

Spremembe invazivnih lastnosti primarnih glioblastomskih celic po izpostavitvi reverzibilni elektroporaciji

Blažič A, Majc B, Novak M, Breznik B, Rems L

Izhodišča. Pri zdravljenju glioblastoma s pomočjo elektroporacije raziskujemo učinek zdravljenja na dva načina: kot postopek za izboljšanje vnosa zdravil v celice in/ali kot metodo za netermično ablacijo tumorskega tkiva. Kljub obetavnim predkliničnim rezultatom ostaja slabo raziskan vpliv reverzibilne elektroporacije na invazivne lastnosti glioblastomskih celic.

Materiali in metode. Pri petih glioblastomskih celičnih linijah, ki smo jih pridobili z odvzemom vzorcev bolnikov, smo najprej ovrednotili njihovo osnovno invazivno zmožnost. Za nadaljnje poskuse z elektroporacijo smo izbrali dve najbolj invazivni celični liniji (*NIB140 CORE* in *NIB216 CORE*). Celice v suspenziji smo izpostavili visokofrekvenčnim bifaznim električnim pulzom, ki so ustvarili električno polje jakosti 1 kV/cm in povzročili reverzibilno elektroporacijo. Spremembe v invazivnosti in izražanju genov smo analizirali 24 ur po izpostavitvi celic električnim pulzom z uporabo testa *transwell* in sekvenciranja RNK.

Rezultati. Reverzibilna elektroporacija pri 1 kV/cm je povečala invazivno sposobnost pri obeh testiranih celičnih linijah, vendar ne v enaki meri. Srednja vrednost števila invazivnih celic se je po izpostavitvi električnemu polju povečala za 3,74-krat (274 %) v celični liniji *NIB140 CORE* in za 1,30-krat (30 %) v celični liniji *NIB216 CORE*. Nadaljnja transkripcijska analiza je v celični liniji *NIB140 CORE* pokazala spremembe v izražanju genov, povezanih z organizacijo zunajceličnega matriksa in aktivnostjo ionskih kanalov, v *NIB216 CORE* pa spremembe genov povezanih s citoskeletom, kar nakazuje na aktivacijo celičnih poti, povezanih s procesom invazije.

Zaključki. Rezultati pričujoče raziskave nakazujejo, da lahko glioblastomske celice, ki preživijo izpostavitve elektroporaciji, pridobijo povečano invazivno sposobnost, spremembe pa so odvisne od tipa celic. Pri ablaciji tumorjev z ireverzibilno elektroporacijo lahko takšne celice ležijo na obrobju izpostavljenega območja. Pri elektrokemoterapiji pa se celice, ki preživijo elektroporacijo, lahko pojavijo v primeru nezadostne lokalne koncentracije kemoterapevtika. Raziskava tudi kaže potrebo po nadaljnji validaciji v fiziološko ustrežnejših modelih.