

Izločanje dejavnika imunogene celične smrti HMGB1 iz celičnih linij se povečuje z dozo obsevanja

Urša Kešar^{1,2}, Tanja Jesenko^{1,2}, Boštjan Markelc^{1,3}, Katja Uršič Valentinuzzi^{1,4}, Maja Čemažar^{1,5}, Primož Strojjan^{2,6}, Gregor Serša^{1,3}
ukesar@onko-i.si

¹ Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija ² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija ³ Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana, Slovenija ⁴ Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva 101, 1000 Ljubljana, Slovenija ⁵ Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, 6310 Izola, Slovenija ⁶ Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Raziskava je bila sofinancirana s strani ARRS preko programa za mlade raziskovalce in P3-0003.

UVOD

Ionizirajoče sevanje poškoduje genetski material celic (DNA), kar onemogoči njihovo nadaljnje deljenje. Poleg neposrednega citotoksičnega učinka pa obsevanje učinkuje tudi preko aktivacije imunskega sistema, ki vodi v imunogeno celično smrt (ICD). ICD predstavlja način umiranja celic, ki učinkovito spodbudi pridobljeni imunski odziv proti neo-antigenom, ki jih sproščajo umirajoče ali mrtve celice. Imunski odziv ojačajo molekule DAMP (ang. damage-associated molecular patterns, oz. s poškodbo povezani molekularski vzorci), ki se sproščajo iz celic in služijo kot signali nevarnosti. Ena izmed molekul DAMP je tudi jedrni protein HMGB1 (ang. high mobility group box 1, oz. protein visoko-mobilne skupine 1), ki se ob ICD sprosti iz celic.

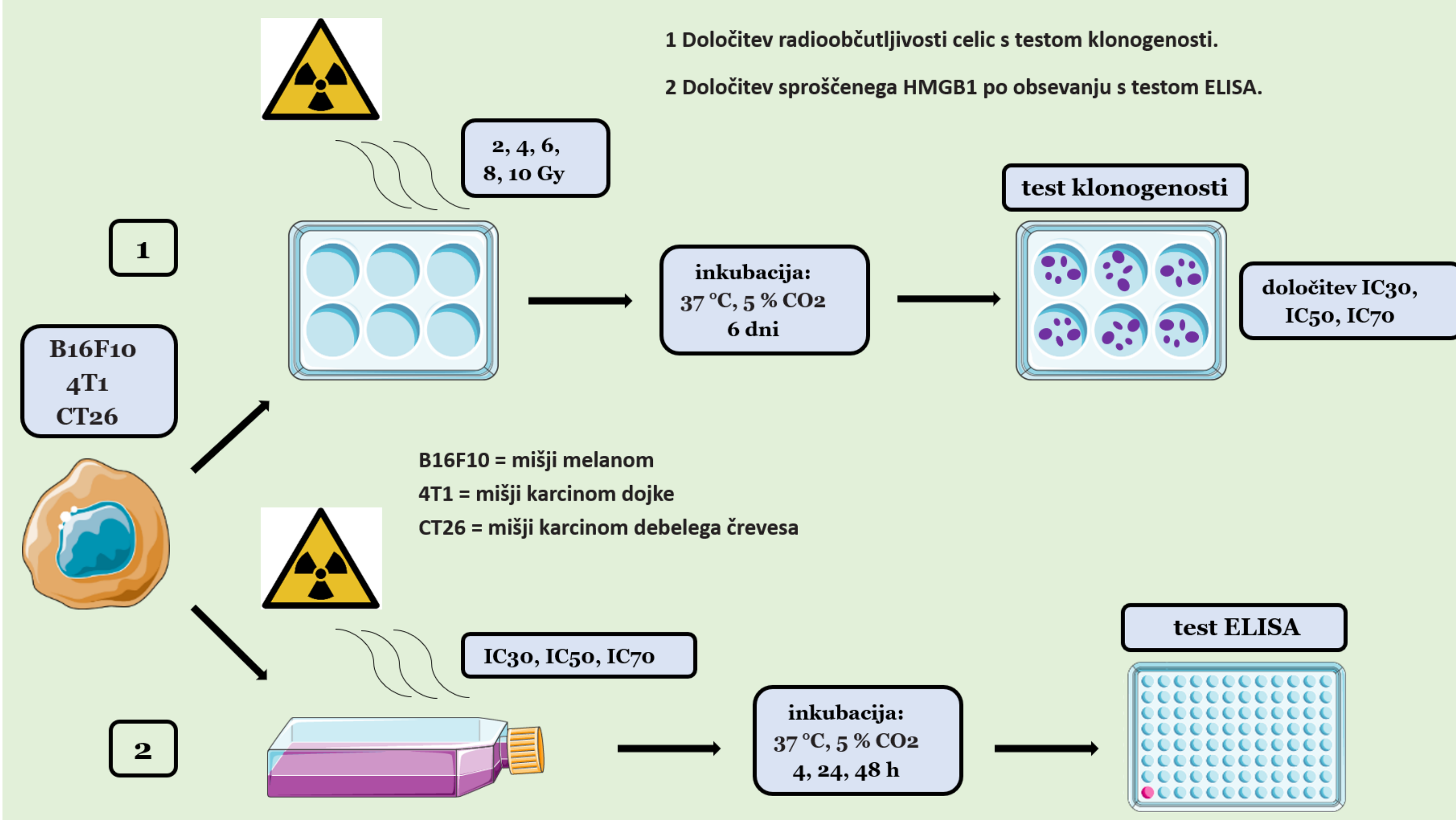
NAMEN RAZISKAVE

Namen je bil ugotoviti kako doza obsevanja, čas po obsevanju ter vrsta tumorskih celic vplivajo na sproščanje HMGB1 iz celic.

