

A TUMORHETEROGENITÁS VIZSGÁLATA: ÚJ, LÉZERDISSZEKCIÓVAL KOMBINÁLT NAGY FELBONTÁSÚ MIKROLIPIDOMIKAI MÓDSZER FEJLESZTÉSE

Varga-Zsíros Vanda^{1,3}, Péter Mária¹, Migh Ede¹, Marton Annamária¹, Gombos Imre¹,
Dukic Barbara¹, Vígh László¹, Vizler Csaba¹, Tiszlavicz László², Horváth Péter¹, Török
Zsolt¹, Balogh Gábor¹

1 Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet, Szeged

2 Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Pathológiai Intézet, Szeged

3 Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar, Biológia Doktori
Iskola, Szeged

A megváltozott lipidmetabolizmus a malignitás egyik újonnan felismert védjegye. Ellentétben a normál, egészséges sejtekkel melyek a vérkeringésből felvett lipidekből szintetizálják biológiai membránjaikat, a rákos sejtek képesek újraaktiválni a *de novo* lipogenezist. A lipidmetabolikus hálózat újraprogramozása képessé teszi a tumorsejteket, hogy adaptív válaszokat adjanak a tumormikrokörnyezet változásaira.

A tumorok komplex szerveknek tekinthetők, melyek tumorsejtekből és a gazdaszerv stromasejtjeiből állnak. A tumor heterogenitás, a tumor- és stromasejtek közti metabolikus kommunikáció megismerése a rákkutatás egyik kulcskérdésévé vált. Az ezzel kapcsolatos adatok elsősorban 2D sejkultúrákból származnak, ezek azonban kevéssé reprezentálják a tumor valós metabolikus viszonyait. A tumor darabok vizsgálatából származó eddigi eredmények nem biztosítanak megfelelő térbeli felbontást, a tömegspektrometriai képalkotó technikák pedig csupán kvalitatív információt szolgáltatnak.

Célunk egy olyan lézerdisszekcióval kombinált shotgun mikrolipidomikai módszer kifejlesztése volt, mely alkalmas a tumor és a stroma metabolikus viszonyainak közel egysejt szintű vizsgálatára. Az eljárás során párhuzamos natív és hematoxin-eozin festett metszeteket készítünk szferoid, egér tumor, vagy humán tumor mintákból. A festett és autofluoreszcens képek koregisztrációját követően az előre definiált régiók (kb. 10-150 sejt) lézeres kivágását, mikroextrakcióját, majd tömegspektrometriai analízisét végezzük el.

Szferoid metszeteken végzett méréseink számos lipidspeciesz esetén jelentős radiális gradienst mutattak, mely kapcsolatban lehet a tápanyag (cukor, zsírsav), illetve az oxigén limitált diffúziójával. Előzetes eredményeink humán tumor mintákban ígéretes különbségekre világítottak rá az invazív és *in situ* tumorsejtek, valamint a stroma régiók egyedi lipidomikai ujjlenyomatait illetően. Összefoglalva, az általunk kifejlesztett, lézerdisszekcióval kombinált mikrolipidomikai módszer a tumor és a tumormikrokörnyezet nagy áteresztőképességű, nagy térbeli felbontást biztosító kvantitatív lipidomikai analízisét teszi lehetővé.