HUNPROTEXC

PIWI FEHÉRJÉK SZEREPE NEM ÖREGEDŐ (CSÍRAVONAL ÉS TUMOR) SEJTEKBEN

ORBÁN TAMÁS (ELKH TTK ENZIMOLÓGIAI INTÉZET)

VELLAI TIBOR (ELTE GENETIKAI TANSZÉK)

NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL MEGVALÓSULÓ PROJEKT

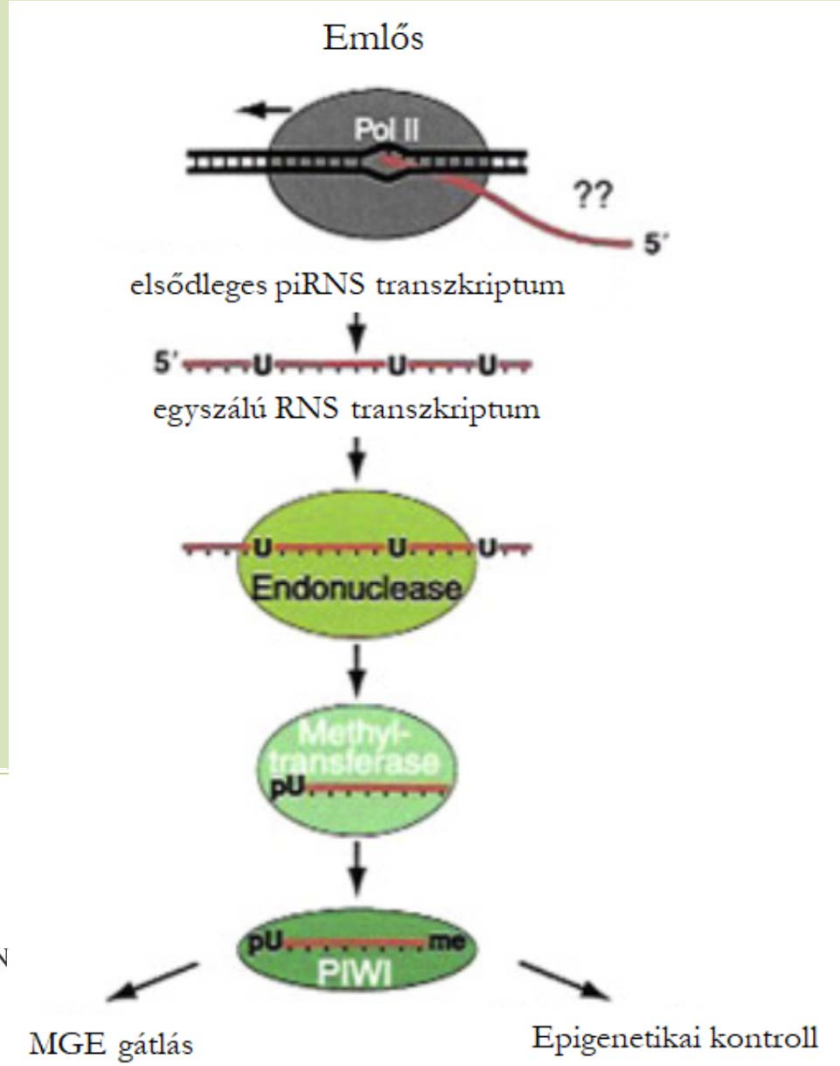
PIWI fehérjék: genetikai stabilitás fenntartása nem öregedő sejtekben

