

Dubultspiralizēto RNS *ex vivo* inducētie citokīni

Kristīne Vaivode¹, Ramona Petrovska¹, Iveta Marska²,
Rūta Brūvere¹, Sanita Magone³, Simona Doniņa⁴,
Guna Feldmane⁵, Dace Pjanova¹

¹ Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs

² Latvijas Universitāte, Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūts

³ Latvijas Universitāte

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

⁵ SIA "Larifans", Latvija

Ievads. Dubultspiralizētās RNS (dsRNS) ir gan iedzimto, gan adaptīvo imunitāti aktivējošas molekulārās struktūras, kas tiek plaši pētītas gan kā vakcīnu un potenciāli pretvēža terapijas adjuvanti, gan kā profilaktiski pretvīrusa līdzekļi. Šajā pētījumā tika analizētas divas dsRNS – viena Latvijā ražota dabīgas izcelsmes dsRNS, kas tiek iegūta no *E. coli* šūnām pēc to inficēšanas ar bakteriofāgu un tiek šobrīd lietota, nenovērojot būtiskas blakusparādības, un tās sintētiskais analogs Poly I:C, kurš, neskatoties uz pētījumos pierādīto vēlamu efektu, nav guvis klīnisku pielietojumu spēcīgo blakņu dēļ.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Salīdzināt citokīnu produkciju *ex vivo* kultivētās perifēro asiņu mononukleārās šūnās (PAMŠ) pēc to apstrādes ar dabīgas izcelsmes dsRNS un sintētiski iegūtu dsRNS (Poly I:C), izmantojot *Luminex xMAP* un *ELISA* tehnoloģijas. PAMŠ no sešpadsmit praktiski veseliem cilvēkiem tika kultivētas RPMI-1640 barotnē 37 °C un 5% CO₂ atmosfērā ar pievienotu dabīgas izcelsmes dsRNS, Poly I:C vai bez dsRNS (kontrolē). *Luminex xMAP* paraugi tika analizēti 0, 48, 72 un 120 stundas, savukārt *ELISA* paraugi – 0, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36 un 50 stundas pēc to apstrādes ar dsRNS.

Rezultāti. *Luminex xMAP* rezultāti parāda, ka no 29 (IL-6, IL-23, TNF-α, TNF-β, IL-12p70, IFN-γ, IL-1β, IL-17, IFN-α2, IL-2, IL-28A, GM-CSF, IL-9, IL-5, IL-16, IL-21, IL-23, IL-33, IL-10, IL-3, IL-4, IL-13, MIP-1β, TARC, I-309, MCP-4, IP-10, SDF-1α + β un CTARC) analizētajiem citokīniem būtisks koncentrācijas pieaugums (lielāks par 100 pg/ml) vērojams četriem hemokīniem (MIP-1β, IP-10, TARC un I-309), četriem proinflammatoriem citokīniem (TNF-α, GM-CSF, IL-23 un IFNα2) un diviem antiinflammatoriem citokīniem (IL-10 un IL-6) gan dabīgas izcelsmes dsRNS, gan Poly I:C gadījumā. Vienam citokīnam (IL-16) 120. stundā tika novērota ievērojama supresija attiecībā pret kontroli abu dsRNS klātbūtnē. Arī *ELISA* eksperimentos dabīgas izcelsmes dsRNS un Poly I:C vienādās koncentrācijās inducēja vienus un tos pašus citokīnus (IL-10, TNF-α, IL-6, IL-23 un IFN-γ) ar ļoti līdzīgām izmaiņām laika dinamikā, toties netika novērota IL-16 supresija attiecībā pret kontroli, norādot uz, iespējams, vēlināku šī citokīna supresiju.

Secinājumi. Abi dsRNS analogi, gan bakteriofāgu izcelsmes dsRNS, gan Poly I:C, izraisa vienu un to pašu citokīnu un hemokīnu sintēzi, kas liecina par līdzību to darbības principā, tomēr neizskaidro to kraso atšķirību klīniskajā manifestācijā, īpaši attiecībā uz novēroto blakņu profilu.

Pētījums izstrādāts Valsts pētījumu programmas "Biomedicīna sabiedrības veselībai" (VPP BIOMEDICINE Nr. 2014.10-4/VPP-5/16-3.7) ietvaros.