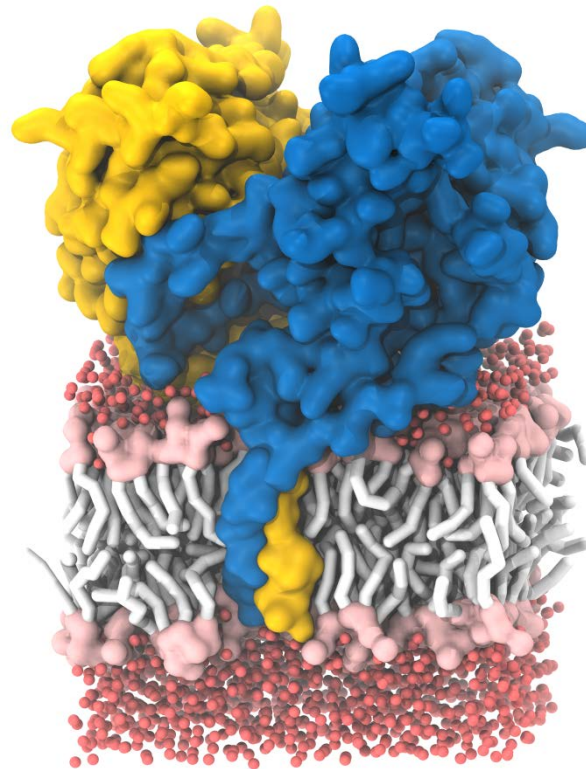


Crystal structure and its bearing towards an understanding of key biological functions of EpCAM

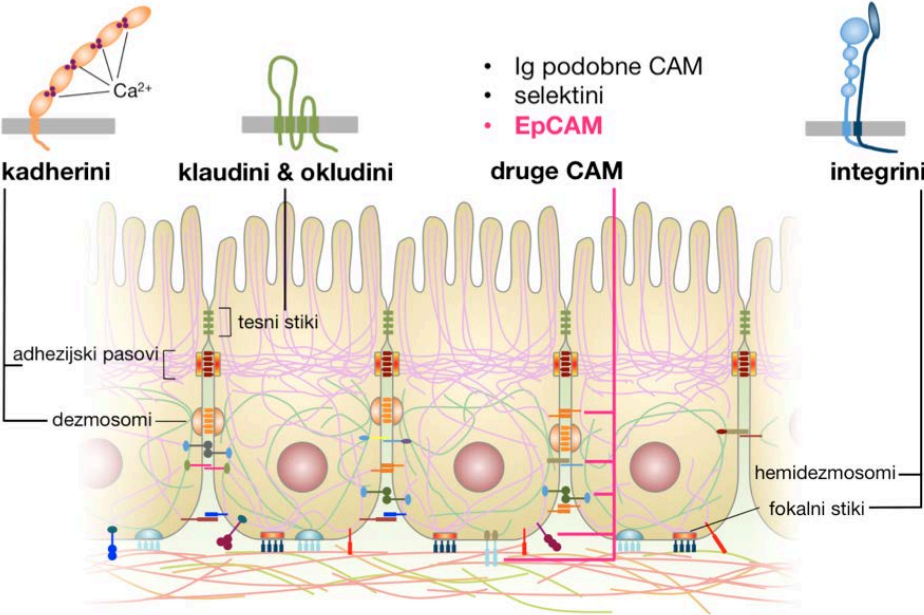
Miha Pavšič, Gregor Gunčar, Kristina Djinović Carugo, Brigita Lenarčič



Molekularni svetilnik rakastih celic

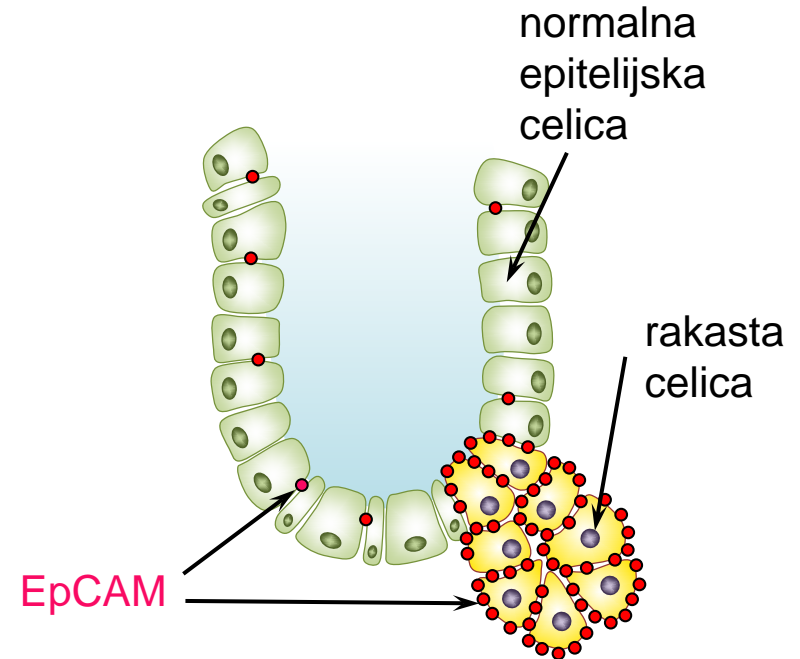
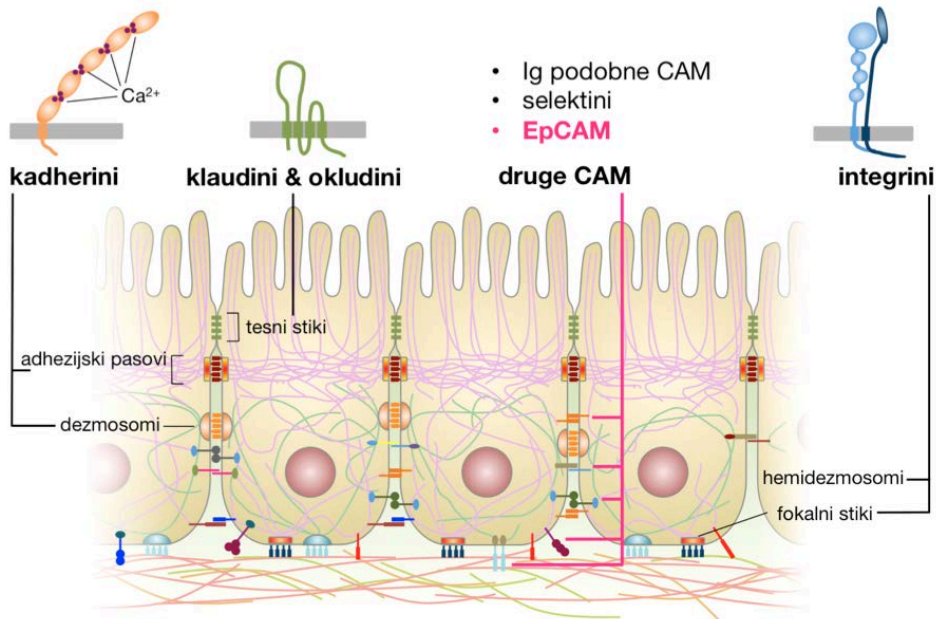
Brigita Lenarčič

