مجله دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران (پیاورد سلامت) دوره۷ شماره ۳ مرداد و شهریور ۱۳۹۲، ۲۰۶-۱۹۷

اثر سایتوتوکسیک بازدارنده انتخابی آرورا کیناز B بر درصد زنده مانی و فعالیت متابولیکی رده سلولی لوسمی پرومیلوسیتیک انسانی

صمد غنی زاده وصالی[۱]، دکتر فرهاد ذاکر[۲]، علی ذکری[۳]، دکتر اردشیر قوام زاده[٤]
دکتر کامران علی مقدم[۵]، دکتر سید حمیدالله غفاری[۵]

چکیده

زمینه و هدف: از اهداف پژوهش‌های مدرن در زمینه درمان سرطان دست یابی به داروهایی هدفمند است که عوارض جانبی کمتری را برجای بگذارند. AZD1152 یک مهارکننده با اختصاصیت بالا برای آرورا کینازB بوده و با القاء اثرات متفاوت منجر به مرگ برنامه ریزی شده سلولی می‌گردد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی تاثیر AZD1152، بر زنده مانی و فعالیت متابولیک سلول‌های NB4 (رده سلولی APL) می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه سلول NB4 با دوزهای مختلف AZD1152 تیمار شد. فعالیت متابولیک با روش MTT و درصد زنده مانی با روش تریپان بلو تعین گردید. از روش Student's t-test و نرم افزار Excel برای بررسی داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها : AZD1152 در دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ نانومولار به ترتیب فعالیت متابولیک را به میزان ۹/۲، ۱۵/۵ و ۵٦/۲٪(بعد از ۲٤ ساعت)، ۱۰/۳، ۱۹/۵ و ۵۹/۹٪(بعد از ٤۸ ساعت)، ۱۷/۱، ۲۸/٤ و ٦٤/۸٪(بعد از ۷۲ ساعت) کاهش داد. همچنین، درصد زنده مانی نیز به حدود ۵۱، ٤۵ و ٤۰٪(بعد از ۲٤ ساعت)، ۳۹، ۳٦ و ۳۰٪(بعد از ٤۸ ساعت)، ۳٤، ۳۲ و ۲۸٪(بعد از ۷۲ ساعت) کاهش یافت.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که داروی AZD1152 اثربخشی قابل توجهی بر روی رده سلولیAPL دارد و ممکن است در مواردی از قبیل APL عود شده و یا مقاوم به شیمی درمانی‌های مرسوم مدنظر قرار گیرد. مطالعات بیشتری در این زمینه و نیز در جهت مشخص ساختن مکانیسم مولکولی اثرات این دارو مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: لوسمی پرومیلوسیتیک حاد، میتوز، AZD1152

* نویسنده مسئول :
دکتر سید حمیدالله غفاری ؛
بیمارستان دکتر شریعتی دانشگاه علوم پزشکی تهران
Email :
Shghaffari200@yahoo.com

- دریافت مقاله : اسفند۱۳۹۱ - پذیرش مقاله : تیر ۱۳۹۲

مقدمه

لوسمی میلوژنی حاد(AML) یک اختلال ناهمگن و کلونال از پروژنیتورهای خون ساز است که توقف تمایز و افزایش تکثیر در آن‌ها باعث تجمع سلول‌های ناکارآمدی با نام میلوبلاست می‌شود(۱).

لوسمی پرومیلوسیتی حاد(APL)، یا زیرگونه‌ی M3 AML، واجد(t(15;17 می‌باشد که منجر به بازآرایی PML-RARA می‌شود. تصور بر این

[۱] کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۲] استاد گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۳] دانشجوی مقطع دکتری ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[٤] استاد مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند سلول های بنیادی، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۵] دانشیار مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند سلول های بنیادی، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-10]

است که PML-RARA با سرکوب مسیر پیام رسانی رتینوئیک اسید، نسخه برداری از ژن‌های هدف RARA را با اتصال به عناصر پاسخ دهنده به رتینوئیک اسید(RARE) و فراخوانی کمک سرکوب کننده‌هایی نظیر هیستون داستیلازها و متیل ترانسفرازها خاموش می‌کند(۲). خانواده آرورا کینازها(Aurora Kinase)، دسته‌ای از کینازهای سرین-ترئونین هستند که بسیاری از فرآیندهای تقسیم سلولی را تنظیم می‌کنند(٦-۳). این خانواده از کینازها شامل سه عضو با نام‌های A، B و C می‌باشند که همگی دارای دامین‌های کینازی بسیار محافظت شده هستند، درحالیکه در N-ترمینال خود تنوع بیشتری داشته و شباهت اندکی را نشان می‌دهند(۷).

