

«Tunneling nanotube» nyoppdaget budbringer mellom celler



AV MARIA OMSLAND, bioingeniør, MSc i medisinsk cellebiologi og PhD-student, og **VIBEKE ANDRESEN,** Dr. Scient i molekylærbiologi og postdoktor. Institutt for Indremedisin, Det medisinsk-odontologiske fakultet, Universitetet i Bergen.

E-post: mariaoms@gmail.com

Hovedbudskap

- Tunneling nanotube er en nyoppdaget form for celle-til-celle kommunikasjon.
- TNT kan være en viktig brikke i forståelsen av utviklingen av kreft og andre sykdommer.

I en multicellulær organisme er kommunikasjon mellom celler essensielt både for utvikling og opprettholdelse av organismen. Celler kan kommunisere ved at de er i direkte kontakt med hverandre, eller ved at de utskiller ulike signalstoffer over kort eller lengre distanse. Nylig ble en ny cellekommunikasjonsstruktur oppdaget. Den ble kalt tunneling nanotube (TNT). Dette er en tynn tunnelliggende struktur som knytter to eller flere celler sammen og som tillater utveksling av cellulærbestanddeler (1). I tillegg utnytter også patogener som virus og bakterier TNT for å spre seg og for å unngå immunsystemet (2). Det forskes nå for å kartlegge de molekylære mekanismene

Bioingeniøren er godkjent som vitenskapelig tidsskrift. Denne artikkelen er fagfellevurdert og godkjent etter Bioingeniørens retningslinjer.

for TNT-kommunikasjon og for å undersøke hvilken rolle TNT har for ulike sykdommer.

Bakgrunn

Plasmodesmata er en intercellulær kommunikasjonsform som lenge har vært kjent hos planteceller. Det er en tynn plasmamembranomsluttet kanal som kobler sammen plantecellenes cytoplasma og som inneholder cytoskjelett-filamentært-aktin (F-aktin). Gjennom F-aktin kan plantecellene utveksle signaler med informasjon om vekst, overføre gener som gir resistens mot ulike sykdommer og plantevirus, samt overføre RNAi (RNA interferens) som affiserer regulering av gener (3). Man trodde lenge at denne formen for cellekommunikasjon var unik for planteriket, men i 2004 ble lignende strukturer også identifisert i dyreceller. Amin Rustom var på den tiden masterstudent ved Universitetet i Heidelberg i Tyskland. Han glemte et trinn i for-

behandlingen av cellelinjen han jobbet med, og ved påfølgende mikroskopering oppdaget han noe han ikke hadde sett tidligere, nemlig tynne kanaler mellom cellene. Strukturene ble studert videre og fikk senere navnet tunneling nanotubes (TNTs) (1, 4).

Vi har i dag økt kunnskap om hva TNT består av, og strukturen har blitt identifisert i mange ulike celletyper. Det gjenstår likevel mange ubesvarte spørsmål, spesielt med hensyn til mekanismer for hvordan TNT dannes og funksjonen. Denne artikkelen vil gi en oversikt over hva vi per i dag vet om TNT, samt diskutere TNTs framtidige medisinske potensial.

Materiale og metode

Artikkelen er skrevet på bakgrunn av temaet i masteroppgaven i medisinsk cellebiologi ved navn; «Tunneling nanotubes in acute myeloide leukemia cells», hvor det ble utført ikke-systematiske søk i PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

