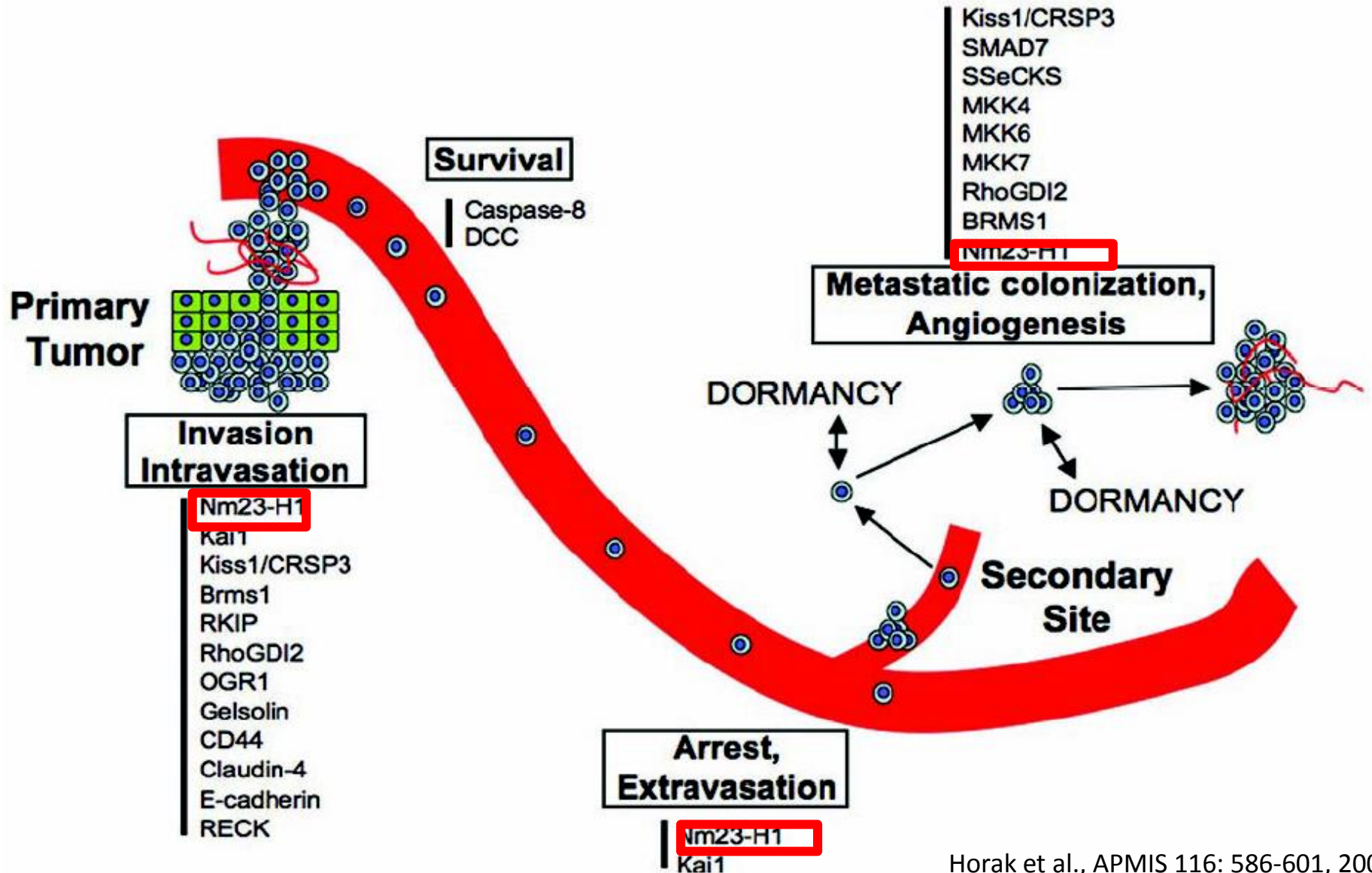


Az extracelluláris NM23 szerepe

Buzás Edit (SE), Sebestyén Anna (SE),
Takács-Vellai Krisztina (ELTE)

