



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

VI. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2025eko maiatzaren 28, 29 eta 30a
Bilbo, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)



Aitortu-PartekatuBerdin 4.0

OSASUN ZIENTZIAK

**CEMI Pek hantura iraunarazten du
larruazaleko melanoman azido
hialuronikoaren metabolismoaren
bidez**

*Maria Larrinaga,
Ainhoa Alonso-Pardavila,
Sanna Oikari,
Sanna Pasonen-Seppänen,
Kirsi Rilla, Maria Dolores Boyano,
Aintzane Asumendi
eta Aintzane Apraiz*

31-38 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.vi.04.03>

ANTOLATZAILEA



BABESLEAK



LAGUNTZAILEAK



CEMIK hantura iraunarazten du larruazaleko melanoman azido hialuronikoaren metabolismoaren bidez

Maria Larrinaga¹, Ainhoa Alonso-Pardavila¹, Sanna Oikari², Sanna Pasonen-Seppänen², Kirsi Rilla², Maria Dolores Boyano^{1,3}, Aintzane Asumendi^{1,3}, Aintzane Apraiz^{1,3}.

¹Zelulen Biologia eta Histologia Saila, Euskal Herriko Unibertsitatea, UPV/EHU;

²Faculty of Health Sciences, Institute of Biomedicine, University of Eastern Finland;

³Biogurutzeta-Bizkaia Osasun Ikerketa Zentroa, Gurutzeta Unibertsitate Ospitalea
maria.larrinaga@ehu.eus

Laburpena

Pisu molekular altuko azido hialuronikoak (PMA-AH) anti-hantura ezaugarriak dituen osagaia da zelulaz kanpoko matrizean (ZKM); pisu molekular baxukoak (PMB-AH), oster, hantura bultzatzen du. CEMIP (ingelesezko *cell migration inducing protein*) hialuronidasaren adierazpen altua hantura kronikoa bereizgarri duten gaixotasunetan deskribatu izan da (osteoartritisa edo minbizia, kasu). Larruazaleko melanoma AHan aberatsa den ehun batean sortzen da eta tumore primarioaren hedapena erronka kliniko esanguratsua da oraindik. CEMIP adierazten duten melanoma zelulek mikroingurune hantura iraunarazten dute PMB-AH populazioari eutsiz eta, aldi berean, hantura zitokinen adierazpena indutuz larruazaleko fibroblastoetan.

Hitz gakoak: larruazaleko fibroblastoak, melanoma, azido hialuronikoa, CEMIP, hantura

Abstract

High molecular weight hyaluronic acid (HMW-HA) is a key anti-fibrotic and anti-inflammatory component of the extracellular matrix, while low molecular weight HA (LMW-HA) has pro-inflammatory properties. Increased CEMIP expression (Cell migration inducing protein), a novel hyaluronidase, has been linked to diseases characterized by chronic inflammation (i.e. osteoarthritis and cancer). Cutaneous melanoma occurs in the skin that is rich in HA and dissemination of the primary tumor remains the principal clinical challenge. CEMIP expressing melanoma cells foster an inflammatory microenvironment by procuring low MW HA species and inducing the expression of pro-inflammatory cytokines in dermal fibroblasts.

