تحقیقی

اثر ضدسرطانی دو ترکیب جدید کینولینی روی سلول‌های سرطانی معده

دکتر سیدمحمد ابوترابزاده بیرجند[1]، دکتر فاطمه مصفا[2]، دکتر علی قاسمی[3]، دکتر راضیه قدسی*[4]

۱- دکتری حرفه‌ای داروسازی، گروه شیمی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. ۲- دکتری تخصصی بیوتکنولوژی، دانشیار، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، پژوهشکده فناوریهای نوین دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. ۳- دانشیار، گروه هماتولوژی و انکولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. ٤- دکتری تخصصی شیمی دارویی، دانشیار، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، پژوهشکده فناوریهای نوین دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

چکیده

زمینه و هدف : *شیوع بالای سرطان در جوامع مختلف و مقاومت داروهای موجود در درمان سرطان، سبب علاقه‌مندی زیادی برای کشف داروهای جدید ضدسرطان در علم شیمی دارویی شده است. این مطالعه به منظور تعیین اثر ضدسرطانی دو ترکیب جدید کینولینی روی سلول‌های سرطانی معده انسان انجام شد.*

روش بررسی : *در این مطالعه توصیفی –تحلیلی، اثر ضدسرطانی دو ترکیب کینولینی با نام اختصاری RQ1 و RQ2 با انجام تست سمیت سلولی MTT بررسی شد. این تست روی دو رده سلول‌های سرطانی معده حساس و مقاوم به دانوروبیسین انجام شد. با انجام تست PI و آنالیز فلوسایتومتری مکانیسم توقف در فاز G2/M چرخه سلولی و القای آپوپتوز توسط ترکیبات کینولی بررسی شد.*

یافته ها : *دو ترکیب جدید کینولینی RQ1 و RQ2 با IC50 برابر با ۳۸-۲۵ میکرومولار روی سلول‌های سرطانی معده حساس و مقاوم به دانوروبیسین اثر سمی داشتند. بهترین اثر ضدسرطانی مربوط به ترکیب RQ2 روی رده سلول‌های سرطانی معده حساس به دانوروبیسین با IC50 برابر با ۲۵ میکرومولار بود. درصد سلول‌های سرطانی معده مقاوم به دانوروبیسین در فاز G2/M در غلظت ۲۵ میکرومولار این ترکیبات به ترتیب ۳۵/۹۵ درصد و ۳٤/۸۸ درصد بود و ٤۱/۱۱ درصد و ٤۲/۸۹ درصد از این سلول‌ها، بعد از تیمار با غلظت ۵۰ میکرومولار این ترکیبات دچار توقف در فاز G2/M شدند.*

نتیجه‌گیری : *دو ترکیب جدید کینولینی RQ1 و RQ2 اثر ضدسرطانی موثری روی دو رده سلول‌های سرطانی معده حساس و مقاوم به دانوروبیسین از خود نشان دادند.*

کلید واژه‌ها : *سرطان ، معده ، کینولین ، سمیت سلولی*

* نویسنده مسؤول : دکتر راضیه قدسی ، پست الکترونیکی ghodsir@mums.ac.ir

نشانی: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده داروسازی، گروه شیمی دارویی، تلفن و نمابر ۳۸۸۲۳۲۵۱-۰۵۱

وصول مقاله : ۱۳۹٦/۵/۲۸ ، اصلاح نهایی : ۱۳۹٦/۹/۲۲ ، پذیرش مقاله : ۱۳۹٦/۹/۲۲

مقدمه

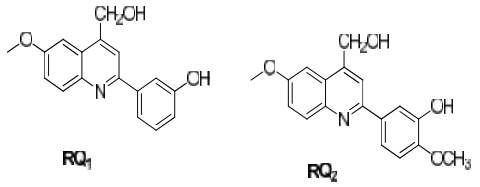
امروزه سرطان عامل یک چهارم از مرگ و میرها در کشورهای پیشرفته است و بعد از بیماری‌های قلبی دومین عامل مرگ انسان‌هاست و انتظار می‌رود در آینده اولین عامل مرگ و میر انسان‌ها شود (۱). بنابراین کشف داروهای جدید و موثر یک نیاز اساسی برای درمان سرطان است. گرچه شیمی درمانی یک روش معمول برای درمان سرطان‌ها است؛ اما در سرطان‌های پیشرفته، مقاومت دارویی باعث می‌شود که بیماران به درمان پاسخ ندهند (۲و۳). در نتیجه علاقه‌مندی زیادی در محققین علم شیمی دارویی برای کشف داروهای جدید ضدسرطان ایجاد شده است.

