

## PRIOPĆENJE ZA MEDIJE

Petra Buljević Zdjelarević, Ured za odnose s javnošću Institut Ruđer Bošković  
Bijenička cesta 54 / 10 000 Zagreb / Croatia  
T. + 385 1 457 1269 / @ [info@irb.hr](mailto:info@irb.hr) / [irb.hr](http://irb.hr) / [FB](#) | [TW](#) / [vimeo](#) /

### Istraživanje znanstvenika s 'Ruđera' doprinijet će razumijevanju biologije tumora

*Novi rezultati istraživanja adhesom integrina  $\alpha\beta5$  u stanicama melanoma čovjeka objavljeni su u uglednom časopisu 'Frontiers in Cell and Developmental Biology'*

**ZAGREB, 13. 3. 2020.** - Molekularni biolozi Instituta Ruđer Bošković (IRB) su, u suradnji s kolegama sa Sveučilišta u Manchesteru, istražujući skup proteina oko integrina  $\alpha\beta5$  iz stanica melanoma čovjeka, izdvojili molekulu KANK2 kao ključnu za kombiniranu terapiju s protutumorskim lijekovima koji ciljaju mikrotubule. Rezultati istraživanja važni su za razumijevanje biologije tumora te bi mogli doprinijeti u daljnjem razvoju terapija tumora.

Rezultate ovog istraživanja, koje je okupilo tim ruđerovaca iz dva laboratorija Zavoda za molekularnu biologiju, dr. sc. Mladena Paradžika, dr. sc. Nikolinu Stojanović, doktoranda Davora Nestića, dr. sc. Dragomiru Majhen, dr. sc. Anu Dekanić, dr. sc. Ivanu Samaržiju, Delphine Sedda, dr. sc. Igora Webera te dr. sc. Andreju Ambriović Ristov, objavio je ugledan znanstveni časopis u području biologije stanica 'Frontiers in Cell and Developmental Biology' (IF 5.206).

#### Integrinima stanica osjeća svoj okoliš

Naš organizam građen je od stanica. Stanice su organizirane u tkiva i stoga moraju međusobno komunicirati, ali i komunicirati s okolišem koji se nalazi između stanica. Adhezija je proces kojim stanice ostvaruju kontakte međusobno i sa izvanstaničnim okolišem, a ostvaruje se preko adhezijskih molekula. Signali koje odašilju adhezijske molekule imaju ključnu ulogu u čitavom nizu procesa unutar našeg organizma poput rasta i razvoja organizma, održavanja homeostaze, čitavom nizu procesa u organizmu kao što su npr. imunosni odgovor i zarastanje rana, ali i razvoju tumora.

Ovisno o svojim funkcijama adhezijske molekule dijele se u nekoliko kategorija, a jedna od njih su i integrini. Integrini se redovito mijenjaju u stanicama tumora i stoga se smatraju potencijalnim ciljnim molekulama za terapiju tumora. Na tržištu lijekova postoje već neki lijekovi koji ciljaju integrine u različitim bolestima, no ciljanje integrina lijekovima bi se moglo kombinirati s klasičnim protutumorskim lijekovima kako bi se pojačao terapijski učinak. Stoga, bolje poznavanje molekularnih mehanizama kako integrini odašilju signale, znanstvenicima i liječnicima omogućava pronalazke učinkovitijih terapija za tumore.

"Integrini su molekule kojima stanica osjeća svoj okoliš. Naime, prostor između stanica nije prazan nego je ispunjen proteinima koje stanice izlučuju stvarajući prijateljski okoliš. Integrini su ključni kako bi stanice tvorile tkiva i kako bi međusobno komunicirale, kako bi znale nalaze li se na dobrom mjestu. I da, naravno da su tumorske stanice iskoristile integrine kako bi pridonijeli njihovoj otpornosti na protutumorske lijekove i povećanom metastaziranju." – objašnjava dr. sc. Andreja Ambriović Ristov, dopisna autorica na radu te predstojnica Zavoda za molekularnu biologiju IRB-a.

Grupa znanstvenika iz Laboratorija za staničnu biologiju i prijenos signala bavi se integrinima još od 2004. godine. Prvo su ih integrini zanimali kao adenovirusni receptori jer su tada istraživali uglavnom adenovirusne vektore za gensku terapiju tumora.