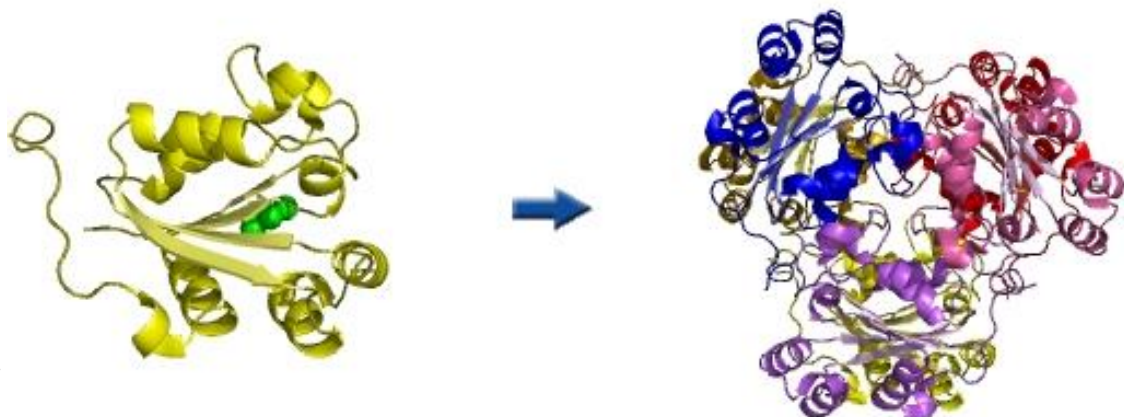
A metasztázis szuppresszor gének (MSG-k) száma 30-ra tehető

MSG-k: a primer tumor növekedésére nincsenek hatással, a metasztatikus kaszkád valamelyik lépését gátolják



Nm23-H1 (nme1): az elsőként leírt metasztázis szuppresszor gén

- *Nm23 (non-metastatic clon 23) vagy nme (non-metastatic)* géncsalád: 10 izoforma emberben
5 (H1-H4; H6) izoforma mutat nukleozid-difoszfát kináz (NDPK) aktivitást
- NDPK aktivitás: a γ -foszfát transzfer katalízise
- Funkciók: nem egyszerűen háztartási gének, hanem jelátviteli folyamatok résztvevői, proliferációban, differenciációban játszanak szerepet („sticky protein”).
- **Az NM23-H1 a sejtmigráció ismert inhibitora**



A H1 izoforma hexamer formában aktív

Az extracelluláris NM23-H1 fehérje funkciójáról keveset tudunk

- Az NM23-H1 fehérje szekretálódik az extracelluláris térbe.**
- Emlőkarcinómában, hematológiai eredetű tumoros és neuroblasztómás betegek szérumában is kimutatták az NM23-H1 jelenlétét.**
- Vastagbél karcinóma sejtek szekrétumában is kimutatták az NM23-H1-et.**

