

ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ *IN VITRO* ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΥΤΟΦΑΓΙΚΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΜΑΡ1-LC3Α ΣΤΟ ΓΛΟΙΟΒΛΑΣΤΩΜΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ



Α. Μητράκας², Α. Γιατρομανωλάκη¹, Σ. Πουλιλιού^{1,2}, Δ Καλαμίδα², Σ Αρελάκη¹, Ε Σιβρίδης¹, Μ.Ι. Κουκουράκης²

¹Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, ²Κλινική Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας / Μονάδα Ραδιοβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη 68100, Ελλάδα

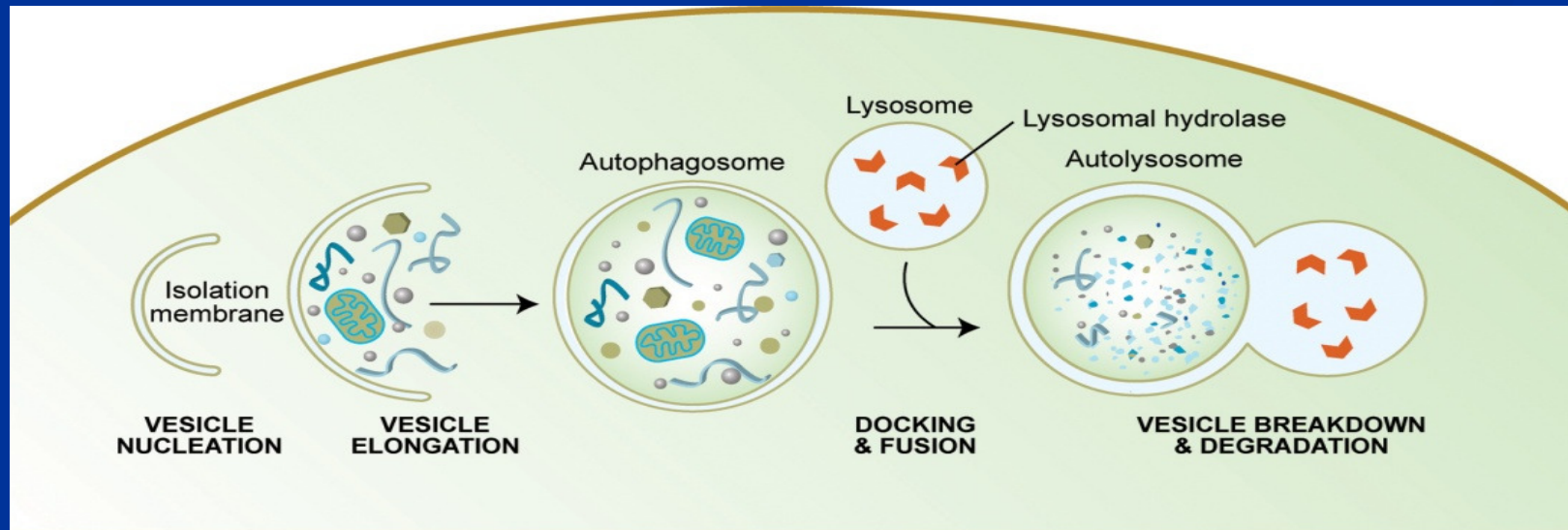
Πολύμορφο Γλοιοβλάστωμα

- Ο πιο επιθετικός καρκίνος του ΚΝΣ
- Μέση επιβίωση 12 μήνες
- Αντιμετώπιση με χειρουργική αφαίρεση, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία (temozolomide)
- Υψηλά ποσοστά θνητότητας (>95%)
- Τα κύτταρα του γλοιοβλαστώματος ανθεκτικά στην απόπτωση
- Πιθανόν να οδηγούνται στο θάνατο μέσω της αυτοφαγίας

