

Tiedekunta/Osasto — Fakultet/Sektion Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta		Laitos — Institution Biotieteiden laitos Biokemian osasto	
Tekijä — Författare Annikka Pauliina Lukkonen			
Työn nimi — Arbets titel Trypsiini ja trypsiini-inhibiittori syövässä			
Oppiaine — Läroämne Biokemia			
Työn laji — Arbets art Pro gradu -tutkielma		Aika — Datum 17.06.1996	Sivumäärä — Sidoantal 88
Tiivistelmä — Referat <p>Syöpäsolujen leviäminen ympäröiviin kudoksiin ja etäpesäkkeiden lähettäminen etäällä oleviin elimiin perustuvat syöpäsolujen kykyyn tuhota solun ulkoista matriksia erittämänsä proteaasien välityksellä. Proteaasien ja niiden inhibiittorien keskinäisellä tasapainolla kudoksessa on olennainen merkitys syöpäsolujen tunkeutumisessa ympäröiviin kudoksiin.</p> <p>Syöpäkasvaimen liittyvä trypsiini-inhibiittori (TATI) on 6 kDa:n peptidi, joka löydettiin munasarjasyöpäpotilaan virtsasta etsittäessä kasvainmerkkiainetta munasarjasyöväälle. TATI:n aminohapposekvenssin selvittäminen osoitti sen olevan identtinen haiman erittyvän trypsiini-inhibiittorin (PSTI) kanssa. TATI:a on todettu esiintyvän terveillä ihmisillä muun muassa haimakudoksessa, haimanesteessä ja siemennesteessä. TATI:n biologisen tehtävän arvellaan olevan trypsiinin aktiivisuuden säätely.</p> <p>Potilailla, joilla on pitkälle edennyt syöpä, ovat seerumin ja virtsan TATI-pitoisuudet kohonneet. Monissa tapauksissa seerumin TATI-pitoisuuden nousu on seurausta kasvaimen TATI-tuotannosta. TATI:n pitoisuus seerumissa voi kohota, paitsi erilaissa syövässä, myös vakavissa tulehduksissa. Tämä viittaa siihen, että TATI voi toimia myös akuutin vaiheen proteiinina.</p> <p>TATI:n substraatit, syöpäkasvaimen liittyvät trypsinogeenit-1 ja -2 (TAT-1 ja TAT-2), eristettiin munasarjasyövän kystanesteesta. TAT-1 ja TAT-2 ovat cDNA- ja aminohapposekvensseiltään ja immunologisilta ominaisuuksiltaan identtiset vastaavien haiman trypsinogeenien-1 ja -2 kanssa, mutta erot substraatti- ja inhibiittorispesifisyyksissä viittaavat siihen, että TAT-1 ja TAT-2 ovat kaksi uutta trypsinogeeni-isoentsyymiä.</p> <p>Monet syöpäsolulinjat tuottavat erityisesti TAT-2:a. Paitsi hajottamalla suoraan ympäröiviä kudoksia, TAT-2 voi osallistua syöpäinvaasioon liittyvään proteaasikaskadiin aktivoimalla muita proteolyttisiä entsyymejä. On osoitettu, että TATI kykenee estämään TAT-2:a erittävien syöpäsolujen aiheuttamaa solun ulkoisen matriksin hajotusta. TATI:n seerumipitoisuuden kohoaminen syövässä, joka tuottaa sekä TATI:a että TAT-2:a, on todennäköisesti seurausta lisääntyneen TAT-2-tuotannon vastaisesta reaktiosta, joka pyrkii säätelymään kudoksessa lisääntyneitä proteolyysisiä ja solun ulkoisen matriksin hajotusta.</p> <p>Munuaissyöpä on Suomessa yleistynyt syöpämuoto, jolle ei toistaiseksi ole löydetty spesifistä merkkiainetta. On kuitenkin havaittu, että munuaissyöpäpotilaiden seerumin TATI-pitoisuudet ovat kohonneet normaalista. Erikoistyöni tavoitteena oli selvittää, onko munuaissyöpäpotilaiden seerumin TATI-pitoisuuden kohoaminen seurausta siitä, että munuaissyöpäkudosis tuottaa TATI:a vai siitä, että potilaan keho reagoi epäspesifisesti syöpäinvaasiota vastaan. Työssäni tutkin TATI:n ja TAT-2:n mRNA-tason ilmentymistä normaalissa munuaiskudoksessa, munuaissyöpäkudoksessa sekä normaaleissa perifeerisissä verisoluisissa PCR-tekniikalla. Proteiinitason ilmentymistä tutkin kvantitatiivisella immunofluorometrisellä menetelmällä sekä immunohistokemialla. Työni tulokset osoittavat, että normaali munuaiskudosis tuottaa TATI:n mRNA:ta ja proteiinia. Lisäksi tulokset osoittavat, että munuaissyöpäkudosis tuottaa TATI:n mRNA:ta, mutta normaalit perifeeriset verisolut eivät tuota. Siten on mahdollista, että TATI:a voidaan käyttää munuaissyövän merkkiaineena. On lisäksi mahdollista kehittää munuaissyöpäsolujen TATI-ekspressioon perustuva menetelmä, jonka avulla potilaan verinäytteestä voidaan todeta munuaissyövän leviämistä ja seurata hoidon etenemistä.</p>			
Avainsanat — Nyckelord Trypsiini, trypsiini-inhibiittori, syöpä, kasvainmerkkiaine			
Säilytyspaikka — Förvaringsställe			
Muuta tietoja — Övriga uppgifter			