

AKTIVACIJA cGAS-STING SIGNALNE POTI PO OBSEVANJU KSENOGRAFTOV KARCINOMOV ŽRELA

Kristina Levpušček^{1,2}, Simona Kranjc Brezar^{1,2}, Tanja Jesenko^{1,2}, Gregor Serša^{1,3}, Maja Čemažar^{1,4}, Primož Strojčan^{2,5}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; ²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija;

³Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana, Slovenija; ⁴Fakulteta za vede o zdravju, Polje 42, 6310 Izola, Slovenija; ⁵Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija



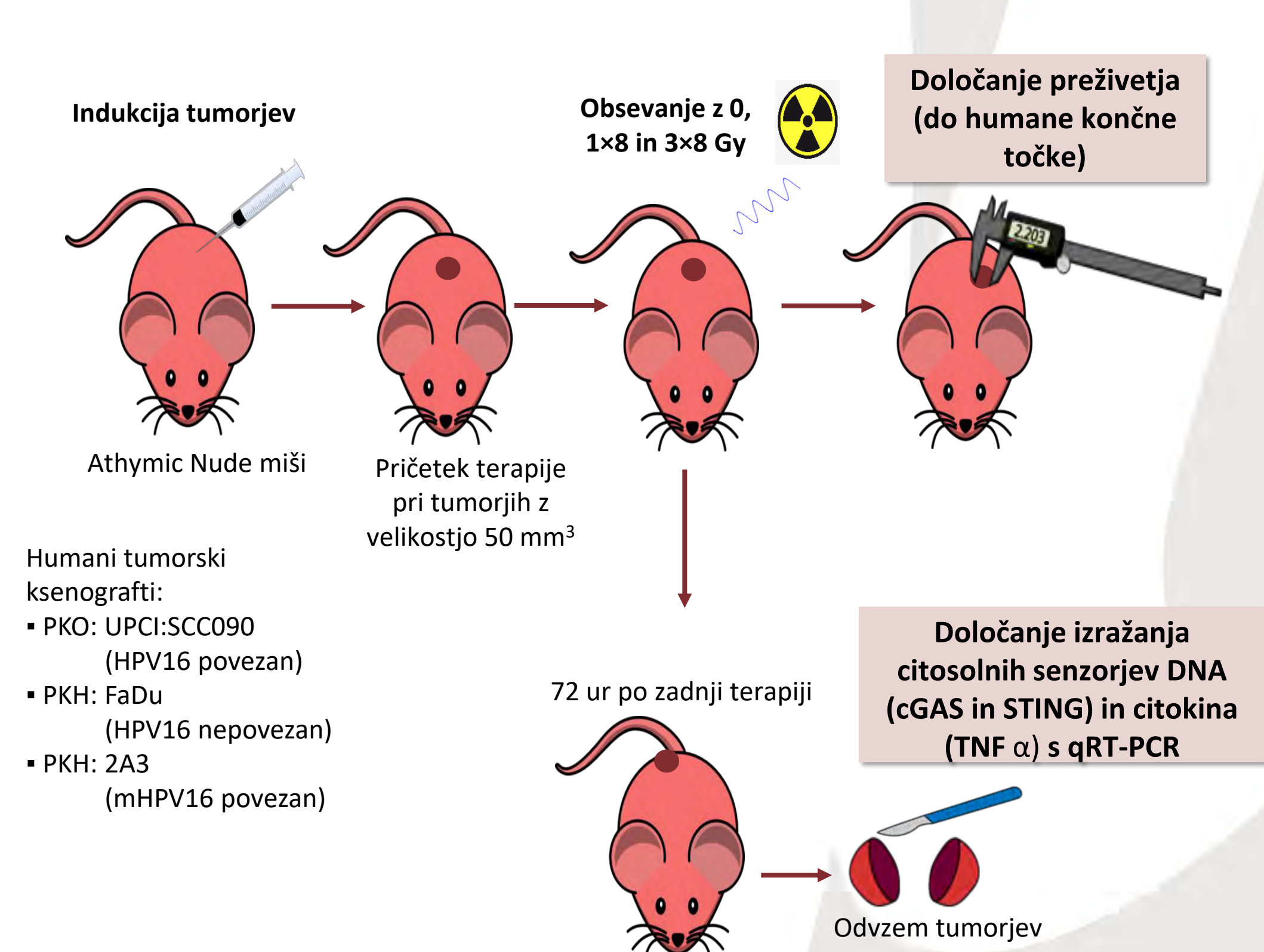
UVOD

Rak glave in vratu, kamor spadata tudi ploščatocelični karcinom orofarinksa (PKO) in hipofarinksa (PKH), je v Sloveniji sedmi najpogostejši rak odraslih. V zadnjem desetletju je bila ugotovljena močna povezava med okužbo s humanim papiloma virusom 16 (HPV16) in povečanim tveganjem za nastanek PKO. Pacienti s HPV16 povezanim PKO bolje odgovorijo na zdravljenje z radioterapijo (RT), vendar podobnega učinka pri s HPV16 povezanim PKH ni. Molekularni mehanizmi, ki so odgovorni za boljši odziv na RT pri s HPV16 povezanim PKO, niso popolnoma znani. Eden izmed možnih vzrokov bi bila tudi vpletenost citosolnih senzorjev DNA v odgovor na RT. Raziskave so pokazale, da se pri obsevanju aktivira signalna pot cGAS-STING, ki je vpletena tudi v protitumorski odziv preko sproščanja citokinov. HPV16 se imunskemu sistemu izogne tako, da zavira signalno pot cGAS-STING.

