

CHEMOTERAPIOU VYVOLANÉ ZMENY V NÁDOROVOM MIKROPROSTREDÍ ZVYŠUJÚ IVAZIVITU A METASTÁZOVANIE BUNIEK KARCINÓMU PRSNÍKA

Jana Plavá¹, Monika Buríková¹, Marína Čihová¹, Lenka Trnková¹, Pavel Babál², Martin Boháč^{3,4,5}, Ľuboš Danišovič^{5,6}, Lucia Kučerová^{1,3}, Svetlana Miklíková¹

¹Biomedicínske centrum SAV v.v.i., Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava

²Ústav patologickej anatómie LF UK a UNB, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava

³Jednotka translačného výskumu, II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Klenová 1, 833 10 Bratislava

⁴Klinika chirurgickej onkológie SZU a NOÚ, Klenová 1, 833 10 Bratislava

⁵Regenmed Ltd, Medená 29, 811 08 Bratislava

⁶Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava

Chemoterapeutická liečba patrí medzi štandardné liečebné postupy pri karcinómoch prsníka. Hlavným cieľom chemoterapie sú rýchlo sa deliace bunky, no jej toxickým účinkom sú rovnako vystavené aj bunky nádorového mikroprostredia. Keďže aktívne komunikujú s nádorovými bunkami, zmeny v nádorovom mikroprostredí spôsobené chemoterapiou môžu ovplyvniť správanie nádorových buniek. Je známe, že komunikácia medzi nádorovými bunkami a okolitými stromálnymi zložkami môže ovplyvňovať terapeutickú odpoveď (1). V našej práci sme sa preto zamerali na efekt doxorubicínu (DOX) a paklitaxelu (PAC) na mezenchýmové stromálne bunky (MSC), ktoré tvoria dôležitú súčasť mikroprostredia nádorov prsníka.

Chemoterapiou ovplyvnené MSC (DOX-MSC, PAC-MSC) sme kultivovali s tromi rôznymi prsníkovými nádorovými líniami, aby sme ukázali efekt chemoterapiou ovplyvneného mikroprostredia na správanie nádorových buniek *in vitro* a *in vivo*. Kondicionované média z kokultivácií sme použili na stanovenie zmien cytokínov a chemokínov po ovplyvnení MSC doxorubicínom a paklitaxelom. Nádorové bunky spolu s ovplyvnenými aj neovplyvnenými MSC sme subkutánne podali imunodeficientným SCID/Beige myšiam. Následne sme analyzovali invazivitu nádorových buniek do okolitého tkaniva a metastázovanie do okolitých orgánov. Na štúdium angiogenézy sme použili rovnaké kombinácie buniek, ktoré sme aplikovali na chorioalantoickú membránu prepeličieho embrya.

Chemoterapiou ovplyvnené MSC zmenili sekrečný profil a ovplyvnili proliferáciu a sekréciu cytokínov u nádorových buniek. Imunohistochemická analýza xenograftov odhalila zvýšený invazívny potenciál nádorových buniek, ktoré boli myšiam injektované spolu s DOX- a PAC-MSC a infiltráciu nádorov nervovými vláknami. Takéto MSC zároveň zvýšili angiogenézu, ktorá hrá kľúčovú úlohu pri tumorigenéze (2).

Výsledky prezentované v tejto štúdií poukazujú nato, že neoadjuvantná chemoterapeutická liečba by mohla meniť inak zdravú stromu na tzv. nádor podporujúcu. Zmeny, ktoré chemoterapia spôsobuje v mezenchýmových stromálnych bunkách výrazne vplývajú na invazivitu a metastázovanie nádorových buniek a zvyšujú angiogenézu. Pochopenie nádorového mikroprostredia a jeho komplexnej siete signálov preto môže v budúcnosti napomôcť pri modifikovaní liečebných postupov alebo ich cieleňí na rôzne mechanizmy.

(1) Mehraj et al. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021;87(2):147–58. Epub 2021/01/10.

(2) Plava et al. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021 Sep 27;40(1):302.

Táto práca vznikla s podporou projektov APVV-16-0178, VEGA 2/0138/20. Experimenty na prístroji IncuCyte ZOOM™ boli uskutočnené s finančnou podporou Nadácie Výskum rakoviny