

Investigating combinatorial effects of ellagic acid derivatives and cisplatin on human esophageal carcinoma cells

Sara Mirzaei¹, Maryam M. Matin^{1,2,3*}, Fatemeh B. Rassouli^{1,2*}, Hamid Gholamhosseinian⁴, Milad Iranshahy⁵

¹Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

² Novel Diagnostics and Therapeutics Research Group, Institute of Biotechnology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

³Stem Cell and Regenerative Medicine Research Group, Iranian Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Khorasan Razavi Branch, Mashhad, Iran.

⁴Department of Medical Physics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

⁵Biotechnology Research Center, Pharmaceutical Technology Institute, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

matin@um.ac.ir ; behnam3260@um.ac.ir

Abstract

Introduction: Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) is among the 10 top causes of cancer related death in Iran. Cisplatin (CDDP) is platinum-based chemotherapy medication routinely used for ESCC, although response rate for this anticancer drug is not considerable. The aim of present study was to determine whether combination of CDDP with ellagic acid derivatives could improve its cytotoxicity in ESCC cells.

Methods: urolithin a (UA), urolithin b (UB) and methylated UA (mUA) were synthesized and KYSE30 cells were used as an in vitro model of ESCC. After IC₅₀ values of UA, UB, mUA and CDDP were determined by MTT assay, cells were treated with 20 μ M of UA, UB or mUA in combination with 1 μ M CDDP. Then, viability of cells was assed 24, 48, 72 and 96 h after treatments.

Results: Assessment of cell viability indicated that UA increased CDDP toxicity up to 3.81%, 10.23%, 10.64% and 11.47% during 4 consecutive days. In addition, increased efficacy of CDDP by UB were determined as 7.98%, 4.83%, 6.9% and 5.66% during 4 mention periods. Moreover, calculated increased toxicity of CDDP by mUA were as 6.33%, 7.56%, 7.02% and 8.47% after 24, 48, 72 and 96 h, respectively.

Conclusion: To improve clinical outcome of anticancer agents, combination of drugs is used as adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for ESCC. Since non-toxic concentration of ellagic acid derivatives increased cytotoxicity of CDDP, combinatorial effect of these agents could be tested using other chemotherapeutics.

Key words: Esophageal carcinoma, cisplatin, Ellagic acid derivatives

بررسی اثرات ترکیبی مشتقات الاجیک اسید و سیس پلاتین بر سلول های کارسینومای مری انسان

سارا میرزایی^۱، مریم مقدم متین^{۱،۲*}، فاطمه بهنام رسولی^{۱،۲*}، حمید غلامحسینیان^۴، میلاد ایرانشاهی^۵

^۱ گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد

^۲ گروه پژوهشی روش های تشخیص و درمان های نوین، پژوهشکده فناوری زیستی، دانشگاه فردوسی مشهد

^۳ گروه پژوهشی سلول های بنیادی و پزشکی ترمیمی، سازمان جهاد دانشگاهی خراسان رضوی، مشهد

^۴ گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۵ گروه فارماکولوژی و بیوتکنولوژی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

*آدرس پست الکترونیک نویسندگان مسول: matin@um.ac.ir ; behnam3260@um.ac.ir

چکیده

مقدمه: کارسینومای سلول سنگفرشی مری (ESCC) یکی از ۱۰ علت عمده مرگ و میر های ناشی از سرطان در ایران است. سیس پلاتین (CDDP) از جمله داروهای شیمی درمانی بر پایه ی پلاتین است که به طور معمول برای ESCC استفاده می شود، اگرچه میزان پاسخ برای این داروی ضد سرطانی قابل توجه نیست. هدف از مطالعه حاضر بررسی توانمندی مشتقات الاجیک اسید جهت بهبود سمیت CDDP در سلول های ESCC تعریف شد.

روش ها: یورولیتین a (UA)، یورولیتین b (UB) و فرم متیله یورولیتین a (mUA) سنتز شدند و سلول های KYSE30 به عنوان مدل مناسبی برای مطالعه سلول های ESCC در شرایط برون تن استفاده شدند. سپس مقادیر IC₅₀ برای UA، UB، mUA و CDDP از طریق سنجش MTT تعیین شد و سلول ها با غلظت ۲۰ میکرومولار از UA، UB و یا mUA در ترکیب با غلظت ۲ میکرومولار از CDDP تیمار شدند. در ادامه میزان زنده مانده سلول ها پس از ۲۴، ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت پس از تیمار ارزیابی شد.

نتایج: بررسی میزان زنده مانده سلول ها نشان داد که UA سمیت CDDP را به ترتیب تا حد ۳.۸۱٪، ۱۰.۲۳٪، ۱۰.۶۴٪ و ۱۱.۴۷٪ طی ۴ روز متوالی افزایش داد. به علاوه افزایش اثر CDDP به واسطه ی UB طی ۴ زمان ذکر شده به ترتیب مقادیر ۷.۹۸٪، ۴.۸۳٪، ۶.۹٪ و ۵.۶۶٪ تعیین شد. همچنین محاسبه افزایش سمیت CDDP در ترکیب با mUA به ترتیب ۶.۳۳٪، ۷.۵۶٪، ۷.۰۲٪ و ۸.۴۷٪ پس از ۲۴، ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت محاسبه شد.

نتیجه گیری: به منظور بهبود نتایج بالینی حاصل از انواع رژیم های شیمی درمانی، ترکیبی از دارو های ضدسرطانی به صورت ترکیبی قبل یا پس از جراحی ESCC مورد استفاده قرار می گیرند. از آن جا که غلظت های غیر سمی مشتقات الاجیک اسید سمیت CDDP را افزایش دادند، اثرات ترکیبی این عناصر می تواند با استفاده از دیگر مواد شیمی درمانی مورد آزمایش قرار گیرد.

کلمات کلیدی: کارسینومای مری، سیس پلاتین، مشتقات الاجیک اسید