

TESTOVANIE ÚČINNOSTI KOMBINOVANEJ TERAPIE NA IN VITRO MODELI KOLOREKTÁLNEHO KARCINÓMU

Soňa Bálintová¹, Silvia Tyčiaková², Kristína Ploth^{1,2}, Miroslava Matúšková²

¹*Katedra genetiky, Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského, Mlynská dolina, Bratislava*

²*Oddelenie molekulárnej onkológie, Ústav experimentálnej onkológie BMC SAV, Bratislava*

Kolorektálny karcinóm (colorectal cancer, CRC) je nádorové ochorenie, ktorého incidencia na Slovensku je stále alarmujúco vysoká. Tradičnou formou liečby pacientov s týmto ochorením je chemoterapia. Bežne používané chemoterapeutikum u pacientov s CRC je 5-fluorouracil (5-FU). Mechanizmus účinku tejto zlúčeniny spočíva v jej inkorporácii do DNA aj RNA, čím dôjde k zastaveniu replikácie DNA, poruchám v štruktúre RNA a následne k bunkovej smrti. Dôležitým komponentom pri nádorovej transformácii a progresii je okrem genetickej zložky aj epigenetická regulácia, ktorej sa venuje stále viac pozornosti ako terapeutickému cieľu. Inhibítory histón deacetyláz (HDACi) sú proteíny, ktoré sprístupňujú chromátin pre expresiu rôznych deregulovaných génov nádorových buniek, medzi ktoré patria aj gény spúšťajúce vonkajšiu i vnútornú dráhu apoptózy. Sľubnú liečebnú stratégiu predstavuje aj priame naprogramovanie nádorových buniek na vlastnú smrť. Proces apoptózy možno vyvolať vložením génu, ktorý indukuje apoptózu. Ligand príbuzný faktoru nádorovej nekrózy (TNF alpha-related apoptosis inducing ligand, TRAIL) je proteín, ktorý po naviazaní na receptory prítomné v nádorových bunkách spúšťa signálne dráhy, ktorá vedú k apoptóze.

Uvedené terapeutické prístupy však často nevedú k úplnej eliminácii nádorových buniek. Významným problémom pri liečbe je aj nadobudnutie rezistencie voči danému terapeutickému režimu. Preto vhodnú stratégiu môže predstavovať kombinovaná terapia založená na zasiahnutí viacerých dráh nádorového procesu a na dosiahnutí ich synergického účinku.

V našich experimentoch pracujeme s bunkovými líniami kolorektálneho karcinómu kultivovanými v *in vitro* podmienkach. Výsledky analýz naznačujú, že cytotoxický účinok 5-FU je variabilný, v závislosti od bunkovej línie. Podobné výsledky sme preukázali aj v prípade testovania HDACi. Účinok kombinácie týchto dvoch liečiv sa ukázal ako pomerne variabilný v závislosti od zvolených koncentrácií a zvolených bunkových líní. Na chemorezistentnej línii HT-29/EGFP/FUR sme pozorovali synergický účinok 5-FU a HDACi. Metódami molekulárnej biológie sme pripravili expresný plazmidový vektor nesúci gén kódujúci TRAIL. Po vnesení tohto expresného vektora do nádorových buniek HCT116 sme pozorovali špecifickú indukciu apoptózy. Na druhej strane sa niektoré bunkové línie javia ako TRAIL rezistentné. Výsledky doteraz publikovaných štúdií naznačujú, že rezistenciu nádorových buniek na TRAIL je možné prekonať súčasným použitím 5-FU. Iné vedecké práce preukázali zvýšenú senzitivitu nádorových buniek na TRAIL pri súčasnom ovplyvnení s HDACi. Preto jedným z prístupov, ktorý môže zvýšiť účinnosť tejto stratégie, je práve kombinácia nadexpresie TRAIL s jedným z vyššie uvedených liečiv. Pre väčšiu špecifickosť zacielenia týchto molekúl do nádorových buniek by bola vhodná konjugácia jednotlivých komponentov na dendritický nanonosič.

Podakovanie: Projekt bol podporený Slovenskou akadémiou vied v rámci 5. spoločnej výzvy na podávanie výskumných projektov SAV – TŮBITAK, reg. č. projektu 118S126, TAcTiCAI; projektmi VEGA 2/0050/19 a 2/0178/17; Nadáciou Výskum Rakoviny zakúpením prístroja IncuCyte ZOOM™ Imaging System a EÚ v rámci programu Horizon 2020, projekt č. 857381, VISION.