

[Abstract:0346][S-091]

IL-6 Reseptör İnhibisyonunun Serviks Kanseri Tedavisindeki Rolü

Meltem Baykara¹, Serkan Şen², Sena Ece Davarcı¹, Yaşar Culha¹, Beyza Ünlü¹, Hacer Demir¹, Sefa Çelik³

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.B.D., Tıbbi Onkoloji B.D., Afyonkarahisar, Türkiye

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Programı, Afyonkarahisar, Türkiye

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.B.D., Afyonkarahisar, Türkiye

Amaç: IL-6R inhibitörü Tocilizumab'ın serviks kanseri hücre hattında (HeLa) proliferasyon, diferansiasyon, migrasyon ve metastaz, apoptozis, anjiyogenez, kanser stem cell markerları üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

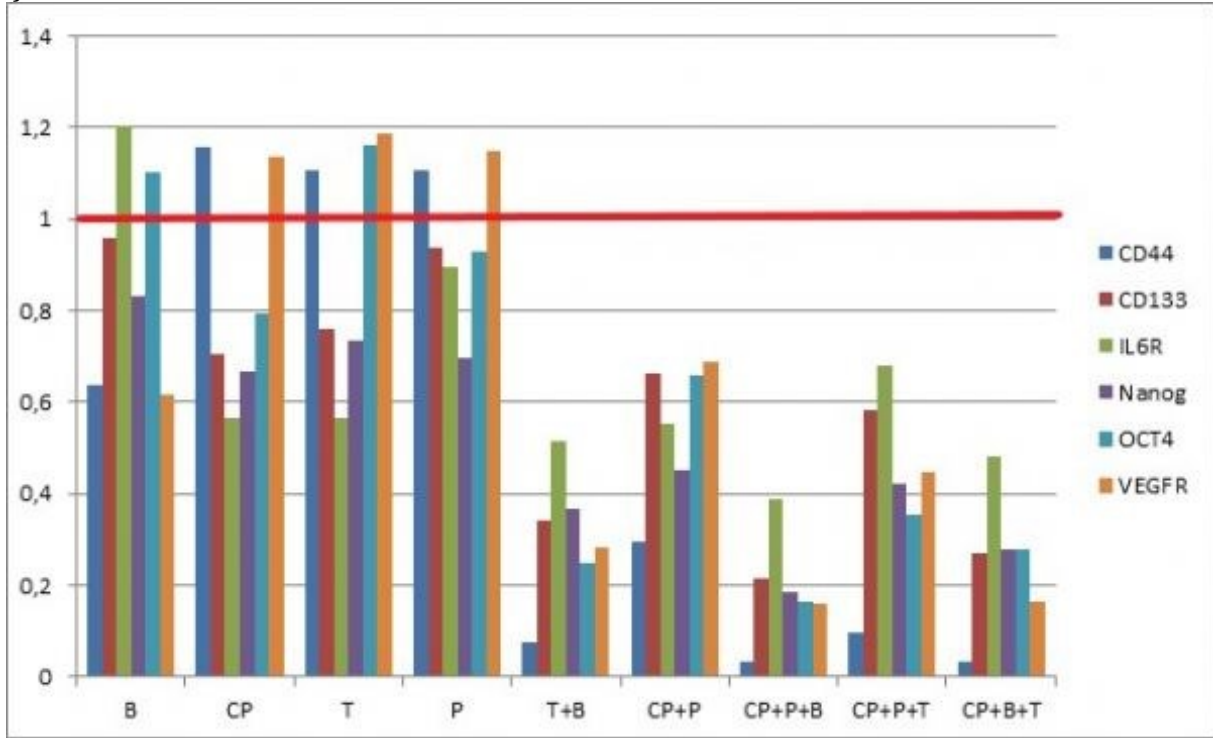
Gereç-Yöntem: Deneylerde HeLa hücreleri kullanılarak kontrol grubu (C), Carboplatin (CP), Paklitaksel (P), Bevacizumab (B), Tocilizumab (T), CP+P, CP+P+B, CP+P+T, CP+B+T, B+T uygulanan 10 grup oluşturuldu. IL6 R, VEGF2-R, CD133, CD44, OCT4, Nanog proteinlerinin mRNA ekspresyon düzeyleri RT-PCR yöntemiyle analiz edilirken; ERK, STAT3, NFkB, AKT, β -Aktin, MMP-9, Caspase 3 protein düzeyleri ise Western Blot tekniği ile tayin edildi.

