

STRESZCZENIE

Starzenie komórkowe jest stanem zahamowania proliferacji, który może być indukowany w komórkach nowotworowych pod wpływem terapii przeciwnowotworowych. Choć mechanizm ten ogranicza wzrost guza, starzejące się komórki pozostają metabolicznie aktywne i wydzielają szereg czynników prozapalnych oraz modulujących mikrośrodowisko nowotworu (SASP – senescence-associated secretory phenotype). Wpływ tych czynników na odpowiedź immunologiczną ma kluczowe znaczenie dla efektywności immunoterapii przeciwnowotworowych, jednak pozostaje nie w pełni poznany. W niniejszej pracy oceniono wpływ indukowanego etopozydem starzenia w komórkach raka pęcherza HCV29 i niedrobnokomórkowego raka płuc A549 na interakcję z komórkami NK-92, a także niezależny wpływ SASP na funkcjonalność tej linii NK.

Uzyskane wyniki potwierdziły obecność cech starzenia w badanych komórkach nowotworowych, takich jak zwiększona aktywność β -galaktozydazy, hipertrofia, zatrzymanie cyklu w fazie G2/M oraz wzrost wydzielania IL-8 i VEGF. Analiza interakcji z komórkami NK-92 wykazała, że indukcja starzenia w HCV29 i A549 nie zwiększa ich cytotoksyczności, pomimo aktywnej rekrutacji NK-92 wyrażonej w postaci wielokomórkowych ataków na komórki TIS. Ograniczona cytotoksyczność była powiązana z obniżoną ekspresją ligandów aktywujących NK (ULBP-2/5/6, PVR), a także z immunosupresyjnym działaniem SASP, który zmniejszał żywotność i aktywność cytotoksyczną NK-92. Efekt ten był szczególnie wyraźny w przypadku medium pochodzącego z HCV29 i korelował z wyższymi stężeniami mediatorów prozapalnych. Heterogenność fenotypu SASP w badanych liniach nowotworowych odzwierciedla zmienną zdolność modulowania żywotności i aktywności NK-92. Obserwowany efekt nie występował w pierwotnych komórkach NK (CD56+) ani w PBMC, wskazując na specyficzność linii NK-92.

Znaczenie wykazanej heterogenności SASP w modulowaniu aktywności komórek NK-92, nabiera szczególnego znaczenia w kontekście rosnącego wykorzystania zmodyfikowanych komórek NK, w tym linii NK-92 w immunoterapii nowotworów i może stanowić podstawę do opracowywania nowych strategii terapeutycznych.