

Manuscript

Marie Curie, Alexandre Dumas, Stephen Hawking*

Department of Science, University of Space

hawking@space.edu

1 Abstract

Metronomic chemotherapy (MET) has been developed to address the shortcomings of maximum-tolerated chemotherapy (MTD) in regard to toxicity and development of resistance mechanisms in the tumor. In colorectal cancer (CRC), MET is a promising novel strategy to treat locally advanced malignancies when used as neoadjuvant chemotherapy (NAC). However, so far there are no preclinical studies to assess the impact of MET NAC in CRC to assess the benefits and challenges of this approach. Here, we used a primary model of CRC (via azoxymethane) to analyze longitudinal changes in angiogenesis in primary tumors under MET and MTD NAC using a combination of diffuse reflectance spectroscopy and mRNA expression (via qPCR). Our results show that MET and MTD NAC lead to increased mean tissue oxygen saturation (8% and 5%, respectively) and oxyhemoglobin (15% and 10%) between weeks 2 and 5 of NAC, and that such increases are caused by distinct molecular signatures in the angiogenic program. Specifically, we find that in the MET group there is a sustained increase in *Hif-1a*, *Aldoa*, and *Pgk1* expression, suggesting upregulated glycolysis, whereas MTD NAC causes a significant reduction in the expression of the aforementioned genes and of *Vegf*, leading to vascular remodeling in MTD-treated tumors. Taken together, this study demonstrates the ability of combined optical and molecular methodologies to provide a holistic picture of tumor response to therapy in CRC in a minimally invasive manner.

21 Keywords

science; living systems; research

2 Background

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Proin odio dui, tristique sed rutrum lobortis, ornare ac sapien. Pellentesque consequat dapibus magna et dignissim. Sed interdum auctor mauris, in convallis quam egestas ac. Suspendisse condimentum tincidunt fringilla. Mauris vitae est quis eros tristique feugiat. Vivamus a arcu mi. Aenean at malesuada diam, at mollis eros. Mauris malesuada lectus ipsum, sed condimentum nulla faucibus et. Aenean ac turpis sem. Suspendisse aliquam lectus nunc, sed accumsan felis convallis non. Praesent in ex eu lacus cursus cursus aliquam vitae massa. Phasellus nibh tellus, suscipit at efficitur eget, varius nec lacus. Maecenas consequat fringilla ligula, in tempus ipsum dictum quis. Proin ac est blandit velit dignissim ultricies. Quisque bibendum eu nulla eu euismod. Praesent aliquam convallis metus a tincidunt.

2.1 Another paragraph

Praesent suscipit tempor magna vitae accumsan. Pellentesque rutrum consectetur est. Nullam varius nibh nunc, nec ornare nunc consequat non. Suspendisse sagittis dui consequat libero placerat dignissim. Curabitur nec dolor augue. Aenean non sem in justo rhoncus gravida. Nam rhoncus suscipit felis, eget faucibus tellus vulputate eget. Nunc non neque turpis. Maecenas rhoncus cursus neque non vestibulum. Morbi ullamcorper nisi ac egestas mattis. Donec auctor id enim non interdum. Curabitur quis erat in arcu consequat aliquet et at mauris.

3 Materials and Methods

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magna aliqua. Tincidunt arcu non sodales neque sodales ut etiam sit amet. Augue lacus viverra vitae congue eu consequat ac felis donec. Risus viverra adipiscing at in tellus integer feugiat. Ultrices tincidunt arcu non sodales neque sodales. Mauris commodo quis imperdiet massa tincidunt nunc pulvinar sapien et. Ullamcorper a lacus vestibulum sed arcu non odio euismod. Vel fringilla est ullamcorper eget. Et malesuada fames ac turpis egestas maecenas pharetra convallis posuere. Cursus vitae congue mauris rhoncus aenean vel elit scelerisque. Scelerisque purus semper eget dui at tellus at urna. Non arcu risus quis varius. Ultrices gravida dictum fusce ut placerat orci nulla pellentesque dignissim. Nunc vel risus commodo viverra. Ut morbi tincidunt augue interdum velit euismod in.