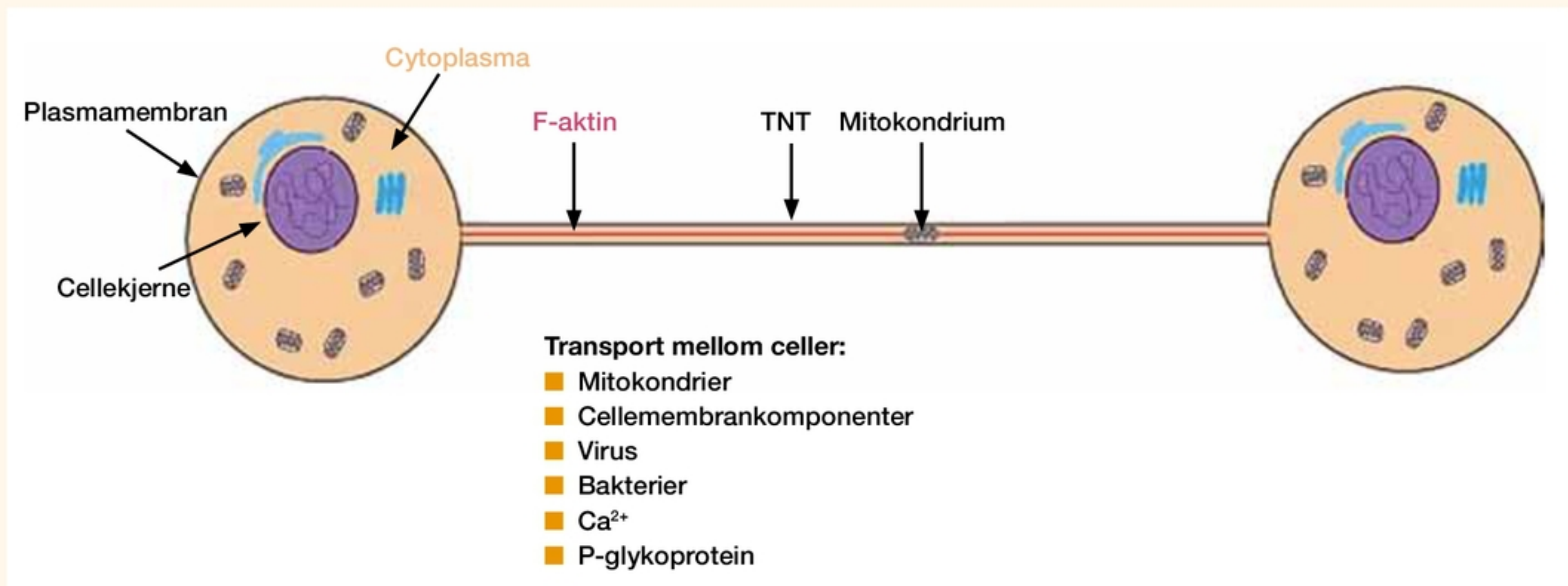
Sammendrag

Bakgrunn: Opprettholdelse av en multicellulær organisme er avhengig av kommunikasjon mellom celler. Tunneling nanotube (TNT) er en tunnelliggende struktur som knytter en eller flere celler sammen. Den inneholder celleskjelettprotein F-aktin og er kledd med cellemembran. TNT-strukturen er 50 – 200 nm i diameter og kan ha en lengde på opptil flere cellediameterer. TNT er identifisert i en rekke forskjellige celletyper, både i normale celler og i kreftceller. I TNT er det også påvist transport av ulike cellekomponenter som mitokondrier og vesikler, i tillegg til patogener som virus og bakterier. Videre forskning vil kartlegge rollen til TNT-strukturen i intercellulær kommunikasjon, både i normale og patologiske celler.

Materiale og metode: Referansene er hentet fra et ikke-systematisk søk i databasene PubMed og Google Scholar.

Resultater og fortolkning: Et stadig økende antall celletyper med evne til å danne TNT-strukturer blir beskrevet. Det blir også identifisert hva som transporteres fra en celle til en annen. Likevel er det fortsatt begrensede kunnskaper om de molekylære mekanismene bak dannelsen av TNT og selve koplingen mellom to celler. Framtidig TNT-forskning vil avklare molekylære mekanismer og betydningen av denne strukturen for normal intercellulær kommunikasjon, og hvordan dette påvirkes under sykdom.-

Nøkkelord: Tunneling nanotube (TNT), Intercellulær kommunikasjon, celle-til-celle-overføring, kreft.



FIGUR 1.

TNT-illustrasjon. To celler med cellekjerne og cellekomponenter er koblet sammen via en TNT-forbindelse. En TNT består av plasmamembran fra begge cellene samt cytoplasma og F-aktin. Ved dannelse av TNT mellom to celler kan det sendes ulike komponenter gjennom TNT til cellene.

pubmed/) og Google Scholar (<http://scholar.google.no/>).

TNT-strukturen og dens egenskaper

TNT-strukturen fikk navnet på grunn av sitt karakteristiske utseende. En rett og tynn kanal på 50-200 nm i diameter som kobler celler sammen. Lengden kan være opptil flere cellediametere, avhengig av celletype (1). TNT er omsluttet av plasmamembran og inneholder F-aktin, men vanligvis ikke cytoskjelettproteinet mikrotubuli. Ved kontaktpunktet til cel-

len er TNT koblet sammen med intercellulære porter (gap junctions) (5). Disse portene er lokalisert i cellemembranen og tillater transport av småmolekylære stoffer og elektroniske signaler. Ulike cellekomponenter og molekyler kan transporteres gjennom TNT-strukturen, som for eksempel deler av cellemembranen, overflateresptorer, lysosomer, mitokondrier og kalsium (Ca²⁺) (1, 6, 7). I tillegg har det vært påvist at virus og bakterier utnytter TNT for å spre seg mellom celler (se figur 1) (8, 9). Man har funnet TNT i et

bredt spekter av celletyper, som i kreftcellelinjene PC-12 (rat pheochromocytoma), HEK 293-celler (human embryonic kidney-celler), J774 (makrofager fra mus), DU 145 (human prostata), THP-1 (human akutt monocytisk leukemi), NRK (normal rat kidney), HepG2 (human lever), 721.221 (EBV transformert human B-celle), men også i primære celler som i astrocytter fra rotte, humane makrofager og NK-celler, humane myeloide deriverte dendritiske celler og hematopoetiske stamceller (1, 2, 6, 8-16).

Ved mikroskopering av levende celler er det dokumentert at TNT dannes ved ulike mekanismer (se figur 2). For eksempel når celler som er i direkte kontakt med hverandre beveger seg fra hverandre (A). Eller at TNT som dannes fra en celle søker etter en nabocelle og deretter kobles til den (5, 14). TNT ser dessuten ut til å være en svært dynamisk struktur som hele tiden dannes og brytes.

Identifisering av TNT

Det er ulike oppfatninger om hva som kan defineres som TNT, noe som gjenspeiler hvor nytt dette feltet er innen cellekommunikasjon. Det har resultert i bruk av en rekke benevnninger som membran nanotube (2), cellular bridges (17), tubular bridges, intercellular conduits og intercellular membrane bridges (18). De ulike benevnelsene henger sammen med at ulike forskergrupper har beskrevet dem, men de

