

IDENTIFIKÁCIA POTENCIÁLNYCH PROGNOTICKÝCH A TERAPEUTICKÝCH CIEĽOV U REFRAKTÉRNYCH TESTIKULÁRNYCH NÁDOROV Z GERMINATÍVNYCH BUNIEK

Silvia Schmidtová^{1,2}, Katarína Kaľavská^{1,2,3}, Natália Udvardová^{1,4}, Zuzana Čierna^{5,6},
Michal Chovanec^{2,3}, Lucia Kučerová^{1,2}, Michal Mego^{1,2,3}

¹Ústav experimentálnej onkológie BMC SAV, v.v.i., Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava

²Jednotka translačného výskumu LFUK a NOÚ, Klenová 1, 833 10 Bratislava

³II. onkologická klinika LFUK a NOÚ, Klenová 1, 833 10 Bratislava

⁴Lekárska fakulta Univerzity Komenského Špitálska 24, 813 72 Bratislava

⁵Ústav patologickej anatómie LFUK a UN Bratislava, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava

⁶Ústav patológie, FZaSP TU a FN Trnava, A. Zarnova 11, 917 75 Trnava

Testikulárne nádory z germinatívnych buniek (TGCTs, z angl. *testicular germ cell tumors*) predstavujú približne 1% všetkých mužských malignít, napriek tomu sa jedná o najčastejšie solídne nádorové ochorenie u mužov do 34 rokov [1]. Signifikantné zníženie mortality a zlepšenie celkového 5-ročného prežívania na viac ako 95% prinieslo v liečbe TGCTs až zavedenie cisplatiny [2]. Napriek tomu však približne 10-15% pacientov vykazuje rezistenciu voči cisplatine, ktorá predstavuje výrazný klinický problém. Rozvoj chemorezistencie je hlavnou príčinou morbiditu a mortality TGCTs pacientov a pre týchto pacientov zatiaľ neexistujú vhodné liečebné alternatívy [3].

V tejto práci sme sa zamerali na identifikáciu možných prognostických a terapeutických markerov v TGCTs rezistentných voči cisplatine. Ako modelové systémy sme použili viaceré bunkové línie a ich rezistentné varianty, ako aj *in vivo* modely a patientske tkanivá. Z metodických prístupov využívame metódy molekulárnej biológie, imunohistochemické farbenia a rôzne funkčné testy. Analýza expresie AIF (apoptózu indukujúci faktor) v TGCTs ukázala, že pacienti s metastatickými TGCTs s vysokou expresiou AIF mali lepšie celkové prežitie v porovnaní s pacientmi s nízkou AIF expresiou ($p=0,048$) [4]. V bunkovej línii NOY-1 CisR (chemorezistentná línia odvodená z nádoru zo žltkového vaku) sme detegovali zvýšenú expresiu viacerých markerov nádorových kmeňových buniek, pričom pri ALDH3A1 géne táto nadexpresia korelovala so zníženou metyláciou. Predovplyvnenie NOY-1 CisR buniek napabucasinom, inhibítorom markerov nádorových kmeňových buniek, zvýšilo citlivosť týchto buniek na cisplatínu v *in vitro* aj *in vivo* podmienkach [5]. Molekulárna analýza TGCTs bunkových línií ukázala dereguláciu Wnt/ β -katenin signálnej dráhy a potenciál inhibície tejto signálnej dráhy v prekonaní chemorezistencie TGCTs sme dokázali aj v *in vivo* podmienkach [6]. Ďalší možný terapeutický cieľ by mohol predstavovať PARP, avšak kombinácia PARP inhibítora (veliparib) a cisplatiny *in vivo* nepotvrdila synergický účinok pozorovaný v *in vitro* experimentoch. Zlepšenie terapeutického efektu by mohli priniesť iné PARP inhibítory, príp. ich kombinácia s inými liečivami.

V našej práci sme ukázali viacero biomarkerov, ktoré by mohli slúžiť ako nové terapeutické, ale aj prognostické ciele. Na základe našich výsledkov by v budúcnosti bolo možné v klinickej praxi lepšie nastaviť liečbu u refraktérnych TGCTs pacientov, vyhnúť sa tak nežiaducim účinkom chemoterapie a tým zvýšiť aj kvalitu ich života.

Túto prácu finančne podporila Agentúra na podporu výskumu a vývoja – grant APVV-20-0158 a Vedecká grantová agentúra MŠVVaŠ SR a SAV – grant VEGA 2/0124/21. Táto práca vznikla s podporou Nadácie Výskum rakoviny a organizácie Liga proti rakovine.

[1] Bray F. et al., *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.

[2] Siegel R.L. et al., *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.

[3] Jacobsen C. et al., *Andrology*, 2015, 3(1): 111-21.

[4] Letkovska K. et al., *Cancers*, 2021, 13(4): 776.

[5] Schmidtova S. et al., *Cancer Cell Int*, 2020, 20(1): 1-16.

[6] Schmidtova S. et al., *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4263.