

Streszczenie

Mikrośrodowisko guza (TME) składa się nie tylko z heterogenicznej populacji komórek nowotworowych, ale również z mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC), fibroblastów związanych z rakiem (CAF) oraz wielu innych typów komórek. Zawiera także rozpuszczalne mediatory syntetyzowane przez wszystkie komórki w tym obszarze. Interakcje między komórkami nowotworowymi, a jego mikrośrodowiskiem są zaangażowane we wzrost guza, inwazję, przerzuty oraz mają wpływ na leczenie. Na tym etapie ważne jest prowadzenie badań podstawowych zwiększających wiedzę o tych interakcjach.

Celem pracy była analiza parakrynnego wpływu fibroblastów związanych z rakiem na komórki raka prostaty i raka pęcherza moczowego oraz ich oporności na wybrane leki. Analizowano również parakrynną wpływ mezenchymalnych komórek macierzystych na wrażliwość badanych komórek nowotworowych na wybrane leki.

W pracy wykorzystano linię raka prostaty DU145 oraz linię raka pęcherza moczowego HB-CLS-1. Medium kondycjonowane (CM) reprezentujące TME uzyskano z unieśmiertelnionych MSC - ASCStelo oraz pierwotnych fibroblastów związanych z rakiem prostaty HC-6223. Do badań wykorzystano testy MTT, BrdU, barwienie CellEvast Caspase-3/7 Green oraz testy ELISA. Do oceny lekooporności zastosowano cisplatynę i ciprofloksacynę, odpowiednio do raka prostaty i raka pęcherza moczowego.

Fibroblasty związane z rakiem parakrynnie zwiększają żywotność, proliferację oraz oporność badanych komórek nowotworowych poprzez regulację ich sekretomu, szlaków sygnalizacyjnych z udziałem Akt/ERK/p70 oraz ekspresji białka p53. Zaobserwowano również, że MSC parakrynnie promują wzrost i proliferację badanych komórek nowotworowych. Mogą one zarówno promować oporność, jak i uwrażliwiać komórki nowotworowe na stosowane leki. Po neutralizacji FGF2 wykazano podwyższenie wrażliwości linii DU145 i HB-CLS-1 hodowanych z CAF-CM na wybrane chemioterapeutyki.

W badaniu wykazano, że istnieje ścisła zależność pomiędzy czynnikami wydzielanymi w mikrośrodowisku nowotworowym, a komórkami raka prostaty i raka pęcherza moczowego. Zaobserwowano, że ukierunkowanie na pojedyncze cząsteczki z TME może obniżyć lekooporność spowodowaną parakrynnym działaniem CAF.

Słowa kluczowe: Mikrośrodowisko guza, Fibroblasty związane z rakiem, Sekretom komórek