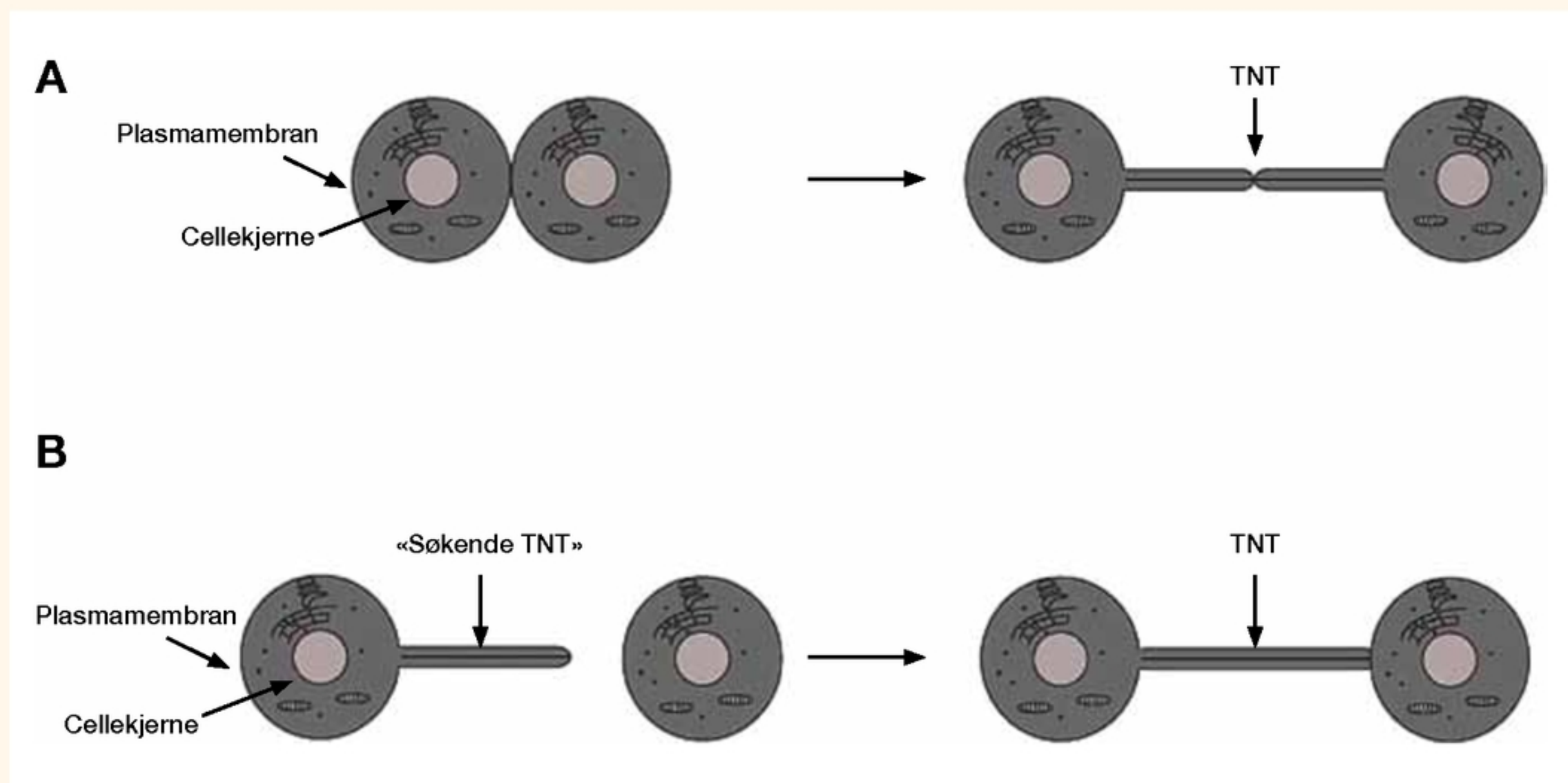
Abstract

Background: Intercellular communication is crucial for the maintenance of a multicellular organism. Tunneling nanotube (TNT) is a tunnel-like structure connecting two or several cells. It contains the cytoskeleton protein F-actin and is surrounded by a continuous cellular membrane. The TNT structure is 50-200 nm in diameter and its length can extend up to several cell diameters. TNT has been identified in numerous cell types, both in healthy cells and cancer cells. Further, different cellular organelles and vesicles, in addition to pathogens such as virus and bacteria, have been demonstrated transported through TNT. Future research on TNT will map the molecular mechanisms and disclose its role as an intercellular communicator in healthy and diseased cells.

Materials and method: The references have been located by a non-systematic search in the following data bases: PubMed and Google Scholar.

Results and conclusion: An increasing number of cell types with the ability to generate TNTs are currently reported together with the identification of which cargo is being transported between cells. However, we have very limited knowledge of the molecular mechanisms responsible for TNT induction and how they are connected. Future research will reveal the molecular mechanisms responsible for TNT formation, its importance in intercellular communication and how this is affected during disease.

Keywords: Tunneling nanotube (TNT), intercellular communication, cell-to-cell transfer, cancer.



FIGUR 2. Foreslåtte modeller for TNT-dannelse. Illustrasjon av celler med cellekjerne og cellekomponenter som danner TNT ved ulike mekanismer. A) To celler som har kontakt separeres, men opprettholder forbindelsen via TNT-kontakten. B) En celle danner en TNT og «søker» etter en nabocelle. Membranene fusjonerer og det dannes en TNT-kontakt. Modifisert fra referanse 4 og 13.

kan også ha ulike strukturer. Et eksempel er membran nanotube i makrofager der cellene kan danne både tykke og tynne strukturer. Den tykke formen inneholder celleskjelettproteinene mikrotubuli (8) og skiller seg derfor fra TNT-strukturen, siden F-aktin og mangel på mikrotubuli er felles for de TNT og TNT-lignende strukturene vi kjenner. En fullstendig kartlegging av hvilke komponenter som definerer en nanotube vil bidra til å fastsette et fellesnavn for disse strukturene.

Det er et stort behov for en felles måte å studere TNT, både kvalitativt og kvantitativt. Men selv om forskere i TNT-feltet ikke er helt enige om hva som bør defineres som TNT, er det også klare enigheter:

- Siden den ytre delen av TNT består av plasmamembran kan den farges. På den måten kan man identifisere og studere TNT ved bruk av fluorescensmikroskopi. Wheat Germ Agglutinin (WGA) er et lektin som binder seg til glykoproteiner i plasmamembranen, og når et fluorescerende stoff blir koblet til WGA, kan det brukes til å visualisere cellemembraner og dermed også intercellulære TNT-forbindelser.

