

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

*anamarija.habic@nib.si

OZADJE

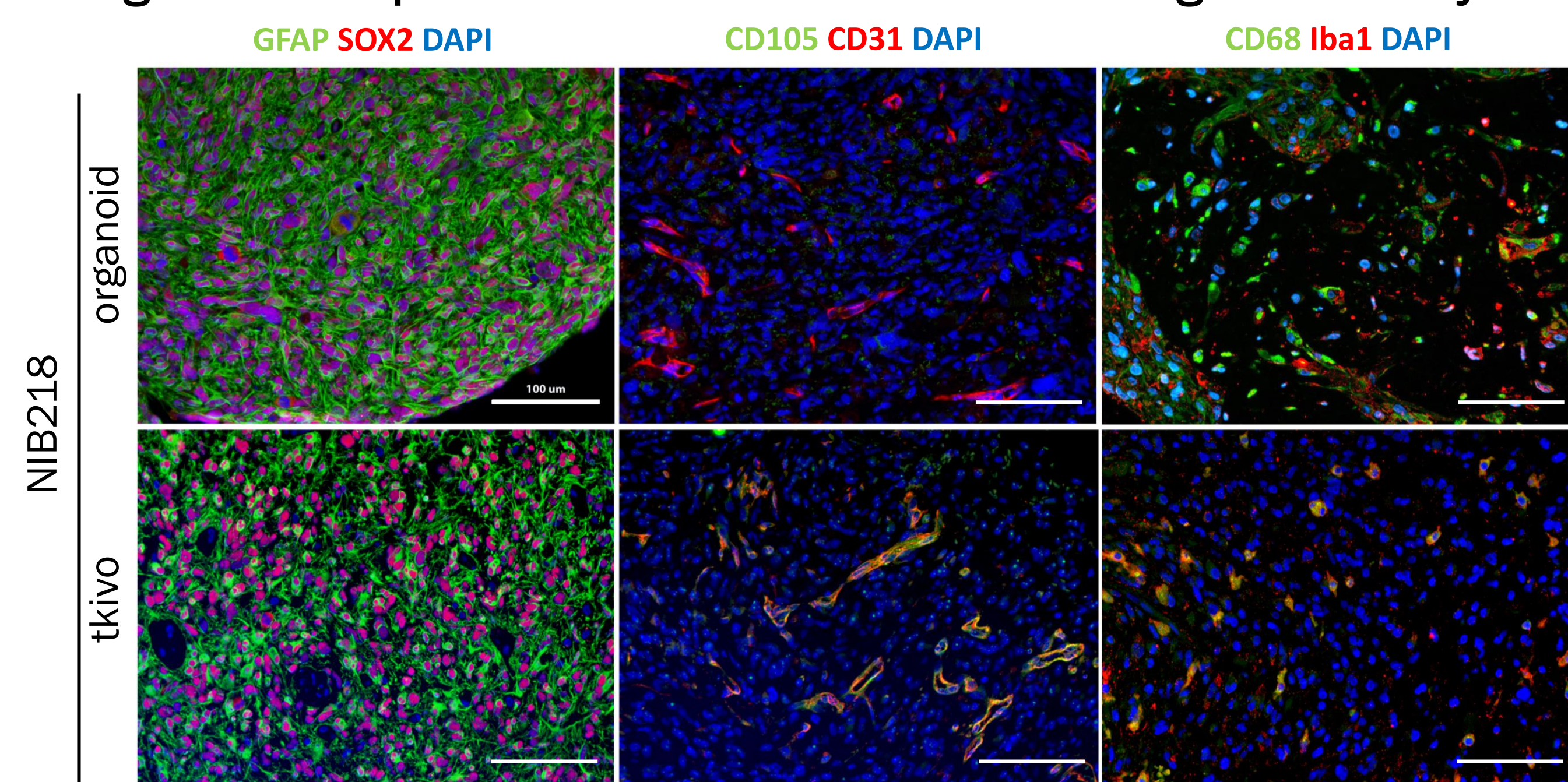
- glioblastom (GBM) je agresiven možganski rak s slabo prognozo
- standardno zdravljenje vključuje kirurško resekcijo, radioterapijo (IR) in kemoterapijo s temozolomidom (TMZ), vendar se tekom zdravljenja razvije odpornost na terapijo
- heterogenost GBM in tumorsko mikrookolje sta pomembna faktorja pri odpornosti GBM na standardno zdravljenje