یکی از سرطان‌های شایع در جهان سرطان معده است و بر مبنای آخرین آمار مرکز تحقیقات سرطان ایران، سرطان معده از سری سرطان‌های شایع دستگاه گوارش فوقانی، بیشترین شیوع را در مردان و سومین رتبه را در میان زنان پس از سرطان‌های پستان و روده بزرگ دارد (۴). بر این اساس تحقیقات متعددی برای دستیابی به ترکیبات موثر در درمان سرطان معده توسط محققین مختلف در سراسر جهان انجام گرفته است (۹-۵).

میکروتوبول‌ها نقش اساسی در فرایند میتوز دارند و از گذشته تا حال به عنوان یک هدف مهم برای طراحی داروهای ضد سرطان به کار می‌روند (۱۰). فلاون‌ها یک دسته از ترکیبات هستند که با مهار توبولین می‌توانند اثر ضد سرطانی داشته باشند (۱۱). کینولین یک حلقه هتروسیکل آروماتیک حاوی نیتروژن است که در ساختار

کد ارکید: دکتر سیدمحمد ابوترابزاده بیرجند: 0000-0003-2992-3063، دکتر فاطمه مصفا: 0000-0001-7469-2773، دکتر علی قاسمی: 0000-0003-4581-9362، دکتر راضیه قدسی: 0000-0001-5365-8779

بعضی از داروها از جمله کمپتوتسین و کلروکین وجود دارد. کینولین‌ها با مکانیسم‌های مختلف از جمله مهار آروماتاز و مهار توبولین، اثرات ضد سرطانی دارند (۱۸-۱۲). در این مطالعه اثر و مکانیسم اثر ضد سرطانی دو مشتق جدید کینولینی RQ1 با نام شیمیایی ۳-(۴-(هیدروکسی متیل)-۶-متوکسی کینولین-۲-ایل)فنول و RQ2 با نام شیمیایی (۵-(۴-(هیدروکسی متیل)-۶-متوکسی کینولین-۲-ایل)-۲-متوکسی فنول) (شکل یک) که ساختار شبیه فلاون دارند؛ روی سلول‌های سرطانی معده انسان بررسی شد.



شکل ۱ : ساختار شیمیایی ترکیبات جدید کینولینی

روش بررسی

این مطالعه توصیفی - تحلیلی در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد طی سال ۱۳۹۵ انجام شد. مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق (IR.MUMS.SP.1394.3) دانشگاه علوم پزشکی مشهد قرار گرفت.

تست سمیت سلولی MTT

این مطالعه روی دو رده سلولی سرطان معده حساس (EPG85-257P) و مقاوم به دانوروبیسین (EPG85-257RDB) انجام شد.

ابتدا تعداد ۵۰۰۰ سلول سرطانی حاوی ۱۸۰ میکرولیتر محیط کشت RPMI در هر چاهک از صفحات کشت ۹۶ خانه‌ای کاشته شد. روز بعد از کاشت، محیط کشت با محیط حاوی غلظت‌های مختلف کینولین‌های RQ1 و RQ2 و کنترل منفی (RPMI بدون دارو) و کنترل حلال (RPMI و حلال مواد بدون دارو) تعویض شد. سلول‌ها در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و در CO_2 ۵درصد به مدت ۴۸ ساعت انکوبه شدند. سپس ۲۵ میکرولیتر از محلول MTT (۴ میلی گرم در لیتر) به هر چاهک اضافه شد. سپس در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در انکوباتور به مدت ۳ ساعت قرار داده شد. در پایان انکوباسیون، به هر چاهک ۱۰۰ میکرولیتر DMSO اضافه شد تا کریستال‌های فرمازان حاصل، حل شوند. سپس به دستگاه الایزا ریدر منتقل و جذب در طول موج ۵۷۰ نانومتر خوانده شد. این آزمایش سه مرتبه تکرار شد.

آنالیز آماری نتایج تست MTT به وسیله نرم‌افزار InStat-3.0 و آزمون one way ANOVA و پست تست Tukey در سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد. نمودارها به وسیله نرم افزار Prism 5.04 رسم شدند.

مراحل عملی آنالیز چرخه سلولی و آپوپتوز با استفاده از فلوسایتومتری (تست PI)

