

Nuevos dispositivos de microfluídica para el estudio de la capacidad metastática y el efecto de la barotaxis

Yago Juste-Lanas¹, Pedro Enrique Guerrero¹, Daniel Camacho-Gómez¹, Silvia Hervás-Raluy¹, José M. García-Aznar¹, María J. Gómez-Benito¹

¹ Afiliación: Multiscale in mechanical and biological engineering (M2BE)
Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A)
Universidad de Zaragoza, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, Spain.
Tel. +34-976762707, e-mail: yagojuste@unizar.es

Resumen

Se han creado nuevos dispositivos de microfluídica que simulan estructuras anatómicas en forma de canal, para el estudio de la capacidad metastática de las células tumorales, así como el efecto de la batotaxis en ella. Nuestros resultados muestran que las células tumorales son capaces de sentir diferencias de presión.

Cuerpo

Introducción

Las células tumorales tienen una alta capacidad de adaptación al microambiente que les rodea (Paul, Mistriotis y Konstantopoulos 2017), y, entre otras, son capaces de migrar por estructuras anatómicas en forma de canal (Carey et al. 2015). Los nuevos modelos *in vitro* deben reproducir la heterogeneidad de la metástasis (diseminación tumoral) para permitir el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Diseño, fabricación y funcionamiento de los dispositivos de microfluídica

Se han fabricado dispositivos de microfluídica (PDMS) (Shin et al. 2012) que recrean la migración confinada en canales y distintas resistencias hidráulicas (Prentice-Mott et al. 2013). Los chips contienen dos partes funcionales: un sitio de captura celular, y un punto de toma de decisiones de la célula.

En una primera fase, las células son atrapadas de manera individual por una trampa celular. Posteriormente, en la fase de migración celular, las células entran en los canales confinados, migrando hasta el punto de decisión, donde perciben la resistencia hidráulica de los canales y eligen su dirección de migración.

Diferencias de migración entre células metastáticas y no metastáticas

Las líneas celulares MDA-MB-231, de cancer de mama metastático, y MCF-7, de cancer de mama no metastático fueron testeadas en estos dispositivos. Los resultados obtenidos muestran una diferencia en la capacidad de constricción y migración en función del tipo celular. Las células metastáticas MDA-MB-231 entran y migran más que las no metastáticas.

Las células metastáticas MDA-MB-231 responden a las diferencias de presión

En nuestro modelo *in vitro*, las células metastáticas de cancer de mama MDA-MB-231 tienden a migrar preferencialmente a través de los canales de menor resistencia hidráulica; desviación que se hace más evidente conforme aumentan las diferencias entre las resistencias hidráulicas de los canales.

Conclusiones

Se han diseñado y fabricados dispositivos de microfluídica que han permitido observar diferencias en las habilidades de constricción y migración de células tumorales en función de sus capacidades metastáticas. Además, se ha observado como las células metastáticas MDA-MB-231 migran preferencialmente a través de canales confinados de menor resistencia hidráulica.

Referencias y Citas

CAREY, S.P., RAHMAN, A., KRANING-RUSH, C.M., ROMERO, B., SOMASEGAR, S., TORRE, O.M., WILLIAMS, R.M. y REINHART-KING, C.A., 2015. Comparative mechanisms of cancer cell migration through 3D matrix and physiological microtracks. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, vol. 308, no. 6, pp. C436-C447. ISSN 15221563. DOI 10.1152/ajpcell.00225.2014.

PAUL, C.D., MISTRIOTIS, P. y KONSTANTOPOULOS, K., 2017. Cancer cell motility: Lessons from migration in

confined spaces. *Nature Reviews Cancer* [en línea], vol. 17, no. 2, pp. 131-140. ISSN 14741768. DOI 10.1038/nrc.2016.123. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc.2016.123>.

PRENTICE-MOTT, H. V., CHANG, C.H., MAHADEVAN, L., MITCHISON, T.J., IRIMIA, D. y SHAH, J. V., 2013. Biased migration of confined neutrophil-like cells in asymmetric hydraulic environments. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of*

America [en línea], vol. 110, no. 52, pp. 21006-21011. ISSN 00278424. DOI 10.1073/pnas.1317441110.

SHIN, Y., HAN, S., JEON, J.S., YAMAMOTO, K., ZERVANTONAKIS, I.K., SUDO, R., KAMM, R.D. y CHUNG, S., 2012. Microfluidic assay for simultaneous culture of multiple cell types on surfaces or within hydrogels. *Nature Protocols*, vol. 7, no. 7, pp. 1247-1259. ISSN 17542189. DOI 10.1038/nprot.2012.051.