NAMEN

- raziskati mehanizme odpornosti GBM na IR in TMZ v *ex vivo* organoidnem modelu glioblastoma s poudarkom na preučevanju vloge tumorskega mikrookolja

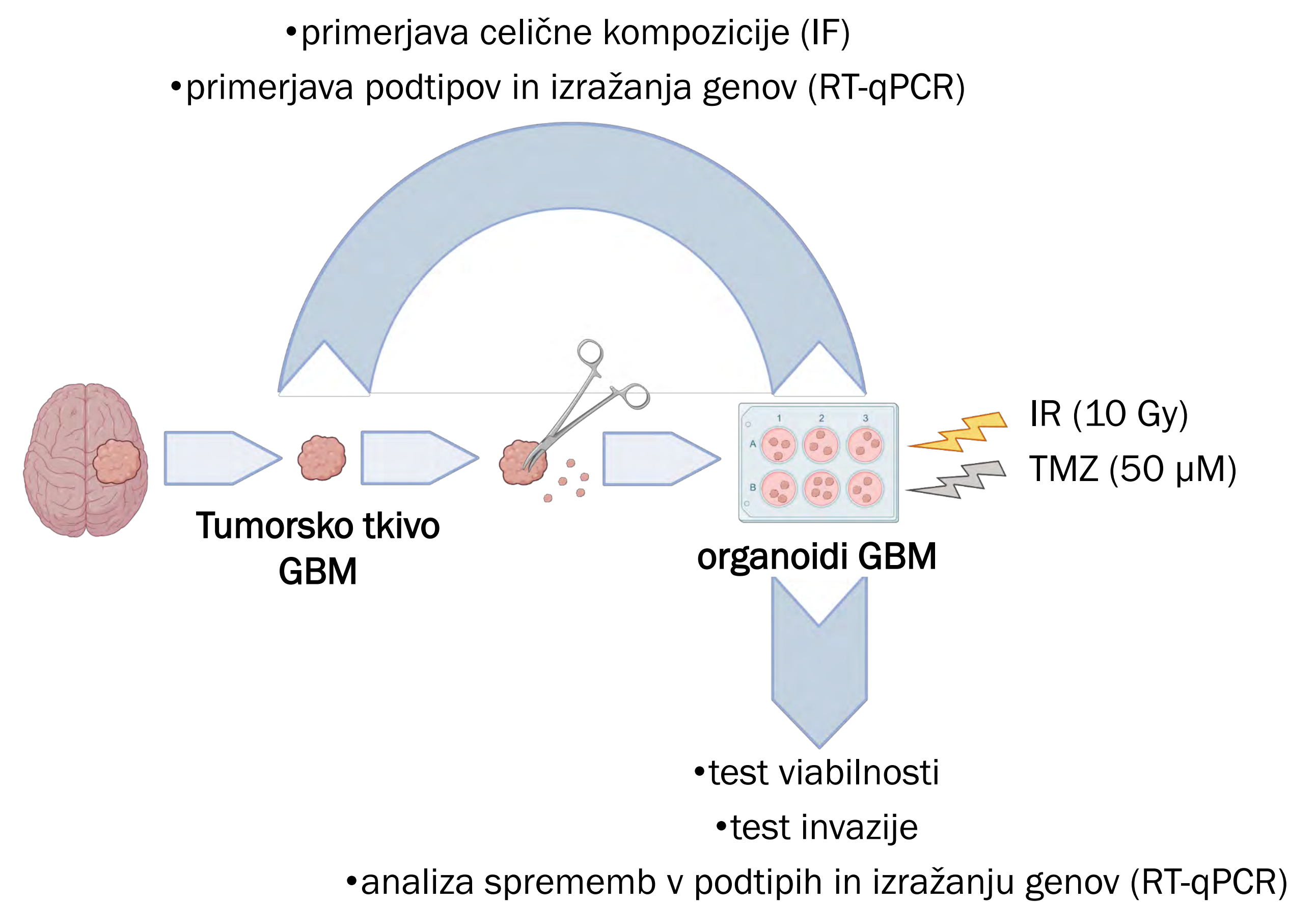
REZULTATI