اثر ترکیبات بر روی چرخه سلول مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای انجام این تست، از پلیت‌های ۶ خانه استفاده شد. میزان $۲/۵\times ۱۰^{۵}$ سلول در هر چاهک کاشته شد. سلول‌ها در انکوباتور واجد ۵ درصد CO_2 و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند. پس از ۲۴ ساعت در چاهک‌های مربوط به کنترل حلال (۰/۰۵ درصد) DMSO در محیط کشت اضافه شد. در چاهک‌های مربوط به ماده تست، غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ میکرومولار ترکیبات در محیط کشت اضافه شد. پلیت به مدت ۷۲ ساعت در انکوباتور واجد ۵ درصد CO_2 و دمای۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه گردید. پس از انکوباسیون، سلول‌ها با PBS شسته شدند و با اتانول ۷۰ درصد ثابت شدند. سپس دو بار با PBS شسته شدند و سپس در محلول PBS حاوی یک میلی گرم بر میلی‌لیتر RNase A و پروپیدیوم یداید (PI) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، به مدت ۳۰ دقیقه انکوبه شدند. سپس نمونه‌ها توسط فلوسایتومتر (FACS culibur flow cytometer) آنالیز شدند. درصد سلول‌ها در فازهای مختلف چرخه سلولی و محل sub-G1 با استفاده از نرم‌افزار FlowJo 7.6 محاسبه و آنالیز گردید.

یافته‌ها

سمیت سلولی

اثر سمیت RQ1 و RQ2 روی هر دو رده سلولی وابسته به غلظت بودند ($P<۰/۰۰۱$) (نمودار یک). هر دو مشتق الکلی کینولینی اثر ضدسرطانی خوبی روی هر دو رده حساس و مقاوم به دانوروبیسین سرطان معده با IC50 برابر با ۳۸-۲۵ میکرومولار نشان دادند (جدول یک).

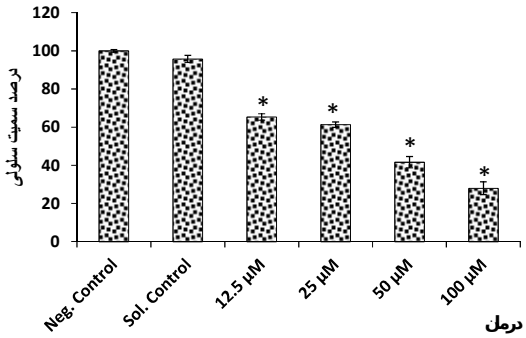
جدول ۱ : اثر سمیت سلولی ترکیبات کینولینی روی سلول‌های سرطانی معده

ترکیب	EPG85-257P IC50 (μM)	EPG85-257RDB IC50 (μM)
RQ1	۳۵/۵۱± ۲/۰۵	۳۸/۷۹± ۱/۴۷
RQ2	۲۵/۳۴± ۳/۴۴	۳۱/۱۸± ۲/۰۸
دانوروبیسین	۰/۰۷۳± ۰/۰۳۰	۰/۹۷۱± ۰/۰۳۷

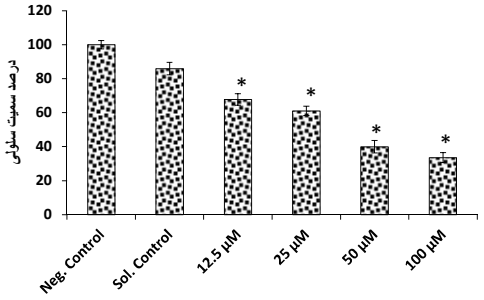
اثر روی چرخه سلولی

به منظور پی بردن به مکانیسم اثر ضد سرطانی این ترکیبات، اثر ترکیبات در غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ میکرومولار روی چرخه سلولی با استفاده از فلوسایتومتری روی رده سلولی مقاوم به دانوروبیسین سرطان معده (EPG85-257RDB) آنالیز گردید.

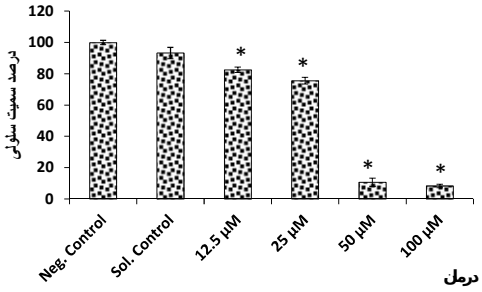
زمانی که سلول‌های سرطانی مقاوم با RQ1 و RQ2 به مدت ۷۲ ساعت تیمار شدند؛ درصد سلول‌ها در فاز G2/M در غلظت ۲۵ میکرومولار این ترکیبات به ترتیب ۳۵/۹۵ درصد و ۳۴/۸۸ درصد بود و ۴۱/۱۱ درصد و ۴۲/۸۹ درصد از سلول‌ها بعد از تیمار با غلظت ۵۰ میکرومولار این ترکیبات در مقایسه با کنترل منفی (حلال با غلظت ۰/۰۵درصد از DMSO که این میزان ۱۳/۱۳ درصد بود) دچار توقف در فاز G2/M شدند (شکل ۲).



