

## A HOFI/SH3PXD2B (Homolog of FISH/ SH3 and PX domain-containing protein 28) fehérje szerepe a tumor progresszióban, endotélfunkciók szabályozásában és a tumorok neovaszkularizációjában, mint terápiás célpontok daganatokban

### A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója:

A daganatos megbetegedések világszerte emberek millióinak életét és életminőségét veszélyeztetik. Sajnálatos módon, az elmúlt évtizedek jelentős erőfeszítéseinek ellenére, hiányoznak a nagy hatékonyságú ugyanakkor kevés mellékhatással rendelkező kezelési módok. Ezért egyre növekvő igény mutatkozik, mind a társadalom, mind az orvostudomány részéről új terápiás célpontok és hatóanyagok azonosítása iránt. A melanóma (festékes bőrrák) előfordulása évente 4,3%-kal növekszik és ez az összes egyéb rosszindulatú daganat növekedési üteménél nagyobb. Sajnos a már áttétet képző melanóma tumorok prognózisa nagyon rossz, az ötéves túlélés valószínűsége 16% körüli. Magyarországon évente kb. 1700 új megbetegedés fordul elő.

Kutatási tervünk középpontjában az általunk nemrég azonosított „HOFI” fehérje tumorok növekedésére gyakorolt hatásának vizsgálata áll. Modellként kettő, az érintett tudományterület által széleskörben elfogadott, sejtvonalat (a humán (A2058) és az egér (B16) melanóma vonalakat) használunk. Munkánk során két fő kérdésre keressük a választ: 1) milyen szerepet játszik a HOFI fehérje a tumorok növekedésében és áttétképzésében, beleértve ebbe a tápanyagellátást biztosító érhálózat kialakulását is. 2) Milyen szerepet játszik a HOFI fehérje a tumorok környezetében kialakuló speciális szövet (az ún. tumor-asszociált stroma) kialakulásában, amely növekedési faktorokkal, tápanyagokkal látja el a tumort és fontos szerepet játszik a tumor-ellenes immunválasz gátlásában.

Kísérleteink során az A2058 sejteket, illetve azok HOFI fehérjét nem tartalmazó változatait immunhiányos egerekbe oltjuk és vizsgáljuk a tumorok növekedését, érhálózatát és áttétképző képességét (1. kérdés modellrendszer). A HOFI fehérje tumorok és tumor-asszociált szövetek kapcsolatára gyakorolt hatását (2. kérdés) a jól ismert B16 egér melanóma modellben tanulmányozzuk. B16 sejteket HOFI fehérjét kifejező vagy HOFI-hiányos egerekbe oltunk és a fentiekhez hasonlóan növekedés, érhálózat és áttétképző képesség alapján jellemezzük a képződő tumorokat. A projekt során 5 év alatt összesen 800 egér kísérletekbe való bevonását tervezzük.

Kísérleteink tervezésekor szem előtt tartottuk a 3R stratégiát (replacement – kiváltás, reduction – csökkentés, refinement - finomítás). Az állatkísérletek megkezdése előtt szövetkultúrákban tanulmányozzuk a HOFI fehérje sejtproliferációra gyakorolt hatását, ami jelentősen csökkenti a kísérleti állatok számát (kiváltás). Állatszám tekintetében, a korábbi munkák tapasztalatai alapján megállapított, az eredményes kísérlethez feltétlenül szükséges minimumot tekintjük irányadónak illetve ahol lehetséges egymásra építünk vizsgálatokat (csökkentés). Végül, az alkalmazni kívánt modellek vagy már ismertek, tehát a kísérleti paraméterek be vannak állítva, vagy a lehető legkevesebb állat bevonásával fogjuk azokat beállítani, így csökkentve a minimálisra a szükséges előkísérletek során felhasznált állatok számát. A finomítás elve mentén az elérhető legjobb tartási körülményeket biztosítjuk az állatok részére. Az állatok fenntartása és a kísérletek kivitelezése specifikus, patogénektől mentes állatházban, jól képzett személyzet segítségével történik.

A daganatos megbetegedések a gazdaságilag fejlett országokban és Magyarországon is a vezető halálokok között szerepelnek. A melanómás betegek száma Magyarországon egyre nő, csak a melanóma évente körülbelül négyszáz halálos áldozatot követel. Fontos továbbá, hogy az előrejelzések szerint az esetek száma az elkövetkezendő hat évben akár másfélszeresére is nőhet. A melanóma, illetve egyéb daganatos megbetegedések kezelése rendkívül drága, ami a társadalom és a gazdaság számára hatalmas terheket jelent. A projekt sikeres végrehajtása fontos új eredményekkel gazdagítja a melanóma kialakulásának mechanizmusával kapcsolatos ismereteinket, melyek felhasználásával új terápiás célpontok azonosítása válik lehetővé. Az új típusú kemoterápiás szerek és gyógymódok kidolgozása jelentősen javíthatja a melanómás betegek túlélési esélyeit, számos emberéletet menthet meg és hosszabb távon jelentős mértékben csökkentheti a társadalom és a gazdaság terheit, ami indokolja az egerek kísérletekbe való bevonását (megfelelő az ártalom/haszon arány).