- TNT skal per definisjon inneholde

F-aktin. Visualisering av F-aktin foregår vanligvis ved bruk av fluorescensmerket phalloidin, som er et F-aktinbindende toksin isolert fra den dødelige soppen *Amanita phalloides* (19). Cellene blir sådd ut på et lite plastbrett på størrelse med et objektglass og kan bestå av åtte brønner, hver på én cm². De blir inkubert under fysiologiske forhold (5 % CO₂ og 37 °C), farget og mikroskopert. Farging med fluorescensmerket WGA og phalloidin foregår direkte i brønnene, etterfulgt av fluorescensmikroskopering.

- TNT inneholder vanligvis ikke cytoskjelettproteinene mikrotubuli. Mikrotubuli vises ved indirekte immunfluorescens med primærantistoff mot tubulin og fluorescensmerket sekundærantistoff.

- Et viktig TNT-kjennetegn for identifisering i laboratoriet er at TNT ikke er i kontakt med plastunderlaget cellene vokser på, men knytter celler sammen som en bro mellom øyer. Dette skiller TNT fra andre TNT-lignende og aktin-inneholdende strukturer som er i kontakt med underlaget og som observeres i samme plan som cellene ved mikroskopering. En av årsakene til at TNT inntil nylig har vært en ukjent cellekommuni-

kator i dyreceller, skyldes mest sannsynlig nettopp plasseringen på cellen. En TNT-struktur som er fokusert i mikroskopet, vil nemlig ligge i et annet plan enn cellene den knytter sammen.

I tillegg er TNT-strukturen meget skjør og sensitiv for ytre påvirkninger, som bevegelser i cellemediet og lyseksposering fra mikroskopet (1). Fiksering av cellene vil også kunne redusere antall TNT-strukturer, både på grunn av vasking og på grunn av fikseringsvæsken i seg selv. Det er for eksempel rapportert om flere ulike kjemikalier som kan påvirke overføringen av vesikler mellom NRK-celler via TNT-strukturer (13). Mikroskop som ofte brukes til TNT-forskning er fluorescensmikroskop, konfokalmikroskop og skanning elektronmikroskop (SEM). Et eksempel på to TNT-er mellom to HEK293-celler er vist i figur 3.

TNT-induksjon

For å finne ut mer om TNT-strukturens komponenter og hvordan de blir til, har forskere innen TNT-feltet undersøkt ulike stoffers evne til å stimulere dannelsen av TNT. Stoffet hydrogenperoksid (H₂O₂) bidrar til å øke antall TNT-forbindelser

hos astrocytter gjennom økt fosforylering av p38 mitogenaktivert protein kinase (MAPK). Denne kinasen bidrar til økt polymerisering av F-aktin (20). Det har vist seg at cellostress også kan indusere antall TNT (21). Skadelig stress blir fanget opp av cellens sikkerhetssystemer, og en vanlig respons på slikt stress er at cellene blir eliminert ved selvprogrammert celledød – apoptose. Det er muligens en sammenheng mellom økt antall TNT og aktivering av apoptose, det vil si at TNT bidrar til eliminering av skadelige celler.

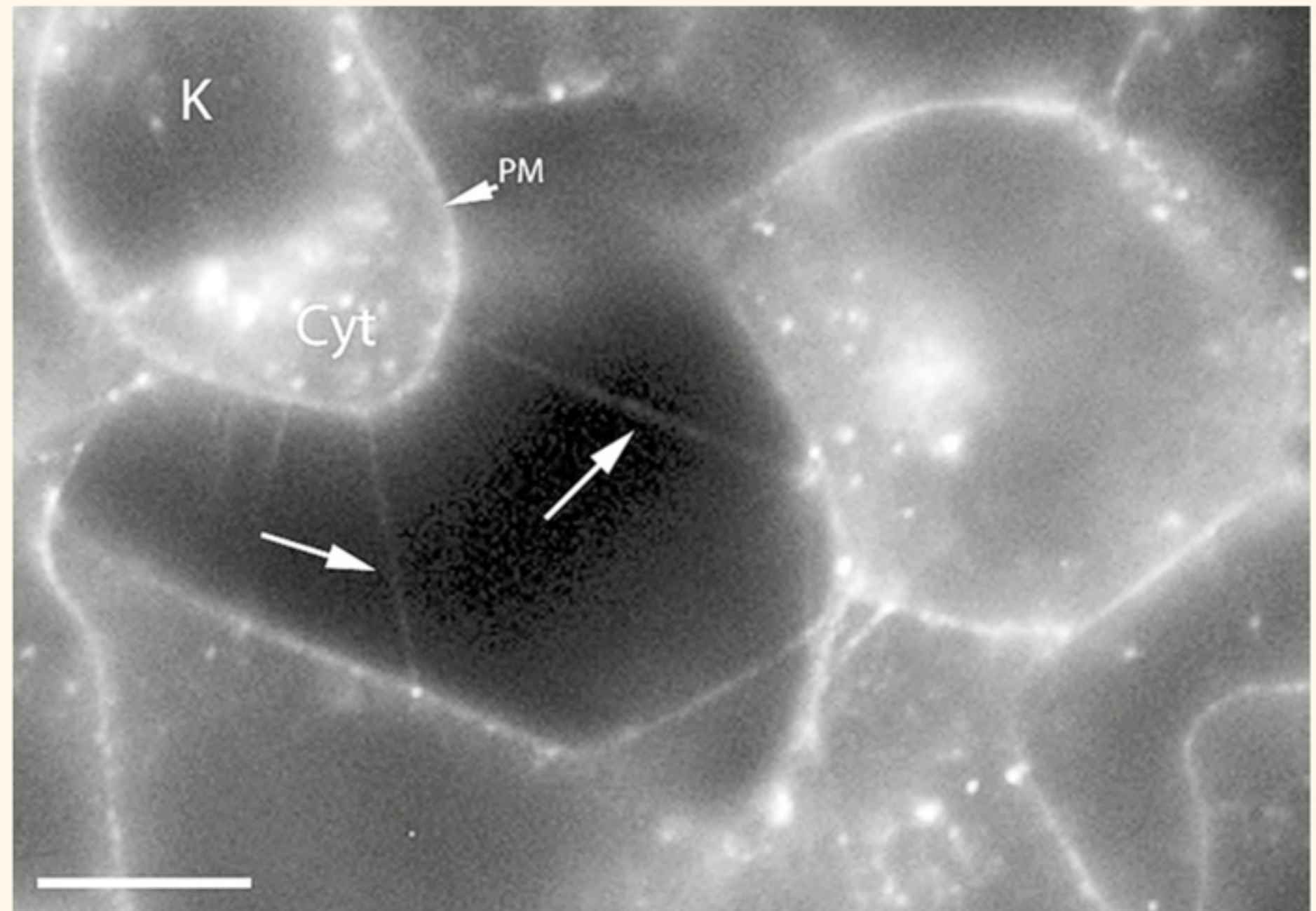
Det kan tenkes at kreftceller induserer TNT og utnytter den til overføring av proteiner som kan bidra til kreftdannelse, såkalte onkogener. Man kan også tenke seg signaler som gir økt støtte til friske celler, som igjen støtter og gir næring til kreftcellene.

