

ORGANOIDI GLIOBLASTOMA RAZKRIVAJO ODPORNOST NA STANDARDNO TERAPIJO

Bernarda Majc¹, Anamarija Habič^{1,2}, Marta Malavolta³, Aleksander Sadikov³, Andrej Porčnik⁴, Jernej Mlakar⁵, Tamara Lah Turnšek¹, Barbara Breznik¹, Metka Novak¹

¹ Oddelek za genetsko toksikologijo in biologijo raka, Nacionalni inštitut za biologijo, Večna pot 111, 1000 Ljubljana, Slovenija

² Mednarodna podiplomska šola Jožefa Stefana, Jamova cesta 39, 1000 Ljubljana, Slovenija

³ Fakulteta za računalništvo in informatiko, Večna pot 113, 1000 Ljubljana, Slovenija

⁴ Klinični oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

⁵ Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: bernarda.majc@nib.si

Glioblastom (GB) ostaja zelo agresivna in najsmrtonosnejša oblika možganskega tumorja s slabo prognozo. Standardno zdravljenje vključuje kirurgijo, ki ji sledita, radioterapija in kemoterapija s temozolomidom, vendar se tumor zaradi prisotnosti na terapijo odpornih rakavih celic in podpore tumorskega mikrookolja ponovi. Ovira za razvoj zdravil in preučevanje terapevtskega odziva GB, je pomanjkanje ustreznega predkliničnega modela, ki bi predstavljal kompleksnost tumorja. Vzpostavili smo *ex vivo* model glioblastoma – glioblastomske organoide, pridobljene iz tumorjev bolnikov. Organoide in pripadajoča izvorna tumorska tkiva smo primerjali z imunofluorescenčnim barvanjem označevalcev izbranih celičnih tipov in qPCR analizo izražanja izbranih tarčnih genov. Na ravni izražanja genov smo identificirali štiri različne skupine genov, ki so bile podobne v obeh vzorčnih skupinah, tj. organoidih in izvornih tumorskih tkivih. Skupino 1 sestavljajo geni, povezani z glioblastomskimi matičnimi celicami (GSC), celičnim ciklom in odzivom na poškodbe DNA. Skupino 2 sestavljajo geni, ki določajo pronevralni podtip GB po klasifikaciji programa TCGA (The Cancer Genome Atlas). Skupina 3 vsebuje gene za mezenhimski podtip GB, gene, vključene v signalizacijo citokinov in gene, ki se izražajo v celicah GSC. Skupina 4 vsebuje gene, ki sodelujejo pri signalizaciji citokinov in gene, ki določajo imunske celice tumorskega mikrookolja. Podobni vzorci in korelacije med geni v obeh skupinah (organoidih in izvornih tumorskih tkivih) kažejo, da organoidi ohranjajo enak transkriptomski profil kot tkiva GB. Organoide smo izpostavili enkratnemu obsevanju z dozo 10 Gy, tedensko temozolomidu ali njuni kombinaciji. Obsevanje v kombinaciji s kemoterapijo ni povzročilo sprememb v viabilnosti ter invaziji organoidov, analize qPCR pa so pokazale spremembe v izražanju genov E3 ubikvitin-proteinske ligaze (MDM2), ciklin-odvisne inhibitor kinaze 1A (CDKN1A) in serin/treonin kinaz ATM in ATR.

Organoidi GB, pridobljeni iz tumorjev bolnikov, povzemajo ključne lastnosti in kompleksno sestavo bolnikovih tumorskih tkiv in zagotavljajo klinično pomemben celični model *in vitro* za ocenjevanje specifičnih odzivov bolnikov z GB na terapijo.