NAMEN

Namen naše študije je bil raziskati aktivacijo signalne poti cGAS-STING kot odziv na obsevanje v s HPV16 povezanimi in s HPV16 nepovezanimi tumorskimi modeli PKO ter PKH.

METODE

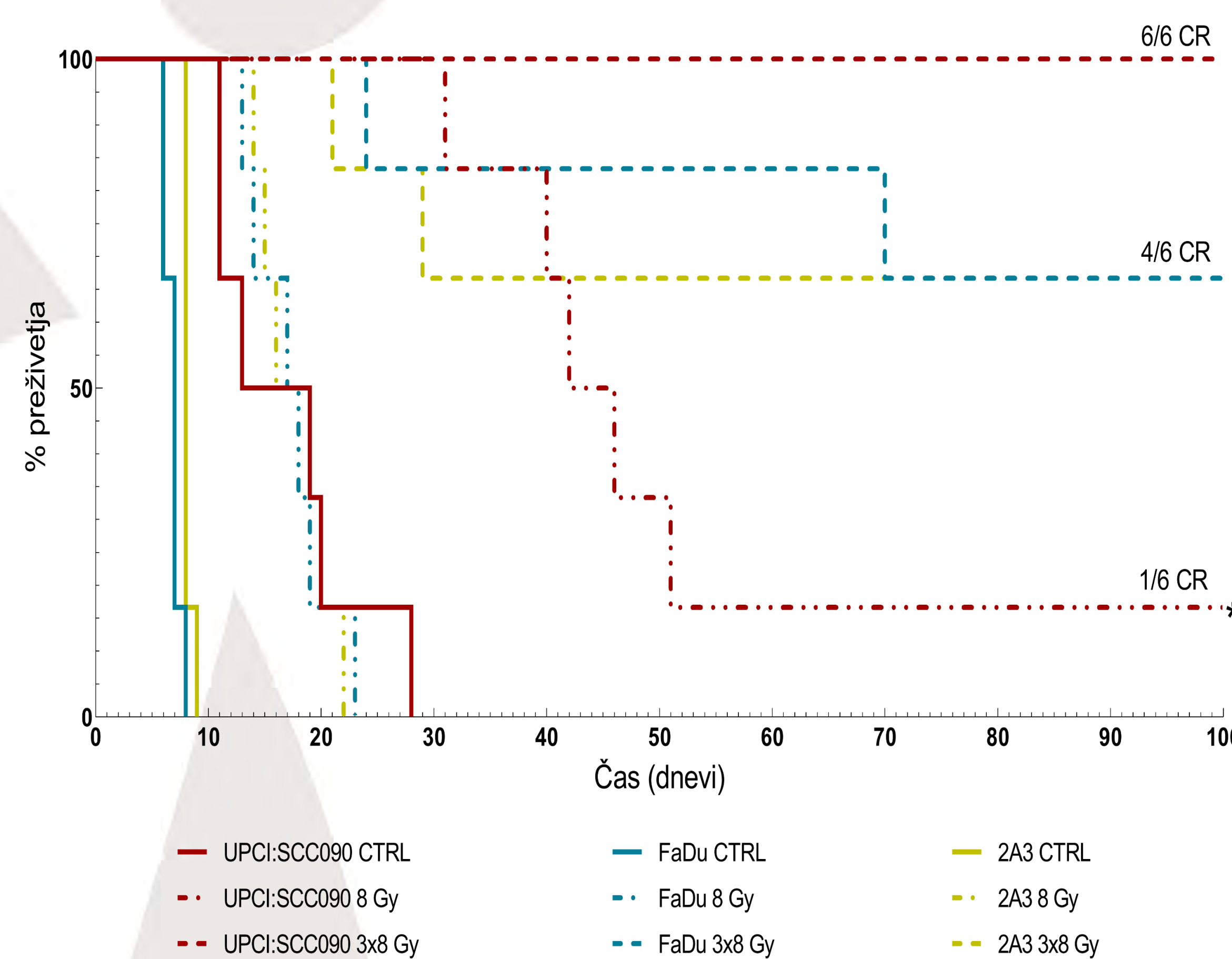


ZAKLJUČKI

Z raziskavo smo pokazali, da je s HPV16 povezan PKO bolj radioobčutljiv (ozdravili smo do 100 % ksenograftov) od drugih dveh PKH preučevanih tumorskih modelov tako pri obsevanju z enkratno dozo (1x8 Gy) kot pri frakcioniranem obsevanju (3x8 Gy). Na to najverjetneje vpliva aktivacija zavrtne signalne poti cGAS-STING po obsevanju.