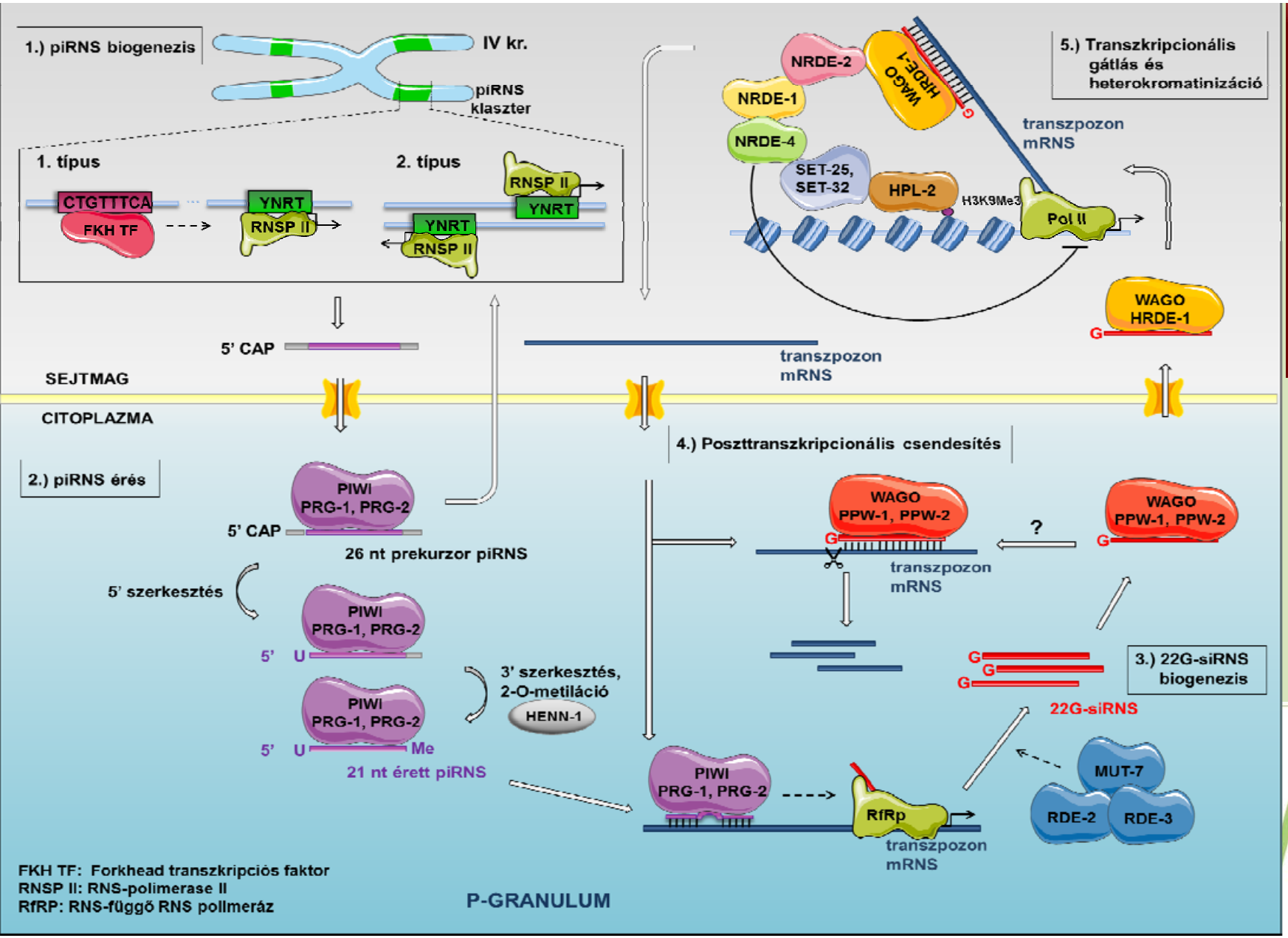
<u>Nem öregedő sejtek</u> (korlátlan osztódási kapacitás):

- csíravonal őssejtek
- rák őssejtek
- medúzák/hidrák/planáriák testi sejtjei

Közös tulajdonság: a PIWI-piRNS útvonal működése

Funkció: genetikai stabilitás fenntartása a mobilis genetikai elemek gátlásán keresztül

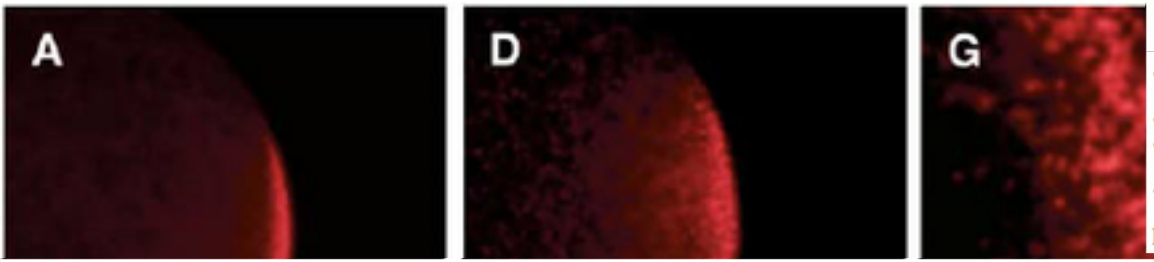




PIWI-piRNS útvonal *Caenorhabditis elegans*-ban

AZ NKFI ALAPBÓL MEGVALÓSULÓ PROJEKT

PIWI fehérjék csíravonalban és szómában egyaránt

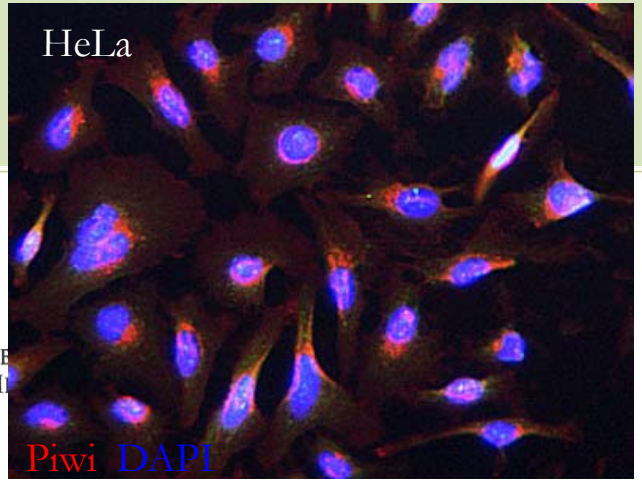


16 JANUARY 2014 | VOL 505 | NATURE | 353

PIWI proteins and PIWI-interacting RNAs in the soma

Robert J. Ross[1*], Molly M. Weiner[1*] & Haifan Lin[1]

