



Ibrutinib Inhibits Tumor Progression, Alleviates Pain, and Protects the Tibia in a Bone Metastasis Model of Lung Cancer

Yue LIU ¹ #, Xian-bin XIE ² #, Yang-feng LV ³, Mei-diao KANG ¹, Yu-long JI ¹,
Zi-qiang LIAO ¹, Le-ran WANG ⁴, Rong-Guang LUO ⁵, Yuan-qiao HE ² * & Qun TANG ^{1,3} *

¹ Jiangxi Provincial Key Laboratory of Preventive Medicine,
School of Public Health, Jiangxi Medical College

² Nanchang University, Nanchang, 330006, China. ²Center of Laboratory Animal Science, Jiangxi Province
Key Laboratory of Laboratory Animal, Nanchang University, Nanchang, 330031, China.

³ Institute for Advanced Study, Nanchang University, Nanchang, 330031, China.

⁴ Queen Mary School, Jiangxi Medical College, Nanchang University, Nanchang, 330006, China

⁵ Department of Radiology, The First Affiliated Hospital, Jiangxi Medical College,
Nanchang University, Nanchang, 330006, China.

SUMMARY. Lung cancer bone metastasis significantly reduces the quality of life of advanced-stage patients, leading to cancer-related pain and pathological fractures. Currently, there is a lack of drugs simultaneously inhibiting the growth of metastatic lesions and reducing pain. Ibrutinib, a selective inhibitor of EGFR-mutated non-small cell lung cancer, has been shown to inhibit the proliferation and migration of lung cancer cells. This study aimed to investigate the effects of ibrutinib on tumor progression, pain, and bone protection. CCK-8, wound healing, and transwell assays demonstrated that ibrutinib significantly suppressed the proliferation and migration of lung cancer cell lines. The efficacy of ibrutinib treatment was evaluated in a mouse model of lung cancer bone metastasis. Behavioral analysis validated the reduction in mechanical and spontaneous pain and the delay in the loss of motor function. Micro-CT revealed greater bone volume and density and less bone trabecular separation. Moreover, TRAP staining indicated a decrease in osteoclast numbers following ibrutinib treatment. Histopathological examination revealed fewer lung metastatic lesions, while TUNEL staining indicated more severe tumor cell apoptosis induced by ibrutinib. Overall, we demonstrated that ibrutinib effectively inhibited the proliferation and migration of lung cancer cells, and in a lung cancer bone metastasis model, this drug inhibited tumor growth, alleviated pain, and protected the tibial bone.

RESUMEN. La metástasis ósea del cáncer de pulmón reduce significativamente la calidad de vida de los pacientes en etapa avanzada, lo que provoca dolor relacionado con el cáncer y fracturas patológicas. Actualmente, faltan medicamentos que inhiban simultáneamente el crecimiento de las lesiones metastásicas y reduzcan el dolor. Se ha demostrado que el ibrutinib, un inhibidor selectivo del cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación del EGFR, inhibe la proliferación y la migración de las células del cáncer de pulmón. Este estudio tuvo como objetivo investigar los efectos del ibrutinib en la progresión tumoral, el dolor y la protección ósea. Los ensayos CCK-8, de cicatrización de heridas y transwell demostraron que el ibrutinib suprimió significativamente la proliferación y la migración de las líneas celulares del cáncer de pulmón. La eficacia del tratamiento con ibrutinib se evaluó en un modelo murino de metástasis ósea del cáncer de pulmón. El análisis del comportamiento validó la reducción del dolor mecánico y espontáneo y el retraso en la pérdida de la función motora. La micro-TC reveló un mayor volumen y densidad ósea y una menor separación trabecular ósea. Además, la tinción TRAP indicó una disminución en el número de osteoclastos después del tratamiento con ibrutinib. El examen histopatológico reveló menos lesiones metastásicas pulmonares, mientras que la tinción TUNEL indicó una apoptosis de células tumorales más grave inducida por ibrutinib. En general, demostramos que ibrutinib inhibió eficazmente la proliferación y migración de células de cáncer de pulmón y, en un modelo de metástasis ósea de cáncer de pulmón, este fármaco inhibió el crecimiento del tumor, alivió el dolor y protegió el hueso tibial.

KEYWORDS: bone metastasis, bone protection, ibrutinib, lung cancer, pain,

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mails: heyuanqiao@ncu.edu.cn (Y. He); tangqun@ncu.edu.cn (Q. Tang)

These two authors contributed equally