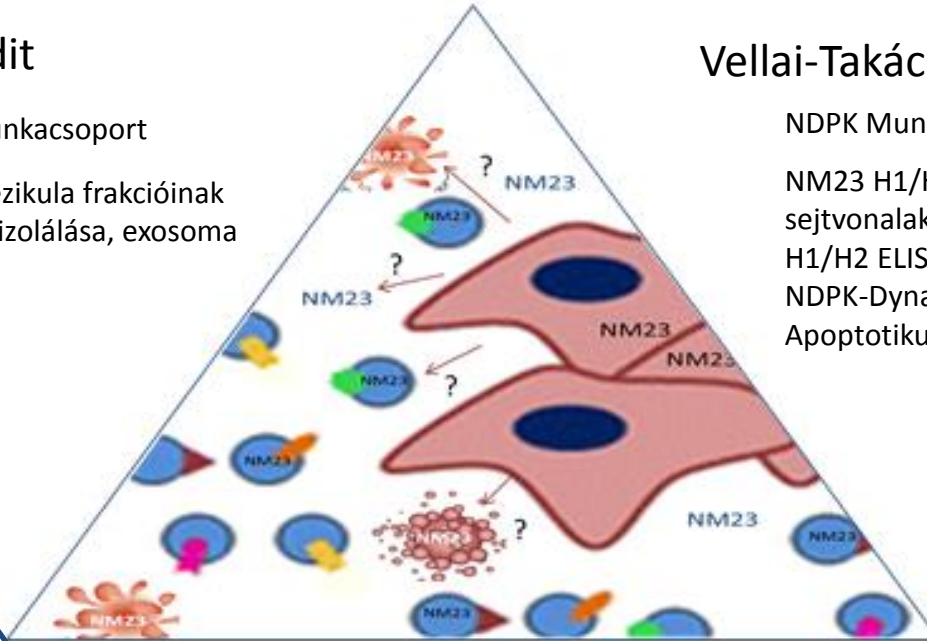
- Célunk annak vizsgálata, hogy a szérumban detektálható NM23 valóban a daganatsejtekből származik-e, milyen mechanizmussal kerül a sejtekből az extracelluláris térbe (pl. exocitózis, exoszóma szekréció, nekrotikus törmelék, apoptotikus testek), és mi a szerepe.**

Szinergia IV: NM23 (NME) homologók intra- és extracelluláris expresszió és funkció vizsgálata emlődaganatok metasztatikus folyamataiban

Buzás Edit

Vezikula Munkacsoport

Felülúszó vezikula frakcióinak jellemzése, izolálása, exosoma vizsgálatok



Vellai-Takács Krisztina

NDPK Munkacsoport

NM23 H1/H2-t overexpresszáló sejtvonalak, H1/H2 ELISA mérések, NDPK-Dynamin vizsgálatok, Apoptotikus clearance

Sebestyén Anna

Tumorbiológia - mTOR Munkacsoport

Sejtvonalak metabolikus jellemzése, mTOR aktivitás vizsgálatok, Ko-kulturák, in vivo xenograft modellek

