

A gyulladós bélbetegségek pathomechanizmusában szerepet játszó genetikai tényezők feltárása

CSATÁRI MARIANNA

Orvosi biotechnológia MSc

Konzulensek: Dr. Nagy István

Dr. Gáspári Zoltán

A krónikus gyulladás egyik jól ismert kockázati tényezője a humán rák kialakulásának. Ezzel összhangban a gyulladós bélbetegségek (Inflammatory Bowel Disease; IBD) beleértve a fekélyes vastagbélgyulladást (Ulcerative Colitis, UC) és a Crohn-betegséget (Crohn Disease, CD), olyan gyulladós betegségek, amelyek növelik a vastagbélrák kialakulásának valószínűségét. Ebben a többlépéses folyamatban döntő szerepet játszik az epitheliális-mezenhimális tranzíció (EMT), mely során a sejt-sejt tapadásban zavar keletkezik, az extracelluláris mátrix (ECM) összetevői (pl. vimentin és metalloproteinázok) kifejeződése megváltozik, ezáltal a sejtek vándorolni képesek végül az intersticiumba jutva gyulladást okoznak. A folyamatért felelős molekuláris mechanizmusok (pl. transzkripció, poszt-transzkripció módosítások, transláció, stb.) pontos megismerése révén azonosíthatjuk a tumoros folyamatokban szerepet játszó molekuláris tényezőket.

Az epitheliális-mezenhimális tranzícióban transzkripció faktorok szabályozzák az epitheliális gének elnyomását, ilyen faktorok a Snail, a Twist és a Zeb. Az E-kadherin (Cdh1) gén kifejeződésének csökkenésével az epitheliális sejt-sejt kapcsolatok módosulnak és mezenhimális fenotípus alakul ki. A folyamatban több jelátviteli útvonal együttesen képes befolyásolni a mezenhimális fenotípus kialakulását. Ebben a folyamatban a transláció szabályozásával szerepet játszanak a nem kódoló mikroRNS-ek (miRNS), amelyek képesek hírvivő RNS-hez (mRNS) kötődni, ezáltal befolyásolni azok translációját és/vagy lebomlását. Munkánk során célul tűztük ki az EMT útvonalban szerepet játszó gének kifejeződésének vizsgálata mellett, az azok szabályozásában résztvevő miRNS-ek expressziójának meghatározását is. Vizsgálataink során *in vivo* patkánymodellt használtunk, melyben 2,4,6-trinitrobenzén szulfonsav (TNBS) indukálással váltottuk ki a bélgyulladást. A

vastagbélben gyulladt és nem gyulladt régiókat különítettük el, melyekből RNS-t izoláltunk. Megállapítottuk, hogy a mezenhimális fenotípus kialakításában szerepet játszó gének (Egr1, Fgf2, Fgf7, Lox, Mmp9, Vim, Zeb2, Notch2, Hif1 α , Jak2) expressziója szignifikánsan megemelkedett a gyulladt régióban, ezzel szemben az őket szabályozó miRNS-ek (miR-200b, miR-192, miR-125a, miR-375, miR-let7b, miR-let7c, miR-let7i) expressziója szignifikánsan csökkent. A munka során számos, egymással kölcsönható miRNS-t és gént azonosítottunk, amelyek megváltozott expressziója szerepet játszik a gyulladással járó bélbetegségek során kialakuló epitheliális-mezenchimális tranzícióban.

Kulcsszavak: gyulladással járó bélbetegségek, epitheliális-mezenchimális tranzíció, miRNS és génexpresszió