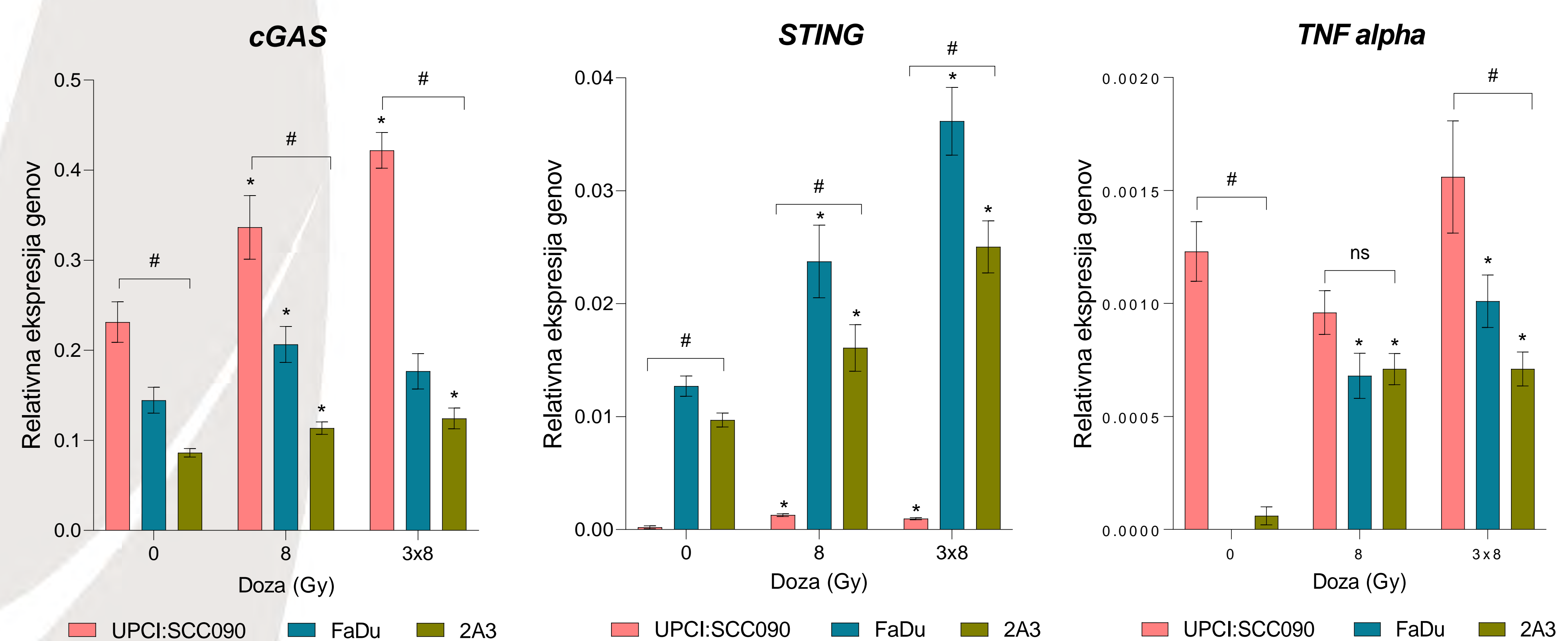
REZULTATI

Preživetje živali po obsevanju humanih ksenograftov z različnim statusom HPV16



Preživetje živali je bilo značilno različno med s HPV16 povezanim tumorskim modelom PKO (17% ozdravljenih ksenograftov) in s tumorskima modeloma PKH (0% ozdravljenih ksenograftov), ne glede na njihov HPV16 status, pri obsevanju z 1x8 Gy. Če smo ksenografte obsevali s frakcioniranim obsevanjem 3x8 Gy se je preživetje živali še izboljšalo, 100% ozdravitev pri PKO in 67% ozdravitev pri PKH. Prav tako ni bilo razlike v odgovoru na obsevanje z različnimi dozami med obema tumorskima modeloma PKH. * $p < 0,0005$ Log-rank (Mandel Cox) test, v primerjavi s FaDu in 2A3 3x8 Gy

Izražanje citosolnih senzorjev DNA (cGAS in STING) in citokina TNF α po obsevanju



Povečano izražanje citosolnih senzorjev DNA (cGAS in STING) in citokina TNF α po obsevanju je bilo dozno odvisno. Pri s HPV16 povezanim PKO je kljub primarni zaviri signalne poti cGAS-STING po obsevanju prišlo do aktivacije le-te. Povišanega izražanja citokina TNF α v s HPV16 povezanim PKO nismo opazili, za razliko od ostalih dveh tumorskih modelov PKH. *,#: $p \leq 0,0001$, enosmerna analiza variance (ANOVA)