

Osteopontin variánsok expressziója humán melanoma sejtvonalakban

Témavezető: Prof. Dr. Balázs Margit

Intézet: Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet

A kutatás háttere: A melanoma malignum a melanocitákból kiinduló invazív, agresszív, áttétképző daganat, mely a bőrdaganatok okozta halálozások közel 80%-ért felelős. A legújabb kutatások szerint számos daganat progressziójában az osteopontin (OPN) fontos szerepet játszik. Korábbi génextpressziós vizsgálataink szerint a rosszabb prognózisú melanomákban a legmagasabb expressziós intenzitási átlagértékkel az OPN gén rendelkezett. Funkcióját tekintve rendkívül változatos molekula (glükofoszoprotein), mely az integrin útvonalon keresztül befolyásolja a tumorsejtek és az extracelluláris mátrix fehérjéi közötti kapcsolatot, ezáltal hatást gyakorolva a sejt migrációra és a metasztázis képzésre. Összetett biológiai funkcióit nemcsak alternatív translációja és poszttranszlációs módosításai biztosítják, hanem alternative splicing is, mely során számos OPN variáns keletkezik (OPNa, -b, -c, 4 és 5).

Célja: Az OPN splice variánsok biológia szerepére melanomákban nincs adat, ezért vizsgálataink célja az OPN izoformák génextpressziójának vizsgálata volt különböző klinikai paraméterekkel jellemzett primer melanomákból és melanoma metasztázisokból létrehozott sejtvonalakon, valamint az OPN expresszió és a sejtek inváziós tulajdonsága közötti kapcsolat elemzése.

Módszerek: Az OPN izoformák gén expresszióját valós idejű Q-PCR-el határoztuk meg, az eredményeket Livak-féle relatív kvantifikációval értékeltük ki. A génextpresszió vizsgálatához belső kontrollként *GAPDH*-t, kontrollként melanocitákból származó mRNS-t használtunk.

Eredmények és összefoglalás: Általánosságban megfigyeltük, hogy a primer eredetű sejtvonalak (n=11) 36%-ban mindhárom OPN variáns megnövekedett expressziót mutatott, legmagasabb expresszióval az OPNa jellemezhető, ugyanakkor a metasztázis eredetű sejtvonalakban (n=9) az expresszió kisebb mértékű volt valamennyi variáns esetén. Elemezve az azonos betegből származó sejtvonalak OPN expressziós szintjét, megfigyeltük, hogy két mintapárban (WM983A és WM983B; WM278 és WM1617) az OPNa és OPNb expressziója a primerekben emelkedett, ugyanakkor a metasztázisokban jelentősen csökkent. Az A2058 agyi metasztázis eredetű sejtvonalból *in vivo* szelektált két sejtvonal (HT168 és HT168M1) közül a HT168M1-ben (magas májártét-képző hajlam) az eredeti sejtvonallal azonos, kismértékű OPN expressziókat, míg a HT168-ban (alacsony májártét-képző hajlam) mindhárom OPN variáns megemelkedett expresszióját tapasztaltuk (legnagyobb az OPNc volt). Ez alapján feltételezhetjük, hogy a májártét képzés ebben a modell rendszerben független az OPN expressziótól. Vizsgálatainkat a jövőben klinikai mintákra is kiterjesztjük.

Támogatások: A kutatást az OTKA K112327; az ÚNKP-17-3 és a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 és az MTA-TKI: 2011TKI473 pályázati források támogatásával valósult meg. A GINOP-2.3.2-15-2016-00005 projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.