

Kwas ursolowy i oleanolowy jako substancje ograniczające migrację komórek ludzkiego raka jelita grubego *in vitro*

(Ursolic and oleanolic acids as agents restraining migration of human colorectal cancer cells *in vitro*)

Mateusz Pięt

Kierunek: **Biotechnologia**

Nr albumu: **983950**

Streszczenie

Rak jelita grubego (CRC) jest jedną z najczęściej występujących i śmiertelnych chorób nowotworowych. Często diagnozowany jest w późnym stadium, co istotnie zmniejsza szanse przeżycia pacjentów. Związane jest to z przerzutowaniem nowotworu, tj. uwolnieniem komórek z guza pierwotnego i ich adhezji w miejscu wtórnym, czemu towarzyszy zwiększona ekspresja czynników zaangażowanych w oporność wielolekową. Mimo, iż opracowano strategie terapeutyczne przeciwko nowotworom przerzutującym, często ich skuteczność nie jest zadowalająca. Nowoczesnym podejściem jest zatem terapia adiuwantowa lub skoniugowana, w której oprócz chemioterapeutyku podaje się dodatkowe substancje czynne, mające na celu wzmocnienie działania leku czy ingerencję w molekularne szlaki komórek nowotworowych. Doskonałym przykładem substancji, które mogą być wykorzystane w takiej terapii, są kwasy ursolowy (UA) i oleanolowy (OA), pentacykliczne triterpenoidy pochodzenia roślinnego, które znane są ze swoich właściwości prozdrowotnych czy przeciwnowotworowych. W niniejszych badaniach dokonano oceny właściwości przeciwnowotworowych UA i OA, podawanych osobno, jak i w połączeniu ze sobą oraz cytostatykiem stosowanym rutynowo w terapii CRC, kamptotecyną-11 (CPT-11). W przeprowadzonych badaniach skupiono się szczególnie na ocenie redukcji zdolności migracyjnych komórek nowotworowych pod wpływem badanych czynników. Jako model zastosowano komórki wczesnego stadium ludzkiego raka jelita grubego (linii HT-29) oraz komórki wyizolowane z przerzutu (linii SW 620). Jako model kontrolny wykorzystano prawidłowe ludzkie komórki nabłonka jelita grubego linii (CCD 841 CoTr). Ocenie poddano

wpływ UA, OA oraz CPT-11, podawanych osobno i w połączeniu, na proliferację komórek, indukcję stanu zapalnego oraz ich migrację. Dokonano także analizy wpływu badanych związków na szlaki i czynniki zaangażowane w migrację i przerzutowanie, tj. metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs), urokinazowy aktywator plazminogenu (uPA) i jego receptor (uPAR), białka podrodziny Rho, cyklooksygenazę-2 (COX-2) oraz białko związane z opornością wielolekową (MRP). Badane związki, szczególnie w wariantach w połączeniu, istotnie obniżały proliferację i migrację komórek nowotworowych, a także poziom lub aktywność białek zaangażowanych w progresję nowotworu. Jednocześnie charakteryzowały się niską aktywnością w stosunku do komórek prawidłowych. Ponadto, UA i OA działały ochronnie na komórki prawidłowe poddane działaniu cytostatyku.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common and lethal neoplasms and is often diagnosed at late stage. It results in poor prognosis and decreased survival, what is related to cancer metastasis, i.e. a process of releasing cells from primary tumour and their invasion of secondary niche. Process of metastasis is also accompanied by increased expression of factors involved in multidrug resistance.

Many therapeutic strategies for metastatic cancers were developed, nevertheless their effectivity is often not enough. A modern approach is therefore adjuvant or conjugated therapy, in which, the chemotherapeutic agent is combined with additional active substances to strengthen the action of the drug or interfere with the molecular pathways in cancer cells. An example of such compounds are ursolic acid (UA) and oleanolic acid (OA), plant-derived pentacyclic triterpenoids, known for their pro-health and anticancer properties. In the present study, antitumorigenic activity of UA and OA, administered individually or in combination with themselves or cytostatic drug, camptothecin-11 (CPT-11), were analyzed. The conducted research has focused particularly on the assessment of the cancer cells migratory capacity reduction under the influence of the examined factors. The research was held on two human colon cancer cells lines: derived from early stage, HT-29, and from metastatic site, SW 620. As a control, human normal colon epithelial cells were used (CCD 841 CoTr). Effect of UA, OA and CPT-11, administered individually or in combination, on cancer cells proliferation, migration and inflammation was evaluated. The mechanism underlying anti-metastatic

potential, based on matrix metalloproteinases (MMPs), urokinase plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR), Rho subfamily proteins, cyclooxygenase-2 (COX-2) and multidrug resistance-associated protein (MRP), was also assessed. The studied compounds, especially administered in combination, significantly decreased cancer cells proliferation and migration, as well as the level or activity of proteins involved in tumour progression. At the same time, they were characterized by low activity in relation to normal cells. Furthermore, UA and OA protected normal cells from harmful effect of the cytostatic drug.