Feyz Medical Sciences Journal
2024, Volume 28, Issue 3
Pages: 317-323
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.3.244
Original Article

Comparison of the Simultaneous Treatment Effects of Sorafenib and Sunitinib on Viability and Migration of Breast (MDA-MB-231) and Pancreatic (Panc1) Cancer Cell Lines

Seyedeh Fatemeh Soghrati Salek Moalemi [1], **Fatemeh Safari** [1*]

[1] Department of Biology, Faculty of Science, University of Guilan, Rasht, Iran

[*]**Corresponding author: Fatemeh Safari**, Department of Biology, Faculty of Science, University of Guilan, Rasht, Iran
Email: fsafari@guilan.ac.ir

Received: 4 April 2024 **Revised:** 24 July 2024 **Accepted:** 24 July 2024

Abstract

Background and Aim: Sorafenib and sunitinib are tyrosine kinase receptor inhibitors commonly used in chemotherapy. This study aimed to compare the effects of simultaneous treatment with these two anti-tumor drugs on breast (MDA-MB-231) and pancreatic (Panc1) cancer cell lines.

Methods: In this experimental study, breast cancer (MDA-MB-231) and pancreatic cancer (Panc1) cell lines were cultured. The cells were then treated simultaneously with sorafenib and sunitinib for 48 hours. Cell viability was assessed using the MTT assay, while cell migration was evaluated using the Scratch assay.

Results: The IC50 values for both anticancer drugs, sorafenib and sunitinib, were higher in the pancreatic cell line (Panc1) compared to the breast cell line (MDA-MB-231). The simultaneous treatment with these two drugs was more effective in reducing the viability and migration of breast cancer cells (MDA-MB-231) than in pancreatic cancer cells (Panc1). Furthermore, morphological changes indicative of cancer cell damage were observed more frequently in the breast cell line (MDA-MB-231) following simultaneous treatment with both drugs.

Conclusion: The simultaneous treatment with the tyrosine kinase receptor inhibitors, namely sorafenib and sunitinib, was more effective in inhibiting the viability and migration of breast cancer cells (MDA-MB-231). This increased effectiveness may be attributed to the higher expression of tyrosine kinase receptors in breast cancer. However, further experiments are necessary to elucidate the molecular mechanisms underlying these effects.

Keywords: Antitumor properties, Sorafenib, Sunitinib, Breast Cancer (MDA-MB-231), Pancreatic Cancer Cells (Panc1)

Copyright© 2024. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۸، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۴۰۳
صفحات: ۳۲۳-۳۱۷
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.3.244
اصیل پژوهشی

مقایسه اثرات تجویز همزمان دو داروی سورافینیب (Sorafinib) و سانیتینیب (Sunitinib) در زنده‌مانی و مهاجرت سلولی در رده های سلولی سرطان سینه (MDA-MB-231) و پانکراس (Panc1)

سیده فاطمه سقراطی سالک معلمی [۱]، فاطمه صفری [۱*]

[۱] گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۱/۱۶ اصلاح مقاله: ۱۴۰۳/۰۵/۳ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۵/۳

چکیده

زمینه و هدف: سورافینیب و سانیتینیب به‌عنوان داروهای مهارکننده گیرنده های تیروزین کینازی در شیمی درمانی استفاده می‌شوند. هدف از مطالعه حاضر، مقایسه اثرات استفاده همزمان دو داروی ضد توموری سورافینیب (Sorafinib) و سانیتینیب (Sunitinib) در دو رده سلولی سرطان سینه (MDA-MB-231) و پانکراس (Panc1) بود.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ابتدا دو رده سلولی سرطان سینه (MDA-MB-231) و پانکراس (Panc1) کشت داده شدند. در مرحله بعدی، سلول‌های مورد نظر تحت تیمار همزمان با داروهای ضد توموری سورافینیب و سانیتینیب به‌مدت ۴۸ ساعت قرار گرفتند. میزان زنده مانی و مهاجرت سلول‌ها، به ترتیب، با روش MTT و تست مهاجرت (Scratch assay) بررسی شد.

یافته‌ها: IC50 دو داروی ضد سرطان سورافینیب و سانیتینیب، در رده سلولی پانکراس (Panc1) بالاتر از رده سلولی سینه (MDA-MB-231) بود. تاثیر ترکیبی این دو دارو بر زنده مانی و مهاجرت سلول‌های سرطانی سینه (MDA-MB-231) موثرتر از سلول های سرطانی پانکراس (Panc1) بود. همچنین تغییرات مورفولوژیکی که نشان دهنده آسیب سلول‌های سرطانی در حضور همزمان دو دارو است، در رده سلولی سینه (MDA-MB-231) بیشتر گزارش شد.

