

ORGANOIDI GLIOBLASTOMA KOT MODEL ZA PREUČEVANJE ODPORNOSTI NA TERAPIJO

Anamarija Habič^{1,2}, Bernarda Majc^{1,2}, Andrej Porčnik³, Roman Bošnjak³, Boštjan Markelc⁴, Maja Čemažar⁴, 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 Klinični oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

⁴ Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: anamarija.habic@nib.si

Glioblastom ostaja zelo agresivna in najsmrtonosnejša oblika možganskega tumorja s slabo prognozo. Standardno zdravljenje vključuje kirurško resekcijo, ki ji sledita radioterapija in kemoterapija s temozolomidom, vendar se tumor zaradi prisotnosti na terapijo odpornih rakavih celic in podpore tumorskega mikrookolja ponovi. Namen raziskave je bila analiza mehanizmov odpornosti glioblastoma na obsevanje in kemoterapijo. Raziskava je bila izvedena z uporabo *ex vivo* modela organoidov glioblastoma, pridobljenih iz tumorjev bolnikov (1). Organoidi glioblastoma posnemajo heterogenost tumorjev med posameznimi bolniki ter heterogenost tumorskega mikrookolja znotraj tumorja posameznega bolnika. Med organoidi glioblastoma in njihovimi primarnimi tumorji smo primerjali podtipe glioblastoma in izražanje tarčnih genov, ki so ključni pri epitelijsko-mezenhimskem prehodu, mehanizmih popravljanja poškodb DNA, ohranjanju matičnosti celic ter celičnem ciklu. Z metodo imunofluorescence smo potrdili, da organoidi glioblastoma vsebujejo tumorsko mikrookolje s pripadajočimi rakavimi celicami, rakavimi matičnimi celicami ter stromalnimi in imunskimi celicami kot so makrofagi, mikroglia, celice T, celice NK in endotelijske celice. Organoide glioblastoma 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 MDM2 in CDKN1A. Organoidi glioblastoma posnemajo ključne značilnosti ter dinamično sestavo tumorskega mikrookolja, kar omogoča raziskave odzivnosti in odpornosti glioblastoma na terapijo.