Immunológia

Gyulladás

Apoptotikus clearance

Tumorimmunológia

Daganatbiológiai

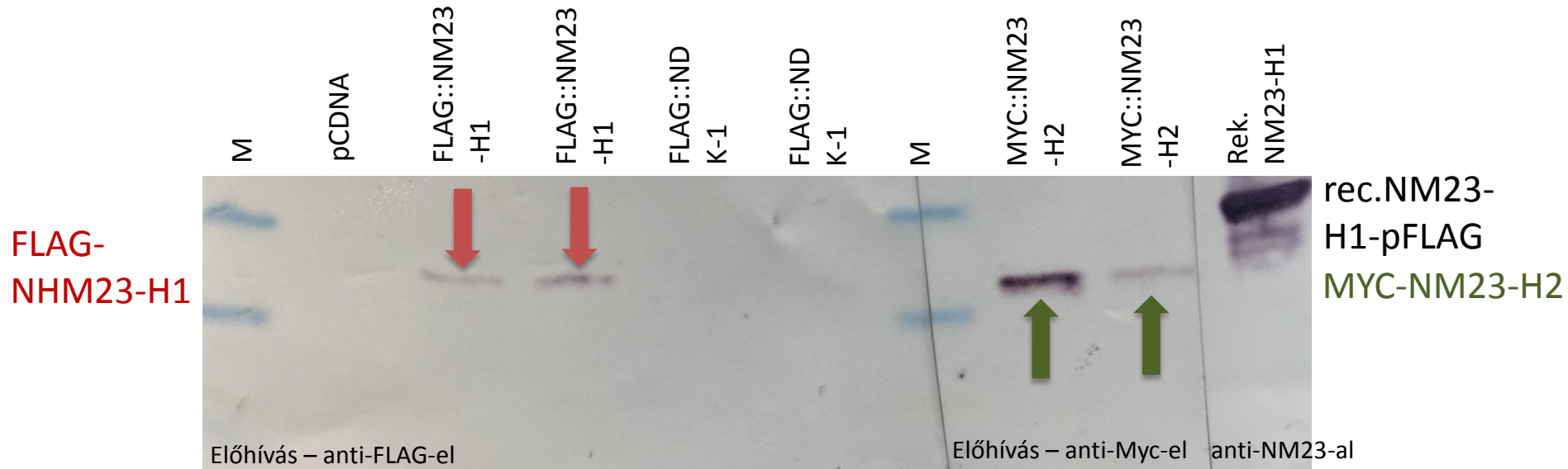
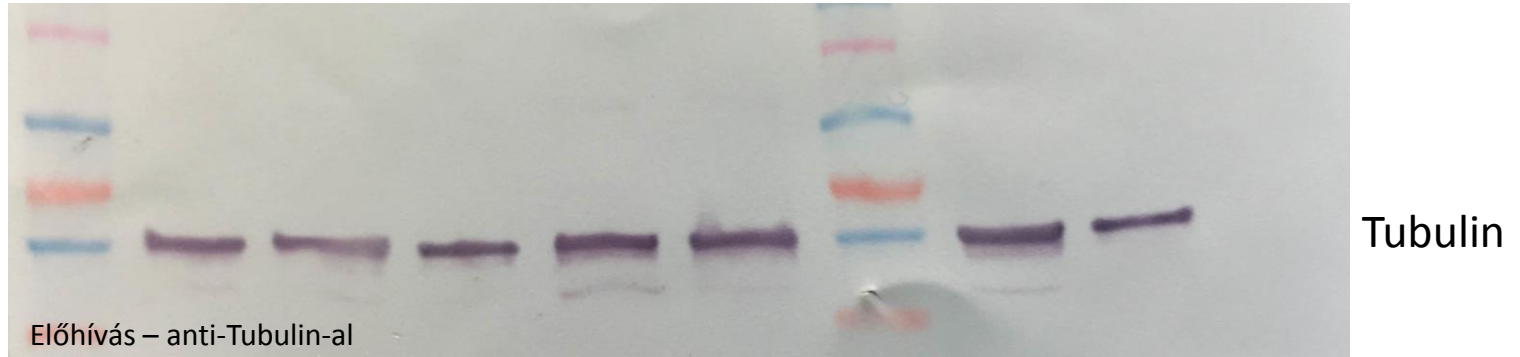
Tumorsejt migráció