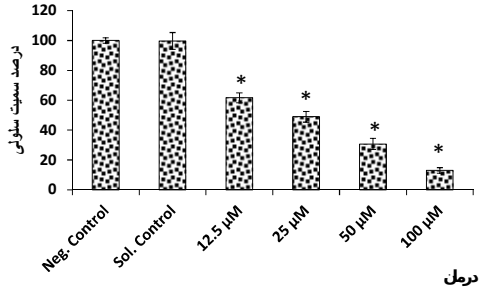
الف) اثر سمیت سلولی ترکیب RQ1 روی سلول‌های سرطانی معده مقاوم به دانوروبیسین (EPG85-257RDB)



ب) اثر سمیت سلولی ترکیب RQ1 روی سلول‌های سرطانی معده حساس به دانوروبیسین (EPG85-257P)

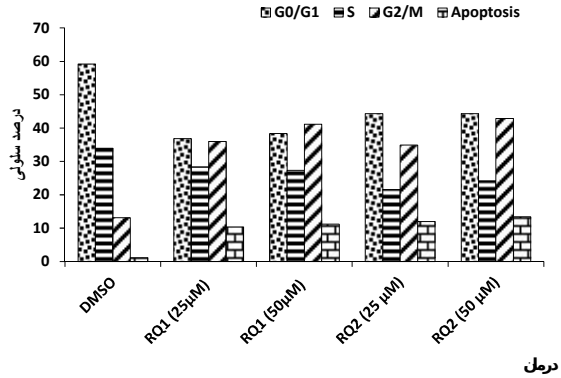


ج) اثر سمیت سلولی ترکیب RQ2 روی سلول‌های سرطانی معده مقاوم به دانوروبیسین (EPG85-257RDB)



د) اثر سمیت سلولی ترکیب RQ2 روی سلول‌های سرطانی معده حساس به دانوروبیسین (EPG85-257P)

نمودار ۱ : اثر سمیت سلولی ترکیبات کینولینی RQ1 و RQ2 روی سلول‌های سرطانی معده
سلول های سرطانی با غلظت های µM ۱۰۰، ۵۰، ۲۵، ۱۲/۵ از مواد تیمار شده و به مدت ۴۸ ساعت انکوبه شدند. نتایج تست MTT به صورت میانگین و انحراف معیار نشان داده شده است. هر گروه با کنترل منفی مقایسه شده است (* P<۰/۰۰۱، n=۳)



نمودار ۲ : نتایج توزیع سلولی در فازهای G0/G1، S، G2/M و Apoptosis چرخه سلولی حاصل از آنالیز هیستوگرام‌های به‌دست آمده از فلوسایتومتری سلول‌های EPG85-257RDB

تست القای آپوپتوز (Apoptosis assay)

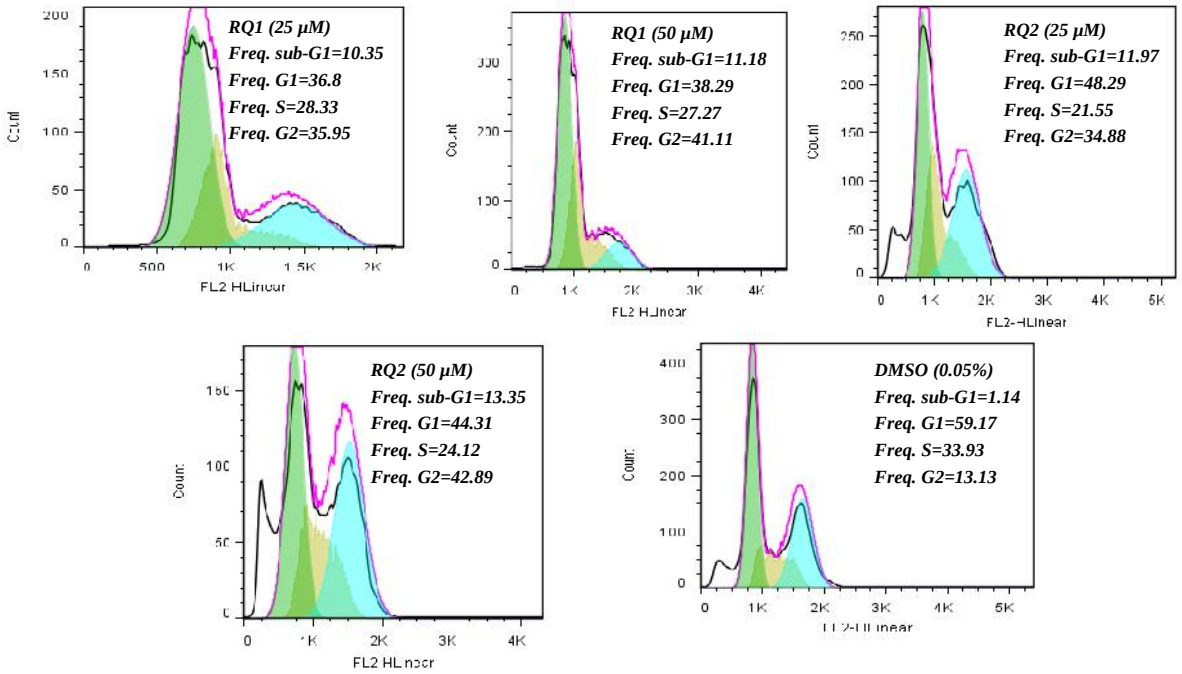
به منظور ارزیابی اثر القای آپوپتوز توسط ترکیبات RQ1 و RQ2 روی سلول‌های سرطانی مقاوم به دانوروبیسین (EPG85-257RDB) تست آپوپتوز انجام شد. سلول‌ها به مدت ۷۲ ساعت با غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ میکرومولار ترکیبات تیمار شدند. این ترکیبات توانستند اثر ضدسرطانی خود را با القای آپوپتوز ایفا کنند (نمودار ۲).