Εισαγωγή

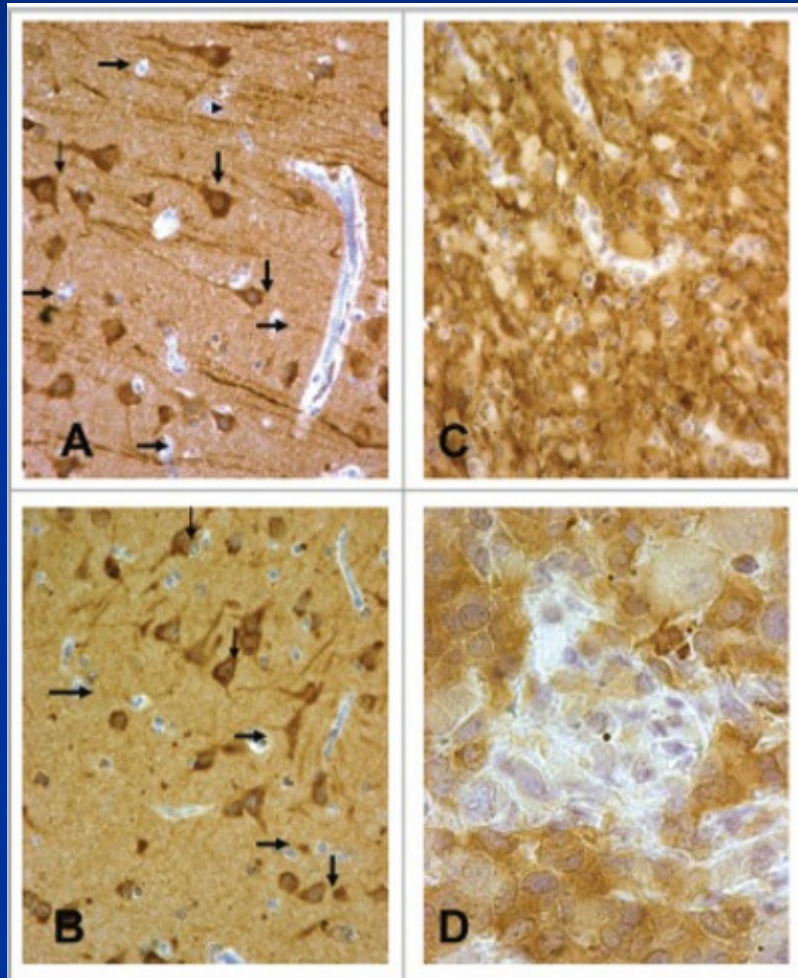
Αυτοφαγία

- ❖ Ενδοκυττάριο μονοπάτι **ανακύκλωσης** κατεστραμμένων πρωτεϊνών και οργανιδίων
- ❖ Σημαντικές πρωτεΐνες *LC3A*, *LC3B*, *LAMP2A*, *p62*, *Beclin1*, *TFEB*
- ❖ Δύο μορφές LC3, η κυτταροπλασματική LC3-I και η μεμβρανική LC3-II



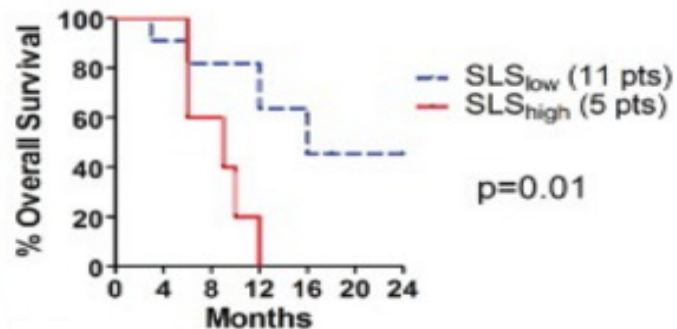
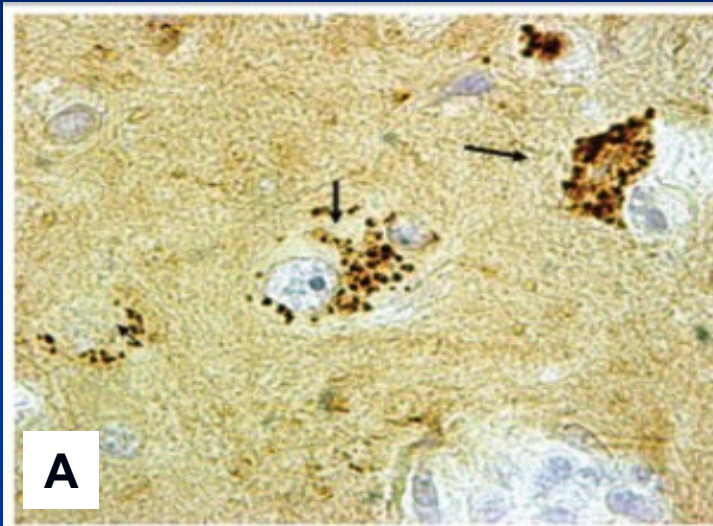
Αποτελέσματα (I)

