

# **Evaluation of Selected Natural Products to Overcome Cisplatin Resistance in Breast Cancer**

By: Ali Hussein Al-Rufaye

Supervisor Prof. Dr. Wamidh H. Talib

## **Abstract**

In the 21st century, diseases are the most common cause of death, cancer takes the second place in causing death just after cardiovascular diseases. Moreover, among all cancers, breast cancer is one of the most common cancers, especially in women. So far, the first-line defense is conventional therapies in which chemotherapy, radiotherapy, and surgeries played the major role for many years, however the main issue with old conventional therapies is the fact that they have many unavoidable serious side effects that limit the efficacy of these therapies not mentioning the cost. With time, many cancers gained chemo-resistance making the battle even more demanding performing another huge challenge with the evolution of multiple drug resistance (MDR). The key challenge against the combat of cancer mainly is chemo-resistance, which is responsible for more than 80% of cancer-related deaths. Not enough importance is given to acquire new methods to decrease drug resistance while maintaining high efficiency, minimal side effects, and lower costs. One of the fundamental solutions under scrutiny is using combinations of natural products with the benefits of exerting synergistic effect by addressing multiple pathways against cancer and so minimizing resistance.

Baicalin (BIC) and Metformin (MET) were tested to assess the ability of single treatments and their combination to inhibit cell proliferation of EMT-6/P and EMT-6/C cells respectively, a strong synergistic effect inhibiting both cell lines was demonstrated in dose dependent manner.

BIC and MET combination constrained angiogenesis through the reduction of Vascular Epithelial Growth Factor (VEGF) expression. Furthermore, it initiated apoptosis through potentiating caspase-3 activity.

In fact, the combination of MET and BIC resulted in tumor size reduction, increasing cure percentage, decreasing death incidences in addition to improving the quality of life. Hepatotoxicity and nephrotoxicity were investigated by measuring serum ALT, AST for liver function and serum creatinine for renal function, compared to untreated normal mice levels as positive control all measures were normal. Only cisplatin demonstrated signs of high toxicity to the liver.

The combination of BIC and MET exceeded other treatments of single BIC, single MET, and cisplatin. All adverse effects seen in cisplatin as a conventional treatment for breast cancer were overcome by this combination.

In conclusion, the combination of MET and BIC with Cisplatin represents a dominant candidate for breast cancer treatment. It utilizes to the maximum its mechanism through induction of apoptosis and inhibition of angiogenesis. This combination resulted in minimal toxicity to vital organs and outperforming conventional therapies in the criteria of effectiveness, safety, improving rates of morbidity and mortality, in addition to lower costs resulted from this combination's synergy. To optimize the doses and determine the other possible mechanisms exhibited by this novel combination, further investigations are required.

## تقييم منتجات طبيعية مختارة للتغلب على مقاومة السيسبلاتين في سرطان الثدي

دراسة : علي حسين الرفيع ي

المشرف :أ.د. وميض هادي طالب

الملخص

في القرن الحادي والعشرين، تعد الأمراض هي السبب الأكثر شيوعًا للوفاة، ويحتل السرطان المرتبة الثانية في التسبب في الوفاة مباشرة بعد أمراض القلب والأوعية الدموية. علاوة على ذلك، يعد سرطان الثدي من أكثر أنواع السرطان شيوعًا، خاصة بين

النساء. حتى الآن، فإن خط الدفاع الأول هو العلاجات التقليدية التي لعب فيها العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي والعمليات الجراحية الدور الرئيسي لسنوات عديدة، ولكن المشكلة الرئيسية في العلاجات التقليدية القديمة هي وجود العديد من الآثار الجانبية الخطيرة التي لا مفر منها والتي تحد من فعالية هذه العلاجات. ناهيك عن التكلفة. مع مرور الوقت، اكتسبت العديد من السرطانات مقاومة كيميائية مما جعل المعركة أكثر تطلبًا بالإضافة إلى تحد آخر كبير مع تطور مقاومة الأدوية المتعددة. يتمثل التحدي

الرئيسي الذي يواجه مكافحة السرطان في المقام الأول في المقاومة الكيميائية، المسؤولة عن أكثر من 80 ٪ من الوفيات المرتبطة بالسرطان. لا يتم إعطاء أهمية كافية لاكتساب طرق جديدة لتقليل مقاومة الأدوية مع الحفاظ على الكفاءة العالية والحد الأدنى من الآثار الجانبية وخفض التكاليف. أحد الحلول الأساسية قيد التدقيق هو استخدام مجموعات من المنتجات الطبيعية مع فوائد ممارسة التأثير التآزري من خلال معالجة مسارات متعددة ضد السرطان وبالتالي تقليل المقاومة.

تم اختبار البكالين (BIC) و المتفورمين (MET) لتوضيح قدرة المعالجات المفردة ومزيجها لمنع تكاثر الخلايا لخلايا / EMT-6 P و C / EMT-6 على التوالي ، وقد تم إثبات وجود تأثير تآزري قوي يمنع كل من أنواع الخلايا بطريقة تعتمد على الجرعة

تركيبية BIC و MET تقيد الأوعية الدموية من خلال الحد من التعبير عن عامل نمو الظهارة الوعائية ( VEGF ) ( علاوة على ذلك ، فقد بدأ موت الخلايا المبرمج من خلال تعزيز نشاط كاسباس3 -

### XXIII

في الواقع ، أدى الجمع بين البيكالين و المتفورمين إلى تقليل حجم الورم وزيادة نسبة الشفاء وتقليل حالات الوفاة بالإضافة إلى تحسين نوعية الحياة. تم التحقيق في تسمم الكبد والتسمم الكلوي عن طريق قياس مصل ALT و AST لوظيفة الكبد والكرياتينين في المصل لوظيفة الكلى، مقارنة بمستويات الفئران العادية غير المعالجة حيث كانت السيطرة الإيجابية جميع المقاييس طبيعية. أظهر سيسبلاتين فقط علامات سمية عالية للكبد.

مزيج البيكالين و المتفورمين تجاوز العلاجات الفردية الأخرى من البيكالين و المتفورمين و السيسبلاتين. تم التغلب على جميع الآثار الضارة التي شوهدت في سيسبلاتين كعلاج تقليدي لسرطان الثدي من خلال هذا المزيج.

في الختام، فإن الجمع بين البيكالين و المتفورمين مع سيسبلاتين يمثل مرشحًا مهمًا لعلاج سرطان الثدي. حيث إنه يستخدم أقصى آلية من خلال تحريض موت الخلايا المبرمج وتثبيط تكوين الأوعية الدموية. بالإضافة إلى حد السمية الأدنى الذي يمثل المزيج للأعضاء الحيوية، ويتفوق على العلاج التقليدي في معايير الفعالية والسلامة وتحسين معدلات المراضة والوفيات، بالإضافة إلى انخفاض التكاليف الناتجة عن تضافر هذا المزيج. من أجل تحسين الجرعات وتحديد الآليات الممكنة الأخرى التي تظهرها هذه المجموعة الجديدة، يلزم إجراء مزيد من التحقيقات.