

[Abstract:0354][S-093]

HER-2(+) SKBR3 Hücre Hattında, Trastuzumab-Paklitaksel Tedavisi ile Doğal Bileşiklerin Kombinasyonunun Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Merve Keskinçilic¹, Fikri Mert Altınay², Athanasia Pavlopoulou², Tuğba Yavuzşen³, Mukaddes Gümüştekin⁴, Esra Erdal²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

²İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, İzmir

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: Hedefe yönelik tedavi ile kemoterapi (KT) kombinasyonu, insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2)-pozitif meme kanseri için neoadjuvan, adjuvan ve metastatik aşamada standart tedavidir. Neoadjuvan aşamada Paklitaksel (PTX)-Trastuzumab(Tz) kombinasyonu patolojik tam yanıt (pCR) oranını önemli ölçüde iyileştirmiş, TRYPHAENA çalışmayla da dual anti-HER2 tedavilerle de yanıt oranı arttırılmıştır. Bu konuda halen toksisiteyi azaltarak yanıt oranını arttırmak adına çalışmalar devam etmektedir. Biz de çalışmamızda anti-HER2 tedavi yanıtını arttırmak adına, web tabanlı biyoinformatik bir veritabanı olan NaturaProDB kullanılarak seçilen potansiyel anti-kanser özelliklere sahip insiliko toksik olmayan doğal bileşiklerin Tz-PTX kombinasyonunun terapötik etkisi üzerindeki sinerjistik etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: NaturaProDB veritabanı, meme kanserinde MAPK sinyal yolunu inhibe eden anti-kanser doğal bileşikler Biokanin A(BCA) ve Delfinidin (Dp) seçildi. BCA, Dp, Tz ve PTX için IC₂₀, IC₃₀ ve IC₅₀ dozlarını MTT yöntemiyle belirlemek için HER2 pozitif SKBR3 hücre hattı kullanıldı.

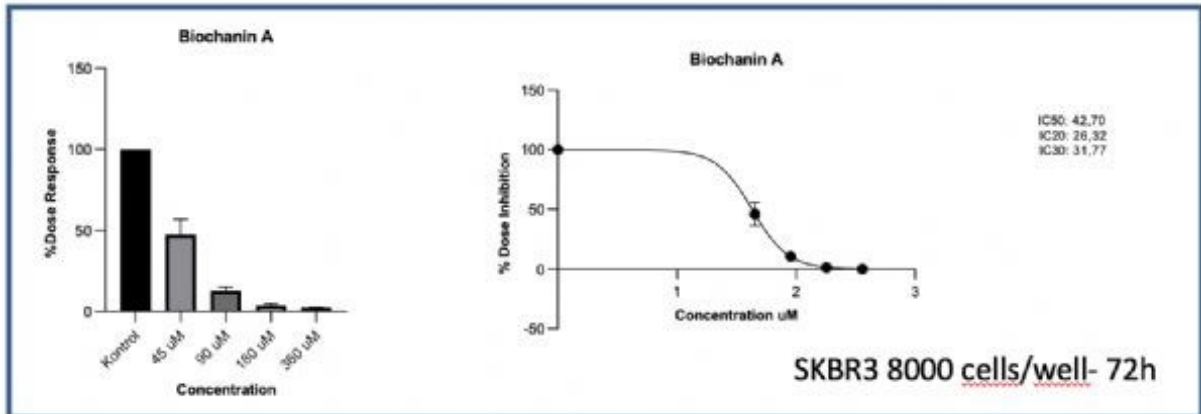
Tüm deneyler, tüm bileşiklerin 72 saatlik muamelesinden sonra yapıldı. BCA, Dp, Tz ve PTX'in farklı konsantrasyonlardaki kombinasyonları da, SKBR3 hattında anti-proliferatif etkilerini tanımlamak için test edildi.

Bulgular: Öncelikle BCA ve Dp' nin SKBR3 hattında doza bağlı proliferasyon inhibisyonuna neden olan IC₅₀ değerleri sırasıyla 42,70uM ve 40,70uM olarak tanımlandı (Şekil 1 ve 2). İkinci olarak Tz'nin IC₂₀ dozu (2,8uM) ve PTX'in IC₃₀ dozu (2,3nM) bulundu. Daha sonra, artan Dp dozlarının (30 uM'den 90 uM'ye) ve BCA dozlarının (45 uM'den 360 uM'ye) IC₂₀ Tz ile kombinasyonlarının, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde doza bağlı hücre ölümüne neden olduğunu gösterildi (p < 0,0001) (Şekil 3). BCA ve Dp' nin IC₂₀, IC₃₀ ve IC₅₀ dozları ile Tz' nin IC₂₀ (2.8 ug/ml) ve PTX' in IC₃₀ (2.3 nM) kombinasyonları da anlamlı düzeyde hücre ölümüne neden oldu (Şekil 4).