S vremenom ih je sve više zaokupljala ideja da bi integrini mogli biti važni u biologiji tumora i to posebno onih koji su otporni na protutumorske lijekove. Rezultati njihovih tadašnjih istraživanja

ukazivali su da se integrini nalaze u povećanoj količini na stanicama tumora koje su stekle otpornost na terapiju te da su za tu otpornost i odgovorni.

"Integrini nisu baš jednostavni za istraživanje. Za prijenos signala integrinima koji se nalaze na površini stanice potrebno je da oni oko sebe okupe oko dvjestotinjak različitih proteina koji se zajednički zovu adhesom. Iz tako stvorenog kompleksa adhezije integrina koju nazivamo i 'fokalna adhezija' signali idu na sve strane i jako je teško odrediti koji je signal taj koji je odlučujući u promjeni ponašanja stanice." – navodi dr. Ambriović Ristov.

U okviru projekta Hrvatske zaklade za znanost 'Molekularni mehanizmi povećanja osjetljivosti na protutumorske lijekove stanica karcinoma dojke i melanoma čovjeka utišavanjem integrina' voditeljice dr. sc. Andreje Ambriović Ristov u laboratorij su uveli metodu za izdvajanje fokalnih adhezija i određivanja sastava adhesoma.

Pri tome su koristili nešto drugačiji pristup od onog koji je do tada korišten u literaturi jer ih je zanimalo kojim se to integrinima stanice prihvaćaju za podlogu kada rastu u Petrijevim zdjelicama u kojima ih uzgajaju.

Zahvaljujući izvrsnoj suradnji s grupom prof. dr. sc. Martina J. Humphriesa i uz veliku pomoć njegovog kolege dr. sc. Jonathana D. Humphriesa sa Sveučilišta u Manchesteru, metodom spektrometrije masa analizirali su izdvojene proteine adhesoma.

"Prvo smo otkrili da se stanice melanoma u kulturi vežu preferencijalno s integrinom  $\alpha\text{V}\beta\text{5}$ , nama od prije već poznatim regulatorom osjetljivost na terapiju protutumorskim lijekovima. Analizom sastava proteina u  $\alpha\text{V}\beta\text{5}$ -povezanim fokalnim adhezijama identificirali smo skup proteina koji su upućivali na vezu fokalnih adhezija s mikrotubulima. Konačno, identificirali smo ključni protein za tu vezu, protein KANK2, čije smanjenje količine na površini stanica imitira učinak koji smo dobili sa smanjivanjem ekspresije integrina  $\alpha\text{V}\beta\text{5}$ , a to su povećana osjetljivost na terapiju otrovima mikrotubula i smanjeni metastatski potencijal.

Kako je danas trend u onkologiji kombiniranje lijekova za povećanje učinkovitosti liječenja, to znači da smo identificirali novu, potencijalnu metu čije bi se ciljanje moglo koristiti u terapiji tumora. Naši rezultati su, osim toga, važni i za samo razumijevanje biologije tumora." – zaključuje dr. sc. Ambriović Ristov te dodaje "Zahvalna sam svim autorima na trudu koji su u uložili ovaj rad, no moram naglasiti ulogu prvog autora na ovom radu dr. sc. Mladena Paradžika koji je tijekom svog poslijedoktorskog usavršavanja, uz pomoć suradnika iz Manchestera i uz potporu COST Akcije CA15214, uveo ovu metodu u naš laboratorij. Mladen je trenutačno na poslijedoktorskome usavršavanju na Sveučilištu u Torinu i tamo prenosi stečeno znanje uvodeći ovu metodu i u njihov laboratorij."

RAD: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.00125/full>

#### KONTAKT SUGOVORNIKA NA TEMU:

**dr. sc. Andreja Ambriović Ristov**

Laboratorij za staničnu biologiju i prijenos signala

Zavod za molekularnu biologiju

E. [Andreja.Ambriovic.Ristov@irb.hr](mailto:Andreja.Ambriovic.Ristov@irb.hr)

T: +385 1 457 1240

W. <https://www.irb.hr/O-IRB-u/Ljudi/Andreja-Ambriovic-Ristov>