TNT *in vivo*

Mesteparten av forskningen på TNT har foregått ved å studere cellelinjer eller primære celler i laboratoriet *in vitro*, det vil si celler separert fra sitt naturlige miljø. Det være seg kreftceller fra en tumor eller friske celler fra et organ. Det er naturlig å spørre seg om denne strukturen er noe som kunstig induseres når celler dyrkes utenfor sitt naturlige miljø, eller om TNT faktisk eksisterer *in vivo* i multicellulære organismer. Det første beviset på TNTs *in vivo*-eksistens kom i 2008, da Chinnery *et al* påviste TNT-dannelse mellom dendritiske celler i kornea hos mus (22). Sowinski *et al* etablerte et 3D-organ-lignende oppsett av celler, studerte humane primære T-celler i en ekstracellulær matriks og observerte TNT-dannelse mellom cellene (9). Fordelen med et 3D-oppsett er at cellenes vekst i en multicellulær organisme vises tydeligere. Det første beviset på *in vivo*-eksistens av TNT i mennesket kom i 2012 da Lou *et al* viste TNT til stede i opererte svulster fra fem pasienter med lungekreft (malignt pleural mesotheliom og adenocarcinom). Svulstene ble snittet i mikrotynne lag, farget og 3D-rekonstruert ved bruk av konfokal mikroskopering. I alle fem svulstene ble det påvist TNT-dannelse mellom ulike celler, i tillegg observerte de også små vesikler lokalisert langs TNT (23).

TNT i behandling

TNT-strukturen er særlig interessant innenfor fagfeltet immunologi. Man har



FIGUR 3.

TNT-forbindelse mellom to HEK 293-celler. Wheat Germ Agglutinin Alexa Fluor 594 fluorescent merket TNT med forbindelse til to HEK293 celler. Bildet er vist i svart/hvitt for økt kontrast. De lange pilene indikerer TNT-strukturer, mens den lille pilen indikerer PM = plasmamembran. K = kjerne. Cyt = cytoplasma. Referanselinje: 10 μ m. (Egne upubliserte resultater).

blant annet undersøkt om TNT kan aktivere celler ved en immunologisk respons. Ved aktivering av dendritiske celler via toll-lignende reseptorer (TLR – en type reseptor som formidler aktiveringssignal inn til cellen), må cellene ha kort avstand til hverandre. TNT-strukturen åpner for å aktivere celler med avstander på over hundre mikrometer, det er derfor mulig at TNT kan ha en sentral rolle i immunsystemet (6).

HIV-1: Det har vist seg at ulike virus utnytter TNT-kommunikasjon for å spre viruspartikler eller viruskodede proteiner i immunceller. Retrovirus (blant annet HIV-1) ser også ut til å utnytte TNT for spredning. HIV-1 infiserer CD4+ T-celler, og det er kjent at spredning av viruset er mer effektivt ved kontakt fra celle til celle, enn ved cellefri infeksjon. Nylig ble det vist at HIV-1 kan bruke TNT for spredning mellom T-celler. Dette kan være en måte å overføre viruset fra en celle til en annen uten eksponering for immunsystemet (9).

HIV-1 koder for et protein kalt Nef, som påvirker produksjonen av nøytraliserende antistoffer fra B-celler rettet mot viru-

set (24). Hvordan Nef påvirket dette var ukjent inntil man oppdaget at Nef-proteinet alene kunne overføres via TNT fra CD4+-makrofager (som også kan infiseres av HIV) til B-celler (25).

Et annet retrovirus, Humant T-celleleukemi-virus type 1 (HTLV-1) kan utnytte «cellular conduits» for overføring av viruset mellom T-celler (26). Dette viruset koder for p8, et protein som overføres via «cellular conduits» – uavhengig av viruset – til omkringliggende T-celler. P8 induserer også dannelsen av TNT-lignende strukturer, som igjen kan føre til økt overføring av virus uten eksponering for immunforsvaret.