EpCAM – celice in celični kontakti



- embrionalni razvoj
- nastajanje in preoblikovanje tkiva
- rak in metastaziranje

EpCAM – celice in celični kontakti

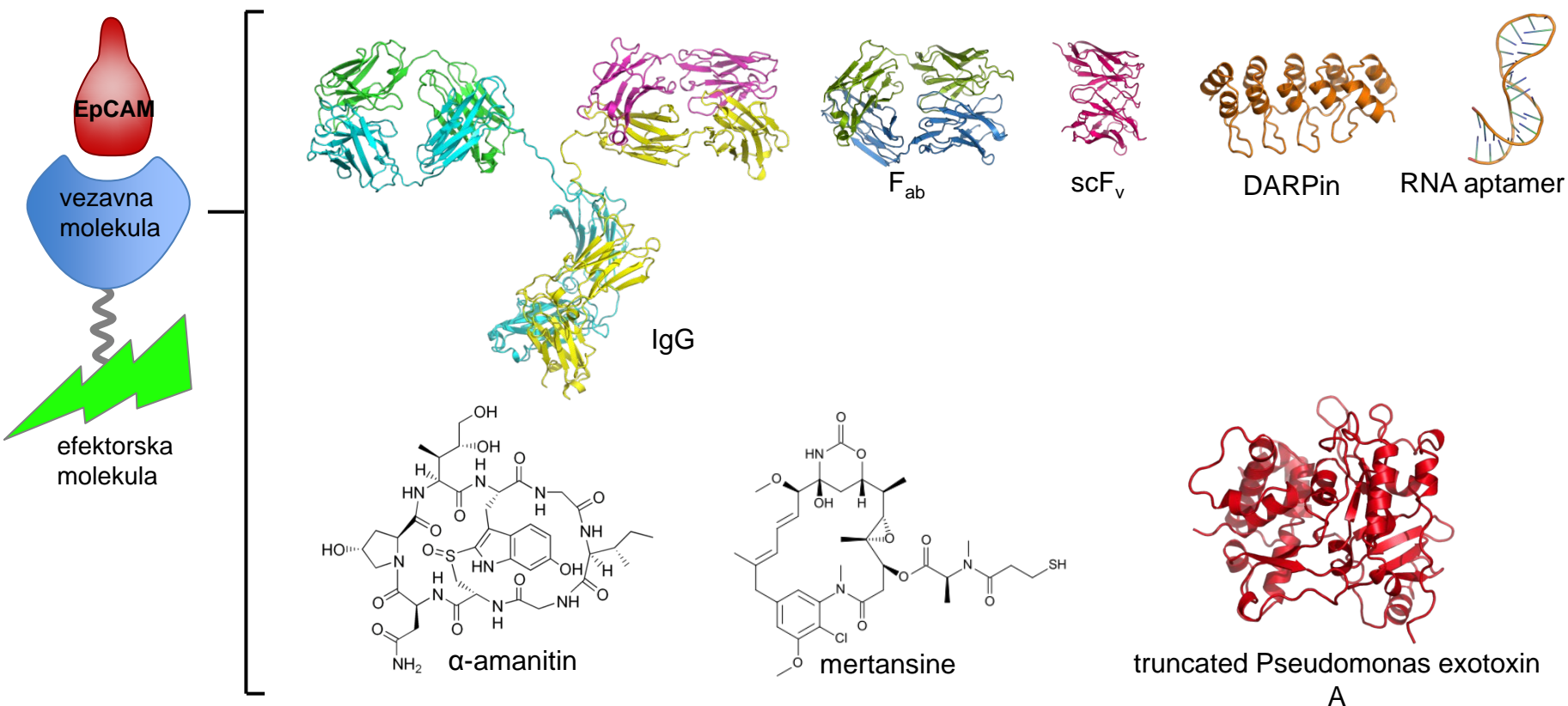


- embrionalni razvoj
- nastajanje in preoblikovanje tkiva
- rak in metastaziranje

- nivo izražanja:
 - ↓ • zrele epitelijske celice
 - ↑ • izvorne celice in rakaste celice (črevo, pankreas, prsa, prostata, ...)
- molekula zanimiva tarča za ciljano dostavo zdravilnih učinkovin