آرورا کیناز B یکی از پروتئین‌های مسافر کروموزومی(Chromosomal Passenger Protein) است که برای انجام صحیح شماری از فرآیندهای میتوزی ضروری می‌باشد(۸). میزان بیان و فعالیت آرورا B توسط چرخه سلولی تنظیم می‌شود؛ بیشینه بیان در گذر از G2/M، و بیشینه فعالیت در فاز میتوز(M) گزارش شده است. آرورا کیناز B در مراحل ابتدایی میتوز در سانترومرها قرار داشته و سپس با شروع آنافاز به میکروتوبول‌های واقع در استوای دوک‌ها جابه جا می‌شود(٤). در طی سیتوکینز، آرورا B در رشته‌های دوک میانی(Midzone) و متعاقباً در ناحیه شکاف تقسیم و محل اجسام میانی(Midbody) تجمع می‌یابد و در پیشروی تقسیم سیتوپلاسم نقش مهمی ایفا می‌کند(۹).

بیان آرورا B در گستره وسیعی از تومورهای انسانی شامل سرطان سینه، کارسینومای پروستات، سرطان کلورکتال، گلیوما و لوسمی افزایش می‌یابد(۱۰). افزایش بیان کیناز مذکور در برخی از بدخیمی‌ها مانند سرطان ریه از نوع non-small-cell(۱۱)، سرطان دهان(۱۲) و سرطان تیروئید آناپلاستیک(۱۳) با پیش آگهی بیماری مرتبط است. این موضوع مبین اهمیت این پروتئین در هدف قرار دادن توسط داروهای ضد سرطان می‌باشد.

چندین مهار کننده ریز مولکول برای آرورا کینازها شامل ZM447439(١٤)، AZD1152(١٥)، PHA-680632(١٦) و MK0457/VX-680(١٧) طراحی و تولید شده‌اند. AZD1152، یک داروی بسیار اختصاصی و توانمند در مهار آرورا کیناز B(Ki=0.4 nM) است. این مهارکننده در مقایسه با ۵۰ تیروزین کیناز و سرین-ترئونین کیناز دیگر، اختصاصیت بسیار بالایی را برای آرورا B نشان داده است(۱۸).

با توجه به اهمیتی که برای نقش آرورا کیناز B در بروز سرطان متصورند، در مطالعه حاضر اثر مهار آرورا کیناز B بر رشد، درصد زنده مانی و فعالیت متابولیکی رده سلولی NB4 که مشتق از لوسمی پرومیلوسیتی حاد می باشد تعیین گشت.

روش بررسی

دارو: در این مطالعه بنیادی تجربی به منظور مهار آرورا کیناز B از داروی AZD1152 استفاده شد، این دارو توسط شرکت AstraZeneca و دنبال تصویب پروژه پژوهشی مرکز تحقیقات هماتولوژی اونکولوژی و پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی دانشگاه علوم پزشکی تهران در اختیار این مرکز قرار گرفت.

کشت سلولی: سلول NB4(رده سلولی مشتق از لوسمی پرومیلوسیتی حاد) مورد استفاده در این پژوهش از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران و به شکل ویال تهیه شد. تأیید رده سلولی NB4 با بررسی وجود رونوشت الحاقی PML-RARA و با تکنیک RT-PCR انجام پذیرفت. سلول‌ها در محیط

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-10]

RPMI1640 محتوی ۱۰٪ سرم(FBS) کشت داده شده و در انکوباتور ۳۷°C با رطوبت کافی و Co2 ۵٪ نگهداری شدند. برای نگهداری بلند مدت از روش انجماد سلولی در نیتروژن مایع و محیط حاوی ۹۰٪ FBS و ۱۰٪ دی متیل سولف اکسید(DMSO) و برای انجماد زدایی از محیط RPMI1640 محتوی ۲۰٪ FBS استفاده شد.

تیمار دارویی: به منظور بررسی اثر مهار انتخابی آرورا کیناز B، سلول‌ها با دوزهای مختلف AZD1152(۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ نانومولار) و به مدت ۳ روز تیمار شدند. داروی AZD1152 به شکل پودر بوده و حلال آن DMSO می‌باشد. علاوه برآن، به منظور حذف اثر سیتوتوکسیک حلال دارو بر روی سلول‌ها، مقداری برابر از DMSO به نمونه‌های کنترل اضافه گشت، بطوریکه این مقدار از ۰/۱٪ از حجم نهایی فراتر نرفت.

