



Српско друштво за имунологију,  
молекулску онкологију и регенеративну медицину  
Академија наука и умјетности Републике Српске  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва  
Медицински факултет у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву  
Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија  
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

**ДРУГИ  
СРПСКИ  
КОНГРЕС  
МОЛЕКУЛСКЕ  
МЕДИЦИНЕ  
THE SECOND  
SERBIAN  
MOLECULAR  
MEDICINE  
CONGRESS  
КЊИГА  
САЖЕТАКА  
ABSTRACT  
BOOK**

Фоча, 2023  
Foca, 2023

Српско друштво за имунологију, молекулску онкологију и регенеративну медицину  
Академија наука и умјетности Републике Српске  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва  
Медицински факултет у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву  
Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија  
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

**ДРУГИ СРПСКИ КОНГРЕС МОЛЕКУЛСКЕ МЕДИЦИНЕ**  
**THE SECOND SERBIAN MOLECULAR MEDICINE CONGRESS**

Фоча, 6-8. октобра 2023. / October, 6-8. 2023. Foca

**ДРУГИ СРПСКИ КОНГРЕС  
МОЛЕКУЛСКЕ МЕДИЦИНЕ**

**THE SECOND SERBIAN MOLECULAR  
MEDICINE CONGRESS**

**Издавач:**

Српско друштво за имунологију, молекулску  
онкологију и регенеративну медицину, Крагујевац

**Publisher:**

Serbian Society for Immunology, Molecular Oncology  
and Regenerative Medicine, Kragujevac

**За издавача:**

Небојша Арсенијевић

**For the publisher:**

Nebojsa Arsenijevic

**Уредник:**

Небојша Арсенијевић

**Editor:**

Nebojsa Arsenijevic

**Штампа:**

Српско друштво за имунологију, молекулску  
онкологију и регенеративну медицину

**The press:**

Serbian Society for Immunology, Molecular Oncology  
and Regenerative Medicine

**Тираж: 30**

**Circulation: 30**

ISBN 978-86-904000-2-7





Српско друштво за имунологију, молекулску онкологију и регенеративну медицину  
Академија наука и умјетности Републике Српске  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва  
Медицински факултет у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву  
Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија  
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

**ДРУГИ THE SECOND  
СРПСКИ SERBIAN  
КОНГРЕС MOLECULAR  
МОЛЕКУЛСКЕ MEDICINE  
МЕДИЦИНЕ CONGRESS**

Фоча, 6-8. октобра 2023. / October, 6-8. 2023. Foca

**КЊИГА САЖЕТАКА  
ABSTRACT BOOK**

Фоча, 6-8. октобра 2023. / October, 6-8. 2023. Foca

# ПОВЕЋАНА ЕКСПРЕСИЈА GSTA4 У МЕЛАНОМУ ПОДСТИЧЕ ИЗБЕГАВАЊЕ АНТИТУМОРСКОГ ИМУНСКОГ ОДГОВОРА И ПОВЕЋАВА МЕТАСТАТСКИ ПОТЕНЦИЈАЛ

Марија Мојић<sup>1,2</sup>, Сиска Уће<sup>1</sup>, Сатору Јокојама<sup>1,3</sup>, Јошихиро Хајакава<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт за природну медицину, Универзитет у Тојами, Тојама, Јапан

<sup>2</sup> Одељење за имунологију, Институт за биолошка истраживања „Синиша Спанковић” Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду, Београд, Србија

<sup>3</sup> Постдипломске студије медицине и фармације, Универзитет у Тојами, Тојама, Јапан

## САЖЕТАК

IFN $\gamma$  је кључни цитокин антитуморског имунског одговора. У ћелијама канцера, IFN $\gamma$  стимулише производњу реактивних врста кисеоника. Настало стање оксидативног стреса доводи до оштећења ДНК и, последично, до сенесценције или до фероптозе, ћелијске смрти посредоване пероксидацијом липида. Неадекватан одговор на IFN $\gamma$  је честа одлика канцера са способних да „побегну“ антитуморском имунском одговору. Уједно, овај дефект у одговору на IFN $\gamma$  се сматра значајним чиниоцем ограниченог успеха имуноterapiје код пацијанта са канцером.