Metasztázis

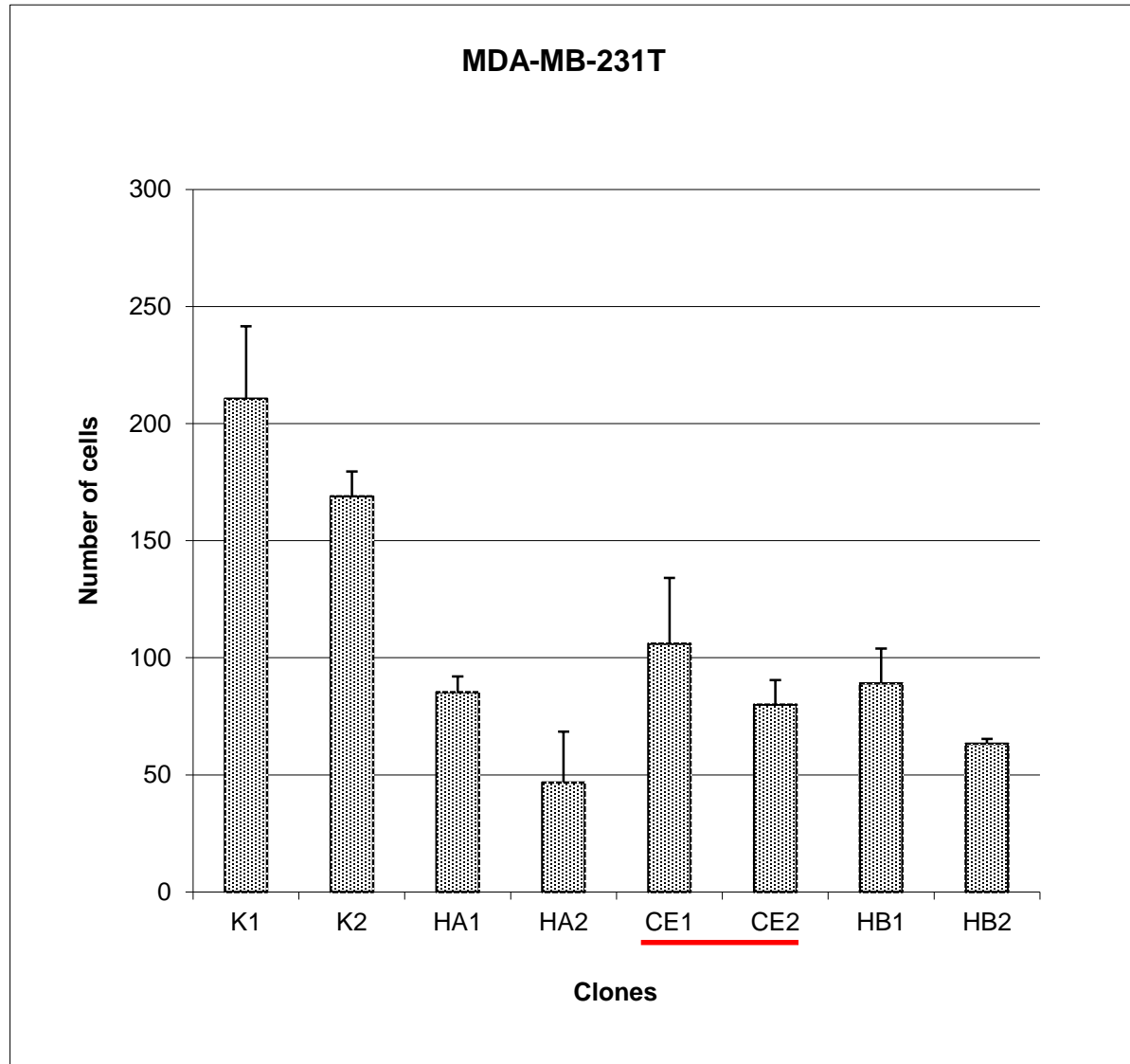
Mikrokörnyezeti hatások

Tumorsejt-metabolizmus

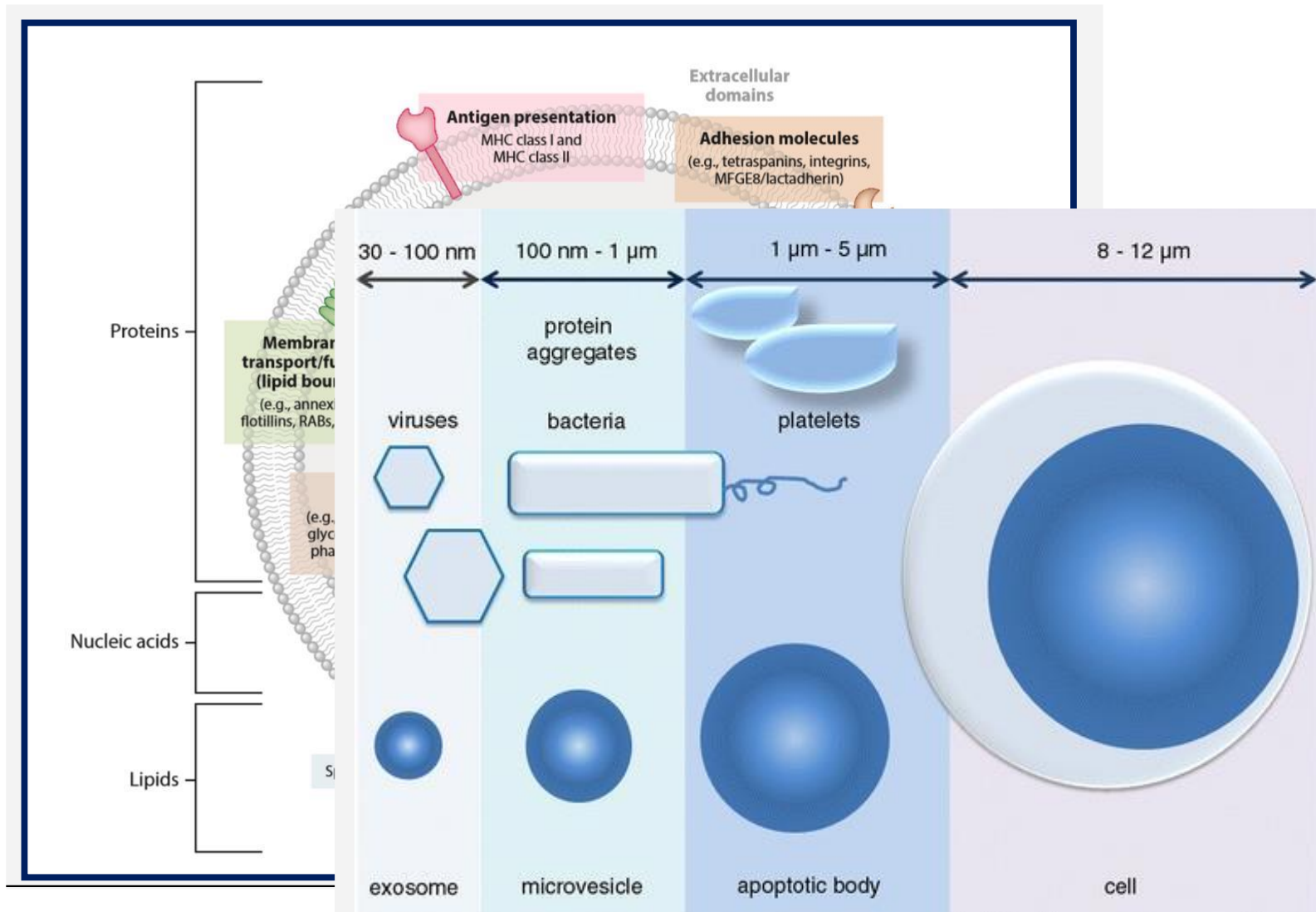
Modellünk: FLAG::NM23-H1-et és MYC::NM23-H2-t