Bulgular: RT-PCR sonuçlarına bakıldığında (Şekil 1,2) T, IL6R ve Nanog mRNA ekspresyon düzeyini anlamlı olarak azaltıyordu. T+ B, CP+P+T, CP+B+T kombinasyonlarının her birinde CD44, CD133, IL6R, Nanog, OCT4, VEGFR mRNA ekspresyon düzeylerinde anlamlı azalma saptandı. WB analiz sonuçlarında (Şekil 3,4) T, Caspase 3'ü anlamlı oranda arttırdı. CP+ P'ye T eklendiğinde CP+P'e göre daha fazla Caspase 3 artışı saptanmadı ($p=0,2858$). T, NF-KB de anlamlı artışa yol açtı ($p < 0,0001$). CP+P'e T eklendiğinde NF-KB deki azalma anlamlı oranda artıyordu ($p < 0,0001$). CP, P, T'nin MMP-9'da sağladığı azalma istatistiksel anlamlı bulunmadı, ancak CP+P'e T eklendiğinde MMP-9'da anlamlı azalma elde edilebildi ($p= 0,0453$). T, STAT3 düzeyinde anlamlı azalma sağlamadı ($p= 0,8448$). T ile B'nin kombine edildiği gruplarda STAT3'de anlamlı azalma sağlandı. Tüm gruplarda ERK 1/ 2 düzeylerinde anlamlı azalma saptandı (her grup için $p < 0,0001$). En fazla azalma tek başına T ve B+T gruplarında gözlemlendi. T'a B eklenmesiyle ERK 1/ 2 düzeylerindeki azalma anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,0007$). CP+P'e T eklenmesi B eklenmesine göre ERK1/2 düzeylerini daha fazla oranda azaltıyordu. Kontrol grubuna göre hiçbir grupta AKT düzeyinde anlamlı azalma sağlanamadı.

Sonuç: Serviks kanserinde Tocilizumab'ın tek başına kullanımı ya da kemoterapiye, anti-VEGF tedaviye eklenmesi proliferasyon, diferansiasyon, metastaz, apoptozis, anjiyogenez, kanser stem cell markerları gibi protein düzeylerinde anlamlı değişiklikler yaratmaktadır ve tedavideki kullanımıyla ilgili in-vivo ve ileri faz çalışmalarına ihtiyaç vardır.

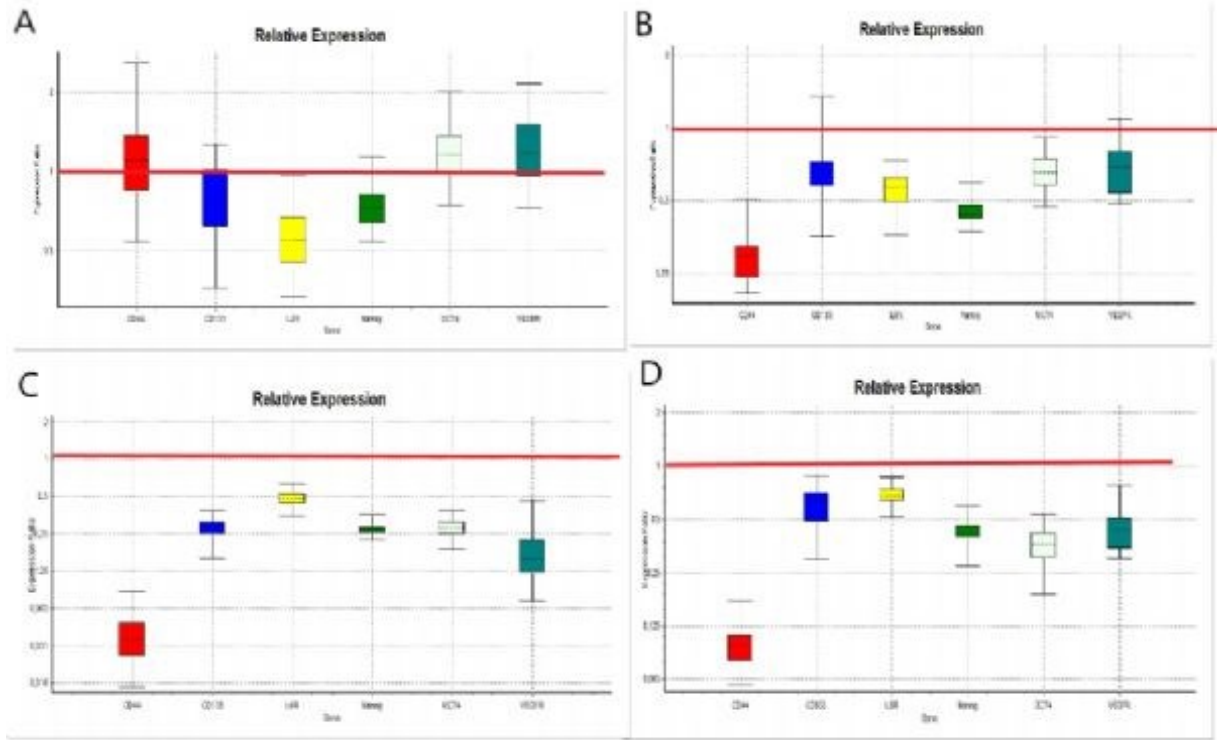
Anahtar Kelimeler: interlökin-6, interlökin-6 reseptör inhibisyonu, serviks kanseri, tocilizumab

