

Matična mliječ i *trans*-10-hidroksi-2-decenska kiselina inhibiraju migraciju i invaziju stanica kolorektalnog karcinoma

SAŽETAK

Pozadina istraživanja. Sposobnost migracije stanica je ključna za invaziju i metastaziranje kolorektalnog karcinoma. Matična mliječ te njezin bioaktivni sastojak *trans*-10-hidroksi-2-decenska kiselina (10H2DA) imaju izuzetan antimetastatski potencijal, no molekularni mehanizam ove aktivnosti još uvijek nije jasan.

Ekperimentalni pristup. Prisutnost i količina 10H2DA u matičnoj mliječi porijeklom iz Srbije utvrđeni su metodom HPLC. Citotoksičnost 10H2DA ispitana je nakon 24 i 72 h pomoću MTT testa s 1–500 µg/mL tetrazolijevе soli. Utjecaj 10H2DA na kolektivnu migraciju i onu pojedinih stanica određen je praćenjem procesa cijeljenja rana te migracije stanica na Transwell pločama. Invazivni potencijal stanica karcinoma ispitana je na Transwell pločama s kolagenom. Za određivanje ekspresije proteina uključenih u procese migracije i invazije upotrijebljena je imunofluorescentna metoda, dok je genska ekspresija tih markera procijenjena kvantitativnom lančanom reakcijom polimeraze u stvarnom vremenu (qRT-PCR). U svim su testovima korištene dvije stanične linije humanog kolorektalnog karcinoma: HCT-116 i SW-480, tretirane s dvije odabrane koncentracije matične mliječi i 10H2DA, čiji je učinak mjeren 24 h nakon tretmana, osim u MTT testu.

Rezultati i zaključci. Metodom HPLC utvrđeno je da matična mliječ sadržava 0,92 % (*m/m*) 10H2DA. Ispitivanjem utjecaja 10H2DA na stanice karcinoma utvrđeno je da kiselina nije imala citotoksični učinak, no opažen je znatan potencijal matične mliječi i 10H2DA da inhibiraju pokretljivost i invazivnost stanica karcinoma debelog crijeva. Izraženije je djelovanje imala 10H2DA, koja je bitno smanjila kolektivnu migraciju i invazivnost SW-480 stanica, kao i kolektivnu migraciju, migraciju pojedinih stanica i invazivni potencijal stanične linije HCT-116. Nakon obrade povećala se ekspresija epitelnih markera E-kadherina i citoplazmatskog β-katenina u HCT-116 stanicama, što je dovelo do stabilizacije međustaničnih veza. U stanicama SW-480 je 10H2DA povećala ekspresiju E-kadherina na razini proteina i gena te inhibirala markere epitelno-mezenhimalne tranzicije (EMT). Obrada matičnom mliječi i 10H2DA je u obje stanične linije u većoj mjeri potaknula supresiju promigracijskih/proinvazivnih markera N-kadherina, vimentina i Snail-a na razini gena i proteina, što objašnjava smanjen migracijski i invazivni potencijal HCT-116 i SW-480 stanica nakon obrade.

Novina i znanstveni doprinos. Ovo istraživanje donosi nove spoznaje i pojašnjava molekularni mehanizam antimigracijskog/antiinvazivnog djelovanja matične mliječi i 10H2DA na stanice raka

debelog crijeva. Rezultati po prvi put pokazuju da su ovi prirodni proizvodi vrijedan izvor s antikancerogenim potencijalom i da ih treba pomnije razmotriti za buduću antitumorsku terapiju.

Ključne riječi: kolorektalni karcinom; epitelno-mezenhimalna tranzicija (EMT); dodatak prehrani; migracija stanica raka; Snail; *trans*-10-hidroksi-2-decenska kiselina