

Cod proiect: **PN-III-P1-1.1-TE-2016-1352**

Director proiect: **Imola Wilhelm**

Instituție: **Universitatea de Vest "Vasile Goldiș" Arad**

Titlu: **Interacțiunea pericitelor cu celulele de melanom și carcinom mamar în timpul formării metastazelor cerebrale**

Acronim: **PERI_mel_br-c**

Raport 2

Decembrie 2019

Tumorile metastatice cerebrale sunt leziuni ce pun în pericol viața și au opțiuni terapeutice limitate. Elementele celulare ale unității neurovasculare au importanță deosebită în formarea și progresia bolii. Cu toate acestea, rolul pericitelor în acest proces este slab înțeles. Prezentul proiect își propune să înțeleagă implicarea pericitelor în colonizarea metastatică cerebrală, punând accentul pe două tipuri de tumori cerebrale relevante, melanomul și cancerul mamar triplu negativ.

Conform cu planul de realizare, pentru Etapa 2 a proiectului propuneam evaluarea căilor de semnalizare activate în celulele tumorale din melanom și cancer mamar ca răspuns față de pericitele cerebrale și înțelegerea impactului pericitelor asupra celulelor metastatice:

Act. 2.1: Evaluarea căilor de semnalizare activate în timpul interacțiunii pericitelor cu celulele de melanom;

Act. 2.2: Evaluarea căilor de semnalizare activate în timpul interacțiunii pericitelor cu celulele de carcinom mamar;

Act. 2.3: Evaluarea impactului pericitelor asupra celulelor metastatice.

Rezultatele noastre au indicat că pericitele cerebrale au un rol important în promovarea formării metastazelor cerebrale de melanom și cancer mamar prin influențarea unor etape importante ale leziunii, după cum urmează.

Pericitele au intensificat adeziunea celulelor de melanom și cancer mamar atât în modelul in vitro uman, cât și în cel de șoareci. Conform cu rezultatele noastre de western-blot, pericitele au secretat cantități crescute de colagen tip 4 și fibronectină, aspect care explică efectul lor remarcabil de intensificare a adeziunii. În paralel, mediul condiționat de pericite a indus fosforilarea proteinelor Src și FAK în celulele tumorale.

De asemenea, pericitele au avut un efect chemoprotectiv asupra celulelor tumorale melanocitare, iar într-o cantitate mai scăzută, asupra celulelor tumorale mamare.

Mai mult decât atât, am observat o rată de proliferare mult crescută a cancerului mamar (dar nu a melanomului) în mediul condiționat de pericite. Aceasta a fost acompaniată de creșterea expresiei proteinei ciclina D1 în celulele de cancer mamar triplu negativ. Analize bioinformatiche, urmate de modele experimentale, au confirmat expresia crescută de factori de creștere insulin-like (IGF1 și IGF2) în pericitele cerebrale. Inhibând receptorul specific (IGF1R) cu picropodophyllin, am reușit blocarea efectului de creștere a proliferării celulelor tumorale mamare dat de pericite. În continuare, am injectat picropodophyllin (o substanță permeabilă pentru bariera hemato-encefalică) în șoareci inoculați cu celule de cancer mamar triplu negativ. Administrarea inhibitorului a scăzut semnificativ rata de proliferare a celulelor de cancer mamar la nivelul creierului șoarecilor.

În ansamblu, am realizat planul experimental dedicat perioadei de evaluare astfel:

1. dovedind activarea proteinelor Src și FAK în celulele tumorale din melanom și cancer mamar triplu negativ și a ciclonei D1 și a căilor de reglare IGF în celulele carcinomatoase mamare,
2. demonstrând impactul clar pro-metastatic a pericitelor cerebrale, prin încurajarea adeziunii și/sau proliferării celulelor tumorale la nivel cerebral.

În ceea ce privește diseminarea (Act. 2.4), rezultatele noastre au fost prezentate la trei conferințe, dintre care aș sublinia „22nd International Symposium on Signal Transduction at the Blood-Brain Barriers”, unde am fost invitat să prezint o prelegere plenară. În perioada raportată am publicat trei articole ISI având factorul de impact cumulativ 14,72. Directorul de proiect este autor principal în două din aceste articole.