

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}

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

Elektronski naslov: ukesar@onko-i.si

Ionizirajoče sevanje poškoduje genetski material celic (DNA) s čimer onemogoči njihovo nadaljnje deljenje. Poleg neposrednega citotoksičnega učinka pa obsevanje učinkuje tudi preko aktivacije imunskega sistema s povzročitvijo imunogene celične smrti (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 molekulski 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 izven celic. Namen naše raziskave je bil ugotoviti kako doza obsevanja, čas po obsevanju ter vrsta tumorskih celic vpliva na sproščanje HMGB1 iz celic. Obsevanju smo izpostavili tri različne mišje tumorske celične linije, ki tvorijo različno imunogene tumorske modele. Uporabili smo celično linijo melanoma B16F10, karcinoma dojke 4T1 ter karcinoma debelega črevesa CT26. Obsevali smo jih z dozami pri katerih umre 30, 50 ali 70 % celic (IC_{30} , IC_{50} , IC_{70}), ki smo jih določili s testom klonogenosti, izločanje pa spremljali 4, 24 in 48 h po obsevanju. Pokazali smo, da v primerjavi z ostalima linijama, največ proteina HMGB1 (absolutna vrednost) izloča celična linija 4T1. Izločanje HMGB1 se povečuje z dozo obsevanja, ki pa je signifikantno le 48 ur po obsevanju celične linije CT26 v primerjavi z neobsevanimi kontrolnimi celicami. Naši rezultati kažejo, da je izločanje proteina HMGB1 odvisno od vrste tumorskih celic, doze obsevanja ter časa po obsevanju. Za nadaljnje ovrednotenje ICD pa so potrebne še dodatne raziskave izločanja DAMP.