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر هر دو مشتق الکلی کینولینی اثرات ضد سرطانی خوبی روی هر دو رده حساس و مقاوم به دانوروبیسین سرطان معده نشان دادند.

در مطالعه قبلی (۱۵) کینولین‌های مشابه ترکیبات RQ1 و RQ2 در سلول‌های سرطانی پستان و تخمدان اثر ضدسرطانی خوبی داشتند و بررسی‌ها نشان داد که مهار کننده توبولین هستند و با توقف در فاز G2/M چرخه سلولی و القای آپوپتوز اثر سمیت روی سلول‌های سرطانی دارند. مشتقات کینولینی متعددی به عنوان ترکیبات ضد سرطان معرفی شده‌اند که با مکانیسم‌های مختلف از جمله مهار آنزیم آروماتاز، مهار آنزیم کیناز و مهار پروتئین شوک حرارتی ۹۰ (HSP90) اثر ضد سرطانی خود را اعمال کرده‌اند (۱۵-۱۲و۱۹). از جمله مکانیسم‌هایی که برای مشتقات کینولینی ذکر شده، القای آپوپتوز است (۲۴-۲۰). مکانیسم دیگری که برای اثر ضد سرطانی کینولین‌های مختلف ذکر شده، توقف در فاز G2/M است (۲۳و۲۹-۲۵). ترکیبات جدید کینولینی RQ1 و RQ2 نیز با مکانیسم توقف در فاز G2/M چرخه سلولی و القای آپوپتوز، اثر ضدسرطانی روی سلول‌های سرطانی معده مقاوم به دانوروبیسین داشته‌اند که این یافته با مطالعات سایر محققین (۲۸-۱۹و۳۰) همخوانی دارد.

با توجه به این که ترکیب RQ2 یک گروه متوکسی روی حلقه فنیل نسبت به RQ1 بیشتر دارد؛ حضور این گروه باعث اثر ضدسرطانی بیشتر این ترکیب، نسبت به ترکیب RQ1 روی سلول‌های سرطانی معده حساس و مقاوم به دانوروبیسین شده است.



شکل ۲ : سلول‌های EPG85-257RDB با غلظت‌های µM ۲۵ و ۵۰ از ترکیبات RQ1 و RQ2 تیمار شده و به مدت ۷۲ ساعت انکوبه شدند. درصد سلول‌ها در هر فاز سلولی به‌وسیله فلوسایتومتری مشخص گردید. کنترل حلال با غلظت ۰/۰۵درصد از DMSO استفاده شد.

این یافته نیز با مطالعات سایر محققین (۱۵و۳۱) همخوانی دارد. از آنجایی که سمیت RQ1 در هر دو رده سلول سرطانی حساس و مقاوم به دانوروبیسن معده، تقریباً برابر بود؛ احتمالا این ترکیب تحت تاثیر فاکتورهای مقاومت سلول‌های مقاوم قرار نگرفته است. در حالی که در مطالعه قبلی (۱۵) ترکیبات کینولینی اثر ضدسرطانی بیشتری روی سلول‌های حساس در مقایسه با سلول‌های مقاوم داشتند.

نتیجه‌گیری

با توجه به بروز مقاومت به داروهای فعلی موجود در بازار و از آنجایی که ترکیبات جدید کینولینی RQ1 و RQ2 با مکانیسم توقف در فاز G2/M چرخه سلولی و القای آپوپتوز اثر ضدسرطانی خوبی روی هر دو رده حساس و مقاوم به دانوروبیسین سرطان معده نشان دادند؛ لذا این ترکیبات می‌توانند الگویی برای طراحی ترکیبات قویتر ضدسرطان باشند.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه (شماره ۱۸۸۸) آقای سیدمحمد ابوترابزاده برای اخذ درجه دکتری حرفه‌ای در رشته داروسازی از دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد بود. همچنین حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب (شماره ۹۴۰۵۵۶) دانشگاه علوم پزشکی مشهد بود. بدین‌وسیله از خانم دکتر ملیکا احتشام قرایی که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند؛ صمیمانه تشکر می‌نماییم.