نتیجه‌گیری: تیمار همزمان دو داروی مهارکننده گیرنده‌های تیزوزین کینازی، سورافینیب و سانیتینیب، در مهار زنده مانی و مهاجرت سلول‌ها در رده سلولی سینه (MDA-MB-231) موثرتر بوده است که احتمالاً بالا بودن میزان بیان گیرنده‌های تیروزین کینازی در سرطان سینه می‌تواند دلیلی برای توجیه این یافته ها باشد. با این حال، آزمایشات بیشتری برای یافتن جزئیات مولکولی این اثرات، مورد نیاز است.

کلیدواژه‌ها: خواص ضد توموری، سورافینیب، سانیتینیب، سرطانی سینه (MDA-MB-231)، سلول های سرطانی پانکراس (Panc1)

*نویسنده مسئول: **فاطمه صفری**. پست الکترونیک: fsafari@guilan.ac.ir
آدرس: گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

مقدمه

سرطان از جمله بیماری‌های مزمن و غیر واگیری است که در هر گروه سنی و هر نژادی رخ می‌دهد و به‌عنوان یک معضل عمده بهداشتی و تاثیرگذار بر سلامتی جامعه محسوب می‌گردد. سرطان، دومین عامل شایع مرگ و میر پس از بیماری‌های قلبی–عروقی به شمار می‌رود. در سرطان، سلول‌های توموری به شکل غیرعادی تکثیر یافته و به اندام‌های دیگر مهاجرت می‌کنند و باعث درگیر شدن بقیه اندام های بدن می‌شوند. یکی از متداول‌ترین روش های درمان سرطان، شیمی درمانی است. در این روش از داروهای شیمیایی استفاده می‌شود که ممکن است به صورت خوراکی یا تزریقی به فرد داده شود. داروها از طریق جریان گردش خون به سلول‌های سرطانی در بیشتر قسمت های بدن می رسند. در شیمی درمانی، تمام بدن برای درمان سرطان تیمار می شود و اثرات جانبی بسیار متفاوتی ممکن است حاصل شود که در همه افراد، این اثرات یکسان نخواهند بود [۱].

سرطان سینه بعنوان کشنده ترین سرطان میان زنان است. سرطان پانکراس جزء یکی از بدون علامت‌ترین و مرگبارترین سرطان‌ها در میان هر دو جنس (زنان و مردان) می‌باشد [۲]. سورافینیب (Sorafinib; Srfn; Nevaxar) و سانیتینیب (Sunitinib; SUN) بعنوان دو داروی شیمی درمانی مرسوم در درمان سرطان کلیه متاستاتیک هستند که هر دو، مهار کننده گیرنده تیروزین کینازی محسوب می شوند. هر دوی این داروها به شکل مستقیم و غیرمستقیم رشد و بقای تومور و رگ‌زایی را تنظیم می‌کنند. مطالعات انجام شده تاثیر این دو دارو را بر روی اهدافی مثل، گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال رگی (VEGFR1/2/3) و گیرنده فاکتور رشد مشتق از پلاکت آلفا و بتا (PDGF)، Von-Hippel-Lindau hypoxia inducible (HIF) و رسپتور فاکتور سلول بنیادی (KIT) نشان داده اند. همچنین، در همین ارتباط نشان داده شده که سورافینیب می‌تواند مسیر پیام رسانی RAS/RAF/MEK را دچار اختلال کند [۶–۳]. مطالعات بالینی نشان داده که سورافینیب در مقایسه با سانیتینیب، سمیت کمتر و اثر درمانی بیشتری در درمان سرطان کلیه دارد [۹–۷]. در میان بیماران آسیایی، سورافینیب و در میان بیماران اروپائی، سانیتینیب اثرات بهتری در افزایش طول عمر بیماران داشته است [۱۰]. همچنین، سورافینیب در درمان کارسینومای کبدی و سانیتینیب در درمان تومورهای گوارشی و سرطان تیروئید نیز استفاده میشوند [۱۳–۱۱]. در سطح درون تنی (in vivo)، نقش سورافینیب در درمان سرطان‌های ریه، روده بزرگ، سینه و ملانوما نیز گزارش شده است [۱۵،۱۴].