Ciljane protitumorske terapije na osnovi EpCAM

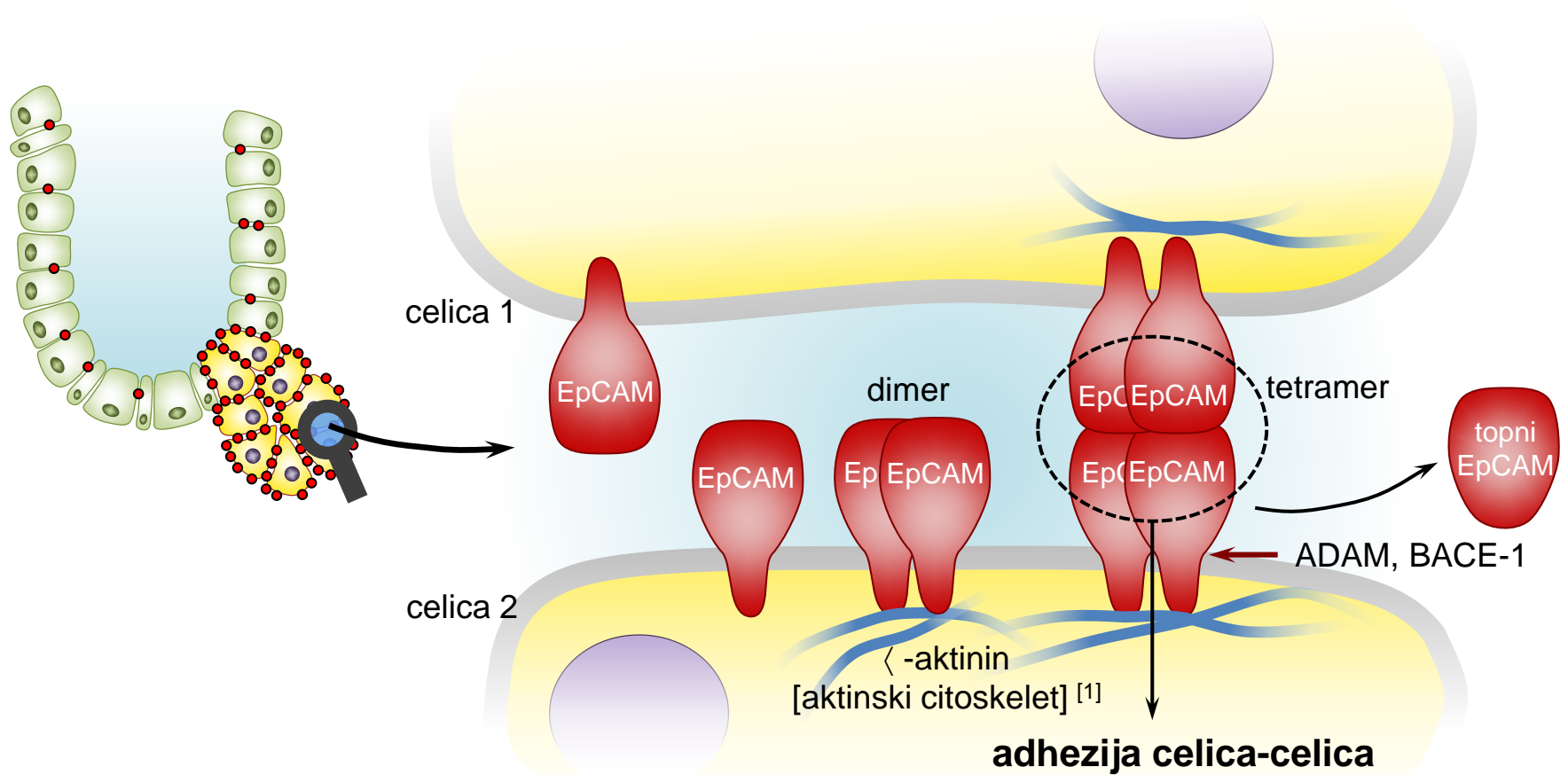
- razvite številne molekule za prepoznavanje karcinomskih celic preko EpCAM
- sestavljene iz:
 - **vezavna** molekula → vezava na zunajcelični del EpCAM
 - **efektorska** molekula → uničenje celic, ki izražajo EpCAM



