

"Identyfikacja i analiza nowych oddziaływań anty-apoptotycznego czynnika HAX1 i ich rola w procesie nowotworowym."

Białko HAX1 zostało po raz pierwszy opisane przez Suzuki i wsp. w 1997 roku. Ustalono, że występuje ono w wielu tkankach ludzkich, a szczególnie w tkankach aktywnych metabolicznie. HAX1 jest głównie białkiem mitochondrialnym, jednak istnieją doniesienia literaturowe wskazujące także na siateczkę śródplazmatyczną, jądro komórkowe, cytoplazmę, czy błonę komórkową. HAX1 jest zaangażowany w wiele procesów komórkowych, przede wszystkim w apoptozę, migrację, adhezję, inwazję, oraz utrzymanie homeostazy wapniowej. Jego mutacja objawia się ciężką, wrodzoną neutropenią, zaś podniesiony poziom ekspresji HAX1 zaobserwowano w wielu nowotworach, między innymi w raku piersi, płuca, czy czerniaku.

Nie udało się dotychczas uzyskać struktury krystalicznej HAX1. Białko to nie posiada konserwowanych ewolucyjnie domen o znanej funkcji. Dotychczas uzyskane modele strukturalne wskazują, że HAX1 może być białkiem wewnętrznie nieuporządkowanym, co może tłumaczyć dużą ilość względnie słabych oddziaływań tego białka i różnorodność funkcji jakie pełni. Dlatego głównymi celami niniejszej pracy było znalezienie nowych białkowych partnerów HAX1, a także sprawdzenie jak poziom ekspresji HAX1 wpływa na ekspresję białek zaangażowanych w proces kancerogenezy. Pogłębienie wiedzy w tych obszarach pozwoliłoby lepiej zrozumieć wpływ tego białka na progresję nowotworu .

W ramach niniejszej pracy udało się znaleźć nowe, wcześniej nie opisane, oddziaływania białkowe, z których najciekawszym okazało się oddziaływanie z GTP-azą HRAS. Ze względu na istotny wpływ białka HRAS na proces nowotworzenia postanowiono bliżej przyjrzeć się nowo odkrytemu oddziaływaniu. Stwierdzono, że HAX1 oddziałuje także z innymi białkami rodziny RAS, ustalono też, że za oddziaływanie odpowiada C-koniec HAX1, a samo oddziaływanie najprawdopodobniej ma miejsce na zewnętrznej błonie aparatu Golgiego. Dodatkowo stwierdzono, że HAX1 ma wpływ na aktywność białka HRAS i szlak MAPK w linii komórkowej odpowiadającej luminalnemu rakowi piersi. Wykonane testy fotodynamiczne wskazują, że HAX1 wpływa na przemieszczanie się HRAS w komórce, co może tłumaczyć zaobserwowane różnice. Stwierdzono także wpływ ekspresji HAX1 na proliferację komórek w tej linii. Dodatkowo zaobserwowano różnice w poziomie ekspresji receptora progesteronu, co może świadczyć o nowej, dotąd niepoznanej parakrynniej regulacji, w której bierze udział HAX1. Zaobserwowano także zmiany poziomu ekspresji białek odpowiedzialnych za inwazję i oddziaływanie z macierzą zewnątrzkomórkową, zależnie od poziomu ekspresji HAX1, ale wykonane eksperymenty badające inwazyjność nie wykazały różnicy w linii komórkowej raka piersi o cechach mezenchymalnych, co przeczy obecnym doniesieniom literaturowym.