

Doc. MUDr. Jiří Vachtenheim, CSc.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty UK Praha a VFN Praha

Název: Signální dráha Hedgehog/GLI a antiapoptotické faktory jako cíle kombinované léčby nádorů.

Signální dráha Hedgehog/GLI hraje důležitou úlohu v onkogenesi při progresi téměř všech typů nádorů. Objevili jsme nový důležitý cílový gen aktivovaný Hedgehog signální dráhou, a to survivin, klíčový antiapoptotický faktor, exprimující se výhradně v proliferujících buňkách. Je zvýšeně exprimován ve všech nádorových buňkách, kde spoluzajišťuje jejich antiapoptotický stav. Transkripční faktory GLI1-3 jsou výkonnými proteiny Hedgehog dráhy a aktivují řadu proonkogenních genů, podílejí se i na udržování subpopulace nádorových kmenových buněk. V práci jsme zjistili 11 vazebných míst pro GLI v survivinovém promoteru. Inhibitor funkce GLI faktorů GANT61 inhiboval aktivitu survivinového promoteru a expresi survivinu a nejvíce aktivoval survivinový promoter GLI2. V normálních fibroblastech neexprimujících survivin ani GLI1,2 bylo dokonce možné navodit jeho endogenní expresi ektopicky vneseným (v expresním plasmidu) GLI1 nebo GLI2 faktorem. Imunohistochemické metody prokázaly přesnou korelaci exprese GLI2 a survivinu v určitých oblastech (subpopulacích) nádoru. Nalezli jsme tedy důležitý transkripční cíl pro Hedgehog dráhu a GLI faktory a ukázali na možnost protinádorové léčby pomocí inhibice faktorů GLI.

Provedli jsme screening komponent Hedgehog signální dráhy v nádorových liniích (různých nádorových typů) pomocí W. blotů a dokumentovali jejich expresi v naprosté většině nádorových buněk. Ukázali jsme též citlivost funkce GLI faktorů k inhibitoru GLI, GANT61. Nalezli jsme i další transkripční cíl GLI faktorů (opět byl neúčinnější GLI2) v melanomových buňkách, a to gen SLUG (SNAIL2), pronádorový gen jehož protein se účastní epiteliálně-mezenchymální tranzice při progresi nádoru. Ukázali jsme současně, že hlavní transkripční faktor melanomu MITF není aktivátorem SLUG (za kterého byl dlouho považován), ale že transkripčním aktivátorem SLUG v melanomových buňkách je GLI2.

Zjistili jsme dosud netestované kombinace cílených léčiv, které vykazovaly velkou účinnost při eradikaci nádorových buněk v buněčných kulturách, a to v 2D i 3D kultuře (sféry). Tyto kombinace byly zacíleny na inhibici exprese/funkce antiapoptotických genů (survivin, Mcl-1, rodina Bcl-2). Při dlouhodobé kultivaci se neobjevily žádné rezistentní klony. Tyto originální nálezy přispívají k důkazům o důležitosti GLI2 faktoru v onkogenezi a tvoří tak slibný cíl dalšího protinádorového výzkumu.

3 vybrané publikace k tématu:

1. Vlčková, K., Ondrušová, L., **Vachtenheim, J.**, Réda, J., Dunder, P., Zadinová, M., Žáková, P., & Poučková, P. (2016). Survivin, a novel target of the Hedgehog/GLI signaling pathway in human tumor cells. *Cell death & disease*, 7(1), e2048. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.389>, IF 5.965, Q1
2. Réda, J., **Vachtenheim, J.**, Vlčková, K., Horák, P., Vachtenheim, J., Jr, & Ondrušová, L. (2018). Widespread Expression of Hedgehog Pathway Components in a Large Panel of Human Tumor Cells and Inhibition of Tumor Growth by GANT61: Implications for Cancer Therapy. *International journal of*

molecular sciences, 19(9), 2682. <https://doi.org/10.3390/ijms19092682>, **IF 4.184, Q2**

3. Horák, P., Kreisingerová, K., Réda, J., Ondrušová, L., Balko, J., Vachtenheim, J., Jr, Žáková, P., & **Vachtenheim, J.** (2023). The Hedgehog/GLI signaling pathway activates transcription of Slug (Snail2) in melanoma cells. *Oncology reports*, 49(4), 75. <https://doi.org/10.3892/or.2023.8512>, **IF 4.146, Q2** – *korespondující autor*