چکیده

مقدمه: درمان سرطان سلولهای غیر کوچک ریه (NSCLC) با داکسوروبیسین (DOX) بدلیل مقاومت به این دارو باعث پاسخ ضعیف به درمان در بیماران مبتلا میگردد. آنزیم اسفنگوزین کیناز ۲ (SphK2) نقش مهمی در مقاومت به درمان ایفا می کند. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر تلفیق DOX با مهارکننده انتخابی SphK2، ABC294640، روی میزان مرگ سلولهای NSCLC (A549) از طریق تغییر بیان ملکولهای کلیدی آنتی-آپوپتوتیک c-FLIP، Survivin و MCL-1 بود.

روش کار: تکثیر و آپوپتوز با MTT، فلوسایتومتری و DAPI و تعیین جمعیت سلول در فازهای چرخه سلولی با فلوسایتومتری بررسی شد. بیان ژن و پروتئین با Real Time RT-PCR و Western blot اندازه گیری شدند.

یافته ها: ABC294640 بقاء سلولهای A549 را کاهش ($p<0.01$) و آپوپتوز القاء شده توسط DOX را افزایش داد ($p<0.01$). Phorbol-Myristate-Acetate (PMA) ، یک محرک SphK2، درصد بقاء سلولی را به حدود ۷۰٪ رسانده و مرگ القاء شده توسط IC_{50} داکسوروبیسین را کاهش داد ($p<0.01$). تلفیق PMA و DOX باعث افزایش تجمع سلولی در فاز S ($p<0.05$) و کاهش در فاز Sub G1 گردید ($p<0.01$). ABC294640 تأثیر PMA روی بقاء سلولی ($p<0.01$) و ازدیاد بیان c-FLIPL و نه c-FLIPS توسط DOX را کاهش داد ($p<0.01$). اگر چه تلفیق ABC294640 با DOX بیان مارکرهای اتوفاژی را در مقایسه با DOX تنها افزایش داد ($p<0.05$)، مهار اتوفاژی مرگ سلولی را بدون تغییر در میزان پروتئین c-FLIPL کاهش و مهار پروتئازوم، c-FLIPL را از دگراده شدن توسط تلفیق ABC294640 و DOX محافظت کرد ($p<0.05$). ABC294640 تنها یا در تلفیق با DOX باعث کاهش بیان Survivin و نتیجتاً افزایش مرگ سلولی شد ($p<0.05$), در حالیکه بیان MCL-1 چه با ABC294640 تنها و چه در تلفیق با DOX تغییر معنی دار پیدا نکرد.

نتیجه گیری: مهار SphK2 توسط ABC294640 از طریق تغییر بیان c-FLIPL و Survivin، میتواند یک استراتژی مؤثر برای غلبه بر مقاومت نسبت به DOX در درمان NSCLC باشد.

واژگان کلیدی: داکسوروبیسین، ABC294640، c-FLIP، Survivin، MCL-1، آپوپتوز