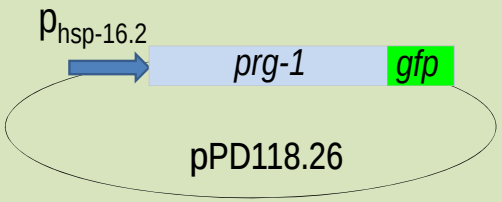
Human	*Homo sapiens*	*HIWI*, *HILI*, *HIWI2* and *HIWI3*	Diverse cancers (breast cancer, cervical cancer, endometrial carcinoma, seminomas, hepatocellular carcinoma, gastric cancer, pancreatic adenocarcinoma, gastrointestinal stromal tumours, colon cancer, renal cell carcinoma); haematopoietic stem cells; and male germ line

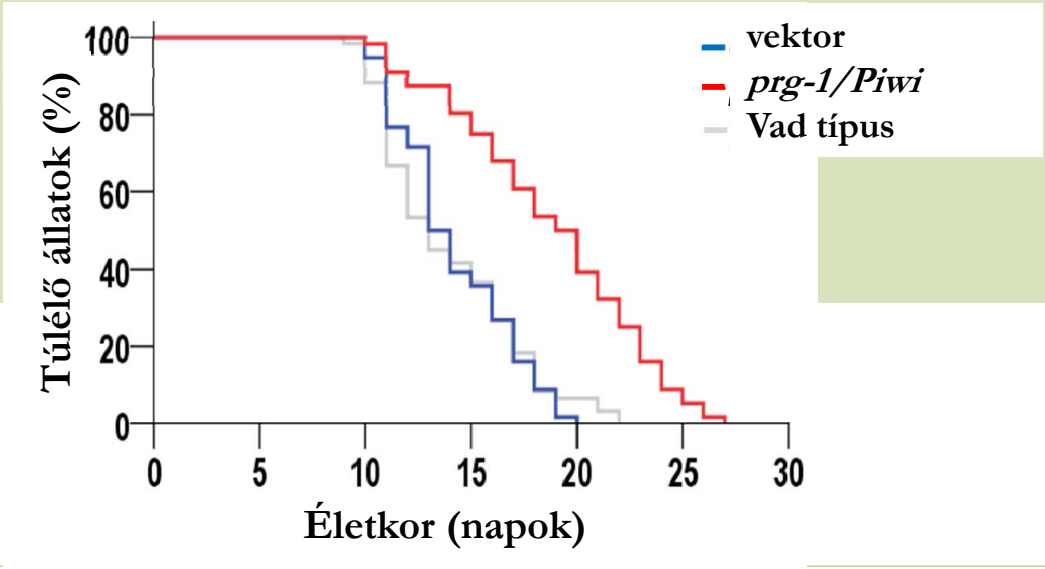


NEMZETI KUTATÁSI, FE
ÉS INNOVÁCIÓS H

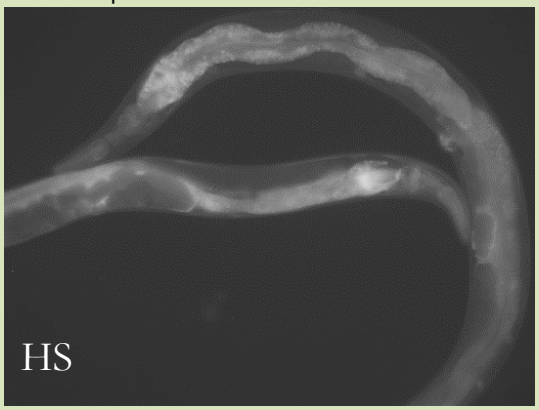
Modell: *Caenorhabditis elegans*

Piwi ektopikus expressziója a szómában élettartamot növel





$P_{hsp-16.2}$::PRG-1/PIWI::GFP



Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal

AZ NKFI ALAPBÓL MEGVALÓSULÓ PROJEKT

Modell: *Drosophila melanogaster*

Piwi szomatikus expressziója tumornövekedést indukál

Tub-GAL4; HA-Piwi

Tub-GAL4; GFP-Aub

Piwi gátlása tumormodellben megnöveli az életképességet

kontroll

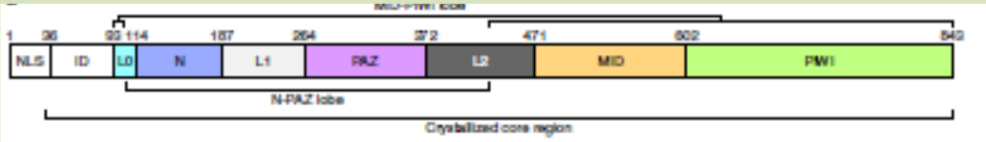
GMR-GAL4; UAS-yki^{CA}