У овој студији, истражили смо како ћелије тумора избегавају антитуморски имунски одговор посредован цитокином IFN $\gamma$ . Успоставили смо ћелијске линије меланома које су „побегле“ антитуморском имунском одговору и анализирали смо промене у њиховом фенотипу. Открили смо да су ћелије меланома које су избегле имунски одговор развиле резистенцију на оксидативни стрес индукован IFN $\gamma$ . Кључни играч у овом процесу је глутатион-С-трансфераза (енг.GSTA4), члан породице ензима за детоксикацију који имају важну улогу у ћелијском одговору на оксидативни стрес. Осим тога, ћелије меланома које су избегле имунски одговор су стекле већи метастатски потенцијал *in vivo*, такође зависан од повећаног нивоа експресије GSTA4. Код пацијената са меланомом утврђено је да нижи ниво експресије GSTA4 корелира са бољом стопом преживљавања без метастаза. Такође, пацијенти са меланомом код којих је нижа GSTA4 експресија боље реагују на анти-PD1 терапију и имају су бољу стопу преживљавања без прогресије тумора.

Наши резултати расветљавају нови механизам помоћу којег ћелије канцера избегавају имунолошки надзор и повећавају свој метастатски потенцијал, развијањем резистенције на оксидативни стрес услед повећане експресије GSTA4. Стога, таргетирање молекула у одговору канцера на оксидативни стрес представља обећавајући терапеутски приступ за превазилажење резистенције на антитуморски имунски одговор и регулисање метастазирања.

**Кључне речи:** IFN $\gamma$ , меланом, GSTA4, избегавање антитуморског имунског одговора, метастазе

**Рад је публикован:** Uсcне S, Yokoyama S, Moјic M, Kohei O, Ohshima C, Tsuihiji H, Takasaki I, Tahara H, Hayakawa Y. GSTA4 Governs Melanoma Immune Resistance and Metastasis. *Molecular Cancer Research* 2023 Jan 3;21(1):76-85. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-22-0369. (IF 6.333)

**Истраживање је финансирано средствима:** Додељивање помоћи за научно истраживање у иновативним областима (17Н06398 and 21Н02783), Министарство просвете, културе, спорта, науке и технологије (МЕХТ), Јапан; Јасуда меморијална фондација за медицину; Кооперативни истраживачки пројекат Института за природну медицину, Универзитет у Тојами, Тојама, Јапан.

# GSTA4 UPREGULATION PROMOTES MELANOMA IMMUNE EVASION AND METASTASIS

Marija Mojić<sup>1,2</sup>, Sisca Ucche<sup>1</sup>, Satoru Yokoyama<sup>1,3</sup>, Yoshihiro Hayakawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Natural Medicine, University of Toyama, Toyama, Japan

<sup>2</sup> Department of Immunology, Institute for Biological Research "Siniša Stanković", National Institute of the Republic of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup> Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama, Japan

## ABSTRACT

IFN $\gamma$  is a crucial cytokine in antitumor immunity. In cancer cells, IFN $\gamma$  promotes excessive production of the reactive oxygen species. Oxidative stress leads to DNA damage and, consequently, triggers cellular senescence or ferroptosis, a type of cell death associated with increased lipid peroxidation. The IFN $\gamma$  response defect is commonly observed in cancers that exhibit immunoevasive properties. This defect is considered a significant factor contributing to the limited success of cancer immunotherapy in patients with cancer.

In this study, we explored how tumor cells evade the IFN $\gamma$ -dependent immune response. We established immune-escape variants of melanoma cells and analyzed changes in their phenotype. We found that the immune-escape melanoma variants gained resistance to the IFN $\gamma$ -induced oxidative stress response. The critical molecule in this process was glutathione-S-transferase-4 (GSTA4), a member of a family of detoxification enzymes that play an important role in cellular oxidative stress responses. In addition to the resistance to IFN $\gamma$ -mediated antitumor immunity, the immune-escape melanoma variants acquired higher metastatic ability *in vivo* by a GSTA4-dependent mechanism. Melanoma patients with lower expression of GSTA4 had better prognosis in terms of metastasis-free survival rate. Additionally, melanoma patients with low GSTA4 expression were better responders to anti-PD1 therapy and showed a better progression-free survival rate.

Our results reveal a novel mechanism by which cancer cells escape from immune surveillance and increase metastatic potential by developing resistance to oxidative stress responses through GSTA4 upregulation. Therefore, targeting the oxidative stress response in cancer cells presents a promising therapeutic approach for overcoming immune resistance and regulating metastatic progression.

**Key words:** IFN $\gamma$ , melanoma, GSTA4, immune evasion, metastasis

**The paper is published:** Ucche S, Yokoyama S, Mojić M, Kohei O, Ohshima C, Tsuihiji H, Takasaki I, Tahara H, Hayakawa Y. GSTA4 Governs Melanoma Immune Resistance and Metastasis. *Molecular Cancer Research* 2023 Jan 3;21(1):76-85. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-22-0369. (IF=6.333)

**Funding:** Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (17H06398 and 21H02783), The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT), Japan, Yasuda Memorial Medical Foundation, the Cooperative Research Project from the Institute of Natural Medicine, University of Toyama.