Keywords: dermal fibroblasts, melanoma, hyaluronic acid, CEMIP, inflammation

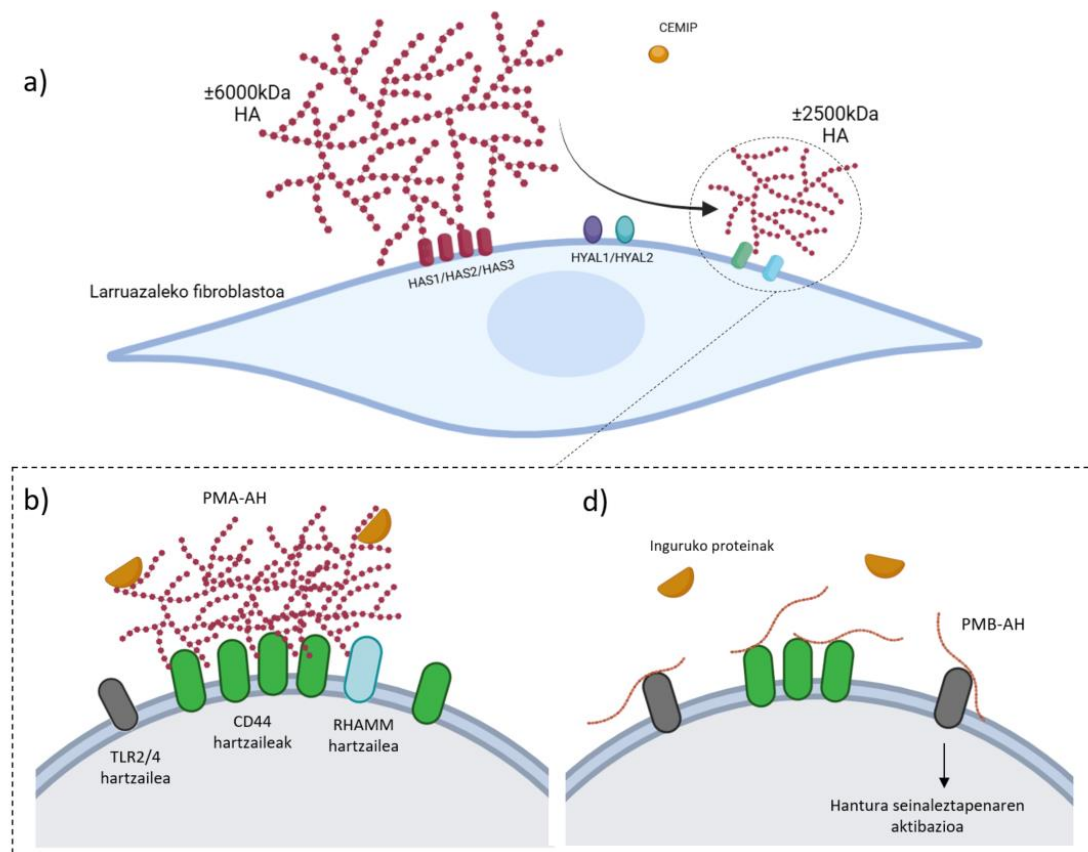
1. Sarrera eta motibazioa

Azido hialuronikoa (AH) glikosaminoglikanoen familiako zelulaz kanpoko azukrea da. Zelulen mintz plasmatikoa txertatuta dauden HAS1, HAS2 eta HAS3 (ingelesezko *hyaluronic acid synthase*) entzimek ekoizten dute eta zelulaz kanpoko matrizean (ZKM) jariatzen da (Cowman, M.K., 2017) (1. irudia a). AH ornodunen ehun eta fluido guztietan aurki daiteke, kontzentrazio aldakorrean (Laurent, T.C. & Fraser, J.R., 1992). Artikulazioetan, esaterako, hezurren arteko likidua AHn oso aberatsa da presioa arintzeko. Larruazalean eta kartilagoetan ere funtsezko euskarria den sistema hidratatua osatzen du konpresio mekanikoari aurre egiteko.

AHren metabolismoa ZKMn oso dinamikoa da. Etengabeko ekoizpen, degradazio eta eraldaketa prozesuen pean dago egoera fisiologiko batean (Cowman, M.K. *et al* 2015; Cowman, M.K., 2017). AH zelulen mintzean dauden hartzaileekin lotzen da, CD44 (ingelesezko *cluster of differentiation 44*) kasu. Ligando-hartzaile elkarrekintzak afinitate baxua izan arren, AH molekula batek CD44 hartzaile askotarikoei lotu daiteke aldi berean eta beste proteinentzako elkarrekintza aldamio bihurtu; horrela, euskarri funtzionala den sare konplexua eratzen da zelulen inguruan. Egoera honek tamaina edo pisu molekular altuko (2500 kDa) AH (PMA-AH) molekulen beharra du, batik bat. Ekoizpen prozesuan 5000-

6000 kDa-eko AH espeziak sortzen dira eta hialuronidasa aktibitatea duten proteinek, HYAL1 eta HYAL2 bereziki, tamaina txikiagoetara degradatzen dituzte. Pisu molekular baxuko (<500 kDa) AH (PMB-AH) espezieak, CD44 hartzaileaz gain, RHAMM (ingelesezko *hyaluron-related motility receptor*) eta TLR2/4 (ingelesezko *toll like receptor 2/4*) hartzaileei lotu daitezke eta hantura eragin (1. irudia b eta d). Osteoartritisean hantura kronikoa ezaugarri bereizgarria da artikulazioetan, eta eritasun hau duten pazienteen serumean tamaina txikiko AH gehiago behatu da emaila osasuntsuekin alderatuz (Lee HG 1994). Zenbait minbizi kasuetan ere, non hantura sistemikoa ematen den, antzeko gertakariak antzeman dira (Gagneja, S., Capalash, N. & Sharma, P. 2024; Liu, L. *et al* 2023).

- 1. irudia. AHren metabolismoa larruazalean.** a) Larruazaleko fibroblastoei sortzen dute 6000 kDa-eko PMA-AH HAS 1, HAS2, eta HAS3 entzimen bidez. Ondoren, hialuronidasa aktibitatea duten entzimek, HYAL 1 eta HYAL2 kasu, 2000-3000 kDa-eko AHra degradatzen dute. b) Egoera fisiologikoan PMA-AH-CD44 loturak egitura egonkor bat eratzen du eta beste proteinentzako elkarrekintza plataforma da. b) Hantura egoeran, egitura hori haustu egiten da eta PMB-AH molekulak TLR2/4 hartzaileei lotzen zaie, hantura iraunaraziko duen seinaleztapena aktibatuz.



