

Metformin and Dichloroacetate Cocrystals Suppress the Growth of Triple-Negative Breast Cancer

Du JIANPING¹, Lan QUAN², Wang FENG¹ & Zhang YUMEI^{3*}

¹ Cancer Center, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (USTC), Hefei 230001 China

² School of Chemistry and Materials Science University of Science and Technology of China (USTC), Hefei 230002 China

³ The VIP Department, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai, 200123, China

SUMMARY. Triple negative breast cancer (TNBC) is more aggressive than other types of cancer. Cytotoxic chemotherapy is an important treatment for TNBC. Along with the improvement of drug resistance, the treatment of TNBC faces a lot of problems, so finding effective new drugs is very important to improve the prognosis. Previous studies have proved that both Metformin (Met) and dichloroacetate (DCA) had effects to suppress breast cancer proliferation, and more evidences indicates that DCA anticancer efficacy was enhanced by Met. However, there is less knowledge about whether Met combined with DCA can inhibit the growth of TNBC or not. In this paper, we proved that Met exhibited a dose-dependent anticancer activity in MDA-MB-231 and BT549 cell line and the activity would be distinctly enhanced when the cocrystal was used. In conclusion, our findings defined that Met and DCA (Met-DCA) cocrystal have more effect on breast cancer cells than using the two drugs separately or then mix of them. Further investigation shows that the cocrystal induces cell apoptosis via increasing GPR78 and CHOP expressions. Our results indicated that innovative Met-DCA cocrystals might be a potential method in the treatment of TNBC.

RESUMEN. El cáncer de mama triple negativo (TNBC) es más agresivo que otros tipos de cáncer. La quimioterapia citotóxica es un tratamiento importante para TNBC. Junto con la mejora de la resistencia a los medicamentos, el tratamiento de TNBC enfrenta muchos problemas, por lo que encontrar nuevos medicamentos efectivos es muy importante para mejorar el pronóstico. Estudios anteriores han demostrado que tanto la metformina (Met) como el dicloroacetato (DCA) tuvieron efectos para suprimir la proliferación del cáncer de mama, y hay más evidencias que indican que la eficacia contra el cáncer del DCA aumentó con Met. Sin embargo, hay menos conocimiento sobre si Met combinado con DCA puede inhibir el crecimiento de TNBC o no. En este artículo, probamos que Met exhibió una actividad anticancerígena dependiente de la dosis en la línea celular MDA-MB-231 y BT549 y la actividad se veía claramente mejorada cuando se utilizara el cocrystal. En conclusión, nuestros hallazgos definieron que el cocrystal de Met y DCA (Met-DCA) tiene más efecto en las células de cáncer de mama que el uso de los dos medicamentos por separado o una mezcla de ellos. Investigaciones adicionales muestran que el cocrystal induce la apoptosis celular mediante el aumento de las expresiones GPR78 y CHOP. Nuestros resultados indicaron que los innovadores cocrystal de Met-DCA podrían ser un método potencial en el tratamiento de TNBC.

KEY WORDS: apoptosis, dichloroacetate (DCA), Met-DCA cocrystals, metformin (Met), triple-negative breast cancer (TNBC).

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: zhangyumei0315@163.com