

Daganatsejtvonalak motilitásának és áttétképző potenciáljának vizsgálata hipoxiás körülmények között

Surguta Sára Eszter^{1,2}

Cserepes Mihály^{1,2}, Tátrai Enikő², Garay Tamás³, Tóvári József^{1,2}

1 KINETO Lab. Kft. Budapest

2 Országos Onkológiai Intézet, Kísérletes Farmakológiai Osztály, Budapest

3 Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Onkológiai Részleg, Budapest

A hipoxiás körülmény és az annak következtében kialakuló oxigénhiány számos változást idéz elő a tumorsejtek viselkedésében, amelyek hozzájárulhatnak a tumorok progressziójához. A tumor hipoxia elősegíti a neoangiogenezist és hozzájárul a daganatsejtek sugár- és kemoterápia rezisztenciájához. Céloom, hogy megvizsgáljam a hipoxia hatását *in vitro*, *in vivo* fenotípus és genotípus szinten.

A szöveti hipoxiára adott sejtválaszok egyik legfontosabb szabályozó fehérjéje a hypoxia inducible factor 1 (HIF-1), amely transzkripciós faktorként számos molekula (transzkripciós faktorok, enzimek, kis G-fehérjék, adhéziós molekulák, membránfehérjék) expresszióját szabályozza. A HIF-1 α -ról leírták, hogy hatással van a sejtek mozgékonyására a RhoA expressziójának és aktiválásának szabályozásán keresztül, így vizsgáljuk a Rho család kis G-fehérjéinek (Rac1, cdc42 és RhoA) szerepét az áttétképzés során.

Megmértük *in vitro* a HIF-1 α , a Rac1, a CDC42 és a RhoA gén-, és fehérjeexpresszióját proliferációs, valamint migrációs kísérletekben hipoxiás és normoxiás körülmények között. Farok intravénás oltást követően megvizsgáltuk a tumorsejtek *in vivo* metasztatizáló képességét, valamint humán klinikai mintákban is az említett gének expresszióját, összefüggést keresve a tumor progresszióval.

Az eddigi részeredmények azt mutatják, hogy a vizsgált tumorsejtvonalaknál az alap motilitási képesség és az áttétképző potenciál, valamint a génexpresszió és a klinikai kórlefolyás között összefüggés van. Mindemellet azt is kimutattuk, hogy a hipoxiás környezet fokozza a magasabb alap motilitási képességű sejtek migrációs és áttétképző képességét, szemben a kevésbé motiltis sejtekkel. Összhangban a korábban leírt saját megfigyeléseinkkel, a hipoxiás környezet sejtípusfüggő változásokat indukált a kis GTPázok szintjében és aktivációjában, valamint változó migrációs és metasztatikus potenciált eredményez különböző emberi tumorsejtvonalakon.

A munkát a Tématerületi Kiválósági Program (TKP2020-NKA-26), valamint a Nemzeti Laboratóriumok Program - Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium (NLP-17) pályázatok támogatásával végezzük.

Rövidítések: HIF-1- hypoxia inducible factor 1