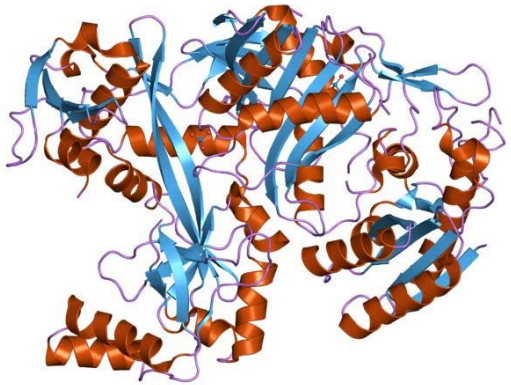
tumor

GMR-GAL4, piwi^{2}/ piwi^{2}; UAS-yki^{CA}

	GMR,yki	*A 10 - GMR/piwi2,yki*	*A2 - GMR/piwi2, yki*
Hosszú báb	48	36	44
Kikelt	16	24	35
Nem kelt ki	32	12	9
Kikeltek aránya (%)	**33,33**	**66,67**	**79,55**

Modell: emlős – PIWI gátló gyógyszerjelöltek keresése



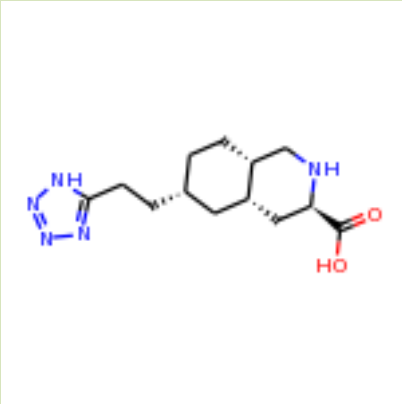


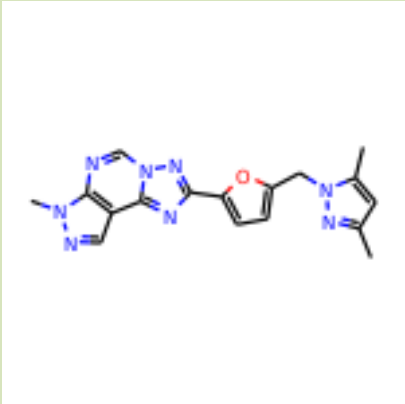
3D szerkezet

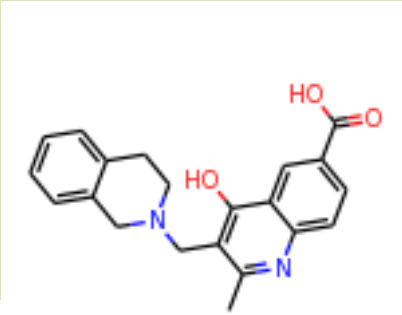
in silico **analízis: molekuláris dokkolás**

(Grolmusz Vince)

Jelöltek (potenciális tumorgátló ágensek)







…

Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal

AZ NKFI ALAPBÓL MEGVALÓSULÓ PROJEKT

PIWI-piRNS útvonal és a placenta

PIWI-piRNS útvonal sajátosságai:

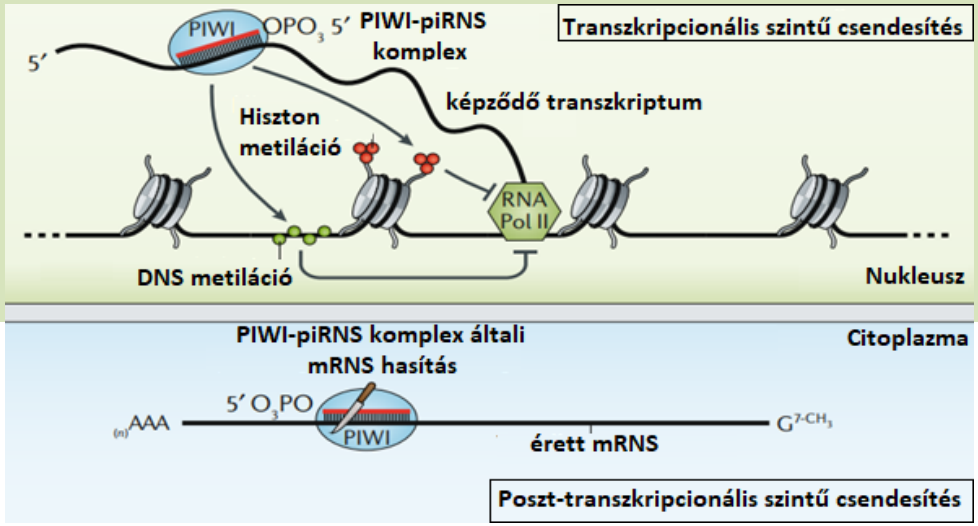
- RNS interferencia alapú
- Fő komponensei:
  - 4 db humán PIWI fehérje
  - Rövid szabályozó piRNS-ek
- Génexpressziót szabályozza:
  - Transzkripcionálisan
  - Poszt-transzkripcionálisan

Pre-eklampszia:

