**Szinergia összegző űrlap**

(a pályázók közösen ezt az űrlapot töltik ki)

1. Az együttműködő partnerek:
* név: **Dr. Ambrus Attila**
* tudományos fokozat: **PhD**
* tudományos besorolása: **egyetemi adjunktus, SE-OBI Neurobiokémiai Munkacsoport**
* név: **Dr. Győrffy Balázs**
* tudományos fokozat: **DSc**
* tudományos besorolása: **tudományos főmunkatárs, MTA TTK EI**
* név: **Dr. Hauser Péter**
* tudományos fokozat: **PhD**
* tudományos besorolása: **egyetemi adjunktus, SE II. Gyermekklinika**
* név: **Dr. Tretter László**
* tudományos fokozat: **DSc**
* tudományos besorolása: **egyetemi tanár, SE-OBI Neurobiokémiai Munkacsoport**
1. Fejtsék ki pontosan, hogy a kutatási együttműködésük hogyan kapcsolódott az alább megadott MedinProt **fókuszpontok** legalább egyikéhez *(max. 300 szó)****.***

A kutatás a „**Jelátviteli fehérjék szerepe gyulladásos és daganatos megbetegedések**ben” fókuszponthoz kapcsolódott. 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 felvetette, hogy nem ezektől független, hanem az ezekben résztvevő gének által irányított folyamatról van szó. Az elvégzett kutatás koncepcionális alapja, hogy feltételeztük, 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 alkalmaztunk, amelyben a glikolízishez kapcsolódó gének vizsgálatát egyes mutációkat tartalmazó klinikai csoportokon belül végeztük el. A vizsgálataink során tehát nem maga a glikolízis/mitokondriális oxidáció vagy a mutáció volt a fő téma, hanem a kettő kombinációja.

1. Foglalják össze **közérthetően** szinergia programjuk, és közös munkájuk eredményeit *(max. 300 szó).*

A daganatos fenotípus egyik jellemzője lehet a daganatsejtek energia háztartásának megváltozása. A daganatsejtekben az energiatermelés az aerob glycolysis irányába tolódnak el. Kutatásunk célja volt annak kimutatása, hogy a p53 mutáció, mely a leggyakrabban mutálódó tumor gátló gén, hogyan befolyásolja a daganatsejtek anyagcsere folyamatait. A kérdés tisztázása érdekében emlő tumor sejtvonalak közül p53 vad típusú (MCF-7) és mutáns (JIMT1, MDA-MB231) sejtvonalakat választottunk ki. A sejtvonalakat a sejtek glükóz metobolizmusát különböző szinteken gátló szerekkel kezeltük meg (oligomycin, antimycin, és rotenone) és vizsgálatuk a sejtvonalak alap- és a kezelések hatására megváltozott oxigénfogyasztását (OCR) és az extracellulráis acidifáció mértékét (EACR) alap tápfolyadék és glükózzal dúsított tápfolyadékok jelenlétében.

Ennek során azt tapasztaltuk, hogy a TP53 mutációt tartalmazó sejtvonalak anyagcseréje fokozott mértékben tolódik el az aerob glycolizis irányába. A kísérletek eredményeit, pedig a TCGA génadatbázis ROC elemzéssel verifikáltuk. Ennek során igazoltuk, hogy p53 mutáció során az aerob glycolisis irányába mutató génexpressziós változások észlelhetőek. Fokozódik a glikolízis enzimeinek (SLC2A5, SCL2A6, HK3, GPI, PFKP, GAPDH, PGK1, and ENO1), a glycolysis szabályozó fehérjék (PDK1) és a pentóz-foszfát reakcióút enzimjeiért felelős gének expressziója (PGD, TKT,és RPIA) , és csökkent a gluconeogenesisben résztvevő enzimekért felelős gének expressziója (*G6PC3, FBP1*).

Mindezek alapján megállapíthatjuk, hogy a p53 mutációval együtt járó malignus fenotípus a daganatsejtek megváltozott metabolizmusában is megfigyelhető, mely jelenség terápiás célpontként történő vizsgálata felmerül a daganatellenes kezelés részeként.

1. Értékeljék és véleményezzék közös munkájukat (sikereiket, nehézségeiket, illetve azon ötleteiket, javaslataikat, amelyeknek köszönhetően a következő programok hatékonysága javulhat) *(max. 200 szó)*

Új szemszögből láttunk régóta ismert jelenségeket. Új irányú kutatási szempontokat tudtunk megfogalmazni, a munka hatékony együttműködést biztosított a program résztvevői között. A korábban szoros együttműködésben nem dolgozó munkacsoportok esetében hatékonyabb lenne egy hosszabb, 1,5 éves együttműködési idő, mely első lépésben lehetővé tenné a résztvevők kutatási lehetőségeinek pontosabb megismerését és ennek eredményeként a kivitelezhető projekt célzottabb meghatározását. Ennek eredményeként tovább lenne növelhető az együttműködés hatékonysága.

1. Szabadon fogalmazzák meg a MedInProt kapcsán támogató és/vagy kritikus észrevételeiket. *(max. 200 szó)*

A program legfőbb előnye volt, hogy különböző szakterületről érkező szakemberek együttműködése lehetővé tette egyazon orvosi/biokémiai/genetikai jelenség újraértelmezését, más irányú megközelítését az adott terület szakértői számára. Ez a folyamat elősegítette a többi fél működési korlátainak és lehetőségeinek megismerését, új kutatási keretek megfogalmazását. Ez a kooperációs forma melegágya lehet a jövőben nagy hatékonyságú, innovatív kutatásoknak. A jelenleg hiányzó kutatásra fordítható közvetlen támogatás révén (dologi (pl. reagens vásárlás), nem állóeszközök vásárlása) fel lehetne gyorsítani a munka menetét. Az 1 éves időszak a csapaton belül egymás lehetőségeinek alaposabb megismeréséhez és az érdemi munka megkezdéséhez elegendő.

Összességében a programot sikeresnek éreztük. Fő nehézségnek az idő rövidségét és közvetlenül a kutatásra fordítható támogatás hiányát tartjuk.