Prioner: Et annet cellulært protein som har vist å utnytte TNT for overføring mellom celler, er den patogene versjonen av prionproteinet PrP^{sc}, som er årsaken til skrapesyke hos sau og Creutzfeldt-Jacob sykdom hos mennesker. Den patogene formen av prionproteinet kan binde seg til det friske prionproteinet og omdanne det til den patogene formen (27). Videre har det vært påvist overføring via TNT mellom nerveceller og omliggende gliaceller av amyloid forløperprotein, samt

ødelagte mitokondrier, som er assosiert med Alzheimer sykdom. Det er også påvist overføring av alpha-synuclein proteinet mellom celler ved Parkinson sykdom. Hvilken eventuell rolle TNT spiller i disse sykdommene er ikke klart (28).

Bakterier: Spesielt interessant er en nylig oppdagelse av at bakterier danner TNT-strukturer. I februar 2011 ble det publisert en artikkel i det prestisjetunge tidsskriftet «Cell» om intercellulære nanotuber, der det vises at bakteriestammen *Bacillus subtilis* danner interbakterielle nanotuber. I den samme artikkelen vises det – noe overraskende – at denne bakteriestammen også danner nanotubeforbindelser med andre bakteriestammer, som *Escherichia coli* og *Staphylococcus aureus*. I tillegg ble det observert transport av ulike antibiotikaresistensgener som setter TNT i sammenheng med antibiotikaresistens hos bakterier (29). Efflukspumper som bidrar til antibiotika- og kjemoterapiresistens, som for eksempel P-glykoprotein (Pgp), har blitt overført mellom celler ved hjelp av intercellulære mekanismer. Blant disse er nanotuber foreslått som en potensiell kandidat (30).

Kreft: Som beskrevet tidligere er TNT identifisert i mange ulike primære celler og kreftceller, men også nylig demonstrert *in vivo* i human lungekreft. Dette er det sterkeste beviset så langt for at TNT faktisk eksisterer hos mennesker og spiller en rolle i intercellulær kommunikasjon mellom kreftceller og omliggende støtteceller i en solid tumor (23). Det er derfor en mulighet for at TNT-kommunikasjon mellom kreftceller og omliggende støtteceller i en kreftsvulst bidrar til opprettholdelse, utvikling og spredning av kreftcellene. Dermed er det mulig at TNT-dannelse og -kommunikasjon kan være et mål for terapi i fremtiden. I dyr og mennesker vil TNT-strukturene være godt beskyttet både mot lys og mekanisk stress. Støttende vev, samt ekstracellulær matriks, vil virke støtdempende, og huden vil sørge for en lysisolerende effekt. Man kan spørre seg hva som kan gjøres for å hemme en slik mekanisme *in vivo*. Stoffet som bryter ned F-aktin er blitt brukt for å bevise at en viktig komponent i TNT-strukturen nettopp er F-aktin. Behandling av celler med stoffet latrunci-

lin-B depolymeriserer F-aktin, og fører til blokkering av TNT-dannelse (1). Bruk av dette i en flercellet organisme vil derimot gi uheldige konsekvenser, ikke bare for TNT, men for hele organismen, da store deler av cellens støttende skjelett består av nettopp F-aktin.

Diagnostisk potensial

Kvantifisering av TNT ved hjelp av maskineltelling kan ha et fremtidig diagnostisk potensial. Dette er blitt forsøkt av Hodneland *et al*, men når man sammenlikner resultater fra maskinelt gjenkjenning av TNT med manuell telling, var suksessraten kun 67 prosent (31). Det betyr at metoden må forbedres og optimaliseres hvis den skal ha en diagnostisk fremtid. Etter en fremtidig omfattende kartlegging av de molekylære mekanismene involvert i TNT-basert intercellulær kommunikasjon, kan man tenke seg muligheten for at TNT også kan utnyttes for overføring av stoffer i behandling av sykdom, eller påvirke infiserte cellers evne til spredning.

Det gjenstår likevel mye basal TNT-forskning før man får kartlagt TNTs rolle i kreft eller andre sykdommer. Essensielle spørsmål er:

■ Hvilke molekylære mekanismer er involvert i TNT-dannelse, og er TNT-dannelse i friske celler ulik den som skjer i patogene celler, for eksempel kreftceller?

■ Hvilke molekyler og organeller blir transportert gjennom en TNT, og hva er effekten på målcellen?

■ Hvilke mekanismer er involvert i selve transporten gjennom en TNT?

■ Hvor mange TNT-strukturer kan friske celler danne, sammenlignet med patogene celler?

■ Hva er best, mange eller få TNT? Eller avhenger det av hva som transporteres gjennom dem og effekten på målcellen?

TNT-forskningen er helt i startgropen, men funnet av TNT i humane lungekreftsvulster gir tro på at denne måten å kommunisere på er viktig. Fremtidig forskning vil kartlegge hvordan.

Takk til

■ Professor M.D Bjørn Tore Gjertsen og dr. Vibeke Andresen for veiledning gjennom masteroppgaven.

■ Bjørn Tore Gjertsen, Ina Katrine Nitschke Pettersen og Alexander Kirkeby

Eieland for kritisk gjennomlesing av manuskriptet.

■ Professor Hans-Hermann Gerdes og Dr. Xiang Wang for inspirerende TNT diskusjoner.

■ Den norske kreftforening for økonomisk støtte.

