

Heterogena ultrastruktura mitohondrijev in metabolizem človeških glioblastomskih celic. Razlike med matičnimi in diferenciranimi rakavimi celicami v odzivu na kemoterapijo

Bogataj U, Novak M, Galun SK, Fon Tacer K, Vittori M, Van Noorden CJF, Breznik B

Izhodišča. Glioblastomske matične celice prispevajo k odpornosti glioblastoma na standardno zdravljenje. Odpornost glioblastomskih matičnih celic na kemoterapevtik temozolomid še ni povsem pojasnjena v povezavi celičnega metabolizma in vloge mitohondrijev. Cilj raziskave je bil podrobno opredeliti mitohondrijsko ultrastrukturo glioblastomskih matičnih celic pred in po izpostavitvi temozolomidu ter jo primerjati z diferenciranimi celicami glioblastoma.

Materiali in metode. Uporabili smo celične linije glioblastoma, pridobljene iz biopsij bolnikov, in trajne celične linije. Mitohondrijsko ultrastrukturo celičnih linij smo analizirali s presevno elektronsko mikroskopijo. Mikroskopsko analizo smo dopolnili in primerjali z analizo celičnega metabolizma in pri tem uporabili analizo metabolne aktivnosti živih celic v realnem času *Seahorse*.

Rezultati. Ugotovili smo, da je metabolni vzorec glioblastomskih matičnih celic mirujoč in aeroben. Njihovi podolgovati mitohondriji z visoko organiziranimi kristami kažejo na povečano biogenezo in mitohondrijsko fuzijo ter ustrezajo metabolizmu odvisnemu od oksidativne fosforilacije. Metabolizem glioblastomskih matičnih celic je odvisen od te oksidativne fosforilacije in po zdravljenju s temozolomidom ni sprememb v deležu poškodovanih mitohondrijev teh celic. Nasprotno pa so diferencirane celice glioblastoma z fragmentiranimi mitohondriji, ki imajo manj organiziranih krist, metabolno bolj aktivne in glikolitične. Zdravljenje z temozolomidom je povzročilo ultrastrukturne poškodbe v mitohondrijih v diferenciranih celicah glioblastoma.

Zaključki. Pokazali smo razlike v mitohondrijski ultrastrukturi in celičnem metabolizmu med glioblastomskimi matičnimi celicami in diferenciranimi celicami glioblastoma ob odzivu na temozolomid. To kaže, da mitohondriji igrajo pomembno vlogo pri odpornosti glioblastomskih matičnih celic na temozolomid. Raziskava postavlja temelje za nadaljnje raziskave odpornosti glioblastomskih matičnih celic na kemoterapijo v povezavi z mitohondrijsko strukturo in funkcijo.