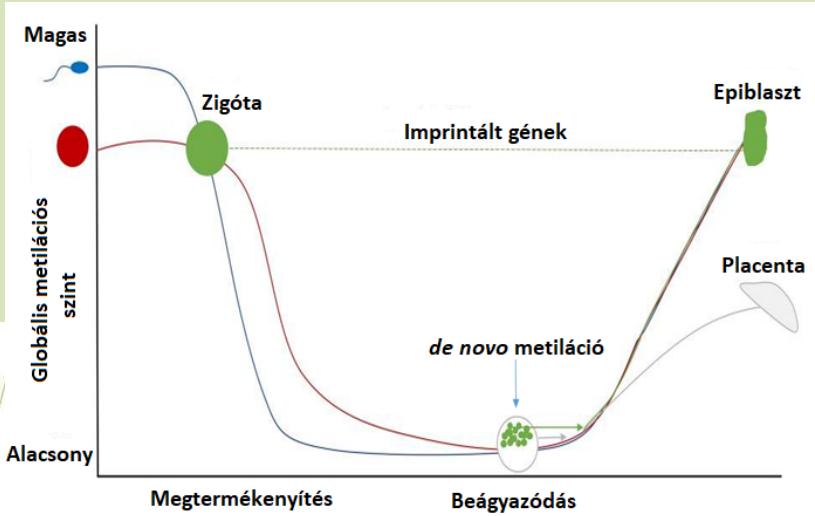
- Anyai magas vérnyomás és szervkárosodás
- Vezető anyai és magzati elhalálozási ok
- Oka: elégtelen placentáció

Placenta fejlődés:

- Nagy osztódási potenciál és inváziós viselkedés
- Transzkripcionálisan nagyon aktív
- Placenta genom metilációs szintje alacsony



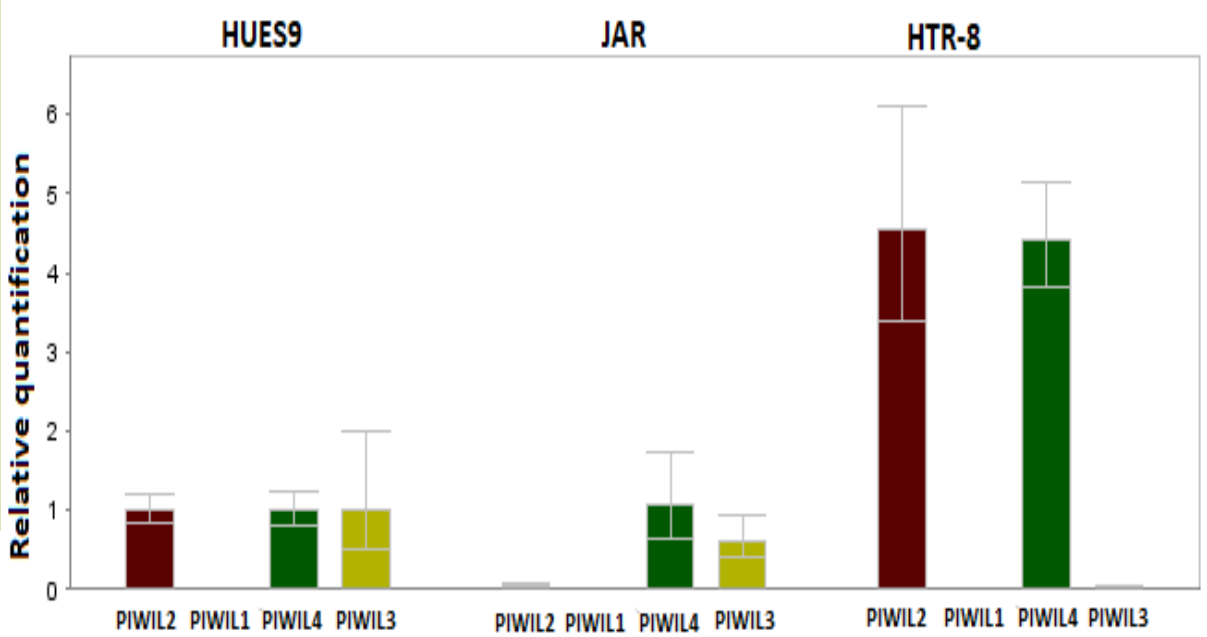
Deniz M. Ozata et al. 2018 nyomán



Vanos A. et al. 2019 nyomán

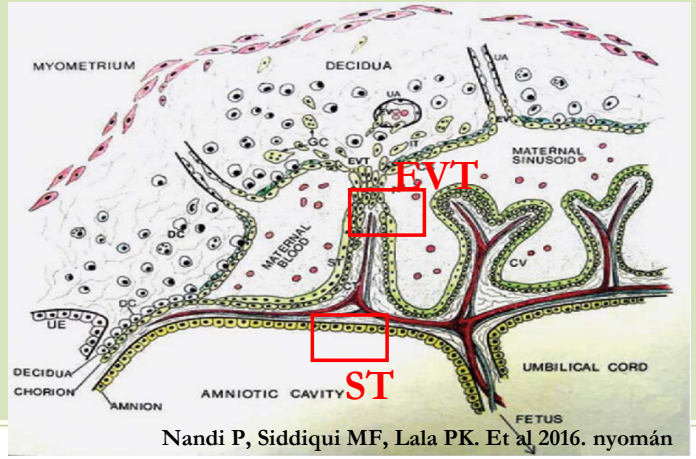
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL
PROJEKT