23 χειρουργικά παρασκευάσματα από ασθενείς με γλοιοβλάστωμα πριν την ακτινοθεραπεία



- Ισχυρή κυτταροπλασματική έκφραση LC3A στους φυσιολογικούς νευρώνες (A & B)
- Τα φυσιολογικά κύτταρα γλοίας αρνητικά στην έκφραση της LC3A (A & B)
- Αυξημένη κυτταροπλασματική έκφραση της LC3A (>50%) στο 43,4% των περιπτώσεων (C & D) των γλοιοβλαστωμάτων

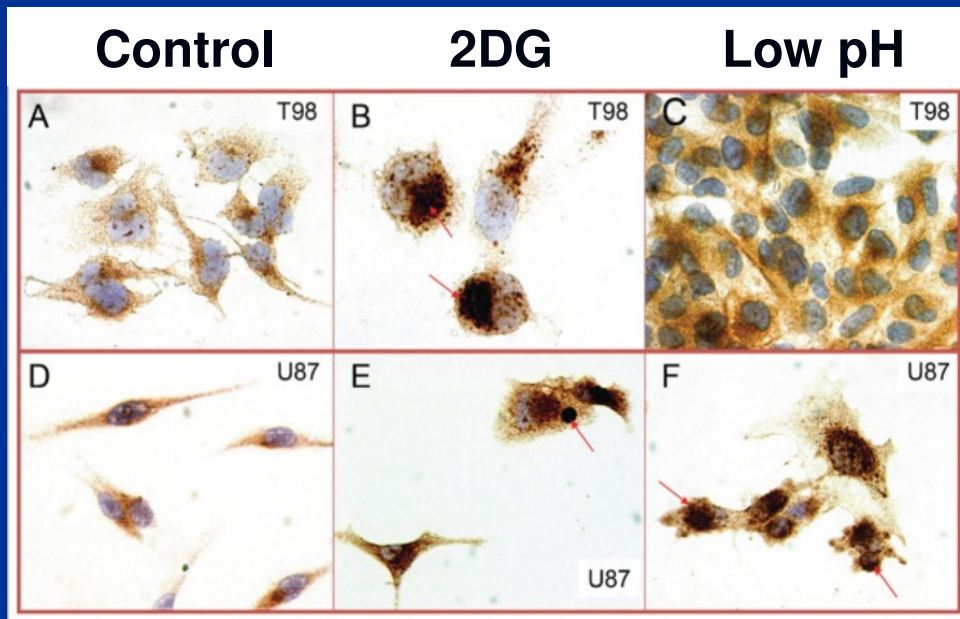
Αποτελέσματα (II)



- Απουσία SLS στη φυσιολογική γλοία & στους φυσιολογικούς νευρώνες
- Εμφανή SLS (0,91μm-2,51μm) στα κύτταρα του γλοιοβλαστώματος, 1-20 δομών ανά κύτταρο
- Οι πυρήνες των κυττάρων βρίσκονται στο κέντρο και περιβάλλονται από SLS
- Συσχέτιση με κακή πρόγνωση ($p=0,01$) μετά από ακτινοθεραπεία