Experimental timeline

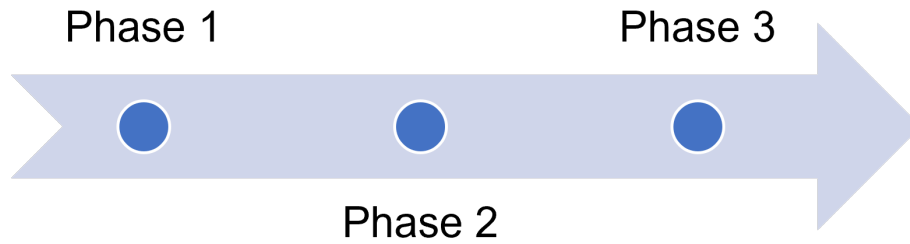


Figure 1: Condimentum vitae sapien pellentesque habitant morbi tristique. Nibh sit amet commodo nulla. At tempor commodo ullamcorper a. Quam nulla porttitor massa id. Mauris augue neque gravida in fermentum. Pharetra pharetra massa massa ultricies mi quis hendrerit. Turpis cursus in hac habitasse platea. Tempus egestas sed sed risus.

4 Description of Experiments

Sem integer vitae justo eget magna fermentum iaculis eu. Sagittis eu volutpat odio facilisis mauris sit amet massa vitae. Eu nisl nunc mi ipsum faucibus vitae aliquet nec ullamcorper. Lectus nulla at volutpat diam ut venenatis tellus. Molestie a iaculis at erat. Egestas maecenas pharetra convallis posuere morbi leo urna. Ipsum dolor sit amet consectetur adipiscing elit pellentesque habitant. Elit eget gravida cum sociis natoque penatibus et. Consequat interdum varius sit amet. Luctus accumsan tortor posuere ac ut. Viverra vitae congue eu consequat ac felis donec et odio. Condimentum vitae sapien pellentesque habitant morbi tristique. Nibh sit amet commodo nulla. At tempor commodo ullamcorper a. Quam nulla porttitor massa id. Mauris augue neque gravida in fermentum. Pharetra pharetra massa massa ultricies mi quis hendrerit. Turpis cursus in hac habitasse platea. Tempus egestas sed sed risus.

5 Results

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magna aliqua. Tincidunt arcu non sodales neque sodales ut etiam sit amet. Augue lacus viverra vitae congue eu consequat ac felis donec. Risus viverra adipiscing at in tellus integer feugiat. Ultrices tincidunt arcu non sodales neque sodales. Mauris commodo quis imperdiet massa tincidunt nunc pulvinar sapien et. Ullamcorper a lacus vestibulum sed arcu non odio euismod. Vel fringilla est ullamcorper eget. Et malesuada

66 famas ac turpis egestas maecenas pharetra convallis posuere. Cursus vitae congrue mauris rhoncus aenean
 67 vel elit scelerisque. Scelerisque purus semper eget duis at tellus at urna. Non arcu risus quis varius. Ultrices
 68 grvida dictum fusce ut placerat orci nulla pellentesque dignissim. Nunc vel risus commodo viverra. Ut
 69 morbi tincidunt augue interdum velit euismod in.

70 Sem integer vitae justo eget magna fermentum iaculis eu. Sagittis eu volutpat odio facilisis mauris sit amet
 71 massa vitae. Eu nisl nunc mi ipsum faucibus vitae aliquet nec ullamcorper. Lectus nulla at volutpat diam
 72 ut venenatis tellus. Molestie a iaculis at erat. Egestas maecenas pharetra convallis posuere morbi leo urna.
 73 Ipsum dolor sit amet consectetur adipiscing elit pellentesque habitant. Elit eget grvida cum sociis natoque
 74 penatibus et. Consequat interdum varius sit amet. Luctus accumsan tortor posuere ac ut. Viverra vitae
 75 congrue eu consequat ac felis donec et odio. Condimentum vitae sapien pellentesque habitant morbi tristique.
 76 Nibh sit amet commodo nulla. At tempor commodo ullamcorper a. Quam nulla porttitor massa id. Mauris
 77 augue neque grvida in fermentum. Pharetra pharetra massa massa ultricies mi quis hendrerit. Turpis
 78 cursus in hac habitasse platea. Tempus egestas sed sed risus.

79 Ut faucibus pulvinar elementum integer enim neque volutpat ac. Pulvinar elementum integer enim neque
 80 volutpat ac tincidunt. Massa enim nec dui nunc. Volutpat lacus laoreet non curabitur grvida arcu ac.
 81 Ut etiam sit amet nisl. Mollis nunc sed id semper risus in hendrerit. Rhoncus mattis rhoncus urna neque
 82 viverra justo. Tincidunt tortor aliquam nulla facilisi cras fermentum odio. Diam sit amet nisl suscipit. Nisl
 83 suscipit adipiscing bibendum est ultricies integer quis auctor. Amet commodo nulla facilisi nullam vehicula.
 84 Amet tellus cras adipiscing enim eu turpis egestas pretium. Mauris augue neque grvida in fermentum et
 85 sollicitudin ac orci. Velit egestas dui id ornare arcu odio ut sem nulla.

