

CO-043 - EXPLANTES DERIVADOS DE DOENTES COM CANCRO DO CÓLON – MODELOS ADEQUADOS PARA TESTAR QUIMIOTERAPIA?

Isadora Rosa¹; Sara Mata¹; Sofia Abreu²; Ricardo Fonseca^{1,3}; Bruno Filipe¹; Sónia Morgado¹; Marta Mesquita¹; Teresa Mendes²; Inês Francisco¹; Cristina Albuquerque¹; Paula Chaves¹; António D Pereira¹; Erwin Boghaert⁴; Vítor E Santo²; Catarina Brito²

1 - Instituto Português de Oncologia de Lisboa, EPE; 2 - IBET, ITQB-NOVA; 3 - FMUL; 4 - Abbvie

Introdução: O cancro colo-rectal (CCR) é o segundo mais comum nos países desenvolvidos. Mais de 1/4 destes doentes requer quimioterapia. Existem diferentes vias reconhecidas na carcinogénese colorectal, que podem ter impacto no sucesso terapêutico. A eficácia dos fármacos tem sido testada quer em xenotransplantes, quer em culturas de tumores de curta duração. No entanto, não há modelos de longa duração validados.

Objetivo: Desenvolver uma metodologia eficaz de cultura de amostras de CCR representativas das diferentes vias de carcinogénese.

Métodos: Estudo prospetivo de culturas de microfragmentos de tumores obtidos de doentes, em sistemas de *stirred-tank* (PDEs) – analisaram-se: viabilidade das culturas (avaliação metabólica e morfológica), fenótipo [formação de glândulas e/ou vilosidades, produção de mucina, presença de linfócitos intra-tumorais (TILs), expressão de p53 e proteínas de reparação do DNA, instabilidade de microssatélites], status mutacional *KRAS* (exão 2) e *BRAF* (V600E).

Resultados: Estudaram-se 11 CCRs. Todos os tumores foram cultivados com sucesso como PDEs (28-122 dias). Identificou-se sempre tumor viável por > 28 dias; na maioria dos casos (N=7/11), manteve-se também estroma viável. Os PDEs (N=10/11) perderam: complexidade arquitetural, celularidade do estroma, células inflamatórias (especificamente TILs) na primeira avaliação histológica (7-11 dias), mas em menor grau a partir daí. Após a primeira semana, as células tumorais dos PDEs adquiriram progressivamente fenótipo senescente. Os PDEs (N=10/11) replicaram as características imunohistoquímicas e genéticas dos tumores originais. Num PDE identificou-se, desde o dia 0, uma mutação do *KRAS* ausente no tumor original; a expressão de p53 também foi consistentemente diferente. Os clones com mutação do *KRAS* foram aparentemente selecionados positivamente nas culturas (N=3/5).

Conclusões: A cultura dinâmica de PDEs é um método eficiente para cultura de CCR humano. Globalmente, as características patológicas chave dos tumores originais persistiram em cultura ao longo do tempo, favorecendo o seu uso potencial em ensaios de avaliação de fármacos.