



Европейски съюз

ЕВРОПЕЙСКИ СОЦИАЛЕН ФОНД 2007 – 2013
МИНИСТЕРСТВО НА ОБРАЗОВАНИЕТО И НАУКАТА
ОПЕРАТИВНА ПРОГРАМА „РАЗВИТИЕ НА ЧОВЕШКИТЕ РЕСУРСИ”
BG051PO001-3.3.06 -0059



ПРОСЛЕДЯВАНЕ ГЕННАТА ЕКСПРЕСИЯ НА MMP-2, MMP-9, MMP-14, TIMP-2 и EMPRIN В ТЪКАНИ ОТ НОРМАЛНА МЛЕЧНА ЖЛЕЗА И ТУМОРИ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА ПРИ КУЧЕТА

*Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на Оперативна програма „Развитие на човешките ресурси”
2007-2013, съфинансирана от Европейския съюз чрез “Европейския социален фонд”*



Европейски съюз

ЕВРОПЕЙСКИ СОЦИАЛЕН ФОНД 2007 – 2013
МИНИСТЕРСТВО НА ОБРАЗОВАНИЕТО И НАУКАТА
ОПЕРАТИВНА ПРОГРАМА „РАЗВИТИЕ НА ЧОВЕШКИТЕ РЕСУРСИ”
BG051PO001-3.3.06 -0059



MMPs са широко проучвани поради тяхното участие не само в нормалните физиологични процеси, а и в редица заболявания, каквито са артритът, ракът, атеросклерозата и др. Те са основната група ензими участващи в разграждането на екстрацелуларния матрикс и ремоделирането и играещи ключова роля, както в процесите на развитие на жлезата, така и в канцерогенезата.

При прогресирането на туморите се наблюдават много от процесите характерни за развиващата се млечна жлеза, като например клетъчна инвазия, пролиферация, устойчивост на апоптоза и ангиогенеза, така че много фактори, вземащи участие в развитието на жлезата са свързани и с развитието на тумори, но при протичането на нормалните процеси на развитие тези фактори са строго регулирани.

В множество моделни системи е наблюдавана корелация между злокачественост и метастазиране от една страна и продукцията на MMPs от друга. Понастоящем е общоприето, че MMPs участват в растежа, инвазирането и метастазирането на туморите. Възможните механизми, чрез които MMPs осъществяват това включват стимулиране на ангиогенезата, освобождаване на стромални растежни фактори или инактивиране на инхибиращите растежа фактори.

Двете желатинази MMP-2 и MMP-9 се секретират в неактивна форма, като проензими, които впоследствие биват активирани. Много добре проучен е механизмът на активиране на MMP-2 посредством MMP14, което се осъществява с участието на TIMP2 на повърхността на клетъчната мембрана.

Инвестира във вашето бъдеще



Европейски съюз

ЕВРОПЕЙСКИ СОЦИАЛЕН ФОНД 2007 – 2013
МИНИСТЕРСТВО НА ОБРАЗОВАНИЕТО И НАУКАТА
ОПЕРАТИВНА ПРОГРАМА „РАЗВИТИЕ НА ЧОВЕШКИТЕ РЕСУРСИ”
BG051PO001-3.3.06 -0059



Желатиназите MMP-2 и MMP-9 са свързани с инвазирането и метастазирането на туморите, поради тяхната способност да разграждат колаген тип IV, основен компонент на базалните мембрани. Повишена концентрация на желатинази е установена при редица злокачествени тумори при човека, но участието им в туморите при кучето не е добре проучено. При изследване проведено върху тумори от кучета са наблюдавани повишени нива на MMPs в почти всички злокачествени тумори, в сравнение с нормалната тъкан. Според същото изследване, туморните клетки са основният източник на MMP-2 и MMP-9, докато в стромалните клетки е наблюдавано минимално количество MMPs. Друго проучване посочва, че при злокачествените тумори при кучето експресията на MMP-2 е по-силна, в сравнение с доброкачествените, с положителна реакция в цитоплазмата на епителните клетки и стомалните клетки. Неопластичните клетки във всички злокачествени тумори са реагирали също така с анти тяло за MMP-9.

В туморите, висока активност на MMPs обикновено се открива и в стромата, което предполага съществуването на допълнителен механизъм за локален контрол върху експресията на MMPs. Първоначално се е считало, че повишените нива на MMPs в туморите се дължи на повишена продукция от туморните клетки, но по задълбочени проучвания разкриват, че голяма част от MMPs са продукт на стромалните клетки. Търсенето на фактора индуциращ производството на MMPs в стромата довежда до идентифицирането на CD147, наречен още EMMPRIN (Extracellular matrix metalloproteinase inducer). Той е способен да индуцира производство на MMPs в съседните нормални фибробласти. Предположението, че CD147 участва в прогресирането на туморите е подкрепено от наличието на високи нива на CD147 в голям брой злокачествени тумори.