Vloga EpCAM



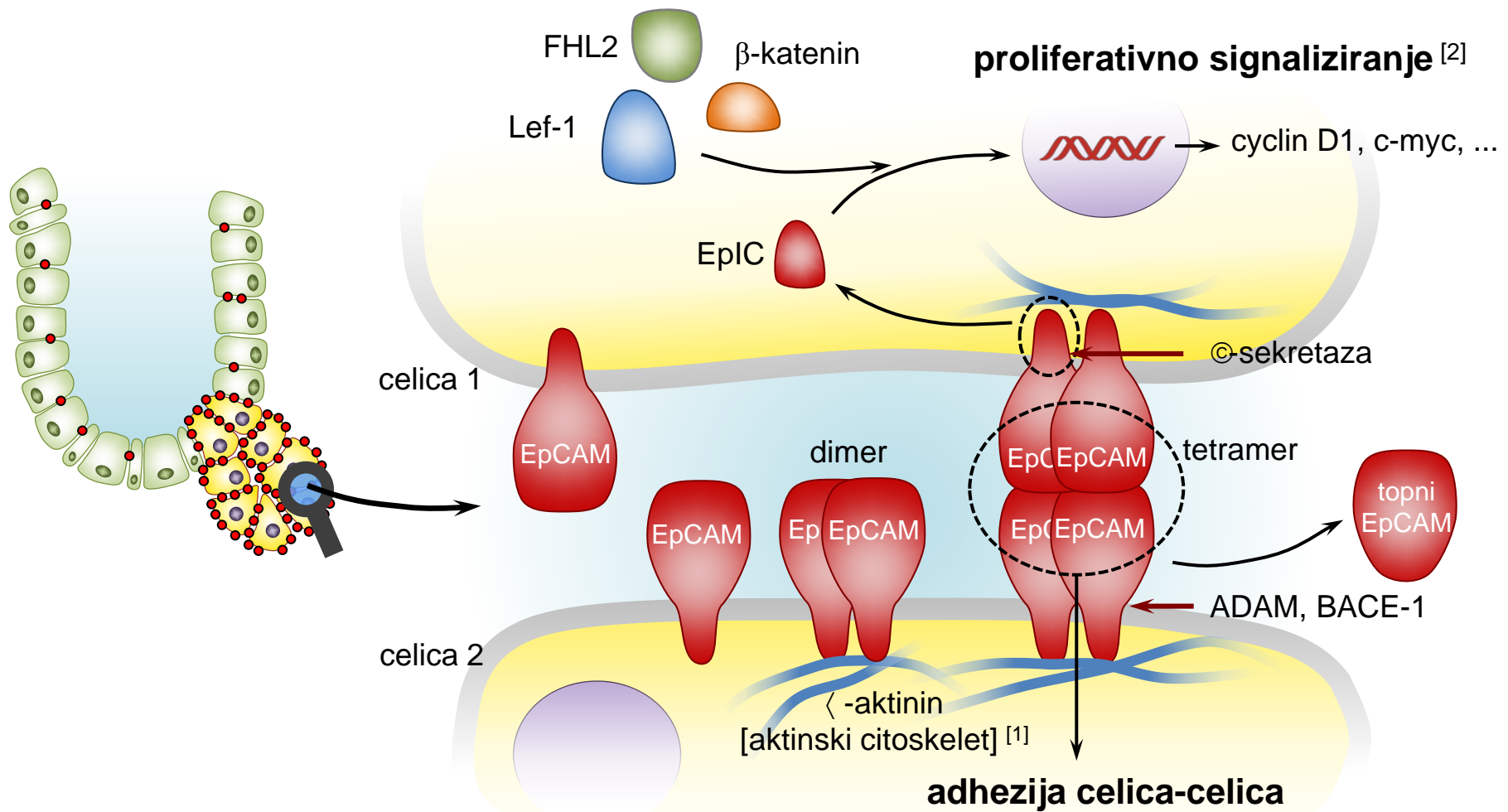
- od Ca^{2+} neodvisna homofilna adhezijska molekula (celica-celica)
- signalizacija, transkripcija onkogenov, proliferacija, tvorba tumorja



Vloga EpCAM



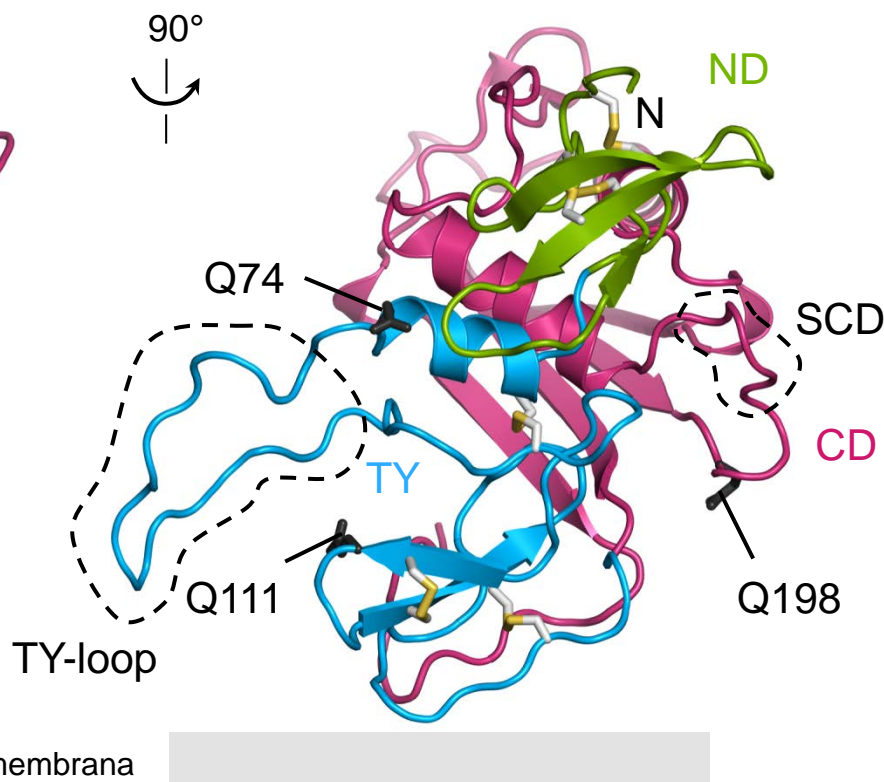
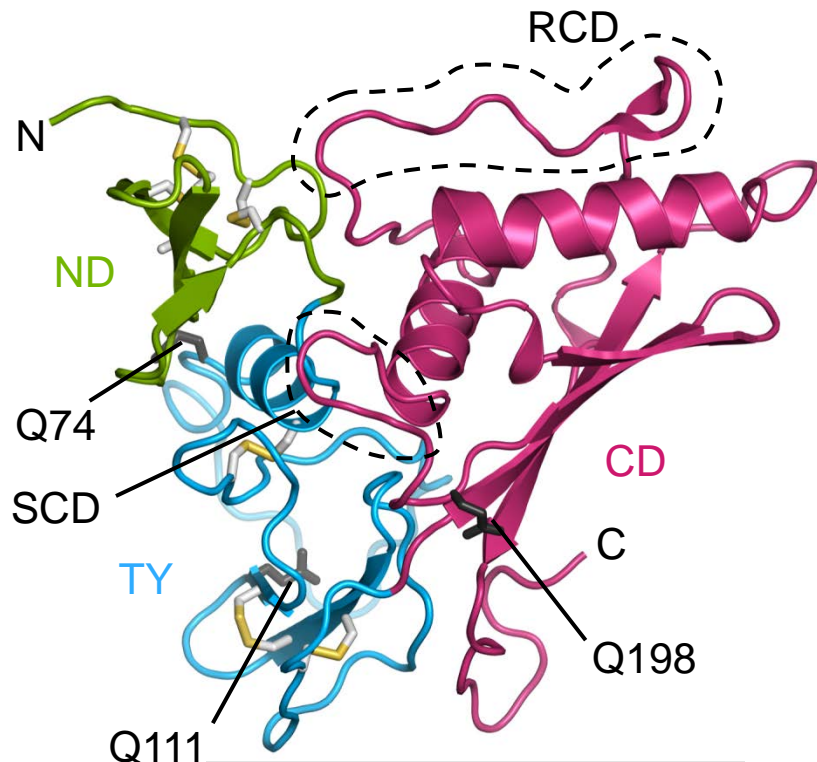
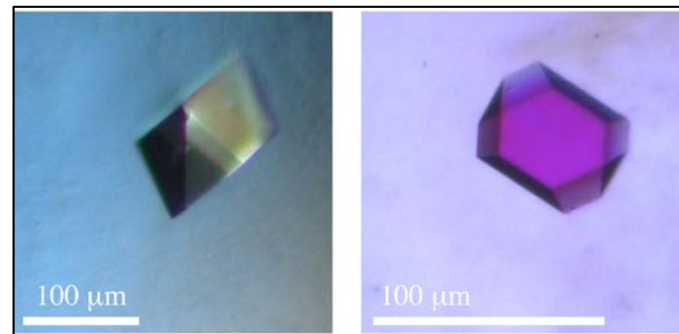
- od Ca^{2+} neodvisna homofilna adhezijska molekula (celica-celica)
- signalizacija, transkripcija onkogenov, proliferacija, tvorba tumorja



