

CYTOTOXICKÝ ÚČINOK 5-FLUOROURACILU A KYSELINY SUBERANILOHYDROXÁMOVEJ NA BUNKY KOLOREKTÁLNEHO KARCINÓMU

Lucia Bálintová^{1,3}, Miroslava Matúšková², Patrícia Bégerová³, Alena Gábelová³

¹*Katedra molekulárnej biológie, PriF UK, Mlynská dolina, Bratislava*

²*Oddelenie molekulárnej onkológie, Ústav experimentálnej onkológie BMC SAV, PVL, Dúbravská cesta, Bratislava*

³*Oddelenie nanobiológie, Ústav experimentálnej onkológie BMC SAV, PVL, Dúbravská cesta, Bratislava*

Rakovina hrubého čreva a konečníka patrí k celosvetovo najrozšírenejším typom onkologických ochorení. K hlavným rizikovým faktorom pre sporadický typ kolorektálneho karcinómu patrí vyšší vek (> 65 rokov), nezdravý životný štýl (málo pohybu, alkohol, nedostatok ovocia a zeleniny v strave) ako aj znečistené životné prostredie. Napriek pokrokom v diagnostike a novým liečebným postupom, počet pacientov s touto diagnózou a úmrtí má stúpajúci trend.

Unikátne vlastnosti nanomateriálov (NM < 100 nm) nachádzajú čoraz častejšie uplatnenie v klinickej praxi s cieľom zlepšiť diagnostiku ako aj liečbu rôznych civilizačných ochorení, vrátane rakoviny. V súčasnosti je využívaných viac ako 40 liečiv na báze nanomateriálov, (tzv. nanoliečivá), a mnohé ďalšie sú v rôznych štádiách klinických testov. Nová generácia mnohofunkčných nanoliečiv (teranostik) umožňuje nielen cieleňy transport liečiva alebo kombináciu liečiv k nádoru, ale aj monitorovať úspešnosť terapie.

Cieľom predkladanej práce je optimalizovať podmienky pre kombinovaný vplyv dvoma liečivami v podmienkach *in vitro*, ktoré sú súčasťou vyvíjaného teranostika na báze nanonosičov. Cytostatikum 5-fluorouracil (5-FU), bázový analóg, sa štandardne využíva na liečbu mnohých typov nádorov a kyselina suberanilohydroxámová (SAHA), inhibítor histón deacetyláz, slúži na zvýšenie citlivosti nádoru na chemoterapiu. Ako model sme použili kolorektálne bunkové línie (HT-29, SW480 a HT-29/EGFP/FUR), ktoré sa líšia rezistentnosťou-citlivosťou voči 5-fluorouracilu (5-FU). Na sledovanie cytotoxického účinku 5-FU a SAHA a ich kombinácií sme použili metódu MTT, genotoxicitu sme sledovali prostredníctvom metódy „comet assay“ a mikrojadrového testu. Synergické účinky 5-FU a SAHA sme overili použitím matematického modelu.

Naše výsledky ukázali, že kombinovaný vplyv (predovplyvnenie 24 h SAHA a následne 48 h vplyv 5-FU) zvyšuje účinok jednotlivých liečiv v porovnaní s ich toxicitou, ak pôsobia jednotlivo/samostatne. „Comet assay“ aj mikrojadrový test preukázali genotoxický účinok daných liečiv.

Kombinovaná terapia prostredníctvom 5-FU a SAHA sa javí ako vhodná stratégia liečby kolorektálneho karcinómu.

Podakovanie

Projekt bol podporený Slovenskou akadémiou vied v rámci 5. spoločnej výzvy na podávanie výskumných projektov SAV – TŮBÍTAK, reg. č. projektu 118S126, (TAcTiCAI), projektom VEGA 2/0056/17 a H2020 VISION (GA 857381).