



# ÖSSZEFOGLALÓ

1726/3/2017/TT

**Schaff Zsuzsa**, az MTA rendes tagja

## **A vírus indukált hepatokarcinogenezis molekuláris mechanizmusa**

A daganatok előfordulása és az ezzel összefüggő halálozás világszerte emelkedik. A tumorok kialakulásában szerepet játszó tényezők között a kórokozó ágensek, kiemelten a vírusok mintegy 15%-t képeznek. Az ún. onkogén vírusok által okozott tumorok jelentős részét alkotja az elsődleges májrák (hepatocellularis carcinoma, HCC), melyért elsősorban a hepatitis B (HBV) és hepatitis C vírus (HCV) felelős, egyéb együttjáró tényezővel együtt. A HBV daganatkeltő hatása több mechanizmussal érvényesül, kiemelten a vírus DNS random és multiplex beépülésével a gazdasejt genomba. Magunk kimutattuk egyes virális antigének (HbsAg, HbcAg) felhalmozódását a fertőzött májsejtekben, a fertőzés hatására kifejeződő és a kezelésre változó HLAclassI, CD95, TGF $\alpha$ -t, valamint krónikus hepatitisben, az aktivitástól függően, a TGF $\beta$  expresszió változását.

A nonA/nonB hepatitis kórokozójának vizsgálata során, amerikai kollégákkal együtt igazoltuk, hogy a májgyulladás okozó izolátum legalább két fertőző ágenset, a későbbiekben elkülönített HCV-t és a hepatitis E vírust tartalmazza. Az elsők között mutattuk ki a vírusfertőzés hatására megjelenő membrán eltéréseket, a jellegzetes „membrán hálót”, mely az általunk feltételezett vírus replikációs helynek bizonyult. Francia együttműködésben igazoltuk, hogy a HCV core komponense összefügg a fertőzött sejtekben kialakuló szteatózissal. Elektronmikroszkópos immuncitokémiai módszerekkel kimutattuk a HCV core fehérje kötődését az endoplazmatikus retikulum membránokhoz és a lipidcseppek felszínéhez. Ezen felismerés a HCV hatásának új útját mutatta és magyarázta a HCV okozta megbetegedésekben észlelhető metabolikus, kiemelten a lipidanyagcsere zavarokat, valamint a core komponens hepatokarcinogenezisben játszott fontos szerepét.

A HCV májsejtekhez való kötődése szempontjából lényeges sejt felszíni receptorok közül a claudin1-t és a későbbiekben egyéb claudin fehérjéket vizsgáltunk. Morfometriai és molekuláris biológiai módszerekkel igazoltuk, hogy krónikus májbetegségekben, kiemelten cirrhosisban, valamint hepatocellularis carcinómában a claudin1 expresszió jelentősen megnő, szemben a cholangiocarcinómában és pancreas carcinómában észlelt jelentősen emelkedett claudin4 expresszióval. Megállapítottuk, hogy a claudin mintázat több tumor esetében igen jellegzetes, már a premalignus szakaszokban is megfigyelhető, detektálása diagnosztikus és prognosztikai értékű.

A HCV replikációs mechanizmusában a mikroRNS 122 (miR122) jelentős szerepet játszik. Különböző etiológiai tényezők által kiváltott emberi krónikus májbetegségekben (HCV, alkohol, toxikus), valamint HCV- cirrhosis miatt végzett májtranszplantációk során, HCC-ben és cholangiocarcinómában vizsgáltuk több miR expresszióját. Lényeges különbségeket észleltünk az egyes miR-ek mintázatában, melyek jellemzik az adott kórfolyamatot. Közülük több, a hepatokarcinogenezisben is szerepet játszó miR eltérését mutattuk ki, illetve közülük néhányat prediktív tényezőnek találtunk egyes daganatok terápiára adott válaszában, valamint összefüggését észleltük a betegek túlélésével.

A HCV és HBV fertőzések hatásmechanizmusának megismerése, melyhez munkám is hozzájárult, megteremtette az alapot e fertőzések, illetve az általuk létrehozott megbetegedések sikeres kezelésére, illetve megnyitotta az utat megelőzésük lehetősége előtt.