- V organoidih so prisotne stromalne celice tumorskega mikrookolja



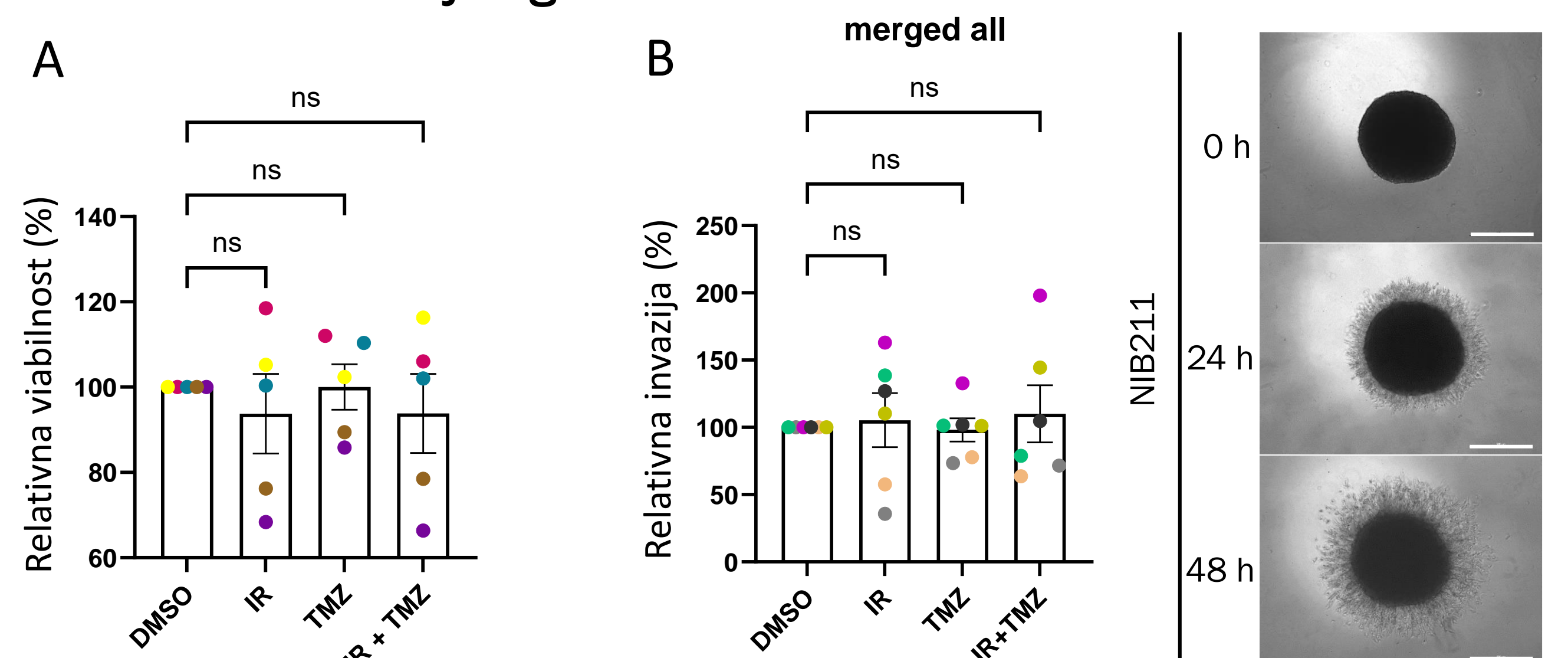
Slika 1: Imunofluorescenčno barvanje proteinskih biomarkerjev izbranih celičnih tipov v tumorskem tkivu in organoidih, pripravljenih iz tega tkiva. Merilo: 100 μm.