Şekil 1



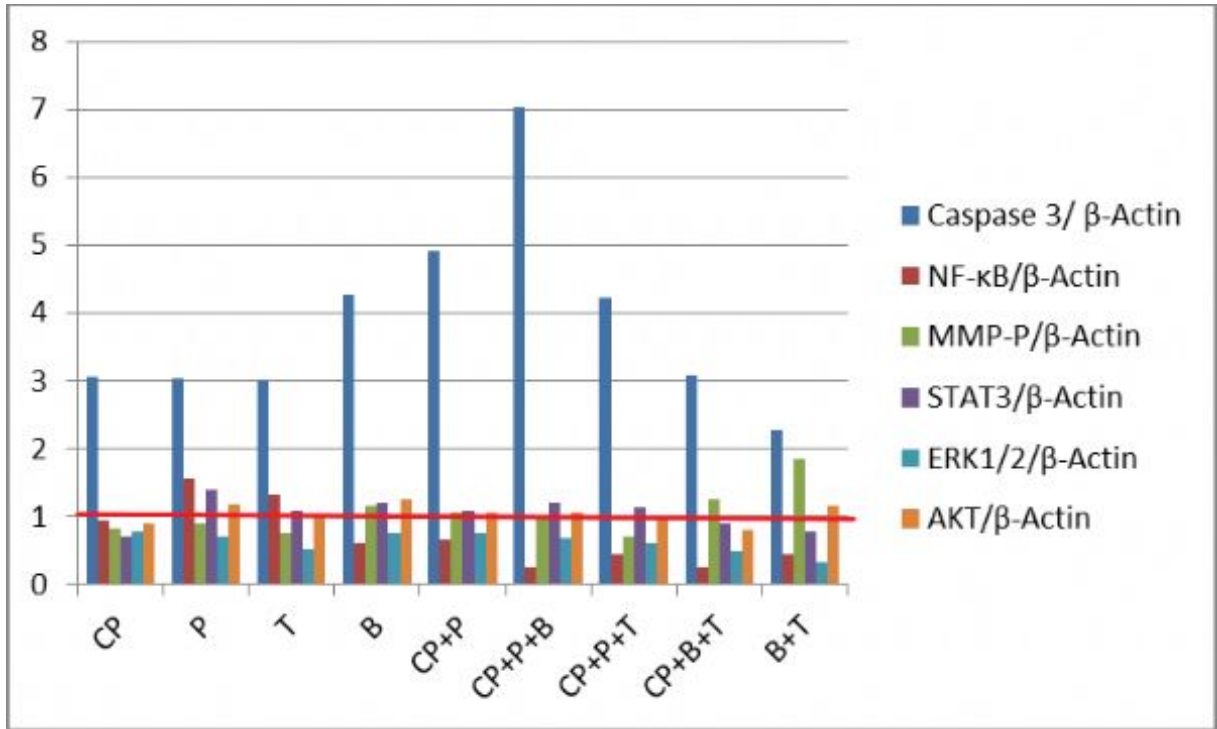
Şekil 1: RT-PCR analizi sonuçları. B: Bevacizumab, CP: Karboplatin, T: Tocilizumab, P: Paklitaksel, T+B: Tocilizumab+Bevacizumab, CP+P: Karboplatin+Paklitaksel, CP+P+B: Karboplatin+Paklitaksel+Bevacizumab, CP+P+T: Karboplatin+Paklitaksel+Tocilizumab, CP+B+T: Karboplatin+Bevacizumab+Tocilizumab uygulanan grupları temsil etmektedir. X eksenine paralel çizilen kırmızı çizgi kontrol grubu değerini temsil etmektedir.

