

AN-152 sejtszintű biofarmáciájának vizsgálata *in vitro* immortalizált sejtvonalakon

Okos Andrea

Biofarmácia Tanszék

E-mail: okosandrea@gmail.com

Bevezetés

A hipofízis elülső lebenyének hormonelválasztását szabályozó hipotalamikus, ún. releasing és inhibiting hormonok bizonyítottan befolyásolják különböző daganatok növekedését, mivel a daganatsejtek jelentős hányada expresszálja ezen hormonok receptorait. Ilyen hormon a hipofízis gonadotropin termelését szabályozó LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) is. Célzottabb daganatterápia valósítható meg konjugátum formájában nem toxikus vegyület-komplexekkel, amelyek a célsejtekhez jutva azok membránreceptoraihoz kötődnek, és csak azután válnak toxikussá, hogy a kötés hatására elindított folyamatban a receptor-komplex egység internalizálódik, ezáltal a toxikus rész a sejten belül felszabadulva a daganatsejtet célzottan pusztítja el. Ilyen vegyület úgy állítható elő, ha peptid hormon-analógokhoz citotoxikus hatóanyagot (AN-152, mely doxorubicinnel kapcsolt hormonanalóg) vagy radiofarmakont kötnek.

Munkacsoportunk célja egy ritka, de rendkívül agresszív daganat, a humán uveális melanoma fejlődését befolyásoló hormonális és receptorális változások megfigyelése, illetve downstream-útvonalak felderítése. Korábbi irodalmi adatok hiányában sajnos nem sokat tudunk a daganatos sejtekben lejátszódó mechanizmusokról. Eredményeink ezért hozzájárulhatnak célzottabb daganatterápiás szerek fejlesztéséhez, így a daganatos betegek hagyományos módszerekkel történő kezelése során fellépő mellékhatások csökkentéséhez, a túlélési esély növeléséhez.

Célkitűzés

LHRH receptorok, mint molekuláris targetek expressziójának vizsgálata humán uveális melanómában és LHRH-analógok közvetlen tumornövekedés-gátló hatásában szerepet játszó szignál-transzdukciós utak vizsgálata.

Módszertan

Doxorubicin és AN-152 receptorális, illetve esetleges nem receptormediált internalizációját szeretnénk fluoreszcens módszerrel nyomon követni uveális melanómából származó OCM1 és OCM3 sejtvonalakon. Tervezzük az AN-152 sejtvonalakra gyakorolt citotoxikus hatásának kinetikáját meghatározni MTT assay segítségével. Továbbá, különböző agonista és antagonist LHRH-analógok receptor expresszióra és receptor lokalizációra gyakorolt hatását szeretnénk vizsgálni immuncitokémiai módszerekkel. Végül, a projekt keretein belül, a kísérleti eredmények függvényében Western blot és RT-PCR segítségével fehérje- és RNS-szinten is szeretnénk felderíteni a célzott terápiás szerek hatásait.

Eredmények

Jelenleg a kísérletekhez szükséges fluoreszcens mikroszkóp beállítása valamint az immunfluoreszcens jelölések optimalizálása zajlik.