

AKTIVACIJA cGAS-STING SIGNALNE POTI PO OBSEVANJU HUMANIH TUMORSKIH MODELOV KARCINOMOV ŽRELA

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

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 Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, 6310 Izola, Slovenija

⁵ Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: skranjc@onko-i.si

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. Študije so pokazale, da se pri obsevanju aktivira signalna pot cGAS-STING, ki je vpletena tudi v protitumorski odziv preko sproščanja interferonov tipa I (IFN I). HPV16 se imunskemu sistemu izogne tako, da zavira signalno pot cGAS-STING. 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. Pri raziskavi smo uporabili tri humane tumorske modele, natančneje dva tumorska modela PKH (FaDu – HPV16 nepovezan, 2A3 – mHPV16 povezan) ter s HPV16 povezan tumorski model PKO (UPCI:SCC090). Protitumorski učinek obsevanja treh humanih tumorskih modelov z različnimi dozami (1x8 Gy in 3x8 Gy) smo določili s spremljanjem zaostanka v rasti tumorjev. Z metodo qRT-PCR smo določili raven izražanja citosolnih senzorjev cGAS in STING ter citokina TNF α na ravni mRNA v tumorjih 72 ur po obsevanju z različnimi dozami. Opazili smo značilno razliko v radiosenzitivnosti med s HPV16 povezanim tumorskim modelom PKO in s tumorskima modeloma PKH, ne glede na njihov HPV16 status, pri obsevanju z 1x8 Gy. Pri frakcioniranem obsevanju s 3x8 Gy pa te razlike nismo opazili. Prav tako ni bilo statistične razlike v odgovoru na obsevanje z različnimi dozami med obema tumorskima modeloma PKH. Povečano izražanje senzorjev DNA in citokina po obsevanju je bilo dozno odvisno. Pri s HPV16 povezanim PKO je kljub primarni zavori signalne poti cGAS-STING po obsevanju prišlo do aktivacije le-te. Povišanega izražanja citokina TNF α v s HPV16 povezanim