

# Polymethiniové soli a jejich potenciál v migrastatické terapii dlaždicobuněčného karcinomu hlavy a krku

Semančík V.<sup>1</sup>, Hönigová K.<sup>2</sup>, Jakubek M.<sup>3</sup>, Kalfeřt D.<sup>1</sup>, Plzák J.<sup>1</sup>, Masařík M.<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1.LF UK a FNMH; <sup>2</sup>Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity; <sup>3</sup>BIOCEV, Laboratoř medicíně chemie 1.LF UK; <sup>4</sup>Fyziologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

## Úvod

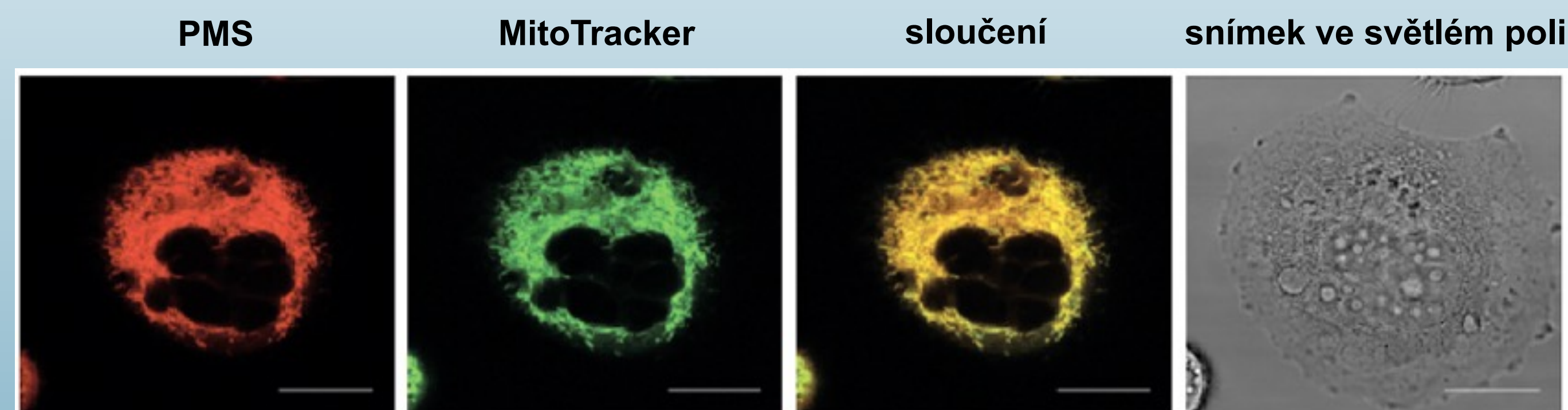
- Polymethiniové soli (PMS) představují třídu kationtových sloučenin, které jsou intenzivně zkoumány pro jejich potenciál v onkologické terapii.
- Migrastatická terapie je inovativní přístup onkologické léčby, která cílí na blokování schopnosti nádorových buněk se pohybovat a zakládat metastázy.
- Cílem je nyní ověřit účinnost PMS na buněčných liniích odvozených od vzorků nádorové tkáně dlaždicobuněčného karcinomu hlavy a krku (HNSCC).