overexpresszáló invazív emlőkarcinóma sejtvonala (MDA-MB231T)



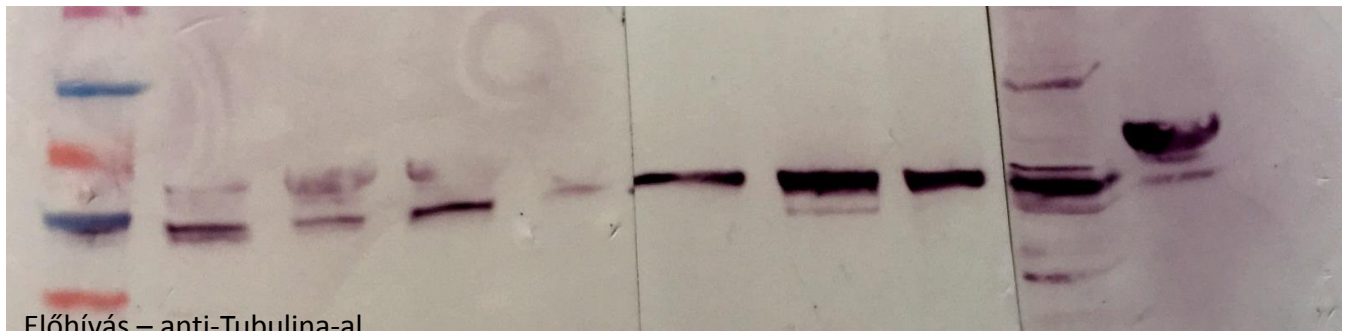
Az NM23-H1/H2 overexpressziója az MDA-MB231T sejtek migrációs potenciálját gátolta