در مطالعه حاضر، سلول های سرطانی سینه و پانکراس برای بررسی برون تنی (in vitro) اثرات درمانی همزمان دو داروی شیمی درمانی سورافینیب و سانیتینیب انتخاب گردید. زیرا در این رده های سلولی میزان بیان گیرنده های تیروزین کینازی بالا است. سنجش زنده مانی سلول‌ها با کمک روش رنگ سنجی MTT و مهاجرت سلولی توسط Scratch assay اندازه‌گیری شد. مطالعه حاض با هدف مقایسه اثرات همزمان دو داروی سورافینیب (Sorafinib) و سانیتینیب (Sunitinib) در زنده‌مانی و مهاجرت سلولی در رده های سلولی سرطان سینه (MDA-MB-231) و پانکراس (Panc1) انجام شد.

روش‌ها

سورافینیب (Woburn, MA, USA) و سانیتینیب (Shanghai Aladdin Bio-Chem Technology Co) تهیه شده در دمای ۸۰– درجه سانتی گراد نگه داری شد و برای تیمار سلول‌ها با محیط کشت به حجم مورد نظر رسانده شد. دی متیل سولفوکسید (DMSO) از شرکت Merck آلمان تهیه شد. پودر 3-(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT) نیز از شرکت Bio IDEA (CatNo:BI1017) ایران تهیه گردید.

کشت سلولی

در مطالعه تجربی حاضر، دو رده سلولی انسانی سرطانی پانکراس (Panc1) و سرطانی سینه (MDA-MB-231) از بانک سلولی ایران (انستیتو پاستور) تهیه شدند. این رده های سلولی در DMEM حاوی ۱۰ درصد سرم گاوی (FBS) غیرفعال شده با گرما همراه با پنی‌سیلین (100 U/mL) و استرپتومایسین (۱۰۰µg/mL) نگهداری شدند. تمام سلول‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و فشار CO2 (۵٪) کشت شدند و پس از ۴۸ ساعت، سلول‌ها پاساژ داده شدند [۱۶–۱۸].

تعیین IC50 سورافینیب و سانیتینیب در سلول‌های سرطانی سینه و پانکراس با روش MTT

برای سنجش بقای سلول‌ها از روش رنگ سنجی MTT استفاده شد. ابتدا سلول‌ها کشت شد و زمانی که تراکم به حدود ۸۰ درصد در فلاسک کشت سلولی رسید، توسط تریپسین/EDTA نیم درصد از سطح فلاسک جدا گردید و به هر چاهک پلیت ۹۶ خانه، حدود ۱۰ هزار سلول اضافه شد و داخل انکوباتور نگه داری گردید تا اینکه سلول‌ها به سطح ظرف متصل شوند و رشد کنند. بعد از اینکه سلول‌ها ۴۰ تا ۵۰ درصد چاهک را پر کردند، محیط کشت تازه همراه با داروهای موردنظر (در غلظت‌های متفاوت) به چاهک‌ها اضافه شد. برای هر غلظت دست کم ۳ تکرار انجام شد و پلیتهای ۹۶ خانه در غلظت های متفاوت به مدت ۴۸ ساعت تیمار شدند. سپس به هر چاهک ۱۰۰ میکرولیتر محلول MTT در شرایط تاریکی اضافه شد و به مدت ۴ ساعت در تاریکی و در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد قرار گرفت. کریستال‌های نامحلول در آب فورمازان در این مدت تشکیل شد و با کمک DMSO به حالت محلول درآمد. در نهایت، جذب نوری محلول در طول موج ۴۹۰ نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر خوانده شد و درصد بقا و

زنده‌مانی سلول‌ها از تقسیم جذب نوری خوانده شده برای گروه تست بر جذب نوری خوانده شده برای گروه کنترل، ضرب در صد بدست آمد [۱۶–۱۸].

بررسی زنده مانی و بقای سلول‌ها در تیمار همزمان با دو داروی سانیتینیب و سورافینیب

برای بررسی تأثیر همزمان سورافینیب و سانیتینیب در دو رده سلولی سرطانی سینه و پانکراس، ابتدا ۴۰ هزار سلول در داخل پلیت ۶ خانه قرار داده و سلول‌ها به داخل انکوباتور منتقل شد. سپس در غلظت IC50 به‌طور همزمان داروهای مورد نظر اضافه شد و به‌مدت ۴۸ ساعت تحت تیمار قرار گرفت. این آزمایش دست کم ۳ بار تکرار شد. در نهایت، میزان زنده ماندن سلول‌ها با سنجش MTT assay براورد شد [۱۶–۱۸].