A négy humán PIWIL gén mRNS szintje placenta eredetű sejtvonalakban



EVT: extravillózus trofoblaszt – ”model”: HTR-8

ST: szincíció trofoblaszt – ”model”: JAR

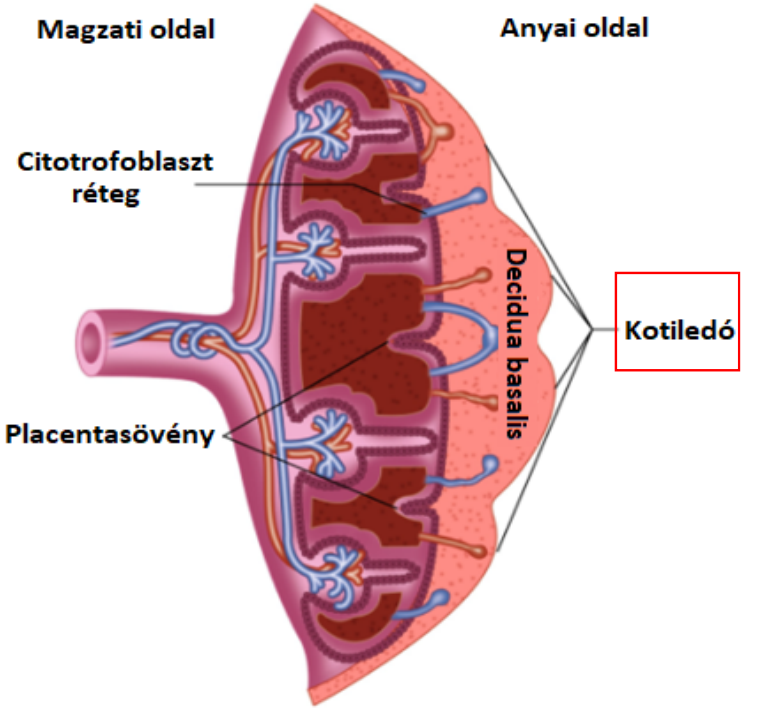


Nandi P, Siddiqui MF, Lala PK. Et al 2016. nyomán

NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

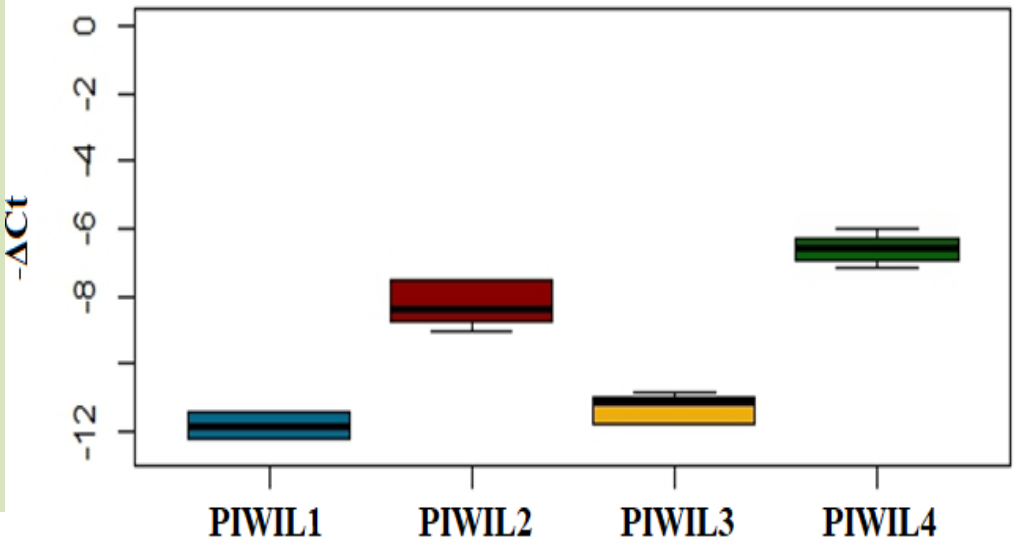
AZ NKFI ALAPBÓL MEGVALÓSULÓ PROJEKT

PIWIL gének egészséges placentában



