

Effetti antitumorali sequenza-dipendenti degli agenti di differenziazione in associazione con farmaci citotossici dipendenti dalla fase del ciclo cellulare.

[Verheul HM](#), [Qian DZ](#), [Carducci MA](#), [Pili R](#).

The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, 1650 Orleans Street, Cancer Research Building, 1M52, Baltimore, MD 21231, USA.

SCOPO: La combinazione di due agenti pro-differenzianti come il fenilbutirrato (PB) e acido retinoico 13-cis (CRA) ha dimostrato di avere un effetto inibitorio aggiunto, nella crescita tumorale in studi preclinici. In questa relazione noi abbiamo analizzato l'ipotesi che questi agenti "citostatici" possano avere una maggiore attività antitumorale se associati con composti "citotossici" e che i loro effetti biologici potrebbero essere sequenza-dipendenti.

METODI: E' stata valutata in vitro e in vivo l'attività antitumorale della combinazione di PB e CRA con il paclitaxel (TX) e doxorubicina (DOXO) nelle linee cellulari umane di carcinoma della prostata e del colon. Sono stati determinati: l'effetto nel ciclo cellulare, il tasso di apoptosi, l'espressione della ciclina e l'induzione dell'espressione del p21.

RISULTATI: Successivamente al trattamento delle cellule tumorali con PB + CRA + TX o PB + CRA + DOXO, l'inibizione della crescita delle cellule tumorali è stata intensificata in confronto a PB + CRA, TX o DOXO singolarmente, con un'inibizione della crescita >90%. Comunque, quando le cellule sono state pretrattate con PB + CRA e successivamente con TX o DOXO, questa inibizione intensificata è stata abolita suggerendo un effetto protettivo in questa sequenza. In modo interessante il trattamento con PB + CRA ha restituito la sensibilità alla DOXO nella linea cellulare PC-3 del cancro della prostata umano. PB + CRA hanno indotto l'espressione del p21 e arresto del ciclo cellulare nella fase G1, mentre TX e DOXO hanno indotto un arresto G2/M. Le linee cellulari di cancro del colon con mancanza di p21 e p53 sono state più sensibili all'effetto del PB + CRA e TX come agenti usati singolarmente e in combinazione, in paragone alle cellule wild type. Quando cellule con mancanza di p21 sono state pretrattate con PB + CRA e successivamente con TX è stato osservato lo stesso effetto protettivo. Il trattamento delle cellule tumorali con questi agenti farmacologici in combinazione, ha indotto un ritardo del ciclo cellulare in diversi punti di controllo mitotici prima subire una morte cellulare per apoptosi. La crescita tumorale è stata significativamente inibita e ritardata negli animali trattati con TX o in combinazione TX + PB + CRA in confronto ai controlli. Gli animali trattati con i tre agenti hanno dimostrato un'ulteriore inibizione o ritardo della crescita rispetto al TX o PB + CRA singolarmente.

CONCLUSIONI: Questi risultati suggeriscono un approccio terapeutico razionale sulla combinazione di agenti inducenti la differenziazione in concomitanza con farmaci citostatici, ma non in successione.

[Cancer Chemother Pharmacol.](#) 2007 Aug;60(3):329-39. Epub 2007 Jan 26.

Sequence-dependent antitumor effects of differentiation agents in combination with cell cycle-dependent cytotoxic drugs.

[Verheul HM](#), [Qian DZ](#), [Carducci MA](#), [Pili R](#).

The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, 1650 Orleans Street, Cancer Research Building, 1M52, Baltimore, MD 21231, USA.

PURPOSE: Combination of two differentiation agents such as phenylbutyrate (PB) and 13-cis-retinoic acid (CRA) has been shown to have an additive inhibitory effect on tumor growth in preclinical studies. In this report we explored the hypotheses that these "cytostatic" agents may have a greater antitumor activity in combination with "cytotoxic" compounds and their biological effect may be sequence-dependent. **METHODS:** The antitumor activity of combination of PB and CRA with paclitaxel (TX) and doxorubicin (DOXO) on human prostate and colon carcinoma cell lines was assessed both in vitro and in vivo. The effect on cell cycle, apoptotic rate, cyclin expression and induction of p21 expression was also determined.

RESULTS: Following treatment of tumor cells with PB + CRA + TX or DOXO, inhibition of tumor cell growth was greatly enhanced as compared to PB + CRA, TX or DOXO alone, with >90% growth inhibition. However, when the cells were pretreated with PB + CRA followed by TX or DOXO, the enhanced inhibition was abolished suggesting a protective effect to this sequence. Interestingly treatment with PB + CRA restored sensitivity to DOXO in PC-3 human prostate cancer cell line. PB + CRA induced p21 expression and cell-cycle arrest in G1 phase, while TX and DOXO induced G2/M arrest. p21 and p53-deficient colon carcinoma cell lines were more sensitive to the effect of PB + CRA and TX as single agents and in combination, as compared to the wild type cells. When p21-deficient cells were pretreated with PB + CRA followed by TX the protective effect was still observed. Treatment of tumor cells with combination of these drugs induced cell cycle delay at multiple mitotic checkpoints before undergoing apoptosis. Tumor growth was significantly inhibited and delayed in animals treated with either TX or concomitantly with TX and PB + CRA as compared to control. Animals treated with all three agents demonstrated further growth inhibition or delay than the TX alone or PB + CRA arm.

CONCLUSIONS: These results suggest a rational therapeutic approach for combination of differentiation-inducing agents with cytotoxic drugs given concomitantly, but not sequentially.

PMID: 17256134 [PubMed - indexed for MEDLINE]