Célunk az NM23-transzsfektált MDA-MB231T sejtvonalakból származó extracelluláris vezikulák (EV-k) vizsgálata



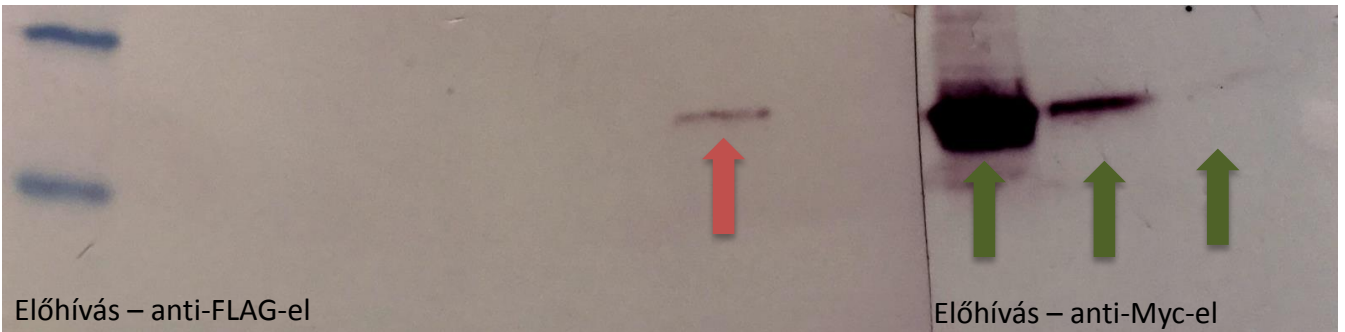
A MYC::NM23-H2-t expresszáló MDA-MB 231T sejtvonalból származó mikrovezikulákban és exoszómákban kimutattuk a fúziós fehérjét



TSG 101/
Tubulin

Előhívás – anti-Tubulina-al

M
pCDNA-MV
pCDNA-EXO
FLAG::NM23-H1-MV
FLAG::NM23-H1-EXO
FLAG::NM23-H1-sejtek
pCDNA-sejtek
MYC::NM23-H2-sejtek
MYC::NM23-H2-MV
MYC::NM23-H2-EXO



