

A HOFI FEHÉRJE FUNKCIONÁLIS VIZSGÁLATA

Résztvevők: Baráth Mónika, Simon Tünde, Veres Ágota

Kollaborációs partnerek: Geiszt Miklós, Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet

Buday László, Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani Intézet

A közelmúltban azonosítottunk egy új adapter fehérjét, amely magas szinten fejeződik ki humán tumor eredetű sejtvonalakban és fontos lehet az aktin filamentumok dinamikus átrendeződésének szabályozásában. Az új fehérje egy PX (phagocyte oxidase homology) és négy tandem SH3 doménből épül fel, így nagyfokú szerkezeti homológiát mutat a five SH3-domain proteinnel (FISH). A FISH fehérje az aktinban gazdag podoszómákban lokalizálódik, mely struktúrák nélkülözhetetlenek a tumor sejtek invazív migrációjában, de megtalálhatók oszteoklasztokban, makrofágokban és DS-ekben is. A FISH proteinnel mutatott homológia alapján az új fehérjét HOFI-nak (Homologue of FISH) neveztük el. Munkánk fő célja a HOFI fehérje aktin-polimerizációra, a sejtek letapadására, szétterülésére és migrációjára gyakorolt hatásának vizsgálata. Kimutattuk, hogy a HOFI fehérje az Epidermális Growth Factor (EGF) által indukált membrán fodrokban feldúsul, szükséges az EGF-indukált lamellipódiumok kialakulásakor, valamint a Src-kináz általi foszforilációt követően a podoszómákba vándorol. Folyamatban van a molekuláris scaffold komponenseinek élesztő kettős hibrid rendszer, immunfluoreszcencia, konfokális mikroszkópia, valamint immunprecipitáció és tömegspektrometria segítségével történő azonosítása. Vizsgáljuk továbbá a megváltoztatott HOFI expresszió funkcionális hatásait tumorsejtek letapadására, szétterülésére és migrációjára, valamint meghatározzuk az említett sejtfunkciók működéséhez feltétlenül szükséges doméneket. Végül állatmodelleket hozunk létre a HOFI fehérje tumor progresszióban játszott szerepének elemzéséhez. Mivel az aktin citoskeleton dinamikus átrendeződése szerves része az immunsejtek migrációjának és citokin szekréciójának is, vizsgáljuk a fehérje immunfunkcióit is. A HOFI fehérje funkcionális jellemzése előrelépést jelenthet a tumor sejt – fagocita kommunikáció megértésében, valamint lehetővé teszi olyan farmakológiai célpontok azonosítását, melyeken keresztül a tumor sejtek inváziója, letapadása gátolható illetve a makrofágok és T-sejtek általi eliminációja kiváltható.