86 Amet tellus cras adipiscing enim eu turpis egestas pretium aenean. Vitae congrue eu consequat ac felis donec
 87 et odio. Dapibus ultrices in iaculis nunc sed augue lacus viverra. Sagittis nisl rhoncus mattis rhoncus urna
 88 neque viverra justo. Sed vulputate mi sit amet mauris commodo quis. Luctus accumsan tortor posuere ac ut
 89 consequat semper viverra. Grvida rutrum quisque non tellus. Neque egestas congrue quisque egestas diam
 90 in arcu cursus euismod. Dictum varius duis at consectetur. Vestibulum sed arcu non odio euismod lacinia
 91 at quis risus. Vivamus at augue eget arcu dictum varius duis at consectetur. Aliquet sagittis id consectetur
 92 purus ut. Proin nibh nisl condimentum id venenatis. Id nibh tortor id aliquet lectus proin nibh nisl. Nunc mi
 93 ipsum faucibus vitae aliquet nec ullamcorper. Massa sed elementum tempus egestas sed sed risus pretium.
 94 Eu turpis egestas pretium aenean pharetra. Tristique senectus et netus et malesuada famas ac. Viverra orci
 95 sagittis eu volutpat odio. Consequat semper viverra nam libero justo.

96 Morbi tempus iaculis urna id volutpat lacus laoreet non curabitur. Id aliquet lectus proin nibh nisl condi-
 97 mentum. Sed turpis tincidunt id aliquet risus feugiat. Platea dictumst vestibulum rhoncus est pellentesque

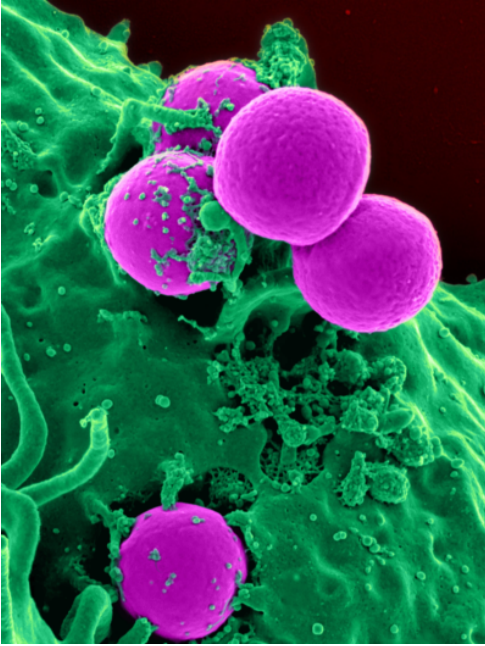
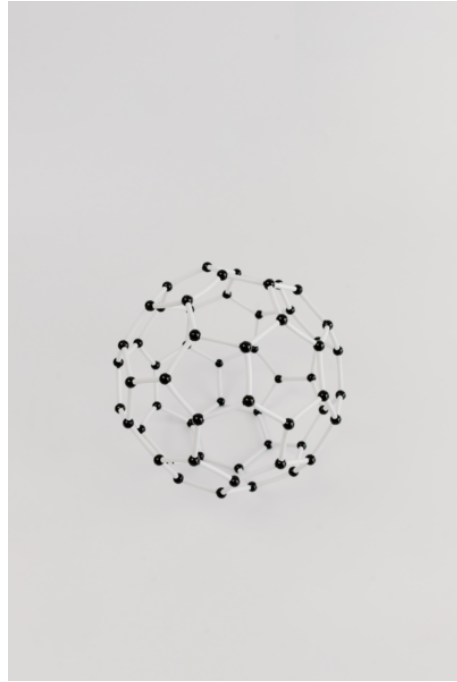
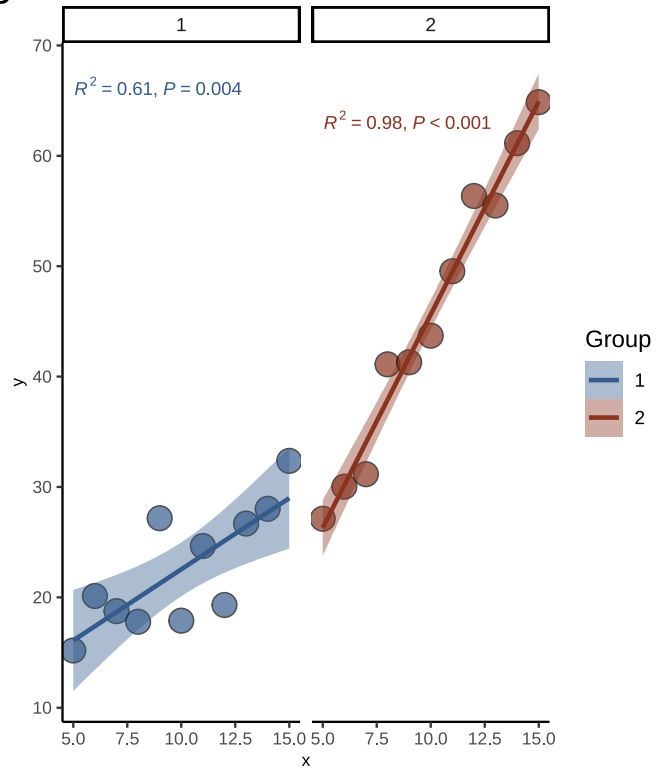
A**B****C****D**