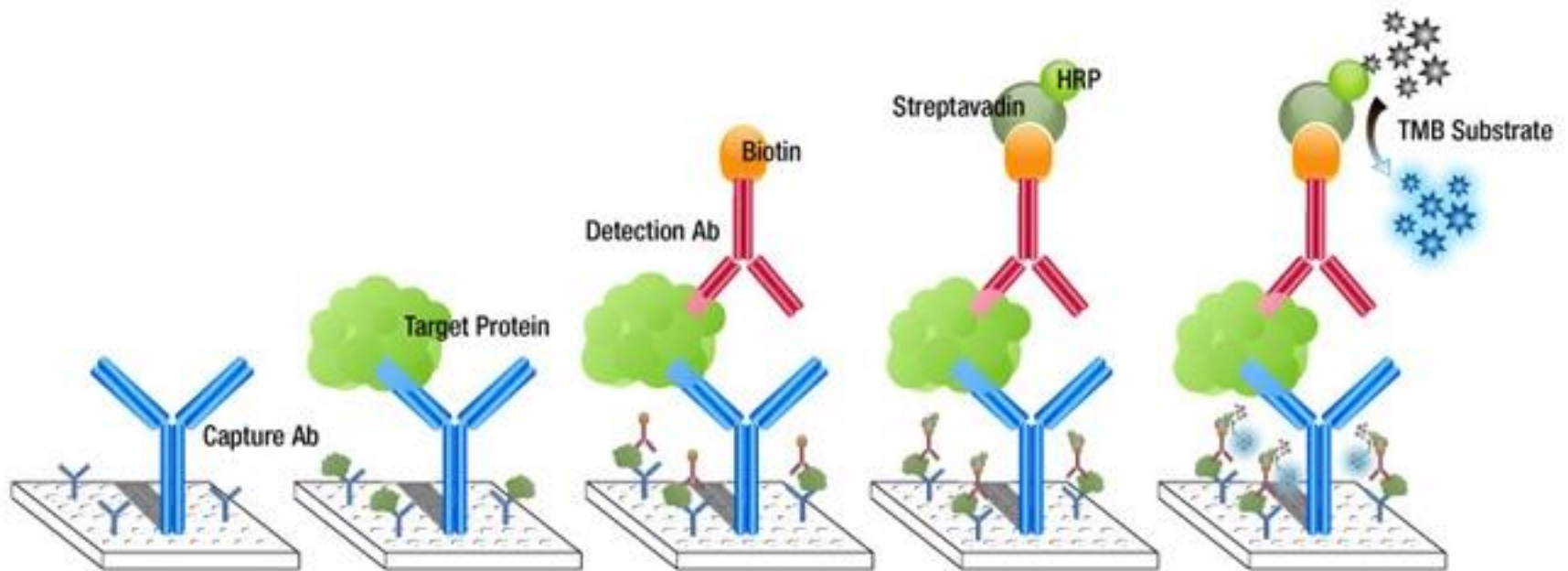
FLAG-NHM23-H1

MYC-NM23-H2

Előhívás – anti-FLAG-el

Előhívás – anti-Myc-el

Szendvics ELISA rendszert fejlesztünk az extracelluláris NM23-H1 sejtvonalak felülúszóiból, vezikuláris frakciókból valamint szérumból való detektálása céljából



Capturing antibody: polyclonal anti-NM23-H1 (Abcam)

Detection antibody: monoclonal anti-NM23-H1 (Origene)

Összefoglalás, további tervek

- **Kimutattuk, hogy az MDA-MB231T emlőkarcinóma sejtekből származó mikrovezikulákban és exoszómákban a MYC::NM23-H2 fúziós fehérje jelen van**
- **Tovább vizsgáljuk, hogy a FLAG::NM23-H1 szintén kijut-e az emlőkarcinóma sejtekből EV-k formájában**
- **Miért és a tumorprogresszió során mikor juttatják ki a tumorsejtek az NM23-at az extracelluláris környezetbe EV-k formájában? Használhatók-e az extracelluláris NM23 izoformák biomarkerként (emlődagánatos betegek szérumának vizsgálata)?**
- **Mi a jelentősége az extracelluláris NM23-nak a tumorsejtek és a tumor mikrokörnyezetének kommunikációjában (NM23-transzfectált MDA-MB231T sejtek és fibroblasztok ko-kultúráját vizsgáljuk)?**

Köszönetnyilvánítás

SE, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

Prof. Dr. Buzás Edit

Pálóczi Krisztina

SE, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató

Intézet, Budapest

Dr. Sebestyén Anna

Dankó Titanilla

Rudjer Bosković Institute, Zagreb

Dr. Maja Herak Bosnar

ELTE Embertani és Genetikai

Tanszék, Budapest

Mátyási Barbara

Farkas Zsolt