## Metodika

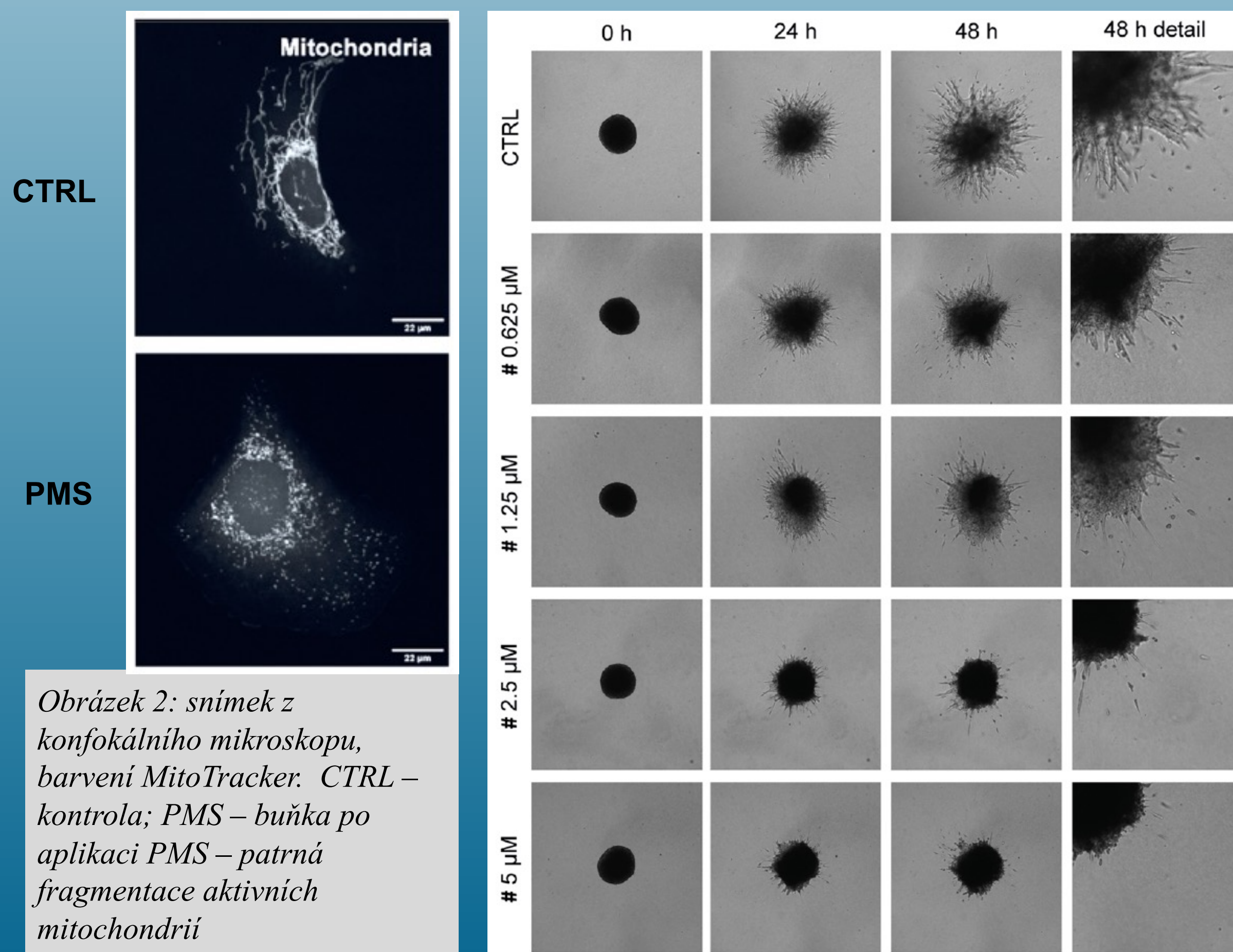
- odběr vzorků nádorové tkáně při plánovaných operacích u pacientů s histologicky verifikovaným primárním dlaždicobuněčným karcinomem orofaryngu
- vylučující kritéria – předchozí chemoterapie či radioterapie, recidivy
- vytvoření buněčných a ev. organoidových linií odvozených z odebrané nádorové tkáně
- vyhodnocení účinků PMS na proliferaci, apoptózu a migraci nádorových buněk pomocí fluorescenční a konfokální mikroskopie, průtokové cytometrie, testů životaschopnosti (MTT/WST), qPCR, detekce markerů EMT

## Výsledky

- PMS se akumulují v mitochondriích nádorových buněk (obr.1)
- PMS způsobují oxidativní stres, redistribuci a celkově snížení množství mitochondrií (obr.2)
- PMS potlačují proliferaci a migraci nádorových buněk (obr.3)
- PMS vykazují selektivní cytotoxický účinek proti nádorovým buňkám (graf 1)