شمارش تام و بررسی زنده مانی سلول‌ها: جهت ارزیابی شمارش تام و درصد سلول‌های زنده از رنگ تریپان بلو(TB) به روش Trypan Blue Dye Exclusion استفاده شد. درحالیکه سلول‌های زنده به دلیل یکپارچگی و ناتراوایی غشاء نسبت به رنگ TB آن را از سلول پس می‌زنند، سلول‌های مرده فاقد این توانایی بوده و به رنگ آبی در می‌آیند. برای انجام این آزمایش تعدادی برابر از سلول‌ها(۱۵۰۰۰۰ سلول در حجم ml ۲) در پلیت‌های ۶-چاهک کشت داده شدند و پس از تیمار دارویی شمارش آن‌ها در زمان‌های مختلف با استفاده از لام نئوبار و میکروسکوپ نوری انجام پذیرفت. درصد مهار رشد مربوط به هر دوز با بکارگیری فرمول زیر محاسبه گشت:

$$\text{درصد مهار رشد} = [(\frac{\text{شمارش تام سلول‌ها در نمونه تیمار شده}}{\text{شمارش تام سلوها در نمونه تیمار نشده}}) - ۱] \times ۱۰۰$$

همچنین برای محاسبه درصد زنده مانی سلول‌های NB4 متعاقب اختلال در میتوز که بواسطه مهار آرورا کیناز B ایجاد می‌شود از فرمول زیر استفاده شد:

$$\text{درصد زنده مانی} = \frac{\text{تعداد سلول های زنده در نمونه تیمار شده}}{\text{تعداد سلول های زنده در نمونه تیمار نشده}} \times ۱۰۰$$

بررسی فعالیت متابولیکی سلول: جهت ارزیابی اثر سیتوتوکسیک AZD1152 بر فعالیت متابولیکی سلول‌های NB4، از تست MTT(Microculture Tetrazolium Test) استفاده شد. تست MTT بر مبنای توانایی سلول‌های زنده در احیای نمک محلول تترازولیوم برومایید(MTT, Sigma) و تبدیل آن به رسوب فورمازان می‌باشد. برای انجام این تست مقداری برابر از سلولها در پلیت‌های ۶-چاهک و حجم نهایی ۲ میلی لیتر کشت داده شدند و متعاقباً با دوزهای مختلف AZD1152 تیمار شدند. سپس آزمایش MTT در پلیت‌های ۹۶-چاهک و در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت انجام گرفت.

محاسبات آماری: داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار(SD) نمایش داده شده‌اند. تمامی آزمایش‌ها به شکل سه آزمون مستقل (Triplicate) انجام گرفتند.

آزمون Student's t-test و نرم افزار Excel(Microsoft Office) برای تجزیه و تحلیل نتایج و رسم نمودارها استفاده شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شدند(*** P<۰/۰۰۱ ،** P<۰/۰۱ ،* P<۰/۰۵).

یافته‌ها

توقف رشد و کاهش درصد زنده مانی سلول‌ها به دنبال مواجهه با داروی AZD1152

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-10]

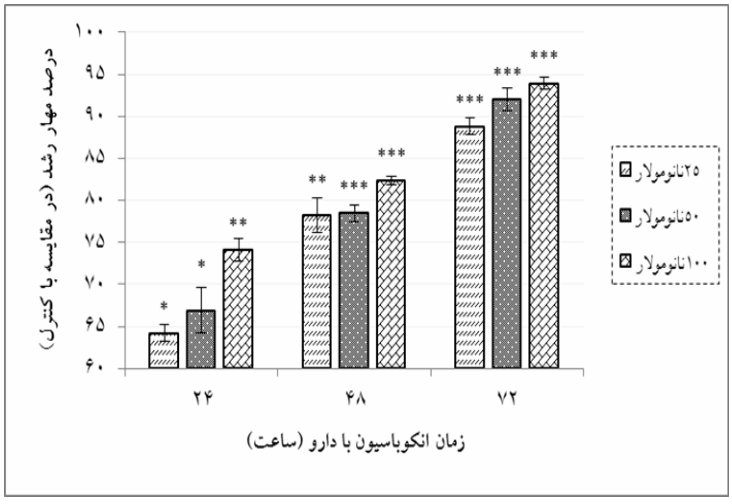
اثر داروی AZD1152 بر روی رشد و درصد زنده مانی سلول‌های لوسمیک NB4 که در فاز رشد لگاریتمی قرار داشتند مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج حاصل از شمارش تام سلول‌های تیمار شده در جدول ۱ به نمایش در آمده است. چنانچه مشاهده می‌شود، در زمان‌های ۲٤، ٤۸ و ۷۲ ساعت با افزایش غلظت دارو، تکثیر سلول‌ها مهار گشته و میانگین شمارش تام آنها در مقایسه با کنترل(غلظت صفر دارو) کاهش می‌یابد.