Struktura zunajceličnega dela EpCAM: monomer



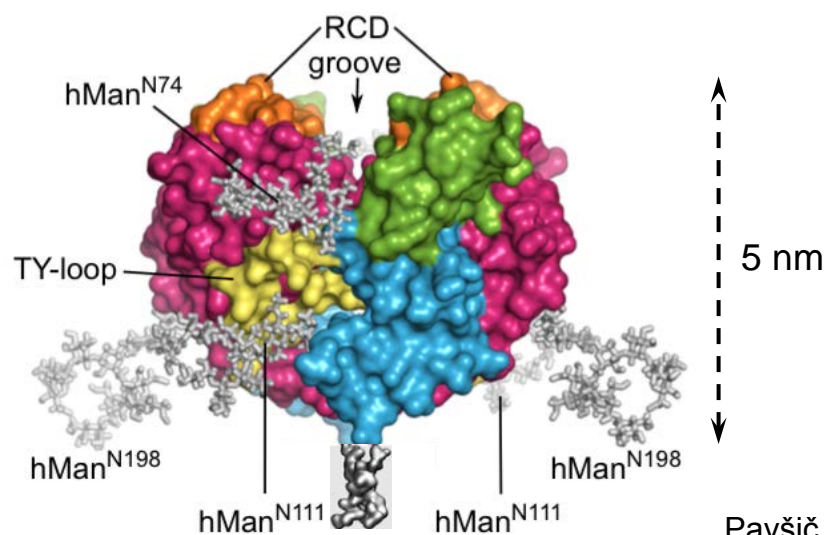
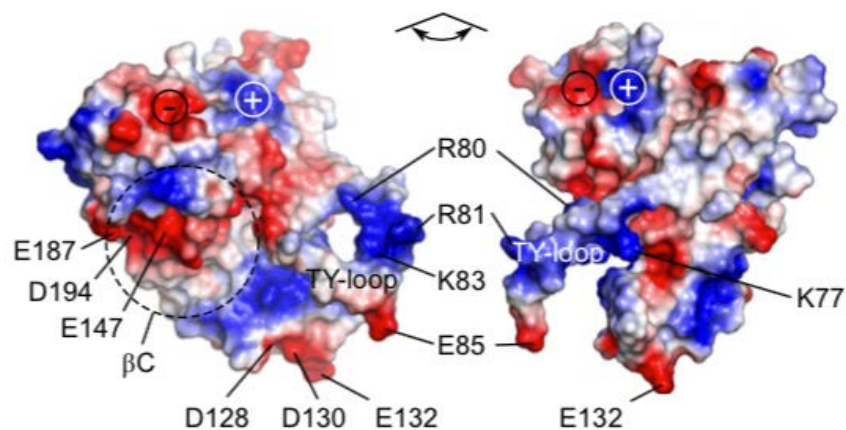
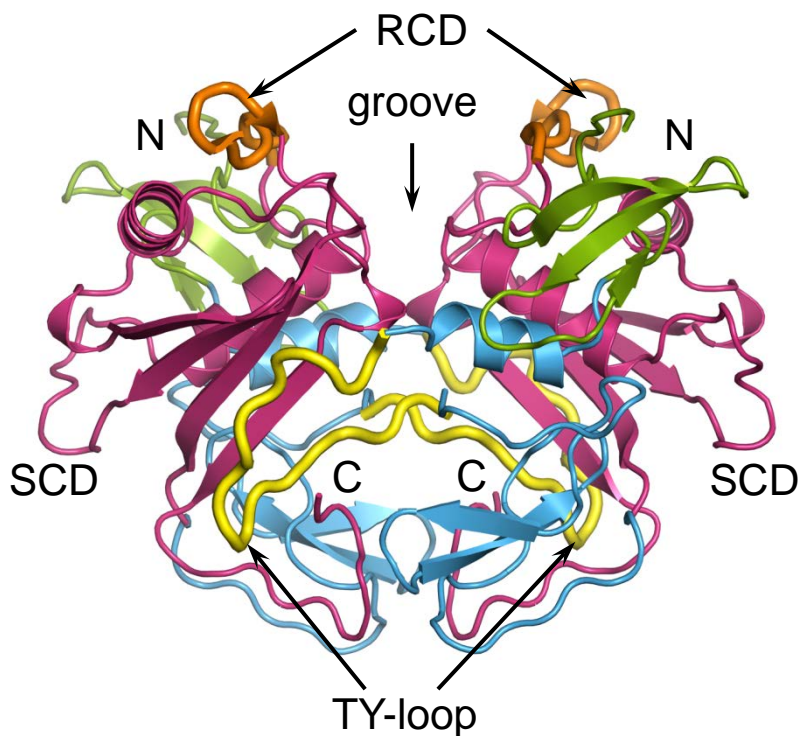
- priprava proteina v insektnih celicah
- kristalizacija EpCAM
- X-žarkovna kristalografija za določitev 3D strukture