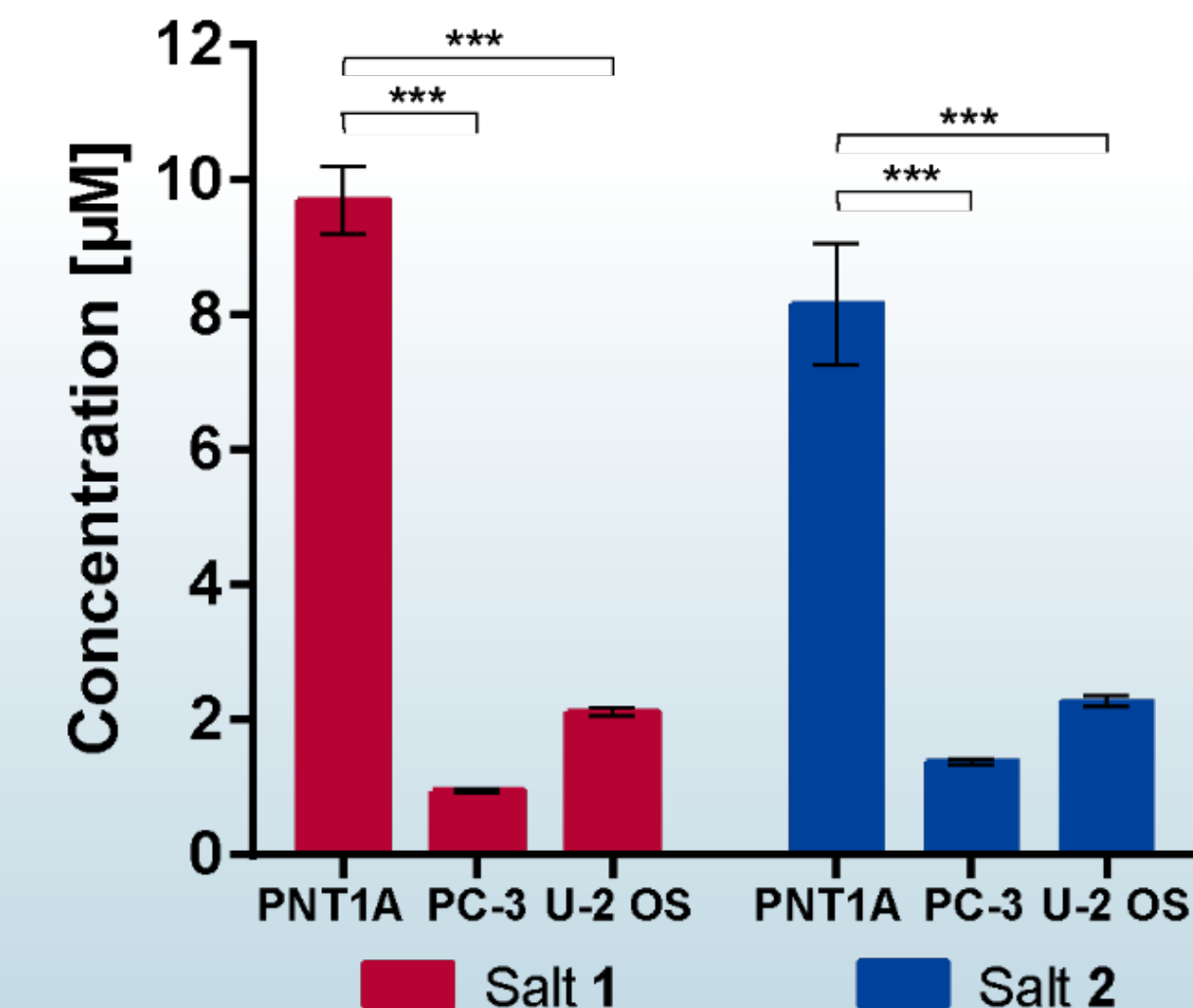


Obrázek 1: intracelulární lokalizace PMS u živých nádorových buněk PC-3, měřítko 20 µm



Obrázek 2: snímek z konfokálního mikroskopu, barvení MitoTracker. CTRL – kontrola; PMS – buňka po aplikaci PMS – patrná fragmentace aktivních mitochondrií

Obrázek 3: 3D sferoid assay z nádorových buněk 4T1 v Matrigelu – po aplikaci PMS je patrné snížení rychlosti šíření a invaze i při nízkých koncentracích PMS



Graf 1: Porovnání  $IC_{50}$  (koncentrací PMS, při kterých dojde k zániku poloviny buněk) u různých buněčných linií. PNT1A – benigní prostatické buňky; PC-3 – buněčná linie karcinomu prostaty; U-2 OS – buněčná linie osteosarkomu

## Cíle

- Syntéza a optimalizace PMS, testování nových PMS.
- Ověření selektivní cytotoxicity PMS na buněčnou vitalitu HNSCC buněk.
- Zhodnocení migrastatického a antiinvazivního potenciálu PMS u HNSCC buněčných linií.

## Závěr

- PMS mají schopnost selektivně se vázat na mitochondrie nádorových buněk, které vykazují změněnou metabolickou aktivitu.
- Tato selektivní akumulace je pravděpodobně dána záporným potenciálem vnitřní mitochondriální membrány (IMM) a vysokou afinitou ke kardiolipinu, fosfolipidu IMM.
- PMS vykazují významné migrastatické a antiinvazivní vlastnosti. Způsobují translokaci mitochondrií z okraje buněk do perinukleární oblasti, což narušuje jejich motilitu.
- PMS představují velmi slibnou skupinu látek, které mají potenciál v migrastatické terapii nádorových onemocnění.
- Další fází je testování PMS na vzorcích HNSCC, kde zatím vykazují podobné účinky jako u komečních nádorových linií.

## Zdroje

- Fialova JL, Hönigová K, Raudenska M, Miksatková L, Zabalová R, Navrátil J, et al. Pentamethinium salts suppress key metastatic processes by regulating mitochondrial function and inhibiting dihydroorotate dehydrogenase respiration. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2022 Oct 1;154.
- Raudenská M, Petrláková K, Juriňáková T, Leischner Fialová J, Fojtů M, Jakubek M, et al. Engine shutdown: migrastatic strategies and prevention of metastases. Vol. 9, *Trends in Cancer*. Cell Press; 2023. p. 293–308.