جدول ۱: شمارش تام سلول‌ها(میانگین±انحراف معیار) پس از مواجهه با غلظت‌های مختلف داروی AZD1152

غلظت AZD1152	زمان صفر	۲۴ ساعت	۴۸ ساعت	۷۲ ساعت
کنترل (صفر)	۱۵۰۰۰۰±۱٤٦۰۰	۳٤۷۵۰۰±۲٤٦۰۰	۱۰۲۲۵۰۰±۲۷٤۰۰	۱۸۱۵۰۰۰±۲۱۰۰۰
۲۵ نانومولار	۱۵۰۰۰۰±۱۲۰۰۰	۱۲٤۵۰۰±۲۰۰۰۰	۲۲۲۵۰۰±۳۸۰۰۰	۲۰۳۵۰۰±۲۰۰۰۰
۵۰ نانومولار	۱۵۰۰۰۰±۷٦۰۰	۱۱۵۰۰۰±٤٤۲۰۰	۲۲۰۰۰۰±۲۰۰۰۰	۱٤۵۰۰±۲٦۰۰۰
۱۰۰ نانومولار	۱۵۰۰۰۰±۱۸۰۰۰	۹۰۰۰۰±۲۸۰۰۰	۱۸۰۰۰۰±۱۰۰۰۰	۱۱۰۰۰۰±۱٤۰۰۰

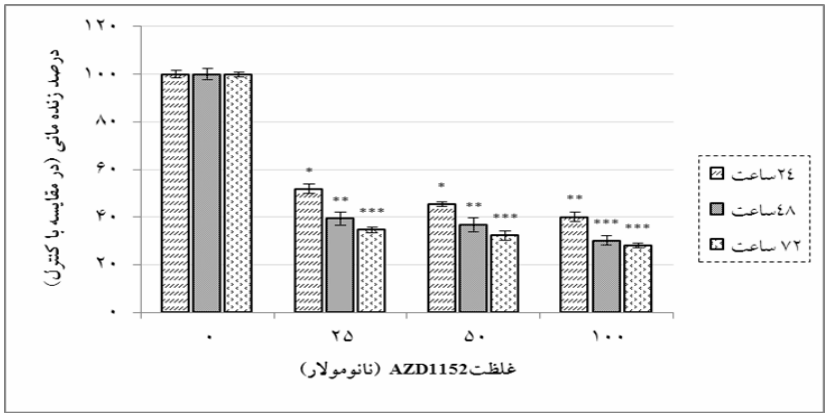
میزان مهار رشد تکثیر سلولی به شکل درصدی از کنترل در نمودار ۱ به نمایش در آمده است. همانگونه که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، اثر مهارکنندگی دارو بر رشد سلول‌های NB4 به شکل وابسته به دوز و زمان بطور معنادار($P<۰/۰۵$) افزایش داشت، به گونه‌ای که این اثر پس از ۷۲ ساعت به چیزی حدود ۹۰ درصد می‌رسد.



نمودار ۱: اثر مهارکنندگی AZD1152 بر رشد سلول به صورت وابسته به زمان و غلظت

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-10]

چنانچه در نمودار ۲ مشاهده می‌گردد، درصد زنده مانی سلول‌ها به شکل وابسته به دوز و زمـان کاهـش معناداری یافت(P<۰/۰۵). غلظت مورد نیاز برای مهار۵۰ درصدی(IC50) زنده مانی سلول‌های NB4 در زمان ۲٤ ساعت، حدود ۲۵ نانومولار بدست آمد.

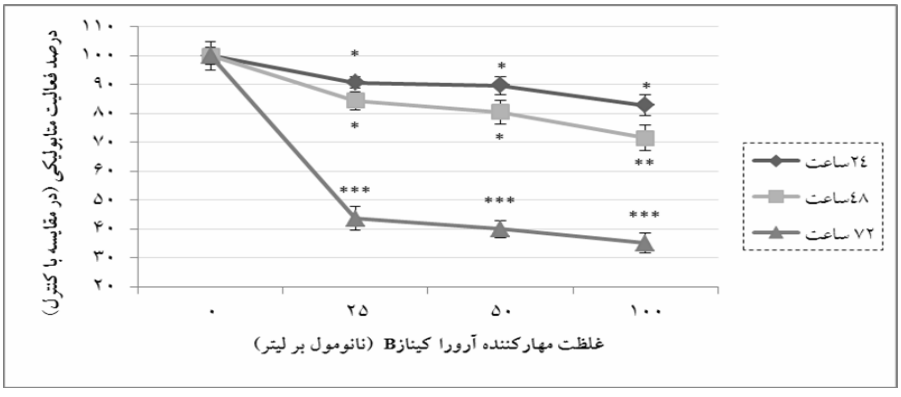


نمودار ۲: درصد زنده مانی سلول‌های تیمار شده با غلظت‌های مختلف AZD1152 به صورت وابسته به زمان و غلظت

