

Modulasi dampak radiasi pada kondisi hipoksia terhadap ekspresi PD-L1 di sel kanker = Hypoxic modulation of radiation effects to PD-L1 expression in cancer cells

Tiara Bunga Mayang Permata, examiner

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20508226&lokasi=lokal>

Abstrak

ABSTRAK

Hipoksia merupakan salah satu faktor penyulit dalam pemberian terapi radiasi, di mana kondisi kekurangan oksigen pada jaringan tumor dapat mengurangi sensitivitasnya terhadap radiasi. Di sisi lain, saat ini perkembangan imunoterapi dalam terapi kanker sangatlah pesat, termasuk blokade immune checkpoint PD-L1, yang dianggap menjadi harapan baru bagi terapi kanker. Ekspresi PD-L1 telah diketahui meningkat setelah pemberian radiasi, sehingga dapat menjadi dasar pemberian imunoterapi dalam kombinasi dengan radiasi. Regulasi PD-L1 ini terutama diatur melalui jalur-jalur transduksi sinyal perbaikan DNA.

Dalam kondisi hipoksia, belum banyak diketahui bagaimana respon PD-L1 pada sel kanker dengan atau tanpa radiasi. Dikaitkan dengan jalur perbaikan DNA, telah banyak studi yang meneliti pengaruh hipoksia terhadap jalur-jalur ini. Namun, belum ditelaah atau diteliti secara langsung pengaruh ini terhadap regulasi ekspresi PD-L1 pada sel.

Studi ini merupakan studi eksplorasi awal pada bidang ini yang bertujuan untuk meneliti ekspresi PD-L1 pada kultur sel beberapa cell lines kanker (U2OS, A549, DU145, OE21) secara in vitro dengan perlakuan radiasi sinar X (5, 10, atau 20 Gy) dalam kondisi inkubasi hipoksia atau dalam perlakuan hipoksia saja selama 2, 24, 48, atau 72 jam. Data awal ini juga dilengkapi dengan analisis bioinformatika menggunakan data The Cancer Genome Atlas (TCGA) yang memperlihatkan perbedaan ekspresi PD-L1 pada peningkatan ekspresi HIF1 α ; pada dataset yang hipoksik dan yang tidak.

Pada seluruh cell lines yang diteliti, tidak tampak peningkatan ekspresi PD-L1 dalam inkubasi hipoksia (dengan kadar oksigen 0,5%, 0,1%, dan <0,1%) dengan ataupun tanpa radiasi X-ray. Analisis in silico menunjukkan bahwa korelasi positif antara kadar mRNA PD-L1 dan marker-marker hipoksia tampak lebih menonjol pada dataset yang tidak hipoksik dibandingkan yang paling hipoksik. Selanjutnya, perbedaan kadar HIF1A menunjukkan perbedaan kadar ekspresi PD-L1 yang signifikan hanya pada dataset yang tidak hipoksik, terutama pada sampel tanpa mutasi gen-gen DNA repair yang diteliti. Temuan ini dapat menjadi argument bahwa HIF1A tidak selalu dapat meningkatkan ekspresi PD-L1, terutama pada tumor-tumor yang sangat hipoksik.

ABSTRACT

Hypoxia is one of adverse clinical prognosis factors in patients receiving radiation treatment, where oxygen deprivation in tumor tissue is known to reduce its sensitivity to radiation. While in the field of cancer treatment, immunotherapy has been rapidly advancing, including the blockade of immune checkpoint PD-

L1, eliciting new hope in the horizon. PD-L1 expression interestingly has been reported to increase after irradiation, which may become a rationale for combining radiation and immunotherapy. This upregulation of PD-L1 is mainly conducted via DNA repair pathways.

However, in hypoxic condition, not much is known on how PD-L1 expressions in cancer cells respond, with or without irradiation. In view of many reports of hypoxic modulation of DNA repair pathways, there has been no study to date that analyzes or reports specifically on how this modulation impacts regulation of PD-L1 expression in cells.

This study aims to serve as a pilot explorative study in this exploration, which is to analyze PD-L1 expression in cell cultures of several human cancer cell lines (U2OS, A549, DU145, OE21) in vitro in hypoxia incubation (2, 24, 48, or 72 hours) with or without X-ray irradiation (5, 10, or 20 Gy). This primary data was also completed with bioinformatics analysis using The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, which showed difference in PD-L1 expression in samples with higher expression of HIF1 α ; between hypoxic and non-hypoxic datasets.

In all cell lines used, there was no upregulation of PD-L1 expression after hypoxia incubation (in oxygen levels 0,5%, 0,1%, and below 0,1%) with or without X-ray irradiation. Although in silico analysis of TCGA databases showed positive correlation of PD-L1 and hypoxia markers mRNA levels, these were seen more prominently in non-hypoxic datasets compared to the most-hypoxic datasets. Further, differences in HIF1A levels showed very significant difference in PD-L1 expression only in nonhypoxic datasets, especially in samples without mutation in DNA repair genes. These results may propose the argument that HIF1A does not always promote PD-L1 expression, especially in very hypoxic tumors.