Инвестира във вашето бъдеще

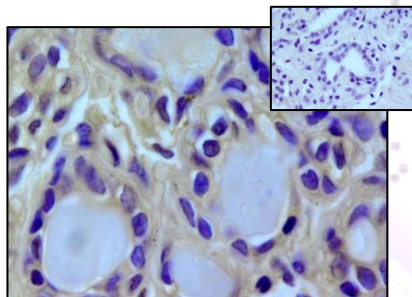


Европейски съюз

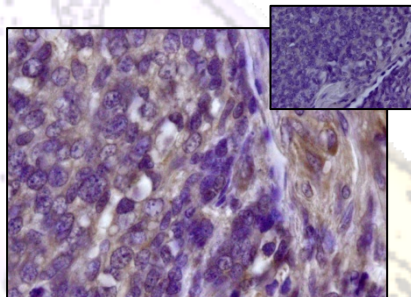
ЕВРОПЕЙСКИ СОЦИАЛЕН ФОНД 2007 – 2013
МИНИСТЕРСТВО НА ОБРАЗОВАНИЕТО И НАУКАТА
ОПЕРАТИВНА ПРОГРАМА „РАЗВИТИЕ НА ЧОВЕШКИТЕ РЕСУРСИ”
BG051PO001-3.3.06 -0059



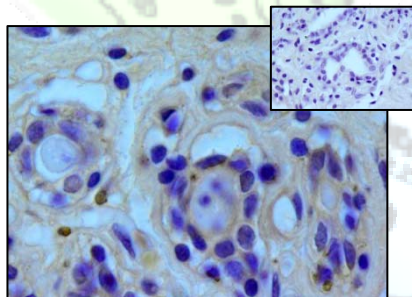
Европейски социален фонд



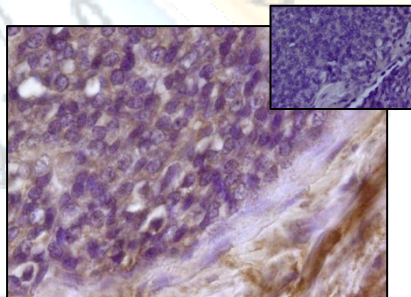
Имунохистохимична локализация на MMP-2 в нормална млечна жлеза (1000x).



Имунохистохимична локализация на MMP-2 в карцином на млечната жлеза при куче (1000x).



Имунохистохимична локализация на MMP-9 в нормална млечна жлеза (1000x).



Имунохистохимична локализация на MMP-9 в карцином на млечната жлеза при куче (1000x).

При предишни наши изследвания, ние проследихме клетъчно-специфичната локализация на MMP-2, MMP-9, MMP-14 и EMPRIN в тъкани от нормална млечна жлеза и тумори на млечната жлеза.

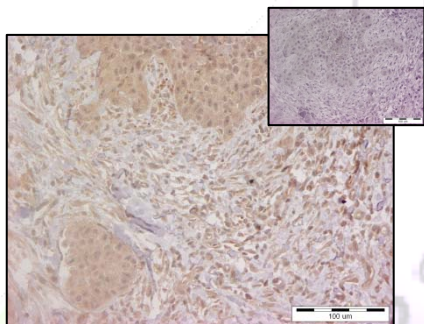
И нормалната и туморната тъкан дават положителна реакция за MMP-2 и MMP-9. В нормалната тъкан и двете желатинази са локализиращи екстрацелуларно. Реакцията е по-силна в перицелуларния матрикс и отрицателна в жлезния епител, като е малко по-силна за MMP-2 в сравнение с MMP-9. Отчетлива реакция се наблюдава при всички изследвани тумори с интензивно оцветяване както в туморните клетки, така и в заобикалящата ги строма, главно във фибробластите. Най-силна реакция беше установена в метастазиращи туморни клетки открити в лимфните съдове при един от случаите.

Инвестира във вашето бъдеще

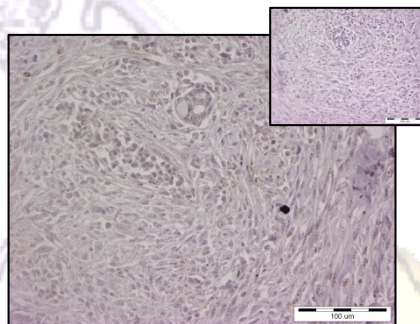


Европейски съюз

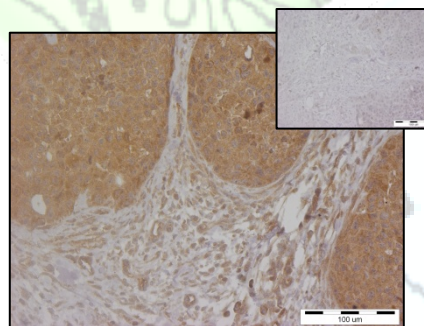
ЕВРОПЕЙСКИ СОЦИАЛЕН ФОНД 2007 – 2013
МИНИСТЕРСТВО НА ОБРАЗОВАНИЕТО И НАУКАТА
ОПЕРАТИВНА ПРОГРАМА „РАЗВИТИЕ НА ЧОВЕШКИТЕ РЕСУРСИ”
BG051PO001-3.3.06 -0059



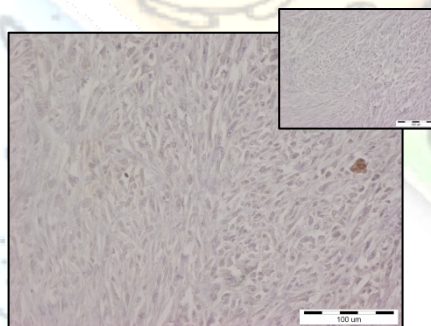
Локализация на MMP-14 в епителни тумори (солиден карцином).