Esan bezala, AH degradatzen duten entzima nagusiak HYAL1 eta HYAL2 dira baina badira bestelakoak ere: hauen artean, CEMIP (ingelesezko *Cell migration inducing protein*) dugu. CEMIPen adierazpena hantura egoera bereizgarri duten eritasunetan deskribatu izan da, adibidez, artritisean, osteoartritisean zein minbizian (Deroyer C. *et al* 2019; Deroyer C. *et al* 2022; Fink S.P. *et al* 2015; Zhang B. *et al* 2023). Ikerketa talde batzuen arabera, hantura hau CEMIPek sortzen dituen PMB-AH espezieen ondorioz ematen da, behintzat kartilagoan (Shimizu H *et al* 2018; Zhang W *et al* 2021).

Larruazaleko melanoma larruazaleko minbizi mota hilkorra da. Melanozitoak, larruazalari kolorea ematen dion melanina pigmentua ekoizten duten zelulak, gaiztotzearen ondorioz eratzen da. Ehun hau AHn oso aberatsa da eta, orokorrean, PMA-AH espezieak nagusitzen dira sare egonkor bat osatuz. Melanoman, ordea, egitura hau moldatzen da; esaterako, PMB-AH populazioen areagotzea tumorearen hedapenarekin eta gaiztotasunarekin erlazionatu izan da (Takabe P., Siiskonen H., Rönkä A., Kainulainen K & Pasonen-Seppänen S. 2022). Ildo honetatik, gure taldean egindako ikerketa batek aditzera eman du CEMIPen adierazpena emendatua azaltzen dela melanoma zeluletan melanozitoekin, hots, zelula osasuntsuekin, alderatuz, eta proteinak tumorearen garapenean funtzio garrantzitsu bat izan dezakeela iradokituz (Larrinaga M *et al* 2023). Hala ere, ez dago CEMIP, AH eta melanoma uztartzen dituen ikerketarik eta, beraz, CEMIPek larruazaleko AHren metabolismoan nahiz melanomaren hedapenean izan dezakeen betebeharra ezezaguna da.

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

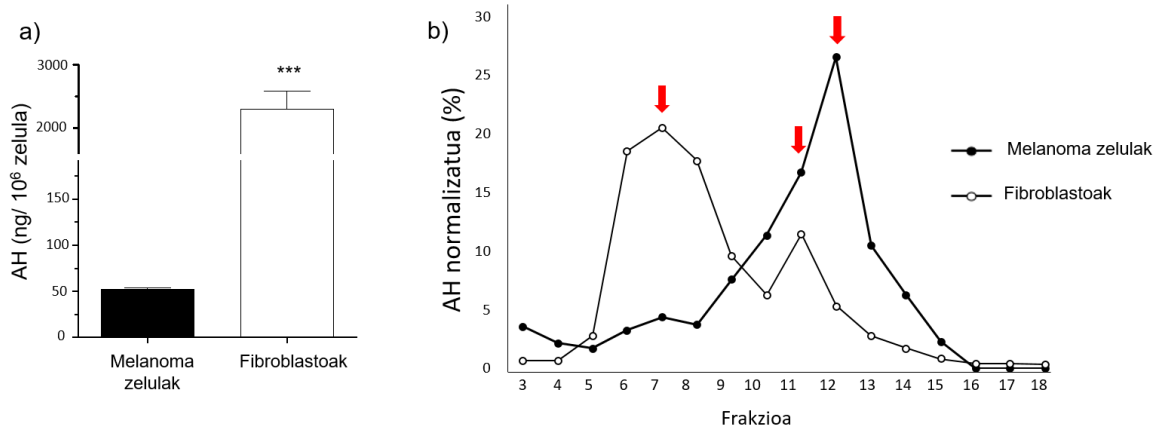
Ikerketa proiektu honen helburua CEMIPek larruazaleko AHren metabolismo fisiologiko zein patologikoan (larruazaleko melanoman) duen funtzioa argitzea da, eta hantura testuinguruak duen garrantzia zehaztea.