Şekil 2



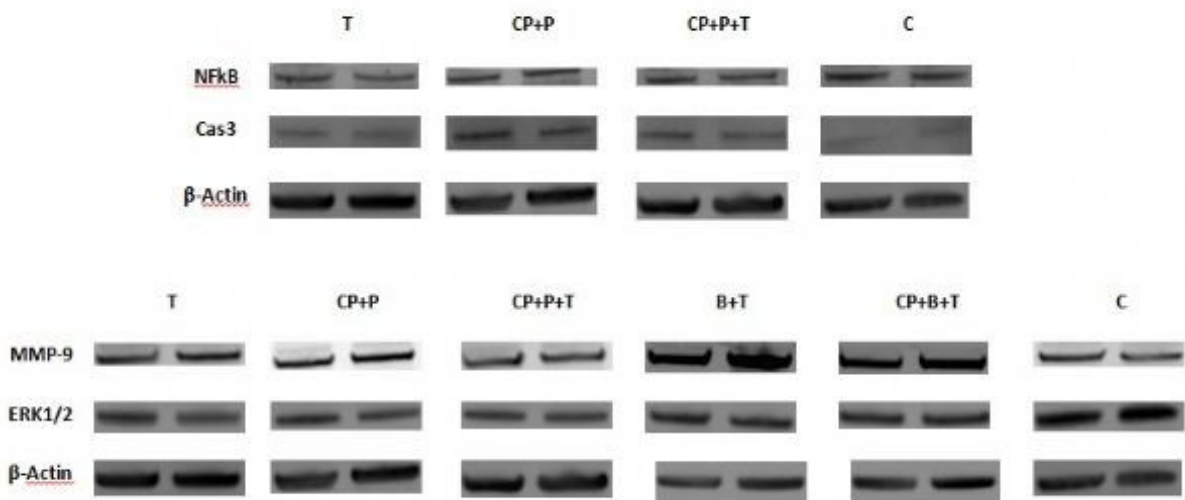
Şekil 2: Tocilizumab verilen gruplarda RT-PCR analiz sonuçları. Kırmızı renkli sütun CD44; mavi renkli sütun CD 133; sarı renkli sütun IL6R; yeşil renkli sütun Nanog; beyaz renkli sütun OCT4; turkuaz renkli sütun VEGFR proteinlerinin ekspresyon düzeylerini göstermektedir. A: Tek başına Tocilizumab, B: CP+P verilen grup, C: CP+B+ T verilen grup, D: CP+P+T verilen grup. X eksenine paralel çizilen kırmızı çizgi kontrol grubu değerini temsil etmektedir.

Şekil 3



Şekil 3: Western Blot analizi sonuçları. CP: Karboplatin, P: Paklitaksel, T: Tocilizumab, B: Bevacizumab, CP+P: Karboplatin+Paklitaksel, CP+P+B: Karboplatin+Paklitaksel+Bevacizumab, CP+P+T: Karboplatin+Paklitaksel+Tocilizumab, CP+B+T: Karboplatin+Bevacizumab+Tocilizumab, B+T: Bevacizumab+Tocilizumab uygulanan grupları temsil etmektedir. X eksenine paralel çizilen kırmızı çizgi kontrol grubu değerini temsil etmektedir.

Şekil 4



Şekil 4: Western Blot analizi sonuçları. T: Tocilizumab, CP+P: Karboplatin + Paklitaksel, CP+P+T: Karboplatin +Paklitaksel +Tocilizumab, C: Kontrol grubunu temsil etmektedir.