References

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016 Jul; 66(4): 271-89. doi:10.3322/caac.21349

2. Liang XJ, Chen C, Zhao Y, Wang PC. Circumventing tumor resistance to chemotherapy by nanotechnology. Methods Mol Biol. 2010; 596: 467-88. doi:10.1007/978-1-60761-416-6_21

3. Baytas SN, Inceler N, Yilmaz A, Olgac A, Menevse S, Banoglu E, et al. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of trans-indole-3-acrylamide derivatives, a new class of tubulin polymerization inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2014; 22(12): 3096-3104. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.04.027

4. Borji A, Bayat M, Shamsabadi F, Amini F, Dayyani M, Mehrad Majd H. [Epidemiology of gastrointestinal cancers (stomach, esophageal and colorectal) in Neyshabur city during 2006-2012]. J Neyshabur Univ Med Sci. 2016; 3(4): 37-44. [Article in Persian]

5. Li C, Wang Y, Wang C, Yi X, Li M, He X. Anticancer activities of harmine by inducing a pro-death autophagy and apoptosis in human gastric cancer cells. Phytomedicine. 2017 May; 28: 10-18. doi:10.1016/j.phymed.2017.02.008

6. Kumar NP, Sharma P, Reddy TS, Nekkanti S, Shankaraiah N, Lalita G, et al. Synthesis of 2, 3, 6, 7-tetramethoxyphenanthren-9-amine: An efficient precursor to access new 4-aza-2, 3-dihydropyridophenanthrenes as apoptosis inducing agents. EurJ Med Chem. 2017; 127: 305-17. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.01.001

7. Sharma P, Thummuri D, Reddy TS, Senwar KR, Naidu VGM, Srinivasulu G, et al. New (E)-1-alkyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methylene)indolin-2-ones: Synthesis, in vitro cytotoxicity evaluation and apoptosis inducing studies. Eur J Med Chem. 2016 Oct; 122: 584-600. doi:10.1016/j.ejmech.2016.07.019

8. Zhang B, Huang R, Hua J, Liang H, Pan Y, Dai L, et al. Antitumor lignanamides from the aerial parts of Corydalis

saxicola. Phytomedicine. 2016 Dec; 23(13): 1599-609. doi:10.1016/j.phymed.2016.09.006

9. Borska S, Chmielewska M, Wysocka T, Drag-Zalesinska M, Zabel M, Dziegiel P. In vitro effect of quercetin on human gastric carcinoma: targeting cancer cells death and MDR. Food Chem Toxicol. 2012 Sep; 50(9): 3375-83. doi:10.1016/j.fct.2012.06.035

10. Stanton RA, Gernert KM, Nettles JH, Aneja R. Drugs that target dynamic microtubules: a new molecular perspective. Med Res Rev. 2011 May; 31(3): 443-81. doi:10.1002/med.20242

11. Beutler JA, Cardellina JH, Lin CM, Hamel E, Cragg GM, Boyd MR. Centaureidin, a cytotoxic flavone from Polymnia fruticosa, inhibits tubulin polymerization. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 1993 Apr; 3(4): 581-84. https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)81233-6

12. Ferlin MG, Carta D, Bortolozzi R, Ghodsi R, Chimento A, Pezzi V, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationships of azolylmethylpyrroloquinolines as nonsteroidal aromatase inhibitors. J Med Chem. 2013 Oct; 56(19): 7536-51. doi:10.1021/jm400377z

13. Ghodsi R, Azizi E, Zarghi A. Design, synthesis and biological evaluation of 4-(Imidazolylmethyl)-2-(4-methylsulfonyl phenyl)-Quinoline derivatives as selective COX-2 inhibitors and in-vitro anti-breast cancer agents. Iran J Pharm Res. 2016; 15(1): 169-77.