POTEK RAZISKAVE



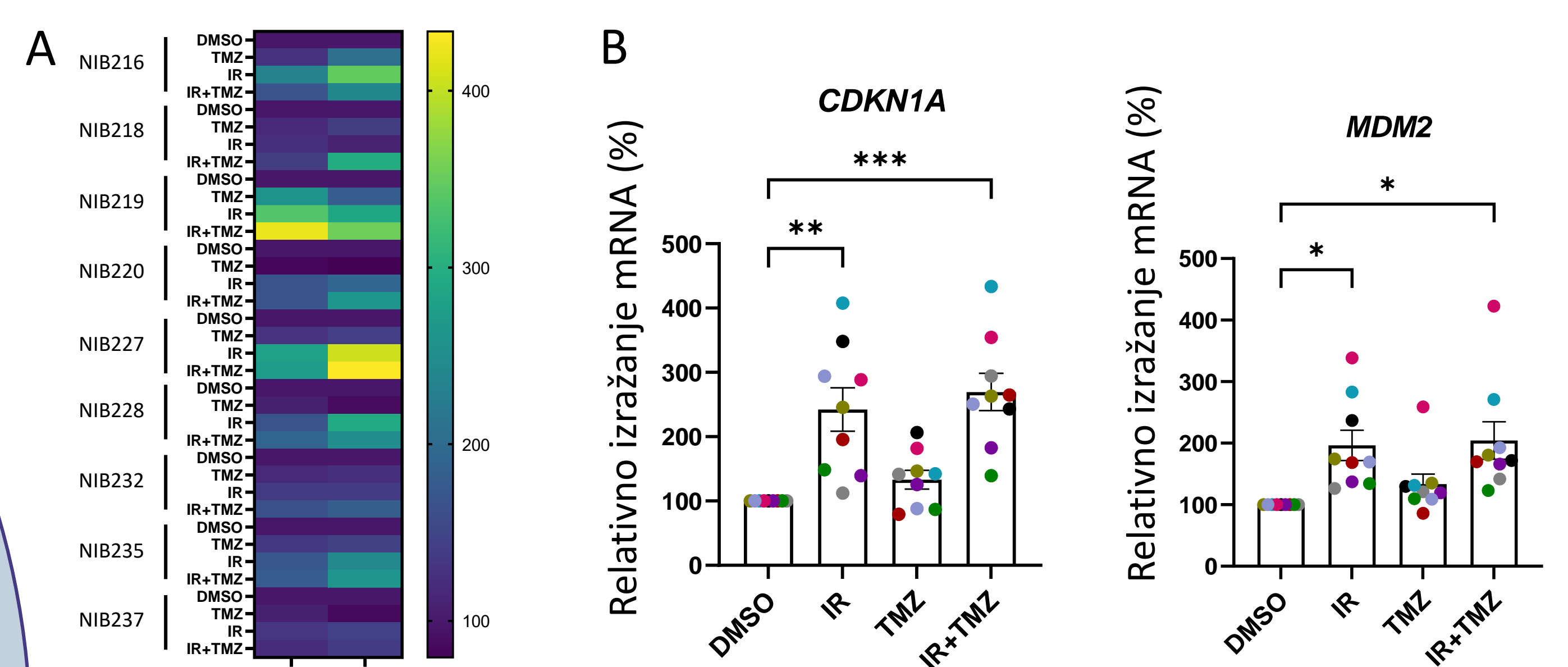
Created with BioRender.com

- Tretma z IR in TMZ ne povzroči signifikantnih sprememb v viabilnosti in invaziji organoidov



Slika 2: Učinek IR (10 Gy), TMZ (50 μM) in njune kombinacije na A) viabilnost and B) invazijo organoidov GBM. Vsaka barva predstavlja organoide enega bolnika. Vrednosti so normalizirane na kontrolo (DMSO). Podatki so prikazani kot povprečje ± SEM. Viabilnost organoidov smo merili s testom Cell-Titer Glo 3D. Za test invazije smo tretirane organoide vključili v Matrigel.

- V organoidih tretiranih z IR in TMZ je povečano izražanje genov *CDKN1A* and *MDM2*



Slika 3: A) Toplotni prikaz in B) stolpčni diagram izražanja *CDKN1A* in *MDM2* v organoidih izpostavljenih IR (10 Gy), TMZ (50 μM) ali njuni kombinaciji. Vsaka barva v stolpčnem diagram predstavlja organoide enega bolnika. Izražanje je normalizirano na kontrolo (DMSO). Podatki so prikazani kot povprečje ± SEM.

ZAKLJUČKI

- celična kompozicija in izražanje genov v organoidih GBM odražata lastnosti izvornega tumorskega tkiva bolnika
- organoidi GBM so odporni na standardno zdravljenje (obsevanje in kemoterapijo s TMZ)
- MDM2* and *CDKN1A* se povišano izražata v organoidih tretiranih z IR in TMZ
- organoidi GBM predstavljajo dober model za raziskave terapevtske odpornosti GBM