تست مهاجرت سلولی (Scratch test)

سلول‌های مورد مطالعه (به تعداد ۳۰۰ هزار سلول) در چاهک ظرف کشت ۶ خانه کشت داده شد. پس از رسیدن ۹۰٪ و با استفاده از نوک سمپلر ۱۰۰ µL، خط عمودی در راستای قطر پلیت ۶ خانه ایجاد شد و جهت سلول‌های جدا شده به آرامی با محیط کشت شستشو داده شد. در مرحله بعد محیط کشت همراه با داروهای مورد نظر تیمار شدند. یک گروه به‌عنوان کنترل (بدون حضور دو دارو) نیز مورد بررسی قرار گرفت. در ساعت‌های صفر و ۴۸ ساعت بعد از تیمار عکسبرداری انجام شد. میزان مهاجرت سلولی در ساعت‌های صفر و ۴۸ ساعت بعد از تیمار با محاسبه فاصله بین دو لبه خراش و مقایسه گروه کنترل و تیمار تجزیه و تحلیل شد [۱۶–۱۸].

محاسبات آماری

آنالیز آماری با GraphPad Prism 7 software انجام شد. برای آنالیز داده‌ها از آنالیز واریانس دو طرفه (ANOVA) و برای مقایسه میانگین‌ها از Tukey's test استفاده شد. مقادیر به‌صورت میانگین + انحراف معیار گزارش گردید و اختلاف در سطح کمتر از ۵ درصد معنادار در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر مستخرج از پایان‌نامه‌های کارشناسی ارشد به شماره‌های ۱۶۲۱۸ و ۱۶۲۱۶ مصوب دانشگاه گیلان می‌باشد.

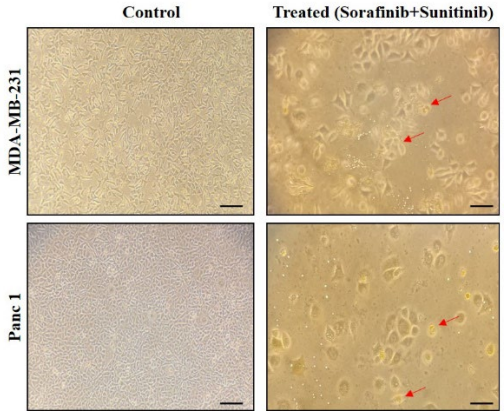
نتایج

تعیین IC50 سورافینیب و سانیتینیب در رده سلول های سینه (MDA-MB-231) و پانکراس (Panc1) و تغییرات مورفولوژیکی سلول‌ها بعد از تیمار همزمان داروها

ابتدا سلول‌های مورد نظر (۱۰ هزار سلول) کشت داده شد. بعد از چسبیدن سلول‌ها به ظرف سلول، داروهای ضد سرطان سورافینیب و سانیتینیب (هر کدام تنها) به محیط کشت سلول ها اضافه شد و بعد از ۴۸ ساعت تیمار، IC50 به کمک روش MTT تعیین گردید. در مرحله بعد، در غلظت IC50 داروها، سلول‌ها با داروهای مورد نظر به شکل همزمان تیمار شدند و بعد از ۴۸ ساعت، درصد زنده مانی سلول‌ها در دو رده سلولی سینه و پانکراس مورد مقایسه قرار گرفت (جدول ۱). مورفولوژی و تغییرات شکل بعد از تیمار با داروهای مورد نظر نیز بررسی شد (شکل ۱).

جدول ۱. اثرات سمیت سلولی بعد از تیمار همزمان با سورافینیب و سانیتینیب به مدت ۴۸ ساعت برای تعیین IC_{50}. (میانگین ± SD)

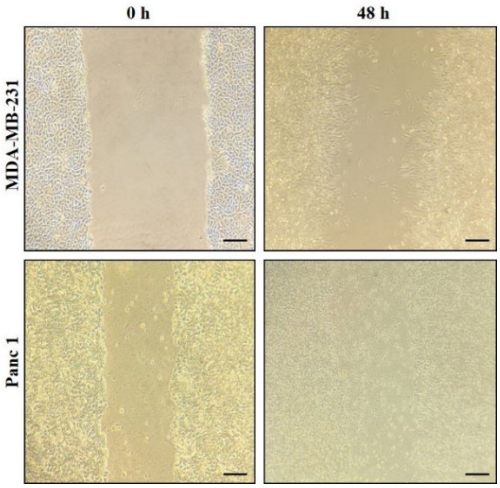
Drugs (µM)/ Cell lines	Panc1	MDA-MB-231
Sorafinib	7.3±0.031	6.1±0.015
Sunitinib	12.1±0.025	10.5±0.02
Sorafinib+Sunitinib	50.76±0.041	37.31±0.024



شکل ۱. تغییرات در شکل سلول های سرطانی سینه (MDA-MB-231) و پانکراس (Panc1) (فلش ها) تحت تاثیر همزمان با سورافینیب و سانیتینیب (بزرگنمایی ۵۰ µm).