کاهش فعالیت متابولیکی سلول‌های NB4 به دنبال مواجهه با داروی AZD1152

برای بررسی فعالیت متابولیک سلولی، از آزمایش رنگ سنجی MTT در زمان‌های ۲٤، ٤۸ و ۷۲ ساعت استفاده شد. جذب نوری دوزهای مختلف با جذب نوری کنترل مقایسه شد و درصد فعالیت متابولیکی هر دوز محاسبه گردید(نمودار ۳). همانگونه که در نمودار ۳ مشاهده می‌شود، AZD1152 از زمان ۲٤ ساعت و غلظت ۲۵ نانومولار موجب کاهش معناداری در ظرفیت متابولیکی سلول‌ها شد(P<۰/۰۵). این کاهش فعالیت متابولیکی در طی زمان‌های بعدی نیز به شکل وابسته به دوز ادامه داشت

.



نمودار ۳: درصد فعالیت متابولیکی سلول‌های NB4 در مواجهه با غلظت‌های موردنظر AZD1152

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-10]

بحث

با بکارگیری داروهای شیمی درمانی مرسوم، حدود ۷۰-۵۰ درصد از بالغین مبتلا به AML وارد بهبودی بالینی موقت می‌شوند، درحالیکه تنها ۳۰-۲۰ درصد از آنها بقاء بلند مدت را تجربه می‌کنند.

از طرفی جمعیت کثیری از بیماران حدود ٦٠ سال سن دارند که تحمل آنها نسبت به رژیم‌های شیمی درمانی کنونی پائین است(۱۹).

بنابراین تلاش در جهت دست یابی به داروهای جدید با عوارض اندک خصوصاً برای سالخوردگان همچنان ادامه دارد.

آرورا کینازها به دلیل نقش حیاتی در فرآیند میتوز و همچنین به سبب افزایش بیان در طی سرطان‌های گوناگون از جمله اهداف ایده آل برای داروهای ضد سرطان می‌باشند و تولید انواع مختلفی از مهار کننده‌ها بر علیه آنها خود گواهی بر این مدعاست(۲۰).

در میان مهارکننده‌های تولید شده، داروی AZD1152 به سبب اختصاصیت بالا و عملکرد مناسب اکنون وارد مطالعات کارآزمایی بالینی گشته است. به همین دلیل در مطالعه حاضر، به اثر داروی مذکور بر روی رده سلولی NB4 پرداختیم.

فرم دارویی AZD1152 که باراسرتیب(Barasetib) نام دارد فاز I/II کارآزمایی بالینی خود را در بیماران تازه تشخیص و عود شده‌ی لوسمی میلوئیدی حاد(AML) سپری نموده است. در این مطالعه اثربخشی قابل توجهی از دارو گزارش شده است؛ ۲۵ درصد از بیماران به دارو پاسخ بالینی داده و همچنین شایع‌ترین عوارض بالینی ثبت شده، استوماتیت و نوتروپنی خفیف بوده است(۲۱).

مطالعات متعددی بر روی این مهارکننده انجام گرفته و اثرات متفاوتی از آن مشاهده و گزارش شده است. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که داروی AZD1152 بطور موثری باعث کاهش ظرفیت تکثیر و درصد زنده مانی سلول‌ها می‌گردد. لازم به ذکر است که این یافته‌ها با نتایج مطالعات مشابهی که به بررسی اثر داروی AZD1152 بصورت Invivo و Invitro پرداخته بودند هماهنگی خوبی داشتند.

برای مثال Mori و همکارانش با بررسی اثر AZD1152 بر روی رده‌های سلولی لنفوم بورکیت و لنفوم هوجکین، مشخص نمودند که AZD1152 سبب القاء آپوپتوز وابسته به-کاسپاز، توقف چرخه سلولی، افزایش محتوای DNA سلول‌ها و مهار فسفریلاسیون هیستون H3 و پروتئین رتینوبلاستوما می‌شود(۲۲).