■ Bioingeniørfaglig institutts studiefond for økonomisk støtte. ■

Referanser

1. Rustom A, Saffrich R, Markovic I, Walther P et al. Nanotubular highways for intercellular organelle transport. *Science*, 2004, 303: 1007-10.
2. Onfelt B, Nedvetzki S, Yanagi K, Davis DM. Cutting edge: Membrane nanotubes connect immune cells. *Journal of Immunology*, 2004, 173: 1511-3.
3. Cilia ML, Jackson D. Plasmodesmata form and function. *Current opinion in cell biology*, 2004, 16: 500-6.
4. McGowan M. Tunneling nanotubes – Crossing the bridge. *Journal of Cell and Molecular Biology*, 2011, 9(2): 11-18.
5. Wang X, Gerdes HH. Long-distance electrical coupling via tunneling nanotubes. *Biochimica et biophysica acta*, 2011.
6. Watkins SC, Salter RD. Functional connectivity between immune cells mediated by tunneling nanotubes. *Immunity*, 2005, 23: 309-18.
7. Gerdes HH, Bukoreshtliev NV, Barroso JFV. Tunneling nanotubes: A new route for the exchange of components between animal cells. *Febs Letters*, 2007, 581: 2194-2201.
8. Davis DM, Onfelt B, Nedvetzki S, Benninger RKP et al. Structurally distinct membrane nanotubes between human macrophages support long-distance vesicular traffic or surfing of bacteria. *Journal of Immunology*, 2006, 177: 8476-8483.
9. Sowinski S, Jolly C, Berninghausen O, Purbhoo MA et al. Membrane nanotubes physically connect T cells over long distances presenting a novel route for HIV-1 transmission. *Nat Cell Biol*, 2008, 10: 211-9.
10. Freund D, Bauer N, Boxberger S, Feldmann S et al. Polarization of human hematopoietic progenitors during contact with multipotent mesenchymal stromal cells: Effects on proliferation and clonogenicity. *Stem cells and development*, 2006, 15: 815-829.
11. Gerdes HH, Wang X, Veruki ML, Bukoreshtliev NV et al. Animal cells connected by nanotubes can be electrically coupled through interposed gap-junction channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107: 17194-17199.
12. Gerdes HH, Carvalho RN. Intercellular transfer mediated by tunneling nanotubes. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20: 470-5.
13. Gerdes HH, Gurke S, Barroso JFV, Hodneland E et al. Tunneling nanotube (TNT)-like structures facilitate a constitutive, actomyosin-dependent exchange of endocytic organelles between normal rat kidney cells. *Experimental Cell Research*, 2008, 314: 3669-3683.

14. Davis DM, Sowinski S. Membrane nanotubes: dynamic long-distance connections between animal cells. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 2008, 9: 431-6.
15. Bukoreshtliev NV, Wang X, Hodneland E, Gurke S et al. Selective block of tunneling nanotube (TNT) formation inhibits intercellular organelle transfer between PC12 cells. *Febs Letters*, 2009, 583: 1481-8.
16. Wustner D. Plasma membrane sterol distribution resembles the surface topography of living cells. *Molecular biology of the cell*, 2007, 18: 211-28.
17. Ranzinger J, Rustom A, Abel M, Leyh J et al. Nanotube action between human mesothelial cells reveals novel aspects of inflammatory responses. *PLoS One*, 2011, 6: e29537.
18. Lou E, Fujisawa S, Barlas A, Romin Y et al. Tunneling Nanotubes: A new paradigm for studying intercellular communication and therapeutics in cancer. *Communicative & integrative biology*, 2012, 5: 399-403.
19. Cooper JA. Effects of cytochalasin and phalloidin on actin. *The Journal of cell biology*, 1987, 105: 1473-8.
20. Zhu D, Tan KS, Zhang X, Sun AY et al. Hydrogen peroxide alters membrane and cytoskeleton properties and increases intercellular connections in astrocytes. *J Cell Sci*, 2005, 118: 3695-703.
21. Wang Y, Cui J, Sun X, Zhang Y. Tunneling-nanotube development in astrocytes depends on p53 activation. *Cell Death Differ*, 2011, 18: 732-42.
22. Chinnery HR, Pearlman E, McMenamin PG. Cutting edge: Membrane nanotubes in vivo: a feature of MHC class II+ cells in the mouse cornea. *Journal of Immunology*, 2008, 180: 5779-83.
23. Lou E, Fujisawa S, Morozov A, Barlas A et al. Tunneling nanotubes provide a unique conduit for intercellular transfer of cellular contents in human malignant pleural mesothelioma. *PLoS One*, 2012, 7: e33093.
24. Qiao X, He B, Chiu A, Knowles DM et al. Human immunodeficiency virus 1 Nef suppresses CD40-dependent immunoglobulin class switching in bystander B cells. *Nature immunology*, 2006, 7: 302-10.
25. Xu W, Santini PA, Sullivan JS, He B et al. HIV-1 evades virus-specific IgG2 and IgA responses by targeting systemic and intestinal B cells via long-range intercellular conduits. *Nature immunology*, 2009, 10: 1008-17.
26. Van Prooyen N, Gold H, Andresen V, Schwartz O et al. Human T-cell leukemia virus type 1 p8 protein increases cellular conduits and virus transmission. *Proc Natl Acad Sci US A*, 2010, 107: 20738-43.
27. Goussset K, Zurzolo C. Tunneling nanotubes: a highway for prion spreading? *Prion*, 2009, 3: 94-8.
28. Agnati LF, Guidolin D, Baluska F, Leo G et al. A new hypothesis of pathogenesis based on the divorce between mitochondria and their host cells: possible relevance for Alzheimer's disease. *Current Alzheimer research*, 2010, 7: 307-22.
29. Dubey GP, Ben-Yehuda S. Intercellular nanotubes mediate bacterial communication. *Cell*, 2011, 144: 590-600.
30. Ambudkar SV, Sauna ZE, Gottesman MM, Szakacs G. A novel way to spread drug resistance in tumor cells: functional intercellular transfer of P-glycoprotein (ABCB1). *Trends in Pharmacological Sciences*, 2005, 26: 385-387.
31. Hodneland E, Lundervold A, Gurke S, Tai XC et al. Automated detection of tunneling nanotubes in 3D images. *Cytometry A*, 2006, 69: 961-72.