کاهش مهاجرت سلولی در سلول‌های سرطانی سینه (MDA-MB-231) در مقایسه با سلول‌های سرطانی پانکراس (Panc1)

در مرحله بعد، تست مهاجرت سلولی (Scratch test) انجام شد. در همین راستا، سلول‌های سرطانی سینه (MDA-MB-231) و پانکراس (Panc1) در ظروف ۶ خانه به تعداد ۳۰۰ هزار کشت شد. زمانی که جمعیت سلول‌ها ۹۰ درصد خانه های ظرف را پر کرد، با کمک نوک سمپلر ۱۰۰ میکرولیتری خطی، داروهای مورد نظر در زیر غلظت IC50 به خانه‌های ظرف اضافه شد. در لحظه صفر و ۴۸ ساعت بعد از تیمار، تصویر برداری انجام گرفت و نتایج بدست آمده، مقایسه شد (شکل ۲).



شکل ۲. مهاجرت سلولی در دو رده سلولی سرطانی سینه (MDA-MB-231) و پانکراس (Panc1)، تحت تاثیر همزمان با سورافینیب و سانیتینیب در زمان صفر و ۴۸ ساعت بعد از تیمار (بزرگنمایی ۵۰ µm)

بحث

سرطان، بعنوان دومین عامل مرگ و میر در سطح دنیاست. روش‌های درمانی موجود مانند جراحی، شیمی درمانی، پرتو درمانی، هورمون درمانی با توجه به شرایط بیمار، تا حدود زیادی در افزایش طول عمر بیماران سرطانی موثر بوده است. در روش شیمی درمانی، استفاده از داروهای ضد سرطانی موجود با توجه به نوع سرطان مورد توجه می‌باشد. در مطالعه حاضر، دو داروی ضد سرطان سورافینیب و سانیتینیب که مهار کننده گیرنده‌های تیروزین کینازی هستند استفاده شد. نقش گیرنده‌های تیروزین کینازی در پیشرفت سرطان ثابت شده است. بنابراین، مهار کردن این رسپتورها در طراحی داروهای شیمی درمانی بسیار مورد توجه است. مثلا در سرطان سینه، مهار HER2 توسط Herceptin، در سرطان‌های گوارشی، مهار c-Kit توسط Gleevec و سرطان غیر سلول کوچک ریه، مهار EGFR توسط Gefitinib ثابت شده است [۱۹]. هدف از انجام آزمایشات، بررسی تاثیر همزمان دو داروی ضد سرطان سورافینیب و سانیتینیب بروی زنده مانی و مهاجرت سلول‌های سرطانی سینه (MDA-MB-231) و سرطانی پانکراس (Panc1) بود. نتایج نشان داد که تاثیر همزمان دو داروی مورد نظر بر زنده‌مانی و مهاجرت رده سلولی سرطانی سینه (MDA-MB-231) موثرتر از رده سلولی سرطانی پانکراس (Panc1) است. به نظر می‌رسد دلیل اصلی این امر، بالا بودن میزان بیان گیرنده‌های تیروزین کینازی در تومورهای دستگاه گوارشی به نسبت تومورهای سینه می‌باشد. هرچند، آزمایشات بیشتری برای روشن شدن جزئیات مکانیسم‌های مولکولی دخیل، مورد نیاز است.