3. Ikerketaren muina

3.1 Melanoma zelulek eta larruazaleko fibroblastoen jariatutako AH profila guztiz ezberdina da

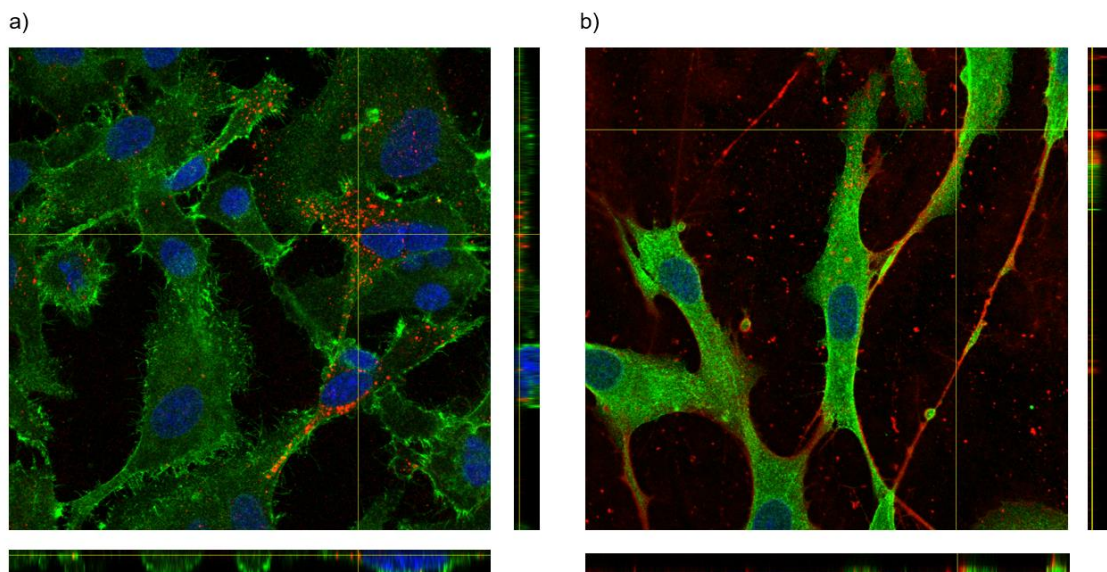
Melanoma zelulek (COLO-800) eta larruazaleko fibroblastoen (NHDF) jariatutako AH absolutua ELISA (ingelesezko *enzyme-linked sorbent assay*) bidez neurtu zen (2. irudia a). Espero bezala, NHDFek AH gehiago ($2299,97 \text{ ng}/10^6$ zelula) ekoizten dute COLO-800ekin ($52 \text{ ng}/10^6$ zelula) alderatuz. AHaren tamaina-analisia gel iragazpeneko kromatografia (GIK) teknikaren bitartez burutu zen. Funtsean, teknika honek PMA-AH (2500 kDa), ertaineko (PME-AH) (500 kDa) eta PMB-AH (150 kDa) AH populazioak banatzea ahalbidetzen du. Kromatografia zutabearen barnean dagoen erretxinak tamaina ezberdineko poro-sistema bat du; horrela, eta etengabeko fluxu baten pean, PMAko molekulek PMBkoek baino azkarrago zeharkatzen dute zutabea, azken hauek poro zirkuitu osoa egin behar baitute. PM ezaguneko AH espeziak baliatuz kalibratu zen zutabea: 7, 11 eta 12 frakzioetan eluitu ziren PMA, PME eta PMB AH, hurrenez hurren. Orokorrean, NHDFen AH tamaina profilak 2 tontor azaldu zituen; bata PMA-AHri dagokio eta bestea, PME-AHri. COLO-800 zelulek, osteraz, PMB-AHn aberatsa zen profila azaldu zuten (2. irudia b). Populazioen banaketa neurtutako AH kantitate absolutuaren ($\text{ng}/\text{ml}/\text{frakzio}$) eta AH erlatiboaren (frakzio bakoitza AH totalaren aurka normalizatua (%)) pean adierazten dira. Emaita hauek argi adierazten dute, alde batetik, melanoma zelulek hantura indartzen duen mikroingurunea sustatzen dutela (jatorriz larruazalean AH jariatzen duten zelulak izan gabe) eta, bestetik, larruazaleko fibroblastoen AH espezieen aniztasuna iraunarazten dihardutela, betiere ehunaren osotasuna bermatuko duen mikroingurune anti-fibrotikoa faboratuz.

2. irudia. Melanoma eta fibroblasto zelulek AH ekoizpen guztiz ezberdina dute. a) Melanoma eta fibroblastoek jariatutako AH absolutua ELISA teknika bidez neurtu zen. Esangarritasun estatistikoa bi zelulen arteko alderaketari dagokio eta (***) $p < 0,001$ bezala adierazten da. b) AH tamaina banaketa GIK eta ELISA tekniken bitartez aztertu zen eta emaitzak AH totalaren aurka normalizatu ziren. Gezi gorriek PMA-, PME- eta PMB-AH espezieen eluzio frakzioak adierazten dute, hots, 7, 11 eta 12, hurrenez hurren.