Struktura zunajceličnega dela EpCAM: dimer

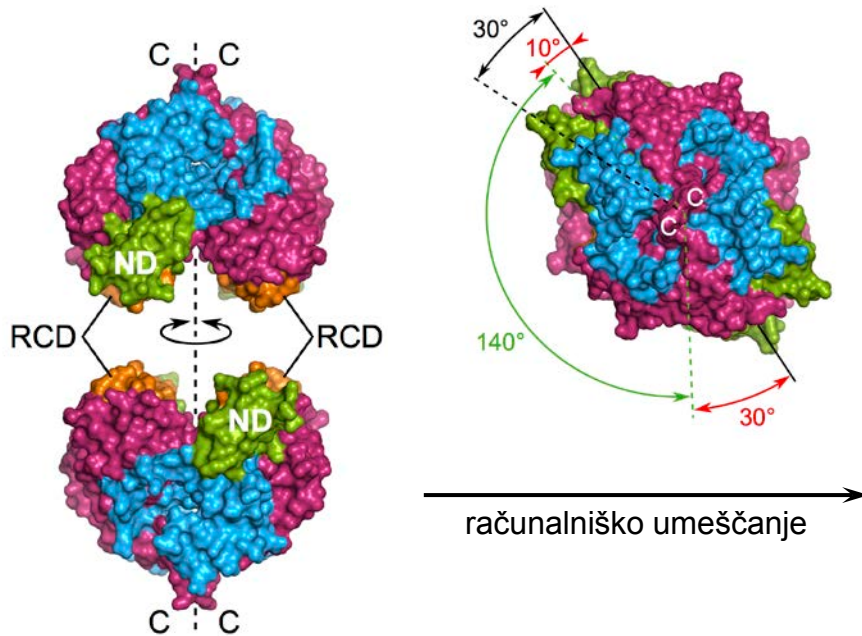


- EpCAM je na celični površini kot cis-dimer



Model *trans*-tetramera EpCAM

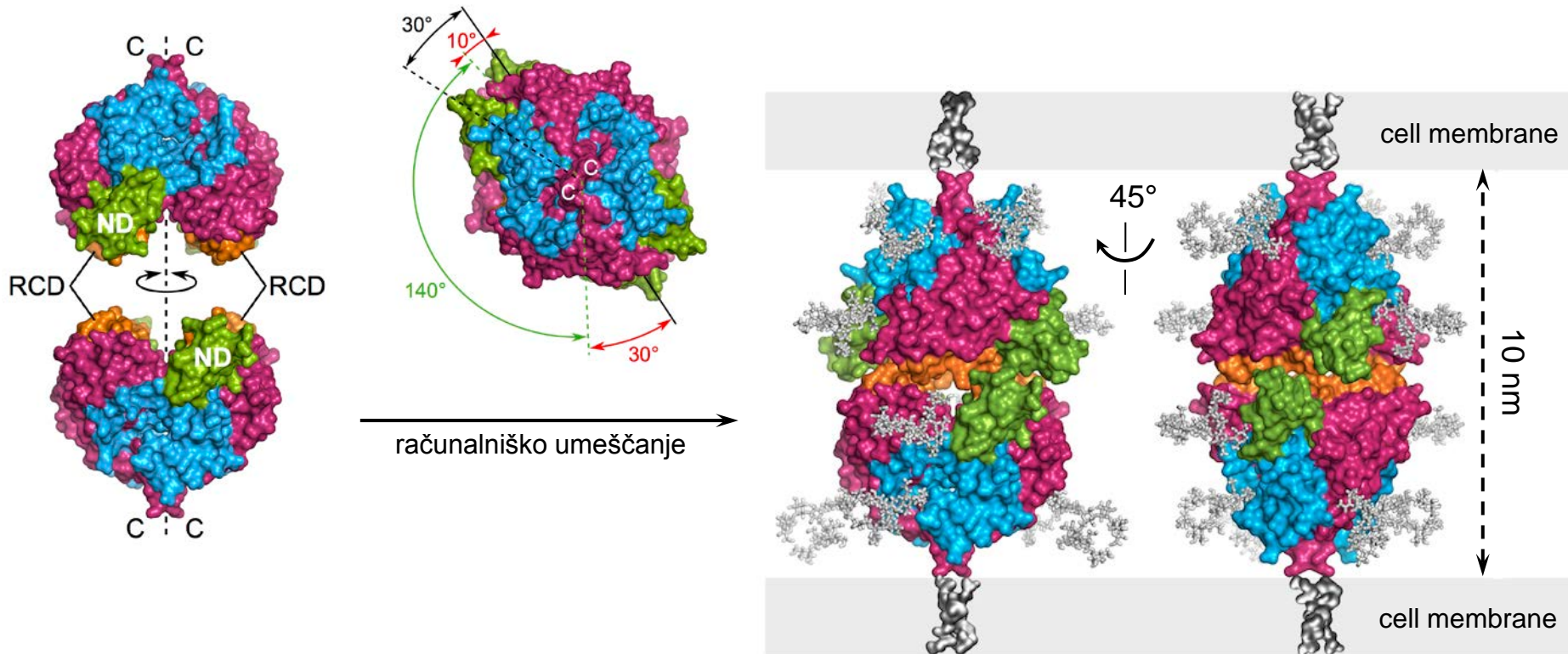
- osnovne predpostavke:
 - ND ni vključen v tetramerizacijo^[1]
 - izmerjena medcelična razdalja 10-14 nm ^[2]
 - glikozilacija ne vpliva na nastanek tetramera