Sonuç: Bu çalışma, NaturaProDB veri tabanı ile belirlenen doğal bileşikler BCA ve Dp'nin PTX ve Tz ile birleştirilerek sinerjistik etkisinin ortaya konulduğu nadir ilk hücre hattı çalışmalarından biri olup, doğal bileşiklerden oluşan geleneksel tedavilerle (PTX, Tz) birleştirilmesinin hücre proliferasyonu üzerindeki inhibitör etkiyi artırabileceği gösterilmiştir.

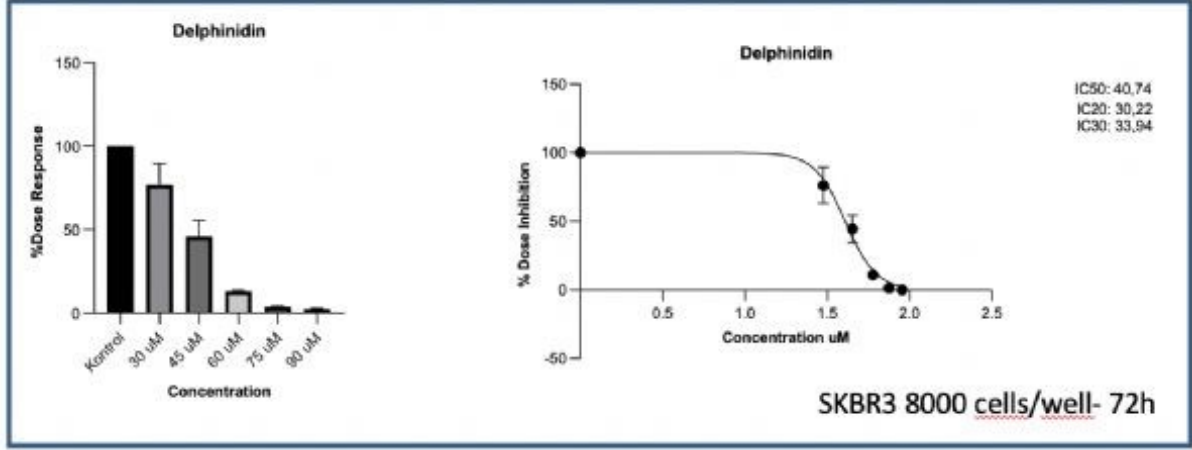
Anahtar Kelimeler: Biokanin-A, Delfinidin, HER2+ meme kanseri, SKBR3 hücre hattı

Şekil-1



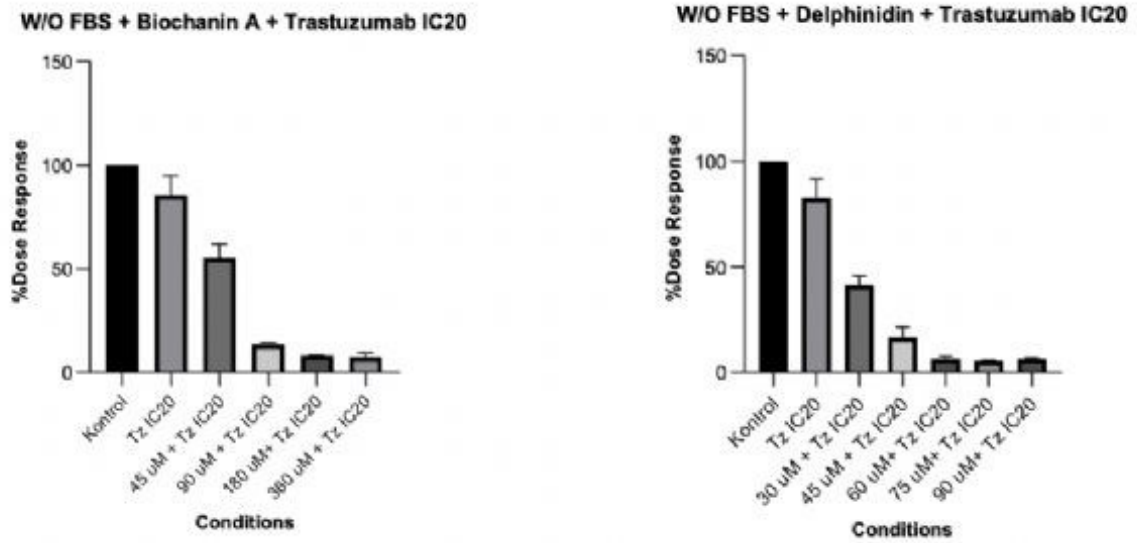
w/o FBS'li ortamda Biokanin A'nın IC20, IC30 ve IC50 dozlarının SKBR3 hücre hattında belirlenmesi ve hücre canlılığının test edilmesi

