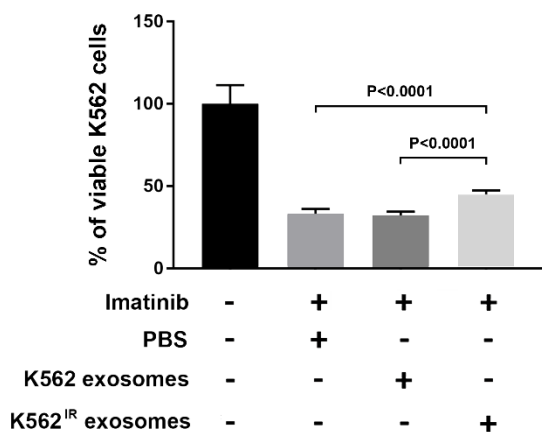


Ústav hematologie a krevní transfuze: Oddělení proteomiky

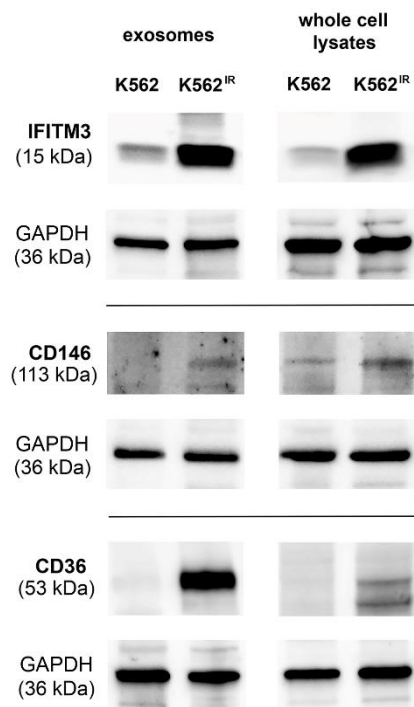
Exosomy CML, proteomika a povrchové markery

Exosomy jsou extracelulární váčky o velikosti 30 až 150 nm, které slouží k mezibuněčné komunikaci jak u normálních, tak i u nádorových buněk. Exosomy transportují proteiny, DNA, mRNA, miRNA a lipidy mezi buňkami. Nedávno bylo prokázáno, že exosomy hrají roli v progresi nádorových onemocnění a v rezistenci na protinádorová léčiva. U různých druhů nádorových onemocnění exosomy ovlivňují angiogenezi, tvorbu metastáz, imunosupresi a maligní transformaci, ale i sekvestrují léky, které pak nejsou dostupné pro rakovinné buňky. V naší laboratoři studujeme exosomy produkované senzitivními a imatinib rezistentními buňkami chronické myeloidní leukémie (CML). Ukazuje se, že exosomy v případě CML hrají roli i v přenosu rezistence mezi buňkami, jak dokládá i naše nedávná studie (Obr.1) [1].

Využíváme moderní proteomické „label free“ metody k popisu změn v expresi proteinů v exosomech izolovaných ze senzitivních i rezistentních leukemických buněk. Naším cílem je nalézt povrchové markery na exosomech a případně i na buňkách a prokázat, že by tyto molekuly či celé exosomy mohly sloužit jako potenciální diagnostické markery rezistence u CML. Tímto přístupem jsme identifikovali přes 3000 exosomálních proteinů, z nichž 35 bylo diferenciatně exprimovaných. Z toho celkem 3 membránové proteiny IFITM3, CD146 a CD36 byly přítomny ve výrazně vyšších množstvích v exosomech pocházejících z rezistentních buněk, ale i na rezistentních buňkách samotných (Obr.2). Pomocí průtokové cytometrie jsme prokázali, že exosomy a jejich příslušné povrchové proteiny mohou být potenciálními markery rezistence na tyrosinkinázové inhibitory u CML [1].



Obr.1 Inkubace K562IR exosomů s imatinib-senzitivními K562 buňkami zvyšuje přežívání K562 buněk v přítomnosti 2 μ M imatinibu.



Obr.2 Potvrzení diferenciální exprese proteinů IFITM3, CD146 a CD36 v exosomech a buňkách pomocí specifických protilátek.

Publikace:

1. Hrdinova T, Toman O, Dresler J, Klimentova J, Salovska B, Pajer P, Bartos O, Polivkova V, Linhartova J, Machova Polakova K, Kabickova H, Brodska B, Krijt M, Zivny J, Vyoral D, Petrak J. Exosomes released by imatinib-resistant K562 cells contain specific membrane markers, IFITM3, CD146 and CD36 and increase the survival of imatinib-sensitive cells in the presence of imatinib. *Int J Oncol.* 2021 Feb;58(2):238-250. doi: 10.3892/ijo.2020.5163. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33491750