استفاده از درمان همزمان سورافینیب با دیگر داروهای متداول در شیمی درمانی مثل Taxanes, Capecitabine در سرطان سینه بررسی شده است که نتایج امیدوار کننده ای را نشان می‌دهد [۲۰]. در همین ارتباط، نقش سورافینیب در کاهش تکثیر سلول‌های سرطانی سینه (MDA-MB-231; MCF7) با توقف چرخه سلولی در فاز G0/G1 گزارش شده است. همچنین، افزایش بیان E-cadherin و کاهش بیان ژن ماتریکس متالوپروتئیناز ۹ (MMP-9) و کاهش فسفوریلاسیون ERK1/2، STAT5 و p38 MAPK ارایه شده است [۲۱]. اثرات ضد توموری در استفاده همزمان یا به تنهایی سانیتینیب نیز در سرطان سینه بررسی شده است [۲۴-۲۲]. در همین ارتباط، نقش سانیتینیب در مهار تکثیر سلولی و تحریک مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (آپاپتوز) و توقف چرخه سلولی بواسطه افزایش بیان FOXO3a گزارش شده است [۲۵].

در سلول‌های سرطانی کبد نیز اثرات مهاری سورافینیب بر مهاجرت سلولی و متاستاز از طریق افزایش بیان E-cadherin و کاهش بیان MMP1/9 مشخص شده است [۲۷،۲۶]. در مطالعه Lee و همکاران گزارش شد که تیمار همزمان سانیتینیب و پرتودرمانی در توقف رشد و مهاجرت در سلول‌های سرطانی سینه (MDA-MB-231; MCF7) با کاهش HIF-1α و MMP-2 بسیار موثر است [۲۸]. مطالعات زیادی نشان داده که استفاده از مهارکننده های تیروزین کینازی باعث افزایش مقاومت دارویی در سلول‌های سرطانی (برون تنی) میشود که نتیجه مقاومت به درمان رگ زایی در بیماران سرطانی است [۳۲-۲۹]. Zhang و همکاران نشان دادند که مقاومت به سانیتینیب در سلول‌های اندوتلیالی از طریق بالا رفتن بیان گلیکوپروتئین P و از طریق مسیر پیام رسانی PI3K/AKT رخ می‌دهد [۳۳].

در مطالعه حاضر، از دو رده سلولی سرطانی سینه (MDA-MB-231) و پانکراس (Panc1) استفاده شد. در سرطان پانکراس، افزایش بیان گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) به‌عنوان یک گیرنده تیروزین کیناز، در ۸۹-۳۰ درصد بیماران دیده می شود [۳۴]. بنابراین، این گیرنده تیروزین کینازی، بعنوان یک هدف مهم در درمان سرطان پانکراس مطرح هست. نتایج حاضر نشان داد که IC50 دو داروی مورد آزمایش در این مطالعه، در رده سلولی پانکراس (Panc1) بالاتر از رده سلولی سینه (MDA-MB-231) می‌باشد که می‌تواند ناشی از بالا بودن سطح بیان رسپتورهای تیروزین کینازی و تیروزین کینازهای غیررسپتوری (مثل c-Src) در این نوع سرطان باشد. همچنین مشخص شد که تیمار همزمان دو داروی مهارکننده گیرنده‌های تیزوزین کینازی در مهار زنده مانی و مهاجرت سلول‌ها در رده سلولی سینه (MDA-MB-231) در مقایسه با رده سلولی پانکراس (Panc1) موثرتر بوده است.

نتیجه‌گیری

تاثیر ترکیبی دو داروی ضد سرطان سورافینیب و سانیتینیب بر زنده مانی و مهاجرت رده سلولی سینه (MDA-MB-231) موثرتر از رده سلولی پانکراس (Panc1) بود. تغییرات مورفولوژیکی که نشان دهنده آسیب سلول‌های سرطانی در حضور همزمان دو دارو بود، نیز در رده سلولی سینه (MDA-MB-231) بیشتر گزارش

شد. به نظر می رسد که بالا بودن میزان بیان گیرنده‌های تیروزین کینازی در سرطان‌های گوارشی می‌تواند دلیلی برای توجیه این اثر باشد. هرچند، آزمایشات بیشتری برای یافتن جزئیات مولکولی این اثرات، مورد نیاز می‌باشد.

