

Vloga CIPKeBiP-a v projektu: Sodelujoča organizacija
Naslov projekta: **Vloga cisteinskih proteaz v procesu kancerogeneze**
Kordinatorator: **Dr. Marko Fonović**
ARRS šifra: J1-5449 (D)

Osnovni podatki o financiranju
Trajanje projekta: 1.8.2013 – 31.7.2016

Sestava CIPKeBiP projektne skupine

Priimek in ime	ARRS šifra	Raziskovalno področje	vloga
Dr. Boris Turk	07561	biokemija in molekularna biologija	Raziskovalec 2013-2016
Dr. Eva Žerovnik	03368	biokemija in molekularna biologija	Raziskovalka 2014-2016
Dr. Jelena Rajković	34212	biokemija in molekularna biologija	Raziskovalka 2014-2016
Tanja Rikanović	37161	mikrobiologija in imunologija	Raziskovalka 2016

Vsebinski opis projekta

Proteaze imajo pomembno vlogo pri urejanju signalnih poti na celični površini in pri preurejanju izvenceličnega matriksa. Proteoliza lahko proteine na celični površini aktivira, inaktivira ali pa kako drugače vpliva na njihovo delovanje. Cisteinski katepsini so skupina papainu sorodnih cisteinskih proteaz. Večinoma se nahajajo v lizosomih, kjer poleg nespecifične razgradnje proteinov sodelujejo tudi pri številnih drugih fizioloških procesih, kot so procesiranje proteinov, prezentacija antigenov, preurejanje kostnega matriksa in apoptoza. Pod določenimi pogoji se katepsini iz lizosomov lahko prenesejo na površino celice ali pa se izločajo v izvencelični prostor. Takšne spremembe v lokalizaciji so pogoste pri razvoju raka, kjer katepsini pospešujejo angiogenezo, proliferacijo in invazivnost tumorjev. Kljub temu je do danes znanih le malo izvenceličnih substratov katepsinov, zato njihova vloga pri razvoju raka ostaja v veliki meri neznan. V okviru našega dosedanjega dela (projekt J1-0185) smo s proteomsko analizo na zunanji celični membrani odkrili več novih substratov katepsinov B, L in S. Kot prvi na svetu smo pokazali, da katepsini s celične površine lahko odcepijo celotne proteinske domene ter s tem povečajo invazivnost rakastih celic (članek v pripravi). Med odkritimi substrati so celični receptorji (CD71, CD109, pleksini, ephrinski receptorji in neuropilini), adhezivni proteini (CD44, CAM proteini), ter komponente desmosomov/hemidesmosomov (plektin, plakini, citokeratini). Za večino identificiranih substratov je znano, da sodelujejo pri različnih stopnjah razvoja raka. Osnovni cilj predlaganega projekta je identifikacija in validacija signalnih poti pri katerih sodelujejo identificirani substrati, pa tudi razširitev dosednjega dela z identifikacijo substratov treh novih proteaz: katepsina V, katepsina K in legumaina.

V zadnjem desetletju je več raziskav nakazalo pomembno vlogo cisteinskih proteaz pri procesu razvoja raka. Prepričani smo, da bodo naša odkritja bistveno nadgradila trenutno razumevanje molekularnih mehanizmov kancerogeneze. Predlagano delo nudi izjemne možnosti za razkritje novih prognostičnih in diagnostičnih biomarkerjev in odpira pot k novim terapevtskim pristopom pri zdravljenju raka. V okviru predlaganega projekta bomo razvili in uporabili nove in inovativne znanstvene pristope, ki ne bodo oplemenitili samo naših raziskav, temveč tudi celotno slovensko znanstveno skupnost.