Oke و همکارانش در سال ۲۰۰۹ در بررسی اثر غلظت‌های مختلف داروی AZD1152 بر روی رده‌های سلولی گوناگونی از قبیل HL-60 که از رده APL ولی فاقد فیوژن PML-RARA می‌باشد، نشان دادند که دارو سبب القای اثرات سیتوتوکسیک و مهار تکثیر به شکل وابسته به دوز می‌شود(۲۳).

همچنین Wilkinson و همکارانش در یک مطالعه Invivo نشان دادند که مهار آرورا کیناز B توسط داروی AZD1152 موجب مهار تکثیر و پیشروی بافت بدخیم پیوند شده به موش‌ها می‌گردد. آنها ضمن معرفی داروی AZD1152 به عنوان یک داروی امیدوارکننده، پیشنهاد نمودند که به احتمال زیاد وقوع آپوپتوز مرحله نهایی از تغییرات سلولی در پی مواجهه با AZD1152 می‌باشد(۲٤).

بنابراین این احتمال وجود دارد که در مطالعه حاضر نیز دست کم بخشی از اثرات سیتوتوکسیک داروی AZD1152 بواسطه القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی انجام گرفته باشد، که این موضوع نیازمند بررسی‌های بیشتری از قبیل آنالیز فلوسایتومتریک می‌باشد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-10]

یافته‌های ما نشان می‌دهند که داروی AZD1152 به شکل وابسته به دوز و زمان موجب کاهش توان متابولیکی سلول‌های NB4 می‌شود، اثری که در مطالعه Azzariti و همکارانش نیز اثبات گشته است. آنها با انجام آزمون MTT به بررسی اثر داروی AZD1152 بر روی رده‌های سلولی سرطان کولون و پانکراس پرداختند و نشان دادند که مهار آرورا کیناز B سبب کاهش فعالیت متابولیکی سلول‌ها می‌شود(۲۵). مروری بر یافته‌ها آشکار می‌سازد که بین نتایج حاصل از آزمون‌های MTT و زنده مانی اختلاف قابل توجهی وجود دارد؛ برای مثال علی رغم اینکه در طی ۲٤ ساعت غلظت‌های نسبتاً پائین دارو(حدود ۲۵ nM) سبب کاهش چشمگیر مقدار زنده مانی سلول‌ها می‌شود(حدود ٪۵۰) اما این مقدار تاثیر اندکی در کاهش فعالیت متابولیکی(حدود ٪۱۰) آنها دارد. علت این اختلاف احتمالاً مربوط به تاثیر مهارکننده آرورا کیناز B در القای اندورداپلیکاسیون (Endoreduplication) می‌باشد(۲٦)، که نتیجه آن حضور سلول‌هایی بزرگ است که طبیعتاً واجد میتوکندری‌های بیشتر و به دنبال آن توانایی بیشتری در احیای نمک MTT هستند. این امر سبب افزایش ظرفیت متابولیکی به ازای هر واحد سلول زنده گشته و بنابراین از کاهش هماهنگ MTT با تعداد سلول‌های زنده جلوگیری به عمل می‌آورد. با توجه به مطالعات دیگر، می‌توان عنوان نمود که AZD1152 سبب تغییر عوامل گوناگونی در داخل سلول از جمله القای راه اندازی آپوپتوز می‌شود. از طرفی مکانیسم‌های ایجاد آپوپتوز نیز متنوع می‌باشند؛ بنابراین نیاز به بررسی مسیرهای آپوپتوز احساس می‌شود.

با توجه به نقش شناخته شده میتوکندری در مسیر داخلی آپوپتوز(۲۷)، این مطالعه پیشنهاد می‌کند که به احتمال فراوان AZD1152 توسط آسیب به میتوکندری، ضمن کاهش ظرفیت متابولیکی سلول، نقش مهمی در پیشبرد مرگ برنامه ریزی شده سلول‌های NB4 ایفا می‌کند. بنابراین بایستی با انجام تحقیقات مفصل‌تر مسیر و مکانیسم مولکولی اثرات AZD1152 کاملاً مشخص گردد تا در آینده زمینه‌های استفاده از این دارو توسعه یابد.

نتیجه گیری

برتری تکثیر در سلول‌های توموری از یک سو و مشاهده اثرات ضد میتوزی AZD1152 از سویی دیگر، منجر به امیدواری در درمان موثر سرطان با استفاده از این دارو گشته است. در مطالعه ی حاضر، AZD1152 بطور موثری باعث کاهش ظرفیت تکثیر، درصد زنده مانی، و فعالیت متابولیکی رده سلولی APL گشت. از این رو، شاید بتواند در درمان موارد عود شده و یا رفرکتوری این بیماری مفید واقع شود.