Figure 2: Ut faucibus pulvinar elementum integer enim neque volutpat ac. Pulvinar elementum integer enim neque volutpat ac tincidunt. Massa enim nec dui nunc. **A:** Volutpat lacus laoreet non curabitur gravida arcu ac. **B:** Ut etiam sit amet nisl. **C:** Mollis nunc sed id semper risus in hendrerit. Rhoncus mattis rhoncus urna neque viverra justo. Tincidunt tortor aliquam nulla facilisi cras fermentum odio. Diam sit amet nisl suscipit.

elit ullamcorper dignissim cras. Morbi non arcu risus quis varius. Diam in arcu cursus euismod quis viverra. Nulla malesuada pellentesque elit eget gravida cum. Gravida in fermentum et sollicitudin ac orci. Amet mauris commodo quis imperdiet massa tincidunt. In hac habitasse platea dictumst quisque sagittis. Rutrum quisque non tellus orci ac. Habitant morbi tristique senectus et netus et. Quis lectus nulla at volutpat diam. Blandit cursus risus at ultrices mi tempus imperdiet nulla malesuada. Sapien pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada. Pharetra sit amet aliquam id diam maecenas.

Aenean euismod elementum nisi quis eleifend quam adipiscing vitae proin. A erat nam at lectus. Id diam vel quam elementum pulvinar etiam non quam. Felis bibendum ut tristique et egestas quis ipsum suspendisse ultrices. Dolor purus non enim praesent elementum facilisis. Massa sapien faucibus et molestie. Blandit turpis cursus in hac habitasse platea. Cursus euismod quis viverra nibh cras pulvinar. Urna condimentum mattis pellentesque id nibh tortor id aliquet. Augue lacus viverra vitae congue eu consequat.

6 Discussion

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magna aliqua. Tincidunt arcu non sodales neque sodales ut etiam sit amet. Augue lacus viverra vitae congue eu consequat ac felis donec. Risus viverra adipiscing at in tellus integer feugiat. Ultrices tincidunt arcu non sodales neque sodales. Mauris commodo quis imperdiet massa tincidunt nunc pulvinar sapien et. Ullamcorper a lacus vestibulum sed arcu non odio euismod. Vel fringilla est ullamcorper eget. Et malesuada fames ac turpis egestas maecenas pharetra convallis posuere. Cursus vitae congue mauris rhoncus aenean vel elit scelerisque. Scelerisque purus semper eget duis at tellus at urna. Non arcu risus quis varius. Ultrices gravida dictum fusce ut placerat orci nulla pellentesque dignissim. Nunc vel risus commodo viverra. Ut morbi tincidunt augue interdum velit euismod in.

Sem integer vitae justo eget magna fermentum iaculis eu. Sagittis eu volutpat odio facilisis mauris sit amet massa vitae. Eu nisl nunc mi ipsum faucibus vitae aliquet nec ullamcorper. Lectus nulla at volutpat diam ut venenatis tellus. Molestie a iaculis at erat. Egestas maecenas pharetra convallis posuere morbi leo urna. Ipsum dolor sit amet consectetur adipiscing elit pellentesque habitant. Elit eget gravida cum sociis natoque penatibus et. Consequat interdum varius sit amet. Luctus accumsan tortor posuere ac ut. Viverra vitae congue eu consequat ac felis donec et odio. Condimentum vitae sapien pellentesque habitant morbi tristique. Nibh sit amet commodo nulla. At tempor commodo ullamcorper a. Quam nulla porttitor massa id. Mauris augue neque gravida in fermentum. Pharetra pharetra massa massa ultricies mi quis hendrerit. Turpis cursus in hac habitasse platea. Tempus egestas sed sed risus.

