

METABOLIZMUS NÁDOROVÝCH BUNIEK NTERA-2 MÔŽE SÚVISIEŤ S ICH REZISTENCIOU NA CISPLATINU

Eva Kocianová¹, Radivojka Bánová², Silvia Radenkovic³, Katarína Grossmannová¹, Ingeborg Režuchová¹, Katarína Kaľavská⁴, Tereza Goliaš¹

¹Slovenská akadémia vied, Biomedicínske centrum, Virologický ústav, Oddelenie nádorovej biológie, Dúbravská cesta 9, 84505 Bratislava, Slovenská republika; eva.kocianova@savba.sk

²Slovenská akadémia vied, Biomedicínske centrum, Virologický ústav, Oddelenie rickettsiologie, Dúbravská cesta 9, 84505 Bratislava, Slovenská republika

³Metabolomics Expertise Center, VIB-KU Leuven, 3000 Leuven, Belgicko

⁴Slovenská akadémia vied, Biomedicínske centrum, Ústav experimentálnej onkológie a Jednotka translačného výskumu, LFUK, NOÚ, Klenová 1, 83310 Bratislava, Slovenská republika, eva.kocianova@savba.sk

Hoci väčšina zdravého tkaniva preferuje oxidatívny metabolizmus, zdravé tkanivo semenníkov je závislé na produkcii ATP v glykolytickom metabolizme, čím je zabezpečená pohyblivosť, hyperaktivácia a kapacitácia spermií [1]. Takýto metabolizmus je typický skôr pre nádorové tkanivo. Už v 20. rokoch minulého storočia Warburg zistil, že nádorové bunky prijímali vo zvýšenej miere glukózu v porovnaní so zdravými bunkami a bez ohľadu na prítomnosť kyslíka ju preferenčne konvertovali na laktát [2]. Táto adaptácia nádorovým bunkám šetrí kyslík a poskytuje metabolické substráty potrebné pre proliferáciu buniek [3]. Zaujímavé je, že metabolické stratégie nádorových buniek semenníkov neboli dosiaľ popísané. V súčasnosti sa vďaka cisplatine podarí vyliečiť až 90% pacientov s nádorovým ochorením semenníkov. Bohužiaľ, pacienti rezistentní na cisplatinu majú spravidla zlú prognózu [4]. V našej práci sa snažíme objasniť potenciálnu súvislosť medzi metabolizmom testikulárnych buniek a ich rezistenciou na cisplatinu. Zistili sme, že senzitivne a rezistentné bunky NTERA-2 [5] majú rozdielne metabolické stratégie – senzitivne bunky sa javia glykolytickejšie (podobne ako zdravé tkanivo semenníkov) a rezistentné zas oxidatívnejšie. Senzitivne bunky mali v porovnaní s rezistentnými zvýšený príjem glukózy, pričom rezistentné NTERA-2 prijímali vo zvýšenej miere naopak glutamín. Zároveň sme zistili, že bunky rezistentné na cisplatinu mali vyššie hladiny komplexov dýchacieho reťazca a aj hladiny metabolitov Krebsovho cyklu. Pomocou Western blotu sme najväčšie rozdiely detegovali v expresii izoformiem laktát dehydrogenázy (LDH). Senzitivne bunky exprimovali všetky tri izoformy (LDHA, LDHB, LDHC), kdežto u rezistentných absentovala expresia LDHA. Zaujímavé je, že rozdiely v expresii sa neprejavili na produkcii laktátu, preto predpokladáme, že u rezistentných buniek sa na produkcii laktátu podieľajú ostatné izoformy LDH. Význam absencie LDHA pre rezistenciu buniek sme overili vyradením génu pre LDHA v senzitivných bunkách pomocou metódy CRISPR a následným sledovaním ich viability po opracovaní cisplatinou. Na základe všetkých zistených metabolických odlišností sme cieľným ovplyvňovaním metabolizmu zvýšili citlivosť rezistentných buniek na cisplatinu použitím vhodných metabolických inhibítorov ako oxamát (inhibítor LDH), diazoxid (inhibítor komplexu II dýchacieho cyklu), fenformín (inhibítor dýchacieho komplexu I), DON (inhibítor glutaminázy). Naše výsledky zároveň poukázali na odlišnú metabolickú adaptáciu nádorových buniek semenníkov oproti nádorom z iných tkanív.

[1] ALVES, M. G., MARTINS, A. D., RATO, L., MOREIRA, P. I., SOCORRO, S., OLIVEIRA, P. F. Molecular mechanisms beyond glucose transport in diabetes-related male infertility. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2013, 1832(5), 626-635.

[2] WARBURG, O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956, 123(3191), 309-314.

[3] DENKO, N. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour. *Nature Reviews Cancer*. 2008, 8, 705-713.

[4] CHENG, L., ALBERS, P., BERNEY, D.M., et al. Testicular Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018, 4(29) 1-24.

[5] SCHMIDTOVA, S., KALAVSKA, K., GERCAKOVA, K., et al. Disulfiram overcomes cisplatin resistance in human embryonal carcinoma cells. *Cancers*. 2019, 11, 1224-1246.

Podakovanie

Tento príspevok vznikol za podpory grantov: VEGA 2/0078/19, VEGA 2/0061/21, VEGA 1/0349/21