

A PROTEIN ARGININ METILTRANSZFERÁZ 5 SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA A HUMÁN TÜDŐDAGANATOK KIALAKULÁSÁBAN

Tanszék: Orvosi Vegytani Intézet

Témavezetők: Dr. Lontay Beáta, Dr. Horváth Dániel

Beosztás: Előadás

A daganatos betegségek közül a tüdőrák különböző típusai a halálozások vezető okai. A genetikai- és biomarkerek diagnosztikai módszereinek fejlődésével speciális daganatspecifikus mutációk válnak azonosíthatóvá, amelyek egyénre szabott terápiát tesznek lehetővé. Tumoros elváltozások esetén gyakori kiváltó ok a normál sejtciklus és génexpresszió fenntartásáért felelős enzimek túl- illetve alulműködése, amelyet a bennük kialakult mutációk mellett azok normálistól eltérő poszttranszlációs módosítása is okozhat. A protein arginin metiltranszferáz 5 (PRMT5) a hiszton fehérjék szimmetrikus dimetilációján keresztül a génexpresszió gátlását eredményezi. Szabályozásáért a RhoA aktivált kináz és a miozin foszfatáz (MP) felelős egy újonnan leírt, Thr80 foszforilációs helyen keresztül.

Célul tűztük ki, hogy egészséges és daganatos humán tüdőszöveti mintákban vizsgáljuk a PRMT5, a MP és a H4 hiszton fehérje poszttranszlációs és génexpressziós szintű változásait, és azokat mint tüdődaganat marker azonosíthassuk.

Vizsgálatainkhoz különböző tüdőtumorokból álló szövetbankot hoztunk létre. A minták PRMT5 mutációit és módosításait, mint potenciális tumormarkeret, biokémiai, molekuláris biológiai és genomikai vizsgálatokkal elemeztük. A tüdődaganat tumoros és nem tumoros szövetmintáiból genomi DNS-t izoláltunk, és a PRMT5 szabályozó hely környékét szekvenáltattuk az esetleges mutációk azonosítására. A szövetmintákon szemi-kvantitatív Western blot analízissel a miozin foszfatáz alegységeinek, a PRMT5 és a hiszton fehérjék expressziós szintjét és poszttranszlációs módosításait elemeztük.

A MP katalitikus alegységének expressziója nem változott, de MYPT1 szabályozó alegysége csökkent, ezzel párhuzamosan pedig a MYPT1 gátló Thr696 foszforilációja szignifikánsan emelkedett a tumoros mintákban a nem tumoros mintákhoz képest. A daganatos mintákban nem változott a PRMT5 és a hiszton expressziós szintje, azonban a PRMT5 aktivitását jelző Thr80 foszforiláció és a hiszton szimmetrikus dimetilációja is emelkedett.

A betegek adatbázisát elemezve azt találtuk, hogy a genetikai és poszttranszlációs változások korreláltak a tüdőtumorok stádiumával. Eredményeink szerint a miozin foszfatáz-PRMT5-hiszton jelátviteli útvonal zavara szerepet játszik a tüdődaganatok kialakulásában és további vizsgálata a tumordiagnosztika ígéretes célpontja.