Şekil-2



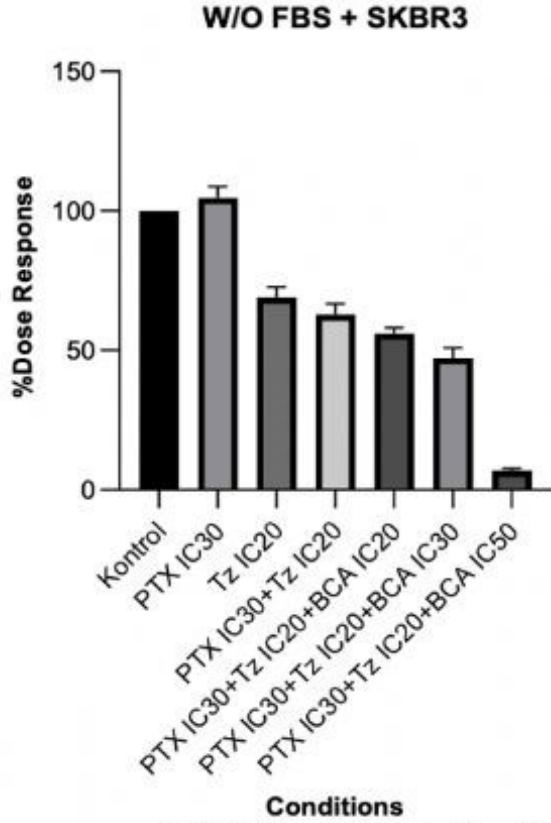
w/o FBS'li ortamda Delfinidin'in IC20, IC30 ve IC50 dozlarının SKBR3 hücre hattında belirlenmesi ve hücre canlılığının test edilmesi

Şekil-3



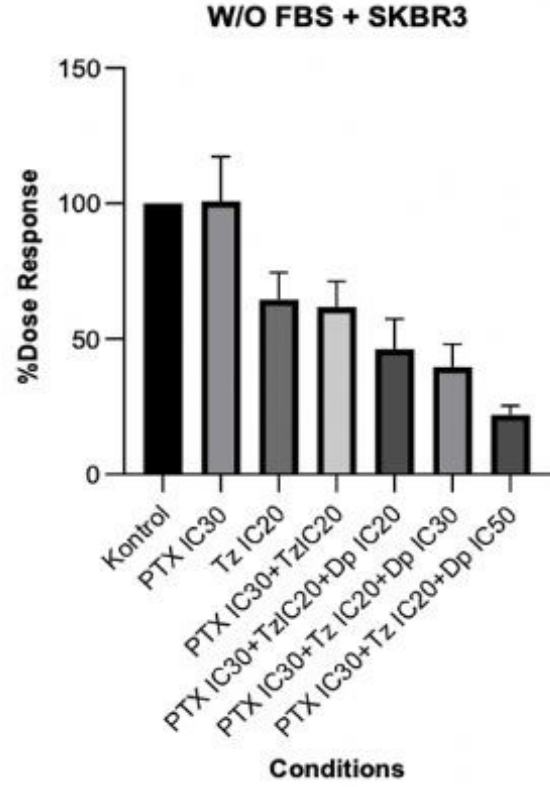
w/o FBS ortamda Delfinidin'in ve Biokanin A'nın Trastuzumab'ın IC20 (2.8 ug/ml) ile SKBR3 hücre hattında kombinasyonlarının yapılması ve hücre canlılığının test edilmesi

Şekil-4



SKBR3- Biokanin A

PTX IC30:2,3 nM
Tz IC20:25 ug/ml
BCA IC20: 36 uM
BCA IC30: 50 uM
BCA IC50: 81 uM



SKBR3- Delfinidin

PTX IC30:2,3 nM
Tz IC20:25 ug/ml
Dp IC20:27 uM
Dp IC30: 31 uM
Dp IC50: 39 uM

Biokanin A ve Delfinidin' in IC20, IC30 ve IC50 dozları ile Trastuzumab'ın IC20 (2.8 ug/ml) ve Paclitaxel IC30'un (2.3 nM) SKBR3 hücre hattında kombinasyonlarını yapılarak hücre canlılığının test edilmesi