تشکر و قدردانی

از مسئولین و پرسنل محترم مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند سلول‌های بنیادی بیمارستان شریعتی که در انجام این مطالعه با ما همکاری داشتند صمیمانه سپاسگزاریم.

منابع

1. Stone RM, O'Donnell MR & Sekeres MA. Acute Myeloid Leukemia. Hematology AM Soc Hematol Educ Program 2004; 2004(1): 98-117.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-10]

2. Di Croce L, Raker VA, Corsaro M, Fazi F, Fanelli M, Faretta M, et al. Methyltransferase recruitment and DNA hypermethylation of target promoters by an oncogenic transcription factor. Science 2002; 295(5557): 1079-82.

3. Adams RR, Carmena M & Earnshaw WC. Chromosomal passengers and the (aurora) ABCs of mitosis. Trends Cell Biol 2001; 11(2): 49-54.

4. Carmena M & Earnshaw WC. The cellular geography of aurora kinases. Nat Rev Mol Cell Biol 2003; 4(11): 842-54.

5. Hirota T, Kunitoku N, Sasayama T, Marumoto T, Zhang D, Nitta M, et al. Aurora-A and an interacting activator, the LIM protein Ajuba, are required for mitotic commitment in human cells. Cell 2003; 114(5): 585-98.

6. Marumoto T, Hirota T, Morisaki T, Kunitoku N, Zhang D, Ichikawa Y, et al. Roles of aurora-A kinase in mitotic entry and G2 checkpoint in mammalian cells. Genes Cells 2002; 7(11): 1173-82.

7. Sausville EA. Aurora kinases dawn as cancer drug targets. Nat Med 2004 Mar; 10(3): 234-5.

8. Ruchaud S, Carmena M & Earnshaw WC. Chromosomal passengers: conducting cell division. Nat Rev Mol Cell Biol 2007; 8(10): 798-812.

9. Keen N & Taylor S. Aurora-kinase inhibitors as anticancer agents. Nat Rev Cancer 2004; 4(12): 927-36.

10. Bischoff JR, Anderson L, Zhu Y, Mossie K, Ng L, Souza B, et al. A homologue of Drosophila aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers. Embo J 1998; 17(11): 3052-65.

11. Vischioni B, Oudejans JJ, Vos W, Rodriguez JA & Giaccone G. Frequent overexpression of aurora B kinase, a novel drug target, in non-small cell lung carcinoma patients. Mol Cancer Ther 2006; 5(11): 2905-13.

12. Qi G, Ogawa I, Kudo Y, Miyauchi M, Siriwardena BS, Shimamoto F, et al. Aurora-B expression and its correlation with cell proliferation and metastasis in oral cancer. Virchows Arch 2007; 450(3): 297-302.

13. Sorrentino R, Libertini S, Pallante PL, Troncone G, Palombini L, Bavetsias V, et al. Aurora B overexpression associates with the thyroid carcinoma undifferentiated phenotype and is required for thyroid carcinoma cell proliferation. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(2): 928-35.

14. Gadea BB & Ruderman JV. Aurora kinase inhibitor ZM447439 blocks chromosome-induced spindle assembly, the completion of chromosome condensation, and the establishment of the spindle integrity checkpoint in Xenopus egg extracts. Mol Biol Cell 2005; 16(3): 1305-18.

15. Tao Y, Zhang P, Girdler F, Frascogna V, Castedo M, Bourhis J, et al. Enhancement of radiation response in p53-deficient cancer cells by the Aurora-B kinase inhibitor AZD1152. Oncogene 2008; 27(23): 3244-55.

16. Tao Y, Zhang P, Frascogna V, Lecluse Y, Auperin A, Bourhis J, et al. Enhancement of radiation response by inhibition of Aurora-A kinase using siRNA or a selective Aurora kinase inhibitor PHA680632 in p53-deficient cancer cells. Br J Cancer 2007; 97(12): 1664-72.

17. Harrington EA, Bebbington D, Moore J, Rasmussen RK, Ajose Adeogun AO, Nakayama T, et al. VX-680, a potent and selective small-molecule inhibitor of the Aurora kinases, suppresses tumor growth in vivo. Nat Med 2004; 10(3): 262-7.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-10]

18. Ducat D & Zheng Y. Aurora kinases in spindle assembly and chromosome segregation. Exp Cell Res 2004; 301(1): 60-7.

19. Tallman MS, Gilliland DG & Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. Blood 2005; 106(4): 1154-63.

20. Fu J, Bian M, Jiang Q & Zhang C. Roles of Aurora Kinases in Mitosis and Tumorigenesis. Molecular Cancer Research 2007 Jan; 5(1): 1-10.