تشکر و قدردانی: مطالعه حاضر مستخرج از پایان‌نامه‌های کارشناسی ارشد به شماره‌های ۱۶۲۱۸ و ۱۶۲۱۶ مصوب دانشگاه گیلان می‌باشد.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Hassan MSU, Ansari J, Spooner D, Hussain SA. Chemotherapy for breast cancer (Review). Oncol. Rep 2010; 24(5): 1121-31. doi:10.3892/or_00000963 PMID: 20878101
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68(6): 394-424. doi:10.3322/caac.21492 PMid:30207593
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009; 27: 3584-90. doi:10.1200/JCO.2008.20.1293 PMid:19487381 PMCid:PMC3646307
4. Greidelli C, Maione P, Del Gaizo F, Colantunoni G, Guerriero C, Ferrara C, et al. Sorafinib and sunitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Oncologist 2007; 12(2): 191-200. doi:10.1634/theoncologist.12-2-191 PMid:17296815
5. Pouyssegur J, Dayan F, Mazure NM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. Nature 2006; 441: 437-43. doi:10.1038/nature04871 PMid:16724055
6. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma: Molecular pathways and therapies. NEngl J Med 2007; 356:185-7. doi:10.1056/NEJMe068263 PMid:17215538
7. Cai W, Kong W, Dong B, Zhang J, Chen Y, Xue W, et al. Comparison of efficacy, safety, and quality of life between sorafenib and sunitinib as firstline therapy for Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma. Chin J Cancer 2017; 36:64. doi:10.1186/s40880-017-0230-7 PMid:28789709 PMCid:PMC5547674
8. Di Fiore F, Rigal O, Ménager C, Michel P, Pfister C. Severe clinical toxicities are correlated with survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib and sorafenib. Br J Cancer 2011; 105:1811-3. doi:10.1038/bjc.2011.507 PMid:22095228 PMCid:PMC3251894
9. Grandinetti CA, Goldspiel BR. Sorafenib and sunitinib: Novel targeted therapies for renal cell cancer. Pharmacotherapy 2007; 27: 1125-44 doi:10.1592/phco.27.8.1125 PMid:17655513
10. Deng H, Liu W, He T, Hong Z, Yi F, Wei Y and Zhang W. Comparative Efficacy, Safety, and Costs of Sorafenib vs. Sunitinib as First-Line Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Oncol 2019; 9:479. doi:10.3389/fonc.2019.00479 PMid:31293962 PMCid:PMC6598399
11. Keating GM, Santoro A. Sorafenib: A review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. Drugs 2009; 69: 223-40. doi:10.2165/00003495-200969020-00006 PMid:19228077
12. Deeks ED, Keating GM. Sunitinib. Drugs 2006; 66: 2255-2266; discussion 2267-68. doi:10.2165/00003495-200666170-00007 PMid:17137406
13. Sousa Santos F, Joana Santos R, Leite V. Sorafenib and Sunitinib for the Treatment of Metastatic Thyroid Cancer of Follicular Origin: A 7-Year Single-Centre Experience. Eur Thyroid J 2019; 8: 262-7. doi:10.1159/000501680 PMid:31768337 PMCid:PMC6873046
14. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/ MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res 2004; 64: 7099-7109. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-1443 PMid:15466206
15. Sharma A, Trivedi NR, Zimmerman MA, Tuveson DA, Smith CD, Robertson GP: Mutant V599 EB-Raf regulates growth and vascular development of malignant melanoma tumors. Cancer Res 2005; 65: 2412-2421. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-2423 PMid:15781657
16. Shakery T, Safari F. Downregulation of Pinkbar/pAKT and MMP2/MMP9 expression in MDA-MB-231 breast Cancer cells as potential targets in Cancer Therapy by hAMSCs Secretome. Cells Tissues Organs 2023; 212(2): 155-63. doi:10.1159/000520370 PMid:34695828
17. Alidoust Saharkhiz Lahiji M, Safari F. Potential therapeutic effects of hAMSCs secretome on Panc1 pancreatic cancer cells through downregulation of SgK269, E-cadherin, vimentin, and snail expression. Biologicals 2022;76:24-30. doi:10.1016/j.biologicals.2022.02.001 PMid:35216916
18. Safari F, Shafiee Nejad N, Aghaei NA. The inhibition of Panc1 cancer cells invasion by hAMSCs secretome through suppression of tyrosine phosphorylation of SGK223 (at Y411 site), c-Src (at Y416, Y530 sites), AKT activity, and JAK1/Stat3 signaling. Med Oncol 2022;39:28. doi:10.1007/s12032-022-01649-4 PMid:35059869
19. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. Nat.Rev.Cancer 2004; 4: 361-70. doi:10.1038/nrc1360 PMid:15122207
20. Zafrakas M, Papasozomenou P, Emmanouilides C. Sorafenib in breast cancer treatment: a systematic review and overview of clinical trials. World J Clin Oncol 2016; 7(4): 331-6. doi:10.5306/wjco.v7.i4.331 PMid:27579253 PMCid:PMC4974240
21. Dattachoudhury S, Sharma R, Kumar A, Jaganathan BG. Sorafenib Inhibits Proliferation, Migration and Invasion of Breast Cancer Cells. Oncology 2020; 98 (7): 478-86. doi:10.1159/000505521 PMid:32434184
22. Murray LJ, Abrams TJ, Long KR, Ngai TJ, Olson LM, Hong W, et al. SU11248 inhibits tumor growth and CSF-1R-dependent osteolysis in an experimental breast cancer bone metastasis model. Clin Exp Metastas 2003; 20: 757-766. doi:10.1023/B:CLIN.0000006873.65590.68 PMid:14713109