Hori horrela, AHri espezifikoki lotzen den zunda fluoreszente bat baliatuz AHren kokapena aztertu zen *in vitro* mikroskopio konfokala erabiliz. Altuera ezberdinetan egin ziren argazkiak eta, ondoren, FIJI *software*aren laguntzaz proiektzio maximoa sortu zen. AH kokapena irudikatzeko proiektzio ortogonalak, hots, X eta Y planoak Z planoarekiko, azaltzen dira. Melanoma zeluletan AHren seinalea zelula barnean behatu zen besikula itxurago egituretan (3. irudia a). NHDF kasuan, aldiz, AH zelula osoan zehar banatu zen, baita zelulak erein ziren azaleraren gainean zein gunere perizelularrean (zelulen mintz plasmaticoari itsatsita) ere. Areago, zelulen artean AH kableak azaldu ziren sare konplexu bat osatuz. Egitura hauek AH ekoizpen altua duten zeluletan eman ohi da (Gagneja, S. *et al* 2024) (3. irudia b).

3. irudia. AHk banaketa ezberdina azaltzen du melanoma zelulen eta larruazaleko fibroblastoen artean. AHren kokapena a) Melanoma zeluletan eta b) fibroblastoetan HABP zundaren bitartez markatu zen (gorriz) eta zelulen gorputza behatzeko CD44 (berdez) eta nukleoak (urdinez) markatu ziren. Argazkiaz ZEISS mikroskopio konfokalean atera ziren 60 x inmersio objektiboarekin. Z planoan zehar egindako 10 argazkiren proiektzio maximoa irudikatu da ikuspen ortogonalekin x eta y ardatzean zehar.

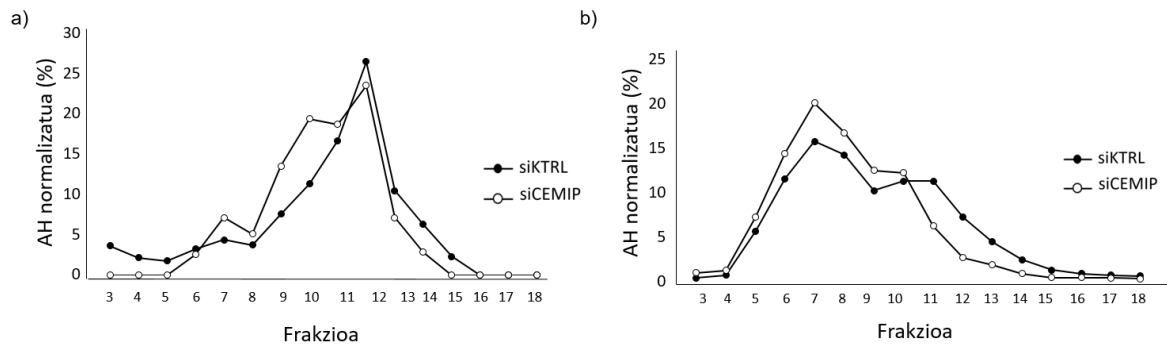


3.2 CEMIPek jariatutako AH profila modulatzeko du melanoma zeluletan eta larruazaleko fibroblastoetan

CEMIPek AH degradatzeko duen gaitasuna neurtzeko, proteinaren adierazpena murriztu zen siRNA (ingelesko *small interference RNA*) bidez eta AH jariapena aztertu zen bi zelula ereduetan. Isilarazpena RT-PCR (ingelesko *real time polymerase chain reaction*) zein WB (ingelesko *western blot*) bidez baieztatu zen. Lehen teknikak gene adierazpena kuantitatiboki neurtzea baimentzen du; WBa, ostera, proteina maila behatzea ahalbidetzen duen teknika kualitatiboa da.

Orokorrean, proteinaren isilarazpenak ez zuen eraginik izan AH kantitate totalaren jariapenean; bai, ordea, tamaina banaketan. Hain zuzen ere, melanoma zeluletan CEMIPen isilarazpenak PMB-AH espezieen tontorra eta ondorengoko isatsa lausotu zituen, PME-AH espezieen populazioa (9-10 frakzioak, ~1000-600 kDa) areagotze aldera (4. irudia a). Fibroblastoetan, ostera, tendentzia berdina sumatu zen arren, profil osoa PMA-AH populazioetara desplazatu zen. PMA-AHren tontorra nabarmentzearekin batera, > 2500 kDa espezieak ere behatu ziren (4. irudia b).