Sneddon S.F. et al. (2019) Clinical Embryology nyomán

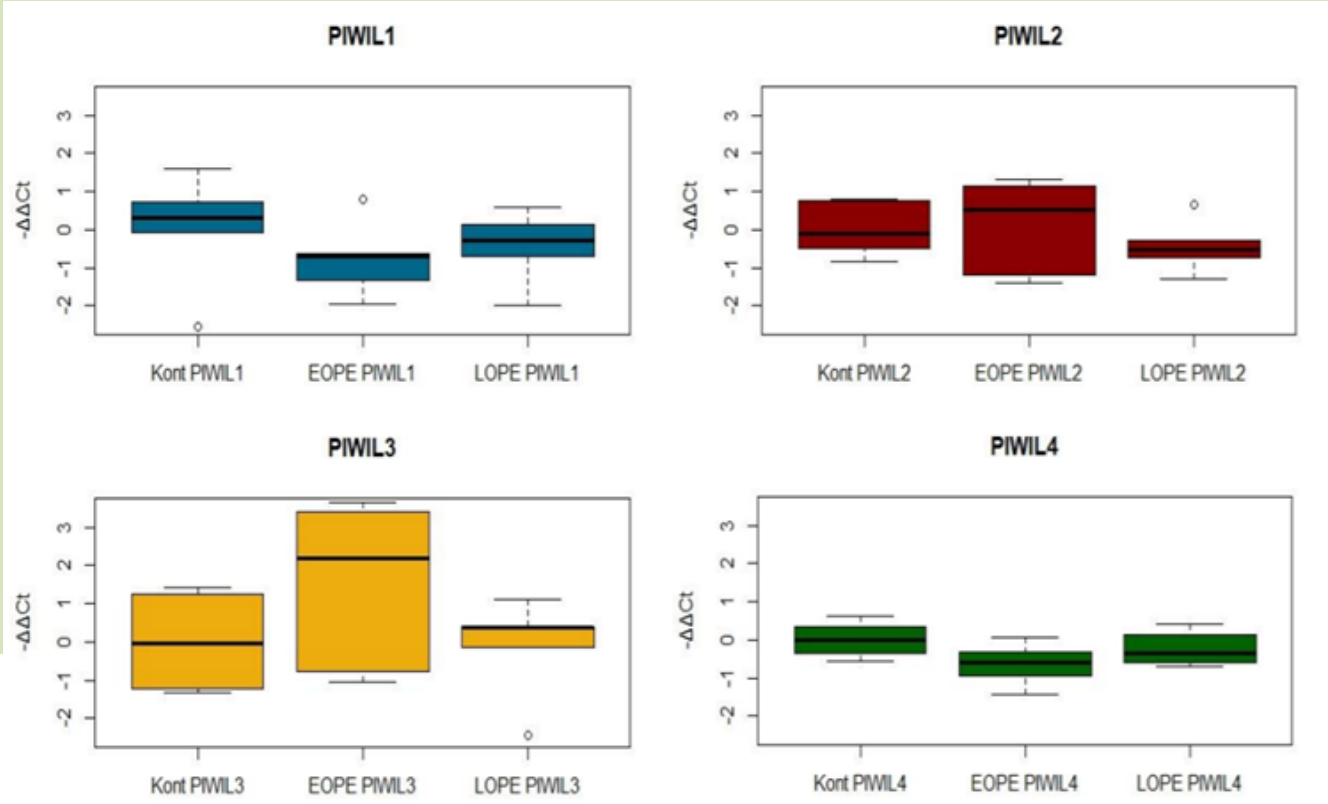
PIWIL génexpresszió Pol2A referenciagénhez képest



Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal

AZ NKFI ALAPBÓL MEGVALÓSULÓ PROJEKT

PIWIL génexpressziós különbségek a korai és késői pre-eklampszia során



EOPE (early onset PE)

- **Korai PE**
- **Terhesség 34. hete előtt alakul ki**

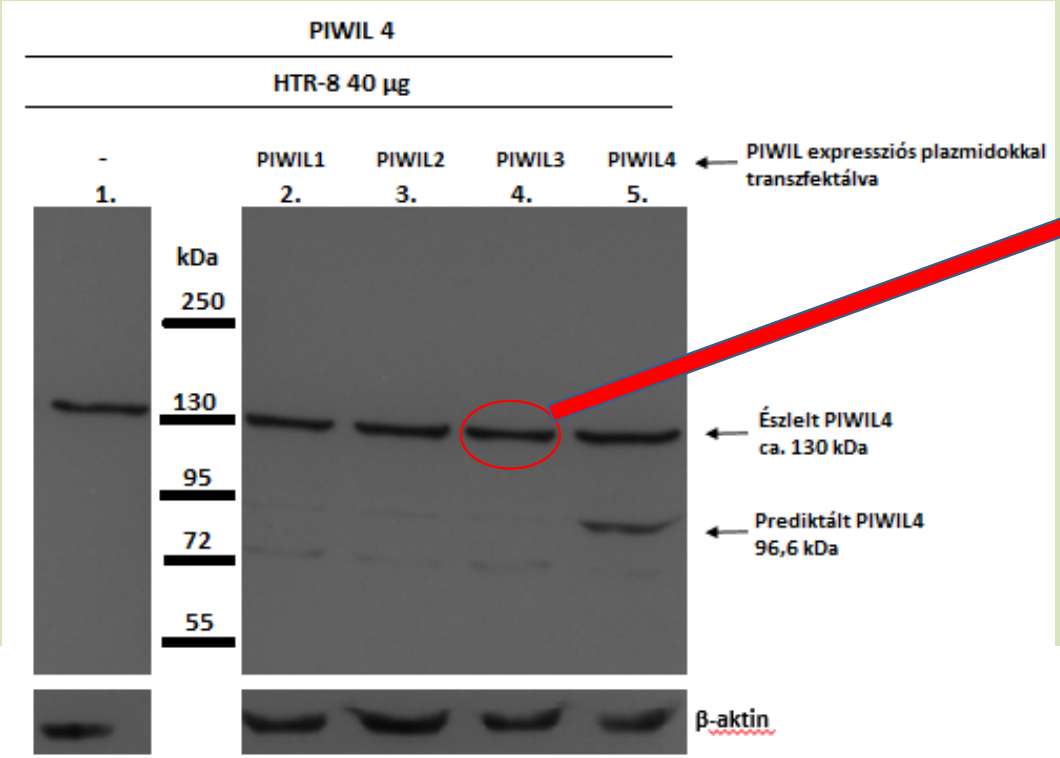
LOPE (late onset PE)

