

UČINKI OBSEVANJA MIŠJIH TUMORJEV NA NAUČENO IMUNOST IN NARAVNE CELICE UBIJALKE

Tim Božič¹, Boštjan Markelc^{1,2}, Barbara Lisec¹, Iva Šantek^{1,3}, Simona Kranjc Brezar^{1,3}, Živa Pišljarič¹, Tanja Jesenko^{1,3}, Maja Čemažar^{1,4}

¹ Oddelék za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

⁴ Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Izola, Slovenija

Elektronski naslov: tbozic@onko-i.si

Naučena imunost, pri kateri celice prirojene imunosti razvijejo lastnosti podobne imunskemu spominu kot je to značilno za celice pridobljene imunosti, je povezana tudi z rakom. Med celicami prirojene imunosti, ki so bile podvržene naučeni imunosti, kažejo spominske celice naravnih ubijalk (mNK) obetavne cilje za terapijo, bodisi samostojno bodisi v kombinaciji s standardnimi zdravljenji, kot je radioterapija. Kljub temu učinki obsevanja na celice NK niso povsem znani, zlasti med različnimi dozami obsevanja in različnimi obsevalnimi režimi. V trenutni literaturi naj bi frakcionirana radioterapija spodbudila delovanje celic NK, je za napredek terapij, ki temeljijo na celicah NK, nujno globlje razumevanje vpliva obsevanja na celice NK v tumorjih.

V naši raziskavi smo določevali učinke obsevanja mišjih tumorjev na: a) zaostanek v rasti tumorjev po obsevanju, b) infiltracijo celic NK v tumorsko mikrookolje, c) izražanje citokinov povezanih z migracijo celic NK v tumorje, d) nastanek celic mNK v bezgavkah ter e) ovrednotiti citotoksično funkcijo z IR induciranih celic mNK. Mišji tumorji kolorektalnega raka CT26 in raka dojke 4T1 so bili obsevani z enkratnimi (3 Gy, 5 Gy, 10 Gy, 15 Gy) ali frakcioniranimi (3 × 1 Gy, 3 × 2 Gy, 3 × 5 Gy, 3 × 7 Gy) režimi obsevanja, kar je povzročilo z dozo obsevanja naraščajoči zaostanek v rasti tumorjev. Imunofluorescenčna mikroskopija tumorskih rezin je pokazala povečano infiltracijo grancim B pozitivnih celic NK v tumorjih CT26 po obsevanju s 3 × 5 Gy tako na 3. kot na 7. dan v primerjavi s kontrolo, medtem ko so imeli tumorji 4T1 po obsevanju omejeno infiltracijo celic NK. Določevanje izražanja genov obsevanih tumorjev z qRT-PCR, je pokazalo povečano izražanje vnetnih citokinov *Ccl5*, *Cxcl9*, *Cxcl10* in *Cxcl16* povezanih z infiltracijo NK celic v tumorje. Analiza pretočne citometrije mišjih bezgavk na 14. dan po intraperitonealni indukciji z LPS je pokazala, da je LPS, uporabljen kot pozitivna kontrola, sprožil nastanek različnih populacij celic NK, vključno z zreliimi celicami mNK.

V nadaljnjih poskusi bomo določili, ali lahko obsevanje tumorjev inducira nastanek celic mNK in v kolikšni meri v primerjavi s kontrolno ter z LPS-om tretirano skupino. Rezultati bodo pojasnili kako obsevanje tumorjev vpliva na populacije celic NK in pomagali pri izboljšanju terapij, ki temeljijo na celicah NK.

p3