Локализация на MMP-14 в съединителнотъканни тумори (фибросарком).



Локализация на EMPRIN в епителни тумори (солиден карцином).



Локализация на EMPRIN в съединителнотъканни тумори (фибросарком).

Положителна реакция за MMP-14 беше установена в туморни епителни клетки, както и в стромалните клетки при епителните тумори, докато в съединителнотъканни тумори, реакцията за MMP-14 беше отрицателна.

Относно локализацията на EMPRIN, силно положителна реакция се наблюдава в туморните клетки, както и във фибробластите от околната строма при епителните тумори, докато в съединителнотъканните тумори реакция за EMPRIN е отрицателна.



Европейски съюз

ЕВРОПЕЙСКИ СОЦИАЛЕН ФОНД 2007 – 2013
МИНИСТЕРСТВО НА ОБРАЗОВАНИЕТО И НАУКАТА
ОПЕРАТИВНА ПРОГРАМА „РАЗВИТИЕ НА ЧОВЕШКИТЕ РЕСУРСИ”
BG051PO001-3.3.06 -0059



Данните относно генната експресия на MMP-2, MMP-9, MMP-14, TIMP-2 и EMPRIN в тумори на млечната жлеза при кучета са оскъдни. В достъпната литература липсват пълни проучвания проследяващи локализация, активност и генна експресия едновременно при спонтанни тумори на млечната жлеза. Публикуваните резултати относно локализация и генна експресия са противоречиви. Силната реакция при имунохистохимия не съответства на повишена генна експресия. Обикновено се сравняват доброкачествени със злокачествени тумори, тъй като MMP са свързани с инвазирането, но не е установена статистически значима разлика между експресията при двете групи тумори. Съобщава се за корелация между експресията на MMP-2 и MMP-14, между MMP-2 и TIMP-2, както и между MMP-14 и TIMP-2. Единствено за MMP-14 е установена повишена експресия при злокачествени тумори.

Инвестира във вашето бъдеще



Европейски съюз

ЕВРОПЕЙСКИ СОЦИАЛЕН ФОНД 2007 – 2013
МИНИСТЕРСТВО НА ОБРАЗОВАНИЕТО И НАУКАТА
ОПЕРАТИВНА ПРОГРАМА „РАЗВИТИЕ НА ЧОВЕШКИТЕ РЕСУРСИ”
BG051PO001-3.3.06 -0059



Получените данни относно генната експресия ще допълнят резултатите от проведените до момента изследвания по разработвания от мен дисертационен труд на тема “Роля на ендопептидазите в патогенезата на рака на млечната жлеза при кучето”.

Изследванията върху туморите на млечната жлеза при кучето са в подкрепа на използването на кучето като модел за проучвания относно ролята на тези ензими в патогенезата на рака на гърдата.

Инвестира във вашето бъдеще



Европейски съюз

ЕВРОПЕЙСКИ СОЦИАЛЕН ФОНД 2007 – 2013
МИНИСТЕРСТВО НА ОБРАЗОВАНИЕТО И НАУКАТА
ОПЕРАТИВНА ПРОГРАМА „РАЗВИТИЕ НА ЧОВЕШКИТЕ РЕСУРСИ”
BG051PO001-3.3.06 -0059



За проследяване генната експресия на MMP-2, MMP-9, MMP-14, TIMP-2 и EMPRIN ще бъде приложен RT-PCR върху тъканни лизати от различни тумори на млечната жлеза и нормална тъкан от млечната жлеза получена от същите животни. За извършването на тези изследвания ще бъдат необходими следните консумативи:

- ✓ Колонки за изолиране на РНК
- ✓ Кит за сорб-DNA
- ✓ Кит за PCR
- ✓ Праймери: 6 двойки праймери (за MMP-2, MMP-9, MMP-14, TIMP-2, EMPRIN и референтен ген)

Инвестира във вашето бъдеще



Европейски съюз

ЕВРОПЕЙСКИ СОЦИАЛЕН ФОНД 2007 – 2013
МИНИСТЕРСТВО НА ОБРАЗОВАНИЕТО И НАУКАТА
ОПЕРАТИВНА ПРОГРАМА „РАЗВИТИЕ НА ЧОВЕШКИТЕ РЕСУРСИ”
BG051PO001-3.3.06 -0059



Европейски социален
фонд

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

Инвестира във вашето бъдеще