Model *trans*-tetramera EpCAM



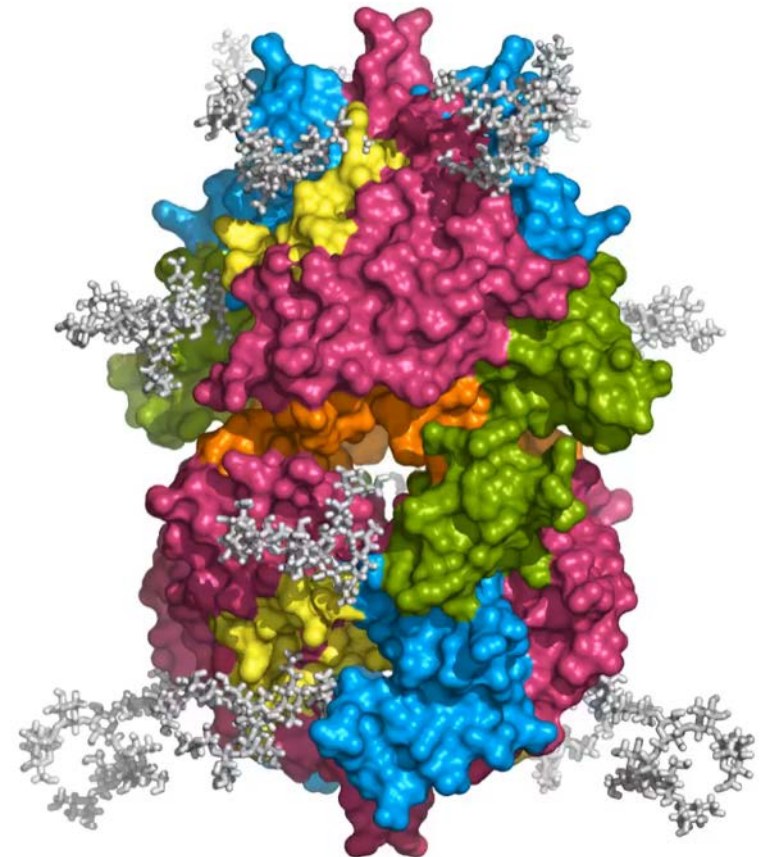
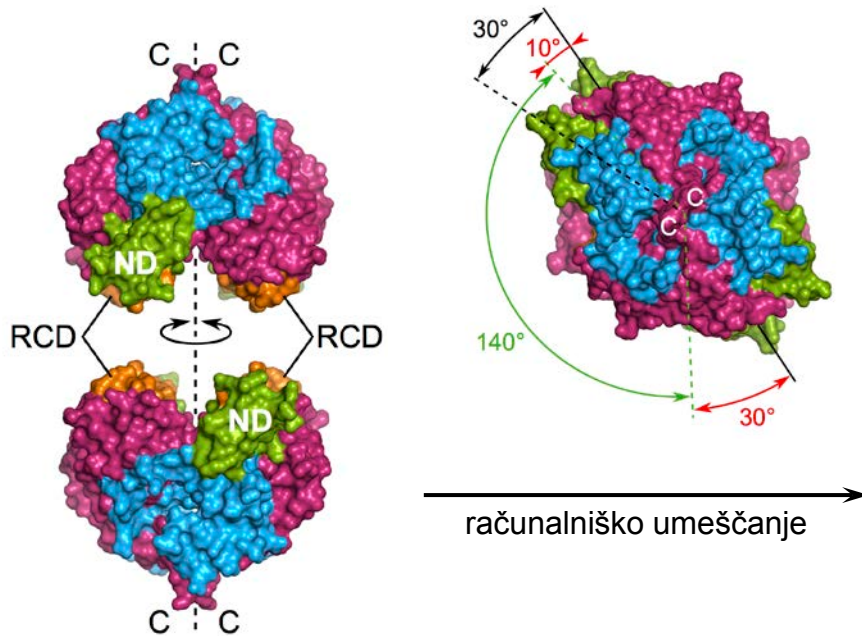
- osnovne predpostavke:
 - ND ni vključen v tetramerizacijo^[1]
 - izmerjena medcelična razdalja 10-14 nm ^[2]
 - glikozilacija ne vpliva na nastanek tetramera