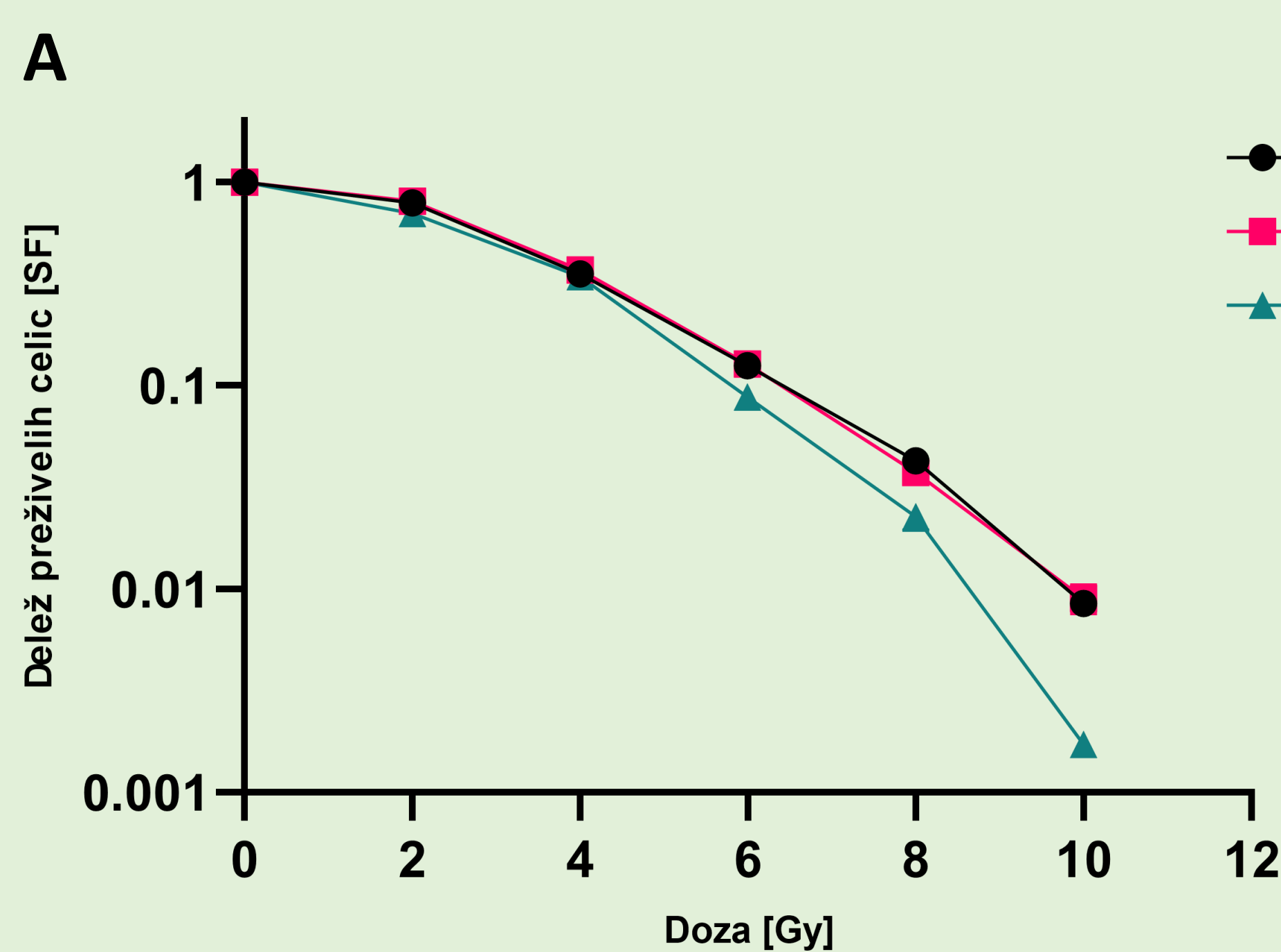
ZAKLJUČKI

Dokazali smo, da največ proteina HMGB1 (absolutna vrednost) izloča celična linija 4T1. Izločanje HMGB1 se povečuje z dozo sevanja, ki pa je signifikantno povišano le 48 ur po obsevanju celične linije CT26 (v primerjavi z neobsevanimi kontrolnimi celicami). Naši rezultati kažejo, da je količina iz celic sproščenega proteina HMGB1 odvisna od vrste tumorskih celic, doze sevanja ter časa po obsevanju. Za nadaljnje ovrednotenje ICD so potrebne dodatne raziskave izločanja DAMP.

MATERIALI IN METODE



REZULTATI



Vrednost IC ± SEM (Gy)	Celična linija		
	B16F10	4T1	CT26
IC30	2,5 ± 0,3	2,5 ± 0,3	3,4 ± 1,2
IC50	3,4 ± 0,3	3,4 ± 0,3	4,4 ± 1,2
IC70	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,3	5,5 ± 1,3

A S testom klonogenosti določena radioobčutljivost celičnih linij (n = 3), kjer ni statistične razlike med posameznimi linijami. Upoštevana je povprečna vrednost ± SEM, enosmerna ANOVA.

B Izračunane vrednosti doze inoizirajočega sevanja pri katerih umre 30, 50 ali 70 % celic (IC30, IC50, IC70).

C Sprostitev HMGB1 iz celic 4, 24 in 48 h po obsevanju (n = 3). Prikazana je masa HMGB1 (ng) na 1 x 10⁶ celic. Upoštevana je povprečna vrednost ± SEM, enosmerna ANOVA, **p < 0,01; ***p < 0,001

