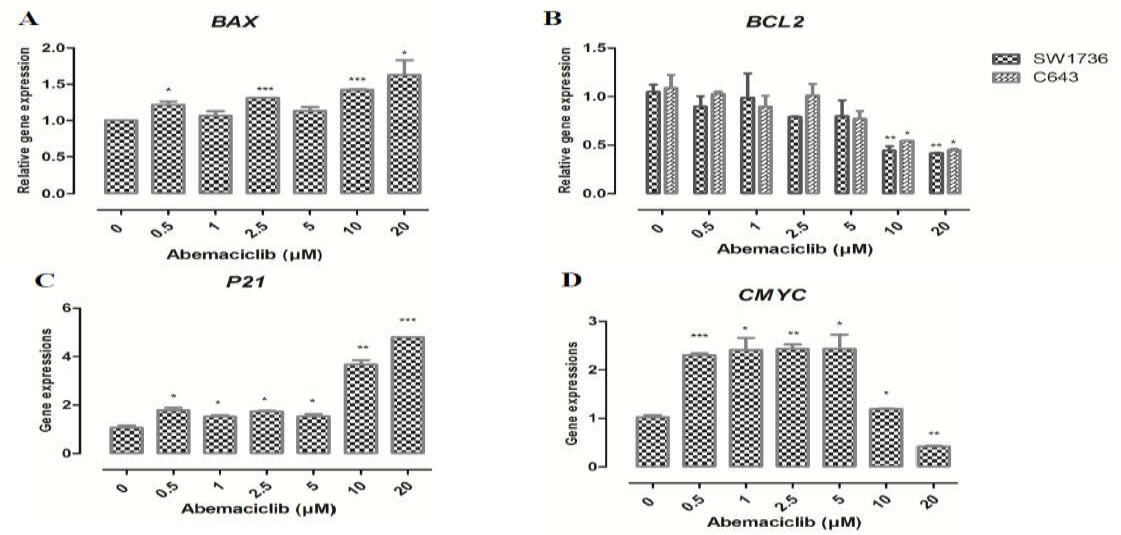


شکل ۲. تاثیر داروی Abemaciclib بر تشکلیل کلونی در رده‌های سلولی SW1736 و C643 بعد از تیمار ۴۸ ساعته. A) داروی Abemaciclib سبب مهار تشکیل کلونی در دوز ۲٫۵ μM در رده سلولی C643 شد. B) داروی Abemaciclib بصورت کامل توانایی تشکیل کلونی را در رده سلولیSW1736 در دوز ۱ μM مهار کرد.

داروی Abemaciclib مقدار بیان ژن‌های ضد آپوپتوزی شامل *BCL2* و *CMYC* را به صورت معنی‌داری کاهش داد (p<۰/۰۵). در عوض، داروی Abemaciclib مقدار بیان ژن‌های پیش برنده آپوپتوز *P21* و *BAX* را به صورت معنی‌داری افزایش داد (p<۰/۰۵). داده‌ها در شکل ۳ نمایش داده شده‌اند.

بحث

سرطان تیروئید یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌های غدد درون ریز است که از سلول‌های فویکولار تیروئید منشا می‌گیرد (۲۶, ۲۷). تخمین زده می‌شود که تا سال ۲۰۳۰ سرطان تیروئید جزو چهار علت مرگ ناشی از سرطان در دنیا باشد. سرطان تیروئید آناپلاستیک یکی از وخیم‌ترین انواع سرطان تیروئید است که ۳-۱٪ موارد تشخیص داده شده در این سرطان را



شکل ۳. بیان ژن‌های دخیل در آپوپتوز در مجاورت داروی Abemaciclib در رده‌های سلولی سرطان تیروئید آناپلاستیک. A) بیان ژن *BAX* در دوزهای μM ۱۰ و μM ۲۰ 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 معنی‌داری بعد از ۴۸ ساعت در دوزهای μM ۱۰ و μM ۲۰ کاهش داد. C) داروی Abemaciclib بیان ژن *P21* را در رده سلولی SW1736 به صورت معنی داری بعد از ۴۸ ساعت در دوزهای μM ۱۰ و μM ۲۰ در مقایسه با کنترل افزایش داد. D) کاهش بیان ژن *CMYC* در دوز μM ۲۰ 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.

تشکیل می‌دهد (۶). شواهد حاکی از آن است که سرطان تیروئید آناپلاستیک از وخیم‌ترین سرطان‌های توپر و کشنده در میان سرطان‌های مختلف است که با پیش آگهی 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 حدودا 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). دوگزوروبیسین و سیس پلاتین از شیمی درمانی‌های معمول در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید آناپلاستیک به شمار می‌روند (۳۳). دوگزوروبیسین به وسیله مهار آنزیم‌های هیستون داستیلاز اثر ضد توموری خود را اعمال می‌کند (۳۴, ۳۵). سیس پلاتین 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 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 می شود. اخیرا نشان داده شده است که درمان‌های هدفمند سرطان سبب مهار رشد و پیشرفت آن از طریق مهار مستقیم هدف های 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 هپاتوسلولار، لیپوسارکوما، ملانوما، سرطان پستان، سرطان ریه، گلیوما و سرطان کلیه داشته باشند (۱۴, ۳۹). تولید صنعتی مهار کننده‌های 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

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2022-10-05]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.1.9]
[DOI: 10.52547/iau.31.1.79]

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 ژن های 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). اخیرا 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 (۴۶-۴۴). 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 کارامدی، تاثیر داروهای شیمی درمانی را در رده‌های سلولی که بیان بالای پمپ های ABCB1 (ATP-binding cassette transporter subfamily B member 1) و ABCG2 (ATP-binding cassette transporter subfamily G member 2) 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 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 واکوئل‌های داخل سلولی و شروع فرایند اتوفاژی 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 کارامد 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 منافعی وجود ندارد.

REFERENCES

1. 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.

2. Burgess JR. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982–1997). Thyroid 2002;12:141-9.

3. 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.

4. Guarino V, Castellone MD, Avilla E, Melillo RM. Thyroid cancer and inflammation. Mol Cell Endocrinol 2010;28;321:94-102.

5. O'Neill JP, Shaha AR. Anaplastic thyroid cancer. Oral Oncol 2013; 49:702-6.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2022-10-05]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.1.9]

[DOI: 10.52547/iau.31.1.79]

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, Puppin 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 cytocidal effects and induces autophagy in multiple myeloma cells. Leuk Lymphoma 2018;59:1439-1450.

20. Barroso-Sousa R, Shapiro GI, Tolaney 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.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2022-10-05]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.1.9]

[DOI: 10.52547/iau.31.1.79]

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, Kulanthaivel 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.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2022-10-05]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.1.9]

[DOI: 10.52547/iau.31.1.79]