14. Malayeri SO, Abnous K, Arab A, Akaberi M, Mehri S, Zarghi A, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 7-(aryl)-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinoline derivatives as potential Hsp90 inhibitors and anticancer agents. Bioorg Med Chem. 2017 Feb; 25(3): 1294-302. doi:10.1016/j.bmc.2016.12.050

15. Shobeiri N, Rashedi M, Mosaffa F, Zarghi A, Ghandadi M, Ghasemi A, et al. Synthesis and biological evaluation of quinoline analogues of flavones as potential anticancer agents and tubulin polymerization inhibitors. Eur J Med Chem. 2016 May; 114: 14-23. doi:10.1016/j.ejmech.2016.02.069

16. Aboul-Enein MN, El-Azzouny AM, Ragab FA, Hamissa MF. Design, synthesis, and cytotoxic evaluation of certain 7-chloro-4-(piperazin-1-yl)quinoline derivatives as VEGFR-II inhibitors. Arch Pharm (Weinheim). 2017 Apr; 350(3-4). doi:10.1002/ardp.201600377

17. Alegaon SG, Parchure P, Araujo LD, Salve PS, Alagawadi KR, Jalalpure SS, et al. Quinoline-azetidinone hybrids: Synthesis and in vitro antiproliferation activity against Hep G2 and Hep 3B human cell lines. Bioorg Med Chem Lett. 2017 Apr; 27(7): 1566-71. doi:10.1016/j.bmcl.2017.02.043

18. Gu W, Jin XY, Li DD, Wang SF, Tao XB, Chen H. Design, synthesis and in vitro anticancer activity of novel quinoline and oxadiazole derivatives of ursolic acid. Bioorg Med Chem Lett. 2017 Sep; 27(17): 4128-32. doi:10.1016/j.bmcl.2017.07.033

19. Afzal O, Kumar S, Haider MR, Ali MR, Kumar R, Jaggi M, Bawa S. A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. Eur J Med Chem. 2015 Jun; 97: 871-910. doi:10.1016/j.ejmech.2014.07.044

20. Kumar S, Guru SK, Venkateswarlu V, Malik F, Vishwakarma RA, Sawant SD, et al. A Novel Quinoline based second-generation mTOR inhibitor that induces apoptosis and disrupts PI3K-Akt-mTOR signaling in human leukemia HL-60 cells. Anticancer Agents Med Chem. 2015; 15(10): 1297-304.

21. Liu CY, Wu PT, Wang JP, Fan PW, Hsieh CH, Su CL, et al. An indolylquinoline derivative promotes apoptosis in human lung cancer cells by impairing mitochondrial functions. Apoptosis. 2015 Nov; 20(11): 1471-82. doi:10.1007/s10495-015-1165-6

22. RohitKumar HG, Asha KR, Kiran Kumar HN, Inamdar LS, Rao GM. Cell cycle arrest and induction of apoptosis in colon adenocarcinoma cells by a DNA intercalative Quinoline derivative, 4-Morpholinopyrimido [4',5':4,5] Selenolo (2,3-b) Quinoline. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2015; 34(8): 525-43. doi:10.1080/15257770.2015.1030503

23. RohitKumar HG, Asha KR, Raghavan SC, Advi Rao GM. DNA intercalative 4-butylaminopyrimido[4',5':4,5]thieno(2,3-b)quinoline induces cell cycle arrest and apoptosis in leukemia cells. Cancer Chemother Pharmacol. 2015 Jun; 75(6): 1121-33. doi:10.1007/s00280-015-2735-6

24. Sharma S, Panjamurthy K, Choudhary B, Srivastava M, Shahabuddin M, Giri R, et al. A novel DNA intercalator, 8-methoxy pyrimido[4',5':4,5]thieno (2,3-b)quinoline-4(3H)-one induces apoptosis in cancer cells, inhibits the tumor progression and enhances lifespan in mice with tumor. Mol Carcinog. 2013 Jun; 52(6): 413-25. doi:10.1002/mc.21867

25. Chen YF, Lin YC, Huang PK, Chan HC, Kuo SC, Lee KH, et al. Design and synthesis of 6,7-methylenedioxy-4-substituted phenylquinolin-2(1H)-one derivatives as novel anticancer agents that induce apoptosis with cell cycle arrest at G2/M phase. Bioorg Med Chem. 2013 Sep; 21(17): 5064-75. doi:10.1016/j.bmc.2013.06.046

26. Hsu SC, Yu CC, Yang JS, Lai KC, Wu SH, Lin JJ, et al. A novel synthetic 2-(3-methoxyphenyl)-6,7-methylenedioxoquinolin-4-one arrests the G2/M phase arrest via Cdc25c and induces apoptosis through caspase- and mitochondria-dependent pathways in TSGH8301 human bladder cancer cells. Int J Oncol. 2012 Mar; 40(3): 731-38. doi:10.3892/ijo.2011.1241

27. Huang SM, Yang JS, Tsai SC, Chen MH, Hsu MH, Lin HY, et al. The novel synthesized 2-(3-(methylamino)phenyl)-6-(pyrrolidin-1-yl)quinolin-4-one (Smh-3) compound induces G2/M phase arrest and mitochondrial-dependent apoptotic cell death through inhibition of CDK1 and AKT activity in HL-60 human leukemia cells. Int J Oncol. 2011 May; 38(5): 1357-64. doi:10.3892/ijo.2011.952