21. Lowenberg B, Muus P, Ossenkoppele G, Rousselot P, Cahn JY, Ifrah N, et al. Phase 1/2 study to assess the safety, efficacy, and pharmacokinetics of barasertib (AZD1152) in patients with advanced acute myeloid leukemia. Blood 2011; 118(23): 6030-6.

22. Mori N, Ishikawa C, Senba M, Kimura M & Okano Y. Effects of AZD1152, a selective Aurora B kinase inhibitor, on Burkitt's and Hodgkin's lymphomas. Biochem Pharmacol 2011; 81(9): 1106-15.

23. Oke A, Pearce D, Wilkinson RW, Crafter C, Odedra R, Cavenagh J, et al. AZD1152 rapidly and negatively affects the growth and survival of human acute myeloid leukemia cells in vitro and in vivo. Cancer research 2009 May; 69(10): 4150-8.

24. Wilkinson RW, Odedra R, Heaton SP, Wedge SR, Keen NJ, Crafter C, et al. AZD1152, a selective inhibitor of Aurora B kinase, inhibits human tumor xenograft growth by inducing apoptosis. Clinical Cancer Research 2007 Jun; 13(12): 3682-8.

25. Azzariti A, Bocci G, Porcelli L, Fioravanti A, Sini P, Simone GM, et al. Aurora B kinase inhibitor AZD1152: determinants of action and ability to enhance chemotherapeutics effectiveness in pancreatic and colon cancer. Br J Cancer 2011 Mar; 104(5): 769-80.

26. Nair JS, Ho AL, Tse AN, Coward J, Cheema H, Ambrosini G, et al. Aurora B kinase regulates the postmitotic endoreduplication checkpoint via phosphorylation of the retinoblastoma protein at serine 780. Mol Biol Cell 2009 Apr; 20(8): 2218-28.

27. Via LD, Garcia Argaez AN, Martinez Vazquez M, Grancara S, Grancara S, Martinis P, et al. Mitochondrial Permeability Transition as Target of Anticancer Drugs. Current Pharmaceutical Design 2013 May; 19(42).

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-10]

Cytotoxic Effects Of Selective Inhibitor 'Aurora Kinase B' On Viability And Metabolic Features Of Human Promyelocytic Leukemia Cell Line

Ghanizadeh Vesali Samad[1](MSc.) – Zaker Farhad[2](Ph.D)
Zekri Ali[3](MSc.) – Ghavamzadeh Ardeshir [4](M.D.)
Alimoghaddam Kamran[5](M.D.) - Ghaffari Seyed Hamidollah[5](Ph.D)

1 Master of Sciences in Haematology & Blood Banking, Haematology Department, School of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2 Professor in Haematology, Haematology Department, School of Allied Medicine, Cellular Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3 PhD Student in Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4 Professor, Hematology Oncology and Stem Cell Transplantation Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5 Associate Professor, Hematology Oncology and Stem Cell Transplantation Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Received : Feb 2013
Accepted : Jul 2013

Background and Aim: A goal of modern cancer research is to reach targeted therapies with drugs having fewer side effects. AZD1152 is a highly specific inhibitor of Aurora Kinase B, which leads to the programmed cell death by different mechanisms. The aim of this study was to evaluate the effects of AZD1152 on viability and metabolic activity of NB4 cells (APL derived cell line).

Materials and Methods: The cells were treated with various concentrations of AZD1152. After 24, 48 and 72h treatments, the metabolic activity and viability of inhibitor-treated NB4 cells were assessed using MTT and trypan blue dye exclusion assays, respectively. Data were analyzed by applying student's t-test (Microsoft Excel).

Results: At 25, 50 and 100 nM, AZD1152 reduced the metabolic activity by 9.2, 15.5 and 56.2% (after 24h), 10.3, 19.5 and 59.9% (after 48h), and 17.1, 28.4 and 64.8% (after 72h), respectively. Meanwhile, the percentage of viability was decreased to about 51, 45 and 40% (after 24h), 39, 36 and 30% (after 48h), and 34, 32 and 28% (after 72h), respectively.

Conclusion: According to the results, AZD1152 has substantial efficacy on APL cell line and may be applied in some cases, e. g., for patients who have relapse or who become refractory to the conventional chemotherapy. Further studies are needed to show the molecular mechanisms regulating effects of this anti-cancer agent.

Key words: Acute Promyelocytic Leukemia, Mitosis, AZD1152

* **Corresponding Author:**
Ghaffari SH ;
E -mail:
Shaghaffari200@yahoo.com

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-10]