128 Ut faucibus pulvinar elementum integer enim neque volutpat ac. Pulvinar elementum integer enim neque
 129 volutpat ac tincidunt. Massa enim nec dui nunc. Volutpat lacus laoreet non curabitur gravida arcu ac.
 130 Ut etiam sit amet nisl. Mollis nunc sed id semper risus in hendrerit. Rhoncus mattis rhoncus urna neque
 131 viverra justo. Tincidunt tortor aliquam nulla facilisi cras fermentum odio. Diam sit amet nisl suscipit. Nisl
 132 suscipit adipiscing bibendum est ultricies integer quis auctor. Amet commodo nulla facilisi nullam vehicula.
 133 Amet tellus cras adipiscing enim eu turpis egestas pretium. Mauris augue neque gravida in fermentum et
 134 sollicitudin ac orci. Velit egestas dui id ornare arcu odio ut sem nulla.

135 Amet tellus cras adipiscing enim eu turpis egestas pretium aenean. Vitae congue eu consequat ac felis donec
 136 et odio. Dapibus ultrices in iaculis nunc sed augue lacus viverra. Sagittis nisl rhoncus mattis rhoncus urna
 137 neque viverra justo. Sed vulputate mi sit amet mauris commodo quis. Luctus accumsan tortor posuere ac ut
 138 consequat semper viverra. Gravida rutrum quisque non tellus. Neque egestas congue quisque egestas diam
 139 in arcu cursus euismod. Dictum varius duis at consectetur. Vestibulum sed arcu non odio euismod lacinia
 140 at quis risus. Vivamus at augue eget arcu dictum varius duis at consectetur. Aliquet sagittis id consectetur
 141 purus ut. Proin nibh nisl condimentum id venenatis. Id nibh tortor id aliquet lectus proin nibh nisl. Nunc mi
 142 ipsum faucibus vitae aliquet nec ullamcorper. Massa sed elementum tempus egestas sed sed risus pretium.
 143 Eu turpis egestas pretium aenean pharetra. Tristique senectus et netus et malesuada fames ac. Viverra orci
 144 sagittis eu volutpat odio. Consequat semper viverra nam libero justo.

145 Morbi tempus iaculis urna id volutpat lacus laoreet non curabitur. Id aliquet lectus proin nibh nisl condi-
 146 mentum. Sed turpis tincidunt id aliquet risus feugiat. Platea dictumst vestibulum rhoncus est pellentesque
 147 elit ullamcorper dignissim cras. Morbi non arcu risus quis varius. Diam in arcu cursus euismod quis viverra.
 148 Nulla malesuada pellentesque elit eget gravida cum. Gravida in fermentum et sollicitudin ac orci. Amet
 149 mauris commodo quis imperdiet massa tincidunt. In hac habitasse platea dictumst quisque sagittis. Rutrum
 150 quisque non tellus orci ac. Habitant morbi tristique senectus et netus et. Quis lectus nulla at volutpat diam.
 151 Blandit cursus risus at ultrices mi tempus imperdiet nulla malesuada. Sapien pellentesque habitant morbi
 152 tristique senectus et netus et malesuada. Pharetra sit amet aliquam id diam maecenas.

153 Aenean euismod elementum nisi quis eleifend quam adipiscing vitae proin. A erat nam at lectus. Id diam vel
 154 quam elementum pulvinar etiam non quam. Felis bibendum ut tristique et egestas quis ipsum suspendisse
 155 ultrices. Dolor purus non enim praesent elementum facilisis. Massa sapien faucibus et molestie. Blandit
 156 turpis cursus in hac habitasse platea. Cursus euismod quis viverra nibh cras pulvinar. Urna condimentum
 157 mattis pellentesque id nibh tortor id aliquet. Augue lacus viverra vitae congue eu consequat.

7 Conclusion

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magna aliqua. Tincidunt arcu non sodales neque sodales ut etiam sit amet. Augue lacus viverra vitae congue eu consequat ac felis donec. Risus viverra adipiscing at in tellus integer feugiat. Ultrices tincidunt arcu non sodales neque sodales. Mauris commodo quis imperdiet massa tincidunt nunc pulvinar sapien et. Ullamcorper a lacus vestibulum sed arcu non odio euismod. Vel fringilla est ullamcorper eget. Et malesuada fames ac turpis egestas maecenas pharetra convallis posuere. Cursor vitae congue mauris rhoncus aenean vel elit scelerisque. Scelerisque purus semper eget dui at tellus at urna. Non arcu risus quis varius. Ultrices gravida dictum fusce ut placerat orci nulla pellentesque dignissim. Nunc vel risus commodo viverra. Ut morbi tincidunt augue interdum velit euismod in.

8 References