28. Seo KW, Holt R, Jung YS, Rodriguez Jr CO, Chen X, Rebhun RB. Fluoroquinolone-mediated inhibition of cell growth, S-G2/M cell cycle arrest, and apoptosis in canine osteosarcoma cell lines. PloS one. 2012; 7(8): e 42960. doi:10.1371/journal.pone.0042960

29. Xiang Q, Zhen Z, Deng DY, Wang J, Chen Y, Li J, et al. Tivantinib induces G2/M arrest and apoptosis by disrupting tubulin polymerization in hepatocellular carcinoma. J Exp Clin Cancer Res. 2015; 34: 118. doi:10.1186/s13046-015-0238-2

30. Karthikeyan C, Lee C, Moore J, Mittal R, Suswam EA, Abbott KL, et al. IND-2, a pyrimido[1",2":1,5]pyrazolo[3,4-b]quinoline derivative, circumvents multi-drug resistance and causes apoptosis in colon cancer cells. Bioorg Med Chem. 2015 Feb; 23(3): 602-11.

31. Ducki S, Rennison D, Woo M, Kendall A, Chabert JF, McGown AT, et al. Combretastatin-like chalcones as inhibitors of microtubule polymerization. Part 1: synthesis and biological evaluation of antivascular activity. Bioorg Med Chem. 2009 Nov; 17(22): 7698-710. doi:10.1016/j.bmc.2009.09.039

Original Paper

Anticancer activity of two novel quinoline compounds on human gastric cancer cells

Sayyed Mohammad Aboutorabzadeh Birjand (Pharm.D)[1], Fatemeh Mosaffa (Ph.D)[2] Ali Ghasemi (M.D)[3], Razieh Ghodsi (Ph.D)*[4]

[1]Pharmacist, Medicinal Chemistry Department, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. [2]Associate Professor, Biotechnology Research Center, Institute of Pharmaceutical Technology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. [3]Associate Professor, Department of Pediatric Hematology and Oncology, University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. [4]Associate Professor, Biotechnology Research Center, Institute of Pharmaceutical Technology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Abstract

Background and Objective: Increasing interest has been devoted to the design and discovery of more effective anticancer agents in current medicinal chemistry because of the high prevalence of cancer in different societies and resistance occurrence to existing anticancer drugs. The aim of this study was to evaluate the anticancer activity of two novel quinoline compounds (RQ1 and RQ2) on human gastric cancer cells.

Methods: In this descriptive - analytic study, the anticancer effects of the compounds were evaluated by MTT assay. This test was performed on two categories of gastric cancer cells sensitive to Danorubicin (EPG85-257P) and resistant to Danorubicin (EPG85-257RDB). The arresting mechanism in the G2 / M phase of the cell cycle and the induction of apoptosis by the compounds was investigated using the PI test and flow cytometric analysis.

Results: Novel quinoline derivatives RQ1 and RQ2 showed good anticancer effects on both sensitive and resistant human gastric cancer cells (IC50=25-38μM). Compound RQ2 showed the most cytotoxic activity on the Danorubicin-sensitive cancer cell line with IC50=25μM. The percentage of Danorubicin resistant gastric cancer cells (EPG85-257RDB) in the G2 / M phase at 25μm concentration of RQ1 and RQ2 was 35.95 and 34.88, respectively, and 41.1% and 42.89% of these cells, after treatment with 50μm concentration of RQ1 and RQ2 arrested at the G2 / M phase respectively.

Conclusion: The two novel quinoline compounds, RQ1 and RQ2 showed strong anticancer effect on both sensitive and resistant human gastric cancer cell lines.

Keywords: Cancer, Stomach, Quinoline, Cytotoxicity

*** Corresponding Author: Ghodsi R (Ph.D), E-mail: ghodsir@mums.ac.ir**

Received 19 Aug 2017 **Revised** 13 Dec 2017 **Accepted** 13 Dec 2017

Cite this article as: Aboutorabzadeh Birjand SM, Mosaffa F, Ghasemi A, Ghodsi R. [Anticancer activity of two novel quinoline compounds on human gastric cancer cells]. J Gorgan Univ Med Sci. 2018 Autumn; 20 (3): 76-81. [Article in Persian]

Orcid id: Sayyed Mohammad Aboutorabzadeh Birjand: 0000-0003-2992-3063), Fatemeh Mosaffa: 0000-0001-7469-2773, Ali Ghasemi: 0000-0003-4581-9362), Razieh Ghodsi: 0000-0001-5365-8779