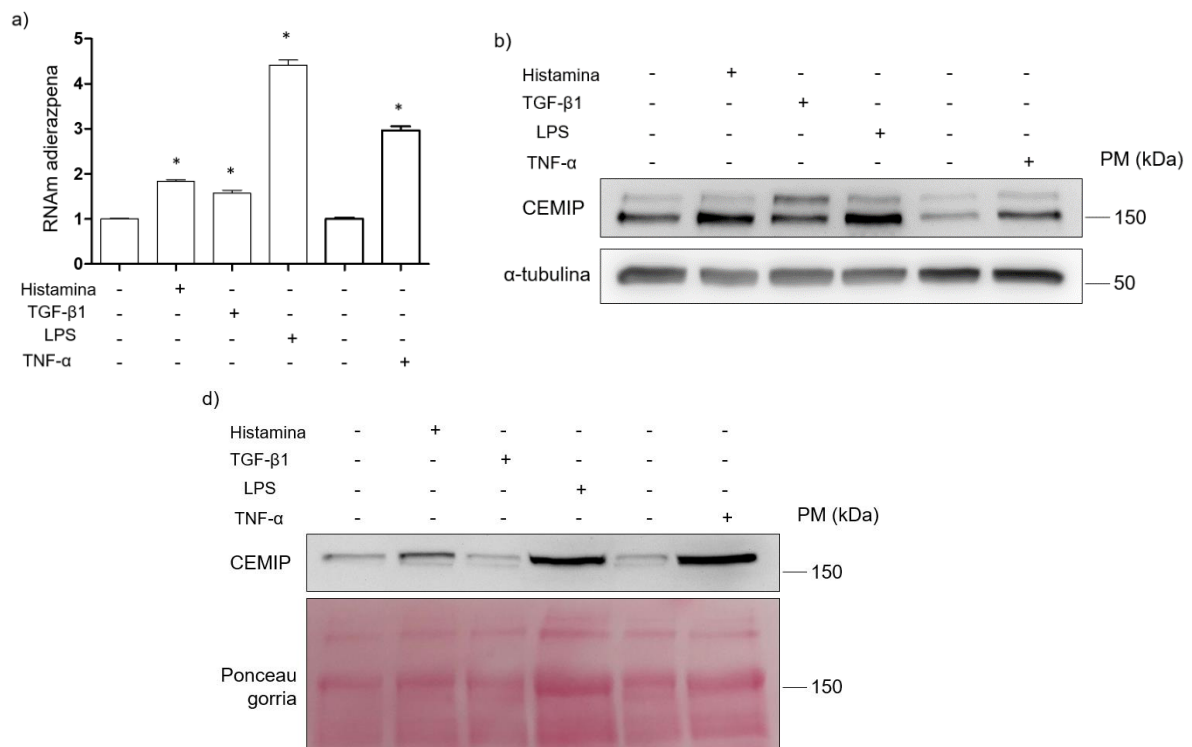
4. irudia. CEMIPen isilarazpenak jariatutako AH profila aldatzen du. CEMIPen adierazpena murriztu zen siRNA bidez 48h melanoma eta fibroblasto zeluletan. Jariatutako AH GIK teknikaren bitartez banatu zen eta AH/frakzioko ELISA bidez neurtu zen a) melanoma eta b) fibroblastoetan. Frakzio bakoitzeko AH kantitatea guztira neurtutako AH totalaren aurka normalizatua dago. “siKTRL” egoera basalari deritzo.



3.3 CEMIPen adierazpena hanturarekin lotuta dago melanoma zeluletan

CEMIPen adierazpena hanturarekin lotu izan denez, egoera hau bultzatzen duten molekulek CEMIPen gain izan zezaketen efektua aztertu zen melanomaren testuinguruan. Horretarako, melanoma zelulak histamina, TGF- β 1 (ingelesko *tumor growth factor- β 1*), LPS (ingelesko *lipopolysaccharide*) eta TNF- α (ingelesko *tumor necrosis factor- α*) hantura bitartekariekin tratatu ziren. CEMIPen adierazpena RNA zein proteina mailan aztertu zen. Hantura molekula guztiek proteinaren adierazpena induzitu zuten, baita horren jariapen askea ere (5. irudia).

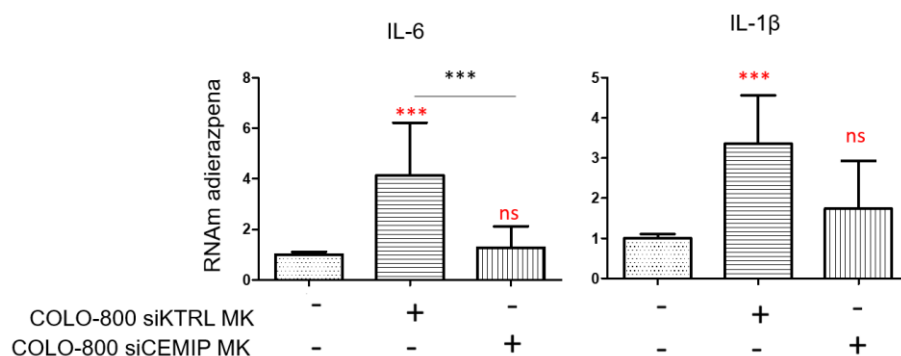
5. irudia. Hantura bitartekariak CEMIP adierazpena indutitzen dute melanoma zeluletan. Zelulak histamina (10 μ M), TGF- β 1 (10 ng/ml) edo LPSekin (1 μ g/ml) tratatu ziren 24h edo TNF- α -ekin (20 ng/ml) 48h. CEMIP adierazpena a) RNA mailan eta b) proteina mailan zeluletan zein d) jariatutako medioan neurtu zen. Esangarritasun estatistikoa dagokion denbora kontrolarekiko (*) $p < 0,05$ bezala adierazten da.



