**A jelátviteli utakban bekövetkező változások szerepe a rosszindulatú tumoros sejtek energia háztartására**

Normális sejtek anaerob körülmények között beindítják a glikolízist - Warburg már 1930-ban megfigyelte, hogy a tumoros sejtek ezt aerob körülmények között is megteszik. Ez az ún. „aerob glikolízis” teszi lehetővé, hogy a gyors sejtosztódáshoz szükséges makromolekulák azonnal rendelkezésre álljanak. Hasonló jelenséget a gyorsan osztódó embrionális sejtekben is megfigyeltek. A folyamat mögötti „driver” gének között van a GLUT1, amelyik a folyamathoz szükséges extra glukóz sejtbe történő felvételét fokozza valamint a HIF1a és HIF2a transzkripciós faktorok, amelyek több gén szabályozásán keresztül a glikolízis beindításáért felelősek. Az energia metabolizmus átalakulása a rosszindulatú tumorok kialakulásával összefüggésbe hozott hat ismertetőjeggyel (onkogén aktiváció, tumorszuppresszorok kikapcsolása, osztódási halhatatlanság, apoptózis-elkerülés, érújdonképződés, áttétképzés) szorosan összefügg, ami felveti, hogy nem ezektől független, hanem az ezekben résztvevő gének által irányított folyamatról (!) van szó. A tervezett kutatás koncepcionális alapja, hogy feltételezzük, hogy a jelátviteli útvonalakban leggyakrabban megjelenő „driver” mutációk befolyásolják, hogy az aerob glikolízis és a citrátkör milyen szerepet fog játszani az adott tumor energiaháztartásában. Ezért egy újszerű megközelítést alkalmazunk, amelyben a glikolízishez kapcsolódó gének vizsgálatát egyes mutációkat tartalmazó klinikai csoportokon belül végezzük el. A vizsgálataink során tehát nem maga a glikolízis/mitokondriális oxidáció vagy a mutáció a fő téma, hanem a kettő kombinációja. A korábban folytatott leíró jellegű bioinformatikai elemzéseken túlmutatva jelen projekt azt teszi lehetővé, hogy ne csak megváltozó géneket azonosítsunk, de az anaerob glikolízis vizsgálatán keresztül a tumoros progresszió molekuláris alapjait is jobban megértsük.

Enzim-aktivitás vizsgálat

Győrffy Balázs

MTA TTK EI

Tretter László  
Ambrus Attila

SE OBI

Bioinformatika

Proliferáció és génexpresszió vizsgálat

Glikolízis vizsgálata

TCGA

Mitkondriális oxidáció vizsgálata

Hauser Péter

SE II. Gyerek

Klinikai validáció