23. Abrams TJ, Murray LJ, Pesenti E, Holway VW, Colombo T, Lee LB, et al. Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor SU11248 as a single agent and in combination with "standard of care" therapeutic agents for the treatment of breast cancer. Mol Cancer Ther 2003; 2: 1011-21.
24. Stalker L, Pemberton J, Moorehead RA. Inhibition of proliferation and migration of luminal and claudin-low breast cancer cells by PDGFR inhibitors. Cancer Cell Int 2014; 14: 89. doi:10.1186/s12935-014-0089-5 PMid:25253994 PMCid:PMC4172847
25. Korashy HM, Belali OM, Ansar MA, Alharbi NO. M. FoxO3a is Essential for the Antiproliferative and Apoptogenic Effects of Sunitinib in MDA-MB231 Cell Line. Anticancer Res 2016; 36: 6097-108. doi:10.21873/anticanres.11200 PMid:27793938
26. Ha TY, Hwang S, Moon KM, Won YJ, Song GW, Kim N, et al. Sorafenib inhibits migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells through suppression of matrix metalloproteinase expression. Anticancer Res 2015; 35(4): 1967-76.
27. Yoshida M, Yamashita T, Okada H, Oishi N, Nio K, Hayashi T, et al. Sorafenib suppresses extrahepatic metastasis de novo in hepatocellular carcinoma through inhibition of mesenchymal cancer stem cells characterized by the expression of CD90. Sci Rep 2017; 12; 7(1): 11292. doi:10.1038/s41598-017-11848-z PMid:28900199 PMCid:PMC5596021
28. Lee JH, Shim JW, Choi YJ, Heo K, Yang K. The combination of sorafenib and radiation preferentially inhibits breast cancer stem cells by suppressing HIF-1α expression. Oncol Rep 2013; 29: 917-924. doi:10.3892/or.2013.2228 PMid:23314174 PMCid:PMC3597559
29. Huang L, Hu C, Di Benedetto M, Varin R, Liu J, Wang L, et al. Induction of multiple drug resistance in HMEC1 endothelial cells after long-term exposure to Sunitinib. OncoTargets Ther 2014; 7:2249-55. doi:10.2147/OTT.S67251 PMid:25587220 PMCid:PMC4262216
30. Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, Harris AL. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. Lancet 2016; 388(10043):518-29. doi:10.1016/S0140-6736(15)01088-0 PMid:26853587
31. Yazdi MH, Faramarzi MA, Nikfar S, Abdollahi M. Comparative safety and efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in the treatment setting of different types of leukemia, and different types of adenocarcinoma. Biomed Pharmacother 2017;95:1556-64. doi:10.1016/j.biopha.2017.09.088 PMid:28950655
32. Anreddy N, Gupta P, Kathawala R, Patel A, Wurpel J, Chen Z-S. Tyrosine kinase inhibitors as reversal agents for ABC transporter mediated drug resistance. Molecules 2014; 19(9):13848-77. doi:10.3390/molecules190913848 PMid:25191874 PMCid:PMC6271846
33. Zhang R, Huang L, Pan D, Zhang W. Sunitinib induced resistance of endothelial cells by up-regulating P-glycoprotein and PI3K/Akt pathway. Braz J Pharm Sci 2022; 58: e191102. doi:10.1590/s2175-97902022e191102
34. Grapa CM, Mocan T, Gonclar D, Zdrehus C, Mosteanu O, Pop T, et al. Epidermal growth factor receptor and its role in pancreatic cancer treatment mediated by nanoparticles. Int J Nanomedicine 2019; 14: 9693-9706. doi:10.2147/IJN.S226628 PMid:31849462 PMCid:PMC6910098

How to Cite this Article:
Soghrati S F, Safari F. Comparison of the simultaneous treatment effects of sorafenib and sunitinib on viability and migration of breast (MDA-MB-231) and pancreatic (Panc1) cancer cell lines. Feyz Med Sci J 2024; 28 (3) :317-323. doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.3.317