3.4 Melanoma jatorria duen CEMIPek hantura bultzatzen du larruazaleko fibroblastoetan

Hantura egorak CEMIPen adierazpena eta jariapena bultzatu zuenez melanoma zeluletan, CEMIP honek larruazaleko fibroblastoen gain izan zezakeen eragina aztertu zen. Horretarako, fibroblastoak melanoma zelulen medio kondizionatuarekin (MK) inkubatu ziren. MK zelulak hazitako medioari deritzo, non zelulek jariatutako substantzia eta faktoreak dauden. Ondoren, IL-6 eta IL-1 β (ingelesezko *interleukin*) hantura molekulen adierazpena neurtu zen. CEMIP maila basaleko (siCTRL) MKk zitokinen adierazpena eragin zuen bitartean, siCEMIP MKk ez zuen eragin adierazgarririk izan fibroblastoetan (6. irudia).

6. irudia. Melanoma jatorridun CEMIPek hantura zitokinen adierazpena eragiten du larruazaleko fibroblastoetan. Fibroblastoak 24h tratau ziren melanoma zelulen MKrekin eta IL-6 zein IL-1 β hantura bitartekarien adierazpena neurtu zen RNA mailan. Esangarritasun estatistikoa kontrolarekiko (*) $p < 0,05$, (***) $p < 0,001$ edo siCTRL MKrekiko (***) $p < 0,001$ bezala adierazten da. Adierazgarritasun eza (ns) bezala adierazten da.



4. Ikerketaren ondorioak

Lan honetan eskuratutako emaitzek argi adierazten dute CEMIPek funtsezko eragina duela larruazaleko melanomaren testuinguruan gertatzen den hantura prozesuan. Melanoma jatorridun CEMIPek zuzenean edo CEMIPen hialuronidasa aktibitateari lotutako AH profilak (PMB-AH aberatsa) hantura egoera bultzatzen du larruazaleko fibroblastoen. Mikroingurune hau erabakigarria izan daiteke tratamenduek duten efektuan eta pazientearen biziraupenean.

5. Etorkizunerako planteatutako norabidea

Alde batetik, eta epe laburrera, hanturak larruazaleko fibroblastoen AHren metabolismoan duen eragina aztertu beharko zen, hantura bitartekariak baliatuz, kasu. Bestetik, epe luzera, emaitza hauek errealitate fisiologikoa hobeto islatzen duen sistema batean baieztatu beharko ziren. Aukera bat 3D impresioari esker sortutako melanoma modeloa erabiltzea litzateke (Vázquez-Aristizabal, P. *et al* 2024)

6. Erreferentziak

Cowman, M. K., Lee, H. G., Schwertfeger, K. L., McCarthy, J. B. & Turley, E.A. (2015). The content and size of Hyaluronan in biological fluids and tissues. *Front. Immunol.* 2015, 6, 261. [https://doi: 10.3389/fimmu.2015.00261](https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00261)

Cowman, M.K. 2017. Chapter one- hyaluronan and Hyaluronan Fragments. *Adv Carbohydr Chem Biochem.* 2017:74:1-59- [https:// doi: 10.1016/bs.accb.2017.10.001](https://doi.org/10.1016/bs.accb.2017.10.001).

Deroyer, C., Charlie, E., Neuville, S., Malaise, O., Gillet, P., Kurth, W., Chariot, A., Malaise, M & de Seny D. (2019) CEMIP (KIAA1199) induces a fibrosis-like process in osteoarthritic chondrocytes. *Cell Death Dis* 2019; 10(2):103. [https// doi: 10.1038/s41419-019-1377-8](https://doi.org/10.1038/s41419-019-1377-8).

Deroyer, C., Poulet, C., Paulissen, G., Ciregia, F., Malaise, O., Plener, Z., Cobraiville, G., Daniel, G., Gillet, P., Mailaise, M.G. & de Seny, D. (2022) CEMIP (KIAA199) regulates inflammation, hyperplasia and fibrosis in osteoarthritis synovial membrane. *Cell Mol Life Sci* 2022; 79(5)260. [https// doi: 10.1007/s00018-022-04282-6](https://doi.org/10.1007/s00018-022-04282-6).

Fink, S.P., Myeroff, L.L., Kariv, R., Platzer, P., Xin, B., Mikkola, D., Lawrence, E., Morris, N., Nosrati, A., Willson, J.K., Willis, J., Veigl, M., Barnholtz-Sloan, J.S., Wang, Z. & Markowitz, S.D. (2015) Induction of KIAA1199/CEMIP is associated with colon cancer phenotype and poor patients survival. *Oncotarget* 2015; 6(31)30500-15. [https//: doi: 10.18632/oncotarget.5921](https://doi.org/10.18632/oncotarget.5921).