- **Késői PE**
- **Terhesség 34. hete után alakul ki**

NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL MEGVALÓSULÓ PROJEKT

PIWIL4 fehérjeszintű expressziója a HTR-8 sejtvonalban



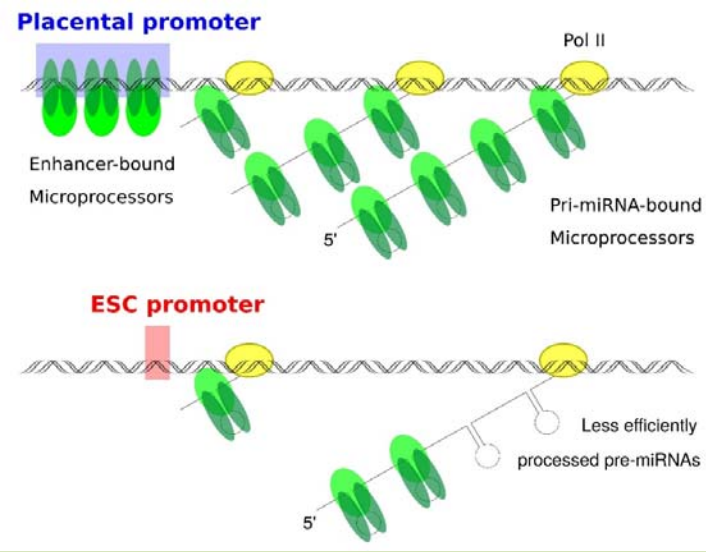
MS analízis:

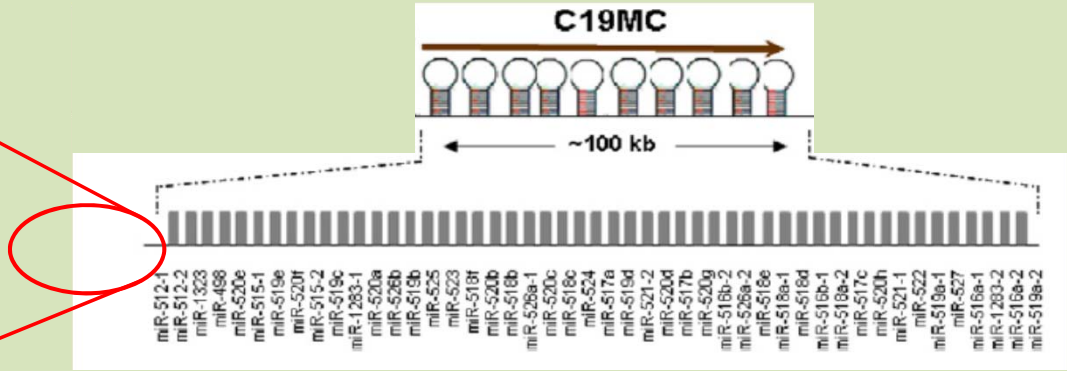
sajnos nem a humán PIWIL4…

NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL MEGVALÓSULÓ PROJEKT

Egy másik RNAi útvonal – mikroRNS klaszterek regulációja





Morales-Prieto DM et al. 2013 nyomán

RNA BIOLOGY
https://doi.org/10.1080/15476286.2020.1836457

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

RESEARCH PAPER

Check for updates

Tissue-specific and transcription-dependent mechanisms regulate primary microRNA processing efficiency of the human chromosome 19 MicroRNA cluster

Ábel Fóthi[a], Orsolya Biró[b], Zsuzsa Erdei[a], Ágota Apáti[a], and Tamás I. Orbán [a]

[a]Institute of Enzymology, Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary; [b]Department of Obstetrics and Gynaecology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL MEGVALÓSULÓ PROJEKT

Gál Luca
Fóthi Ábel
Orbán Tamás

Sturm Ádám
Billes Viktor
Radványi Miklós
Szántó Péter
Vellai Tibor

Grolmusz Vince

Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal

AZ NKFI ALAPBÓL MEGVALÓSULÓ PROJEKT