Model *trans*-tetramera EpCAM



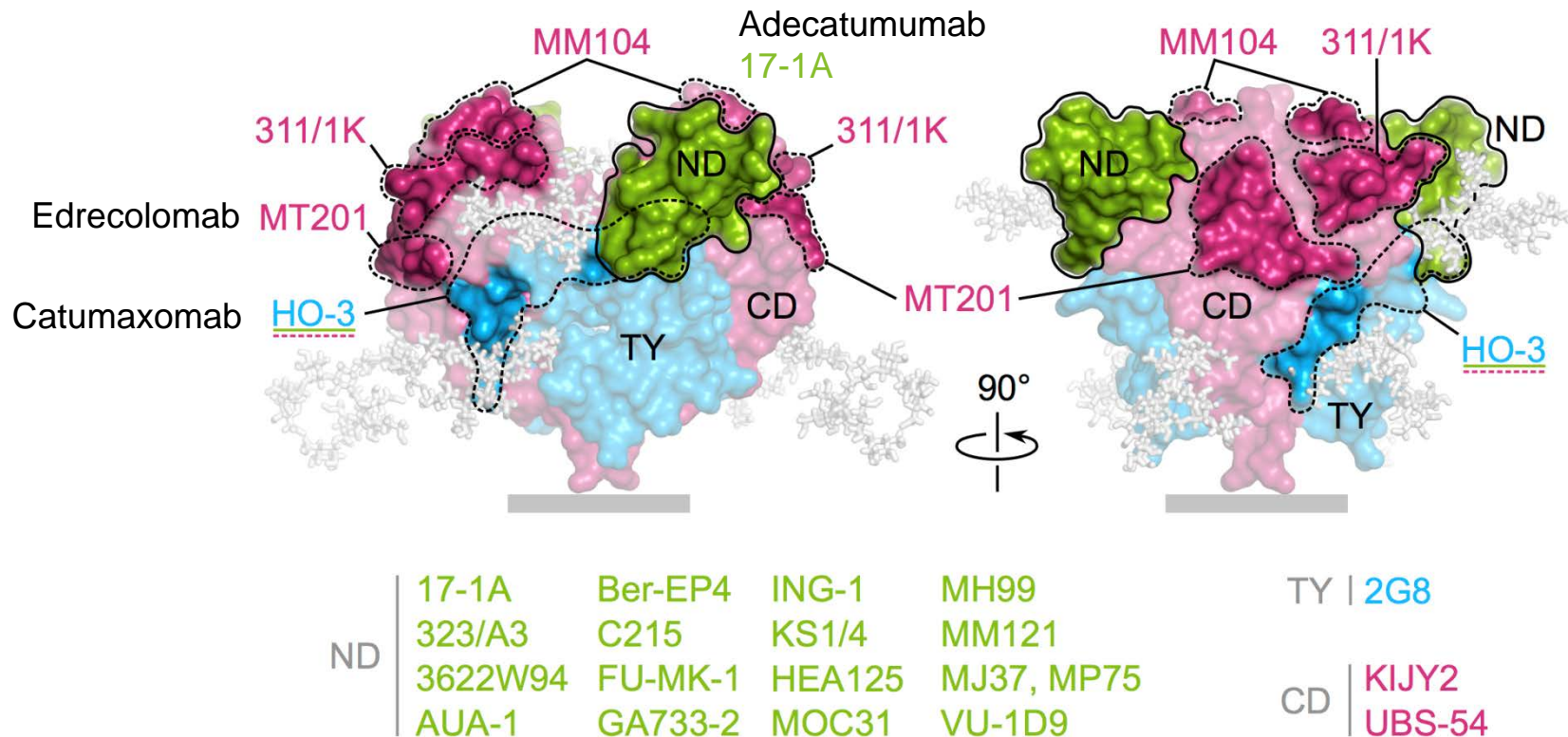
- osnovne predpostavke:
 - ND ni vključen v tetramerizacijo^[1]
 - izmerjena medcelična razdalja 10-14 nm ^[2]
 - glikozilacija ne vpliva na nastanek tetramera



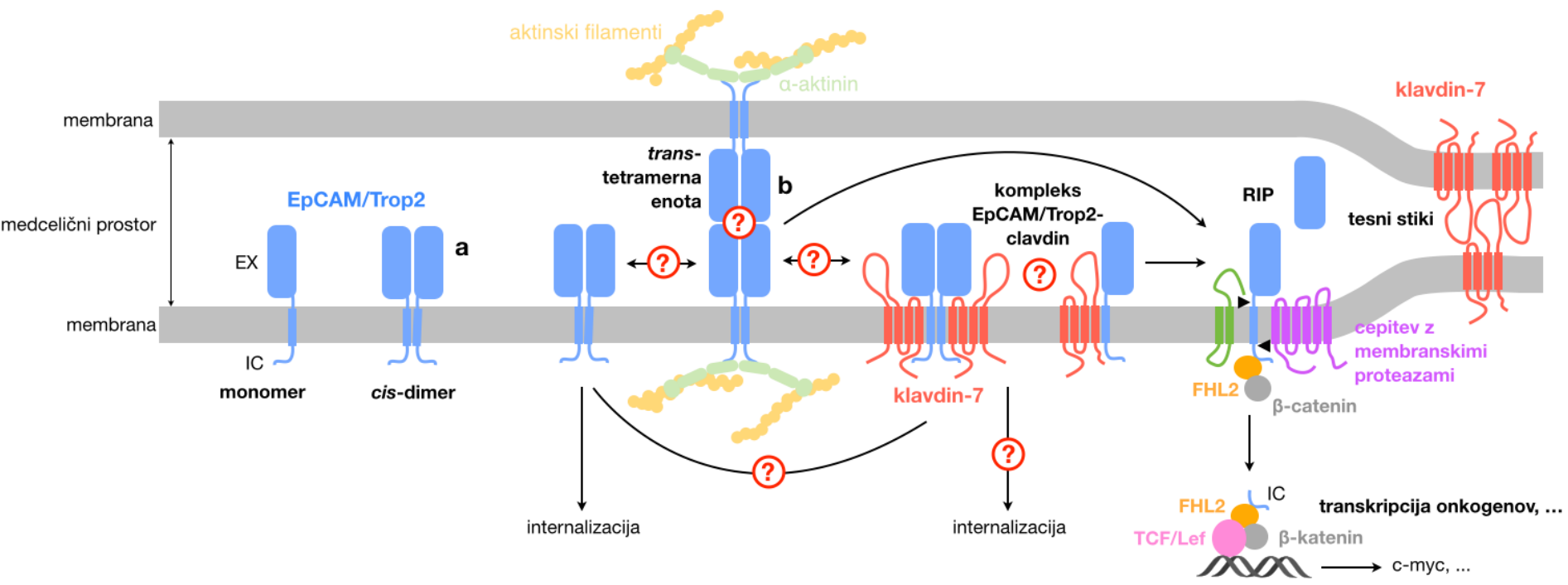
Vezava protiteles:



- regije na EpEX *cis*-dimeru, ki jih prepoznavajo do sedaj razvita protitelesa
- odobrena zdravila: Adecatumumab, Edrecolomab, Catumaxomab



Neodgovorjena vprašanja:



Zahvala:

Univerza
v Ljubljani

Fakulteta za *kemijo*
in kemijsko tehnologijo
Katedra za biokemijo



doc. dr. Miha Pavšič



Javna agencija
za raziskovalno dejavnost
Republike Slovenije