BFI trenger deg!

VALG BFI
2014-2016



Hvis du er medlem i BFI kan du sammen med et annet BFI-medlem fremme forslag på kandidater til de ulike vervene i BFI. Det er lov å foreslå flere kandidater. Ønsker du å stille til valg, må du sørge for å bli foreslått som kandidat innen mandag 24. juni.

Valgperioden er tre år fra 1. januar 2014 til 31. desember 2016.

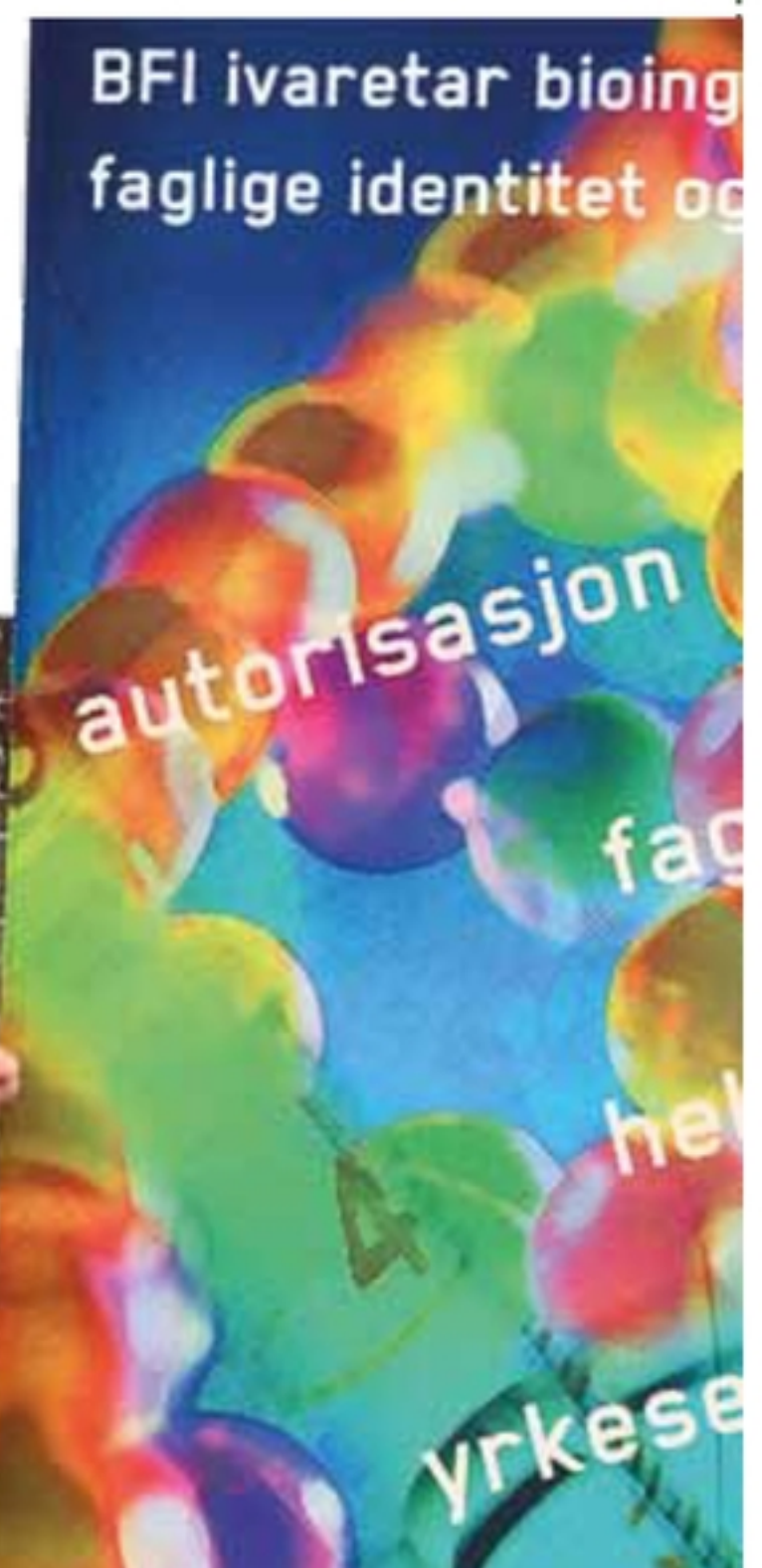
Det skal velges leder, nestleder og fire medlemmer til fagstyret, samt to suppleanter. Hensikten med suppleantene er å sikre kontinuitet dersom det oppstår varig forfall av fagstyremedlemmer i løpet av valgperioden.

Til yrkesetisk råd skal det velges leder, to medlemmer og ett varamedlem.

Nominasjonen

- Still som kandidat eller foreslå kandidater. Det må være to forslagsstillere for hver kandidat, men man kan foreslå så mange kandidater man vil.
- Kandidaten som foreslås må være forespurt.
- Forslag sendes fortrinnsvis per e-post til bfi@nito.no.
- Fristen for å sende inn forslag er mandag 24. juni.
- Alle registrerte medlemmer i BFI kan stille til valg eller foreslå kandidater.

Les mer om valget på BFIs nettsider og i Bioingeniøren.



Det er medlemmene selv som må ta ansvar for at det er kandidater til alle vervene i BFI!