

# ANALÝZA EXPRESIE CAIX V BUNKOVÝCH MODELOCH EMBRYONÁLNEHO KARCINÓMU

Natália Udvardová<sup>1,2</sup>, Silvia Schmidtová<sup>1,3</sup>, Michal Chovanec<sup>4</sup> Michal Mego<sup>1,3,4</sup>,  
Katarína Kaľavská<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV, v.v.i., Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava

<sup>2</sup>Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Špitálska 24, 813 72 Bratislava

<sup>3</sup>Jednotka translačného výskumu LFUK a NOÚ, Klenova 1, 833 10 Bratislava

<sup>4</sup>II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Klenova 1, 833 10 Bratislava

Embryonálny karcinóm (EC) je malígný germinatívny nádor tvorený bunkami pripomínajúcimi embryonálne zárodočné bunky [1]. Je jedným z histologických subtypov GCTs (nádory z germinatívnych buniek) a je najčastejšie zastúpený v rámci skupiny zmiešaných ne seminómov (až 77 %) [2]. Počas tumorigenézy dochádza k vzniku tzv. hypoxických miest a v bunke nastáva zmena energetického metabolizmu, čo je spojené s nadexpresiou viacerých proteínov ako aj karbonickej anhydrázy 9 (CA IX) [3,4]. Zvýšené hladiny tohto proteínu boli detegované v primárnom nádorovom tkanive izolovanom od GCTs pacientov. Bol dokázaný signifikantný vzťah medzi hladinou expresie CA IX a zhoršeným prežívaním, bez progresie. Zlá prognóza bola ukázaná najmä u metastatickej podskupiny pacientov trpiacich týmto ochorením [5].

V našej práci sme sa zamerali na analýzu expresie CA IX v troch modelových bunkových líniiach pre EC (NTERA-2, 2102Ep a NCCIT) a z nich odvodených cisplatina (CDDP) rezistentných variantoch. Hladiny CA IX sme detegovali na úrovni géovej expresie pomocou TaqMan primerov a qPCR, ako aj na úrovni proteínov, Western blot analýzou. Uvedené bunkové línie sme kultivovali v normoxickom a hypoxickom prostredí (0,2% a 1%). Súčasne sme testovali aj vplyv času inkubácie v jednotlivých prostrediach (24h a 48h). Modelové línie boli kultivované v normoxickom prostredí v 2D a 3D kultivačných podmienkach (vo forme multicelulárnych sféroidov). V NCCIT a NTERA-2 líniiach (parentálnych aj rezistentných variantoch) sme dokázali, že hypoxia aj čas signifikantne zvyšujú géovú expresiu CA IX, ako aj hladinu proteínu. Zároveň sme detegovali zvýšenú expresiu CA IX v CDDP senzitivnom i rezistentnom variante línie NCCIT kultivovanej v 3D, čo by mohlo byť výsledkom vzniku hypoxických jadier už počas normoxie. Zohľadňujúc dosiaľ získané výsledky sa ďalej zameriame na inhibíciu CA IX pomocou inhibítorov SLC - 0111 a FC531. Rovnako bude testovaná aj kombinácia uvedených inhibítorov s CDDP, pričom bude sledovaný efekt danej intervencie na hladinu chemorezistencie v testovaných líniiach. Efekt bude následne overený v *in vivo* podmienkach.

Dosiaľ získané dáta ukazujú, že CA IX by v budúcnosti mohla predstavovať jeden z terapeutických cieľov pre GCTs pacientov trpiacich CDDP rezistentným ochorením.

Práca bola podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja – grant APVV-20-0158, Vedeckou grantovou agentúrou MŠVVaŠ SR a SAV – grant VEGA 1/0349/21 a s podporou Nadácie Výskum rakoviny a organizácie Liga proti rakovine.

- [1] Ulbright T.M. et al., *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, 2016, 185-258.
- [2] Bahrami, A. et al. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2007, 131(8), 1267-1280.
- [3] Takacova M. a Pastorekova S., *Klinická Onkologia*, 2015; 28(3): 183–190.
- [4] Bnatelli M. et al., *Frontiers in Endocrinology*, 2010, Vol.10, 417.
- [5] Kalavska K. et al., *Oncology Letters*, 2017, 13: 2177-2185.