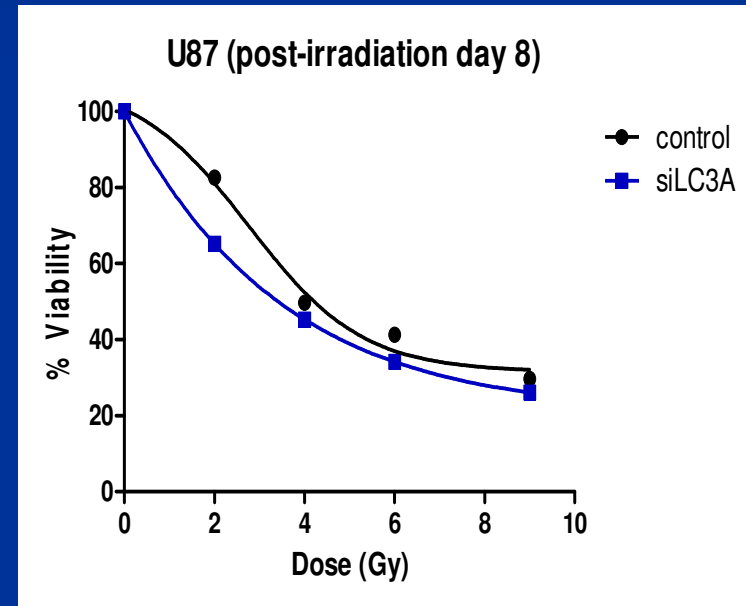
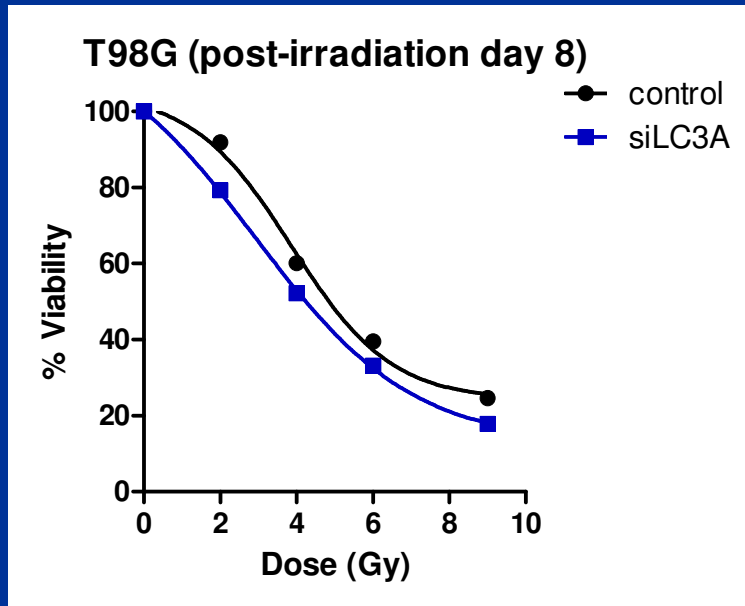
Αποτελέσματα (III)

Χρήση 2 κυτταρικών σειρών γλοιοβλαστώματος, T98G και U87MG
Μελέτη της LC3A και B κάτω από συνθήκες που προσομοιάζουν το περιβάλλον του όγκου



- Αύξηση της έκφρασης των LC3A & LC3B καθώς και της δημιουργίας SLS μετά από επίδραση με 2DG (12mM, 48h)
- Αύξηση της έκφρασης των LC3A & LC3B καθώς και της δημιουργίας SLS στην κυτταρική σειρά U87MG σε συνθήκες pH ~6,5

Αποτελέσματα (IV)



Μείωση της IC50 στην ακτινοβολία περίπου κατά 1 Gy

Συμπεράσματα

- ✓ Αυξημένη κυτταροπλασματική έκφραση της LC3A στα κύτταρα του γλοιοβλαστώματος
- ✓ Εκτεταμένη παρουσία των SLS στα κύτταρα του γλοιοβλαστώματος
- ✓ Συσχέτιση της παρουσίας SLS με κακή πρόγνωση της νόσου
- ✓ Επαγωγή αυτοφαγικής ροής σε συνθήκες όμοιες με αυτές του μικροπεριβάλλοντος του όγκου
- ✓ Ανάπτυξη ακτινευαισθησίας μετά την καταστολή της έκφρασης της LC3A



Ευχαριστώ

Εργαστήριο
Παθολογικής
Ανατομικής

DEMOCRITUS UNIVERSITY OF THRACE



Radiation
Oncology

www.radiotheroncolbiol-duth.gr/