

Peran interleukin 1 alpha dalam mekanisme resistansi terhadap osimertinib pada adenokarsinoma paru = The Role of interleukin 1 alpha in resistant mechanism to osimertinib in lung adenocarcinoma

Wira Winardi, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=9999920567567&lokasi=lokal>

Abstrak

Latar Belakang: Kanker paru adalah penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia. Mutasi aktif pada epidermal growth factor receptor (EGFR) terdeteksi pada hampir setengah dari kasus adenokarsinoma paru pada populasi Asia. Pengobatan dengan osimertinib, suatu penghambat tirosin kinase EGFR generasi ketiga telah menunjukkan keunggulan dibandingkan EGFR TKI generasi pertama dan kedua. Namun, resistensi primer dan sekunder mengurangi efektivitas osimertinib.

Metode: Untuk mengungkap mekanisme yang terlibat dalam resistensi osimertinib pada adenokarsinoma dengan mutasi EGFR, kami mengembangkan sel yang resisten terhadap osimertinib dari lini sel kanker paru jenis adenokarsinoma dengan mutasi EGFR, yaitu PC9. Mekanisme resistensi diselidiki melalui sekuensing RNA (RNA-seq). Profil ekspresi gen PC9 yang resisten terhadap osimertinib dengan sel induk yang sensitif terhadap osimertinib kemudian dibandingkan.

Hasil: Analisis RNA-seq menunjukkan bahwa jalur pensinyalan tumor necrosis factor alpha (TNF-) / nuclear factor B (NF-B) mendominasi pada sel PC9 yang resisten terhadap osimertinib (PC9 RO).

Interleukin-1 alpha (IL-1) adalah gen yang paling bermakna mengalami peningkatan ekspresi. Penekanan IL-1 memulihkan sensitivitas terhadap osimertinib pada model sel resisten osimertinib.

Kesimpulan: Penelitian ini mengungkapkan bahwa aktivasi jalur TNF-/NF-B merupakan mekanisme alternatif yang bertanggung jawab atas resistansi osimertinib pada PC9 RO dari adenokarsinoma dengan mutasi EGFR. Penekanan IL-1 dapat menjadi strategi yang menjanjikan untuk mengatasi resistansi obat terhadap osimertinib pada adenokarsinoma dengan mutasi EGFR.

.....**Background:** Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) are detected in nearly half of adenocarcinoma cases in the Asian population. Treatment with osimertinib, a third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI), has demonstrated superiority over first- and second-generation inhibitors. However, primary and acquired resistance reduce the efficacy of osimertinib.

Methods: To uncover the mechanisms involved in osimertinib resistance in EGFR- mutant adenocarcinoma, we developed osimertinib-resistant cells from EGFR-mutant adenocarcinoma lung cancer cell lines (PC9 RO). The resistance mechanism was investigated using RNA sequencing (RNA-seq). The gene expression profiles of osimertinib-resistant PC9 RO cells were then compared with those of osimertinib- sensitive parental cells.

Results: RNA-seq analysis revealed that the tumor necrosis factor alpha (TNF-) / nuclear factor B (NF-B) signaling pathway predominated in the osimertinib-resistant cells. Interleukin-1 alpha (IL-1) was the most significantly upregulated gene. Inhibition of IL-1 restored sensitivity to osimertinib in the osimertinib-resistant cell model.

Conclusion: This study reveals that activation of the TNF- /NF-B pathway is an alternative mechanism responsible for osimertinib resistance in PC9 RO from EGFR- mutant adenocarcinoma. Inhibition of IL-1

may represent a promising strategy to overcome drug resistance to osimertinib in EGFR-mutant adenocarcinoma.