Gagneja, S., Capalash, N & Sharma, P. (2024) Hyaluronic acid as a tumor progression agent and a potential chemotherapeutic biomocelule against cancer: a review on its dual role. *Int J Biol Macromol* 2024;275(Pt 2):133744. [https// doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.133744](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.133744).

Larrinaga, M., Agüera-Lorente, A., Alonso-Pardavila, A., Boyano, M.D., Falcón-Pérez, J.M., Asumendi, A. & Apraiz, A (2023). Zelula barneko zein jariatutako CEMIPek larruazaleko fibroblastoen mugikortasuna erregulatzen du. *Osasun Zientziak*. V Ikergazte. Nazioarteko ikerketa euskaraz. Kongresuko artikulu bilduma. <https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.2023.04>.

Laurent, T.C. & Fraser, J.R. (1992) Hyaluronan. *FASEB J.* 1992;6(7)2397-404

- Lee HG. (1994) An Agarose Gel Electrophoretic Method for Hyaluronan Molecular Weight Analysis and its Application to Osteoarthritic Synovial Hyaluronan. [Ph.D. Dissertation], Polytechnic University (1994) Available through ProQuest LLC, Ann Arbor, MI
- Liu, Y., Li. L., wang. L., Lu, L., Li, Y., Huang, G & Song, J., (2023) “Two-faces” of hyaluronan, a dynamic barometer of disease progression in tumor microenvironment. *Discov Oncol* 2023; 14(1):11. [https://doi: 10.1007/s12672-023-00618-1](https://doi.org/10.1007/s12672-023-00618-1).
- Shimizu, H., Shimoda, M., Mochizuki, S., Miyamae, Y., Abe, H., Chijiwa, M., Yoshida, H., Shiozawa, J., Ishijima, M., Kaneko, K., Kanaji, A., Nakamura, M., Toyama, Y. & Okada, Y. (2018) Hyaluronan-binding protein involved in Hyaluronan depolymerization is up-regulated and involved in Hyaluronan degradation in Human Osteoarthritic cartilage. *Am J Pathol* 2018; 188(9):2109-2119. [https:// doi: 10.1016/j.ajpath.2018.05.012](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.05.012)
- Takabe, P., Siiskonen, H., Rönkä, A., Kainulainen, K. & Pasonen-Seppänen S. (2022) The impact of hyaluronan on tumor progression in cutaneous melanoma. *Front Oncol.* 2022; 11:811434. [https://: doi: 10.3389/fonc.2021.811434](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.811434).
- Vázquez-Aristizabal, P., Henriksen-Lacey, M., García-Astrain, C., Jimenez de Aberasturi, D., Langer, J., Epelede, C., Litti, K., Liz-Marzán, L. L. & Izeta, A. (2024) Biofabrication and monitoring of a 3D printed skin model for melanoma. *Adv, Healthcare Mater* 2024; 13, 2401136. <https://doi.org/10.1002/adhm.202401136>
- Zhang, B., Li, J., Hua, Q., Wang, H., Xu, G., Chen, J., Zhu, Y., Li, R., Liang, Q., Wang, L., Jin, M., Tang, J., Lin, Z., Zhao, L., Zhang, D., Yu, D., Ren, J. & Zhang, T. (2023) Tumor CEMIP drives immune evasion of colorectal cancer via MHC-I internalization and degradation. *J Immunother Cancer* 2023; 11(1):e005592. [https://: doi: 10.1136/jitc-2022-005592](https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005592).
- Zhang, W., Yin, G., Zhao, H., Ling, H., Xie, Z., Xiao, C., Chen, Y., Lin, Y., Jiang, S., Wang, J & Yang, X. (2021) Secreted KIAA1199 promotes the progression of rheumatoid arthritis by mediating hyaluronic acid degradation in an ANXA1-dependent manner. *Cell Death Dis.* 2021; 12(1):102. [https:// doi: 10.1038/s41419-021-03393-5](https://doi.org/10.1038/s41419-021-03393-5).

7. Eskerrak/Aipamenak

Ikerketa honen emaitzak Maria Larrinaga eta Ainhoa Alonso-Pardavilaren doktoretza tesiaren ondorio dira. Maria Larrinagak Espainiako Minbiziaren Aurkako Elkartearen doktoretza aurreko dirulaguntza jaso du (PRDVZ222424LARR). AHri lotutako esperimentuak UEFn (*University of Eastern Finland*) egindako estantzia internazionalaren parte izan dira eta Sanna Oikari, Sanna Pasonen-Seppänen eta Kirsi Rillaren kolaborazioarekin burutu dira. Ainhoa Alonso-Pardavilak Eusko Jaurlaritzaren doktoretza aurreko dirulaguntza jaso du (PRE_2023_1_0289). Ikerketa taldeak Eusko Jaurlaritzaren (IT1524-22) dirulaguntza jaso du.