

## Semmelweis Egyetem Kórélettani Intézet, EMT-laboratórium

**Laborvezető: Dr. Sebe Attila, PhD**

### **Kutatási terület**

Munkacsoportunk az epithelialis- mesenchymalis transitio (EMT) szabályozása során fellépő szignáltranszdukciós folyamatokat és morfológiai változásokat vizsgálja vese fibrosis EMT valamint metastasis EMT modellekben.

Az EMT egy embrionális program, amely reaktiválódhat felnőtt szervezetben különböző pathológiás körülmények között. Így szerepét felismerték fibrosis és metastasis képződés során is. Az EMT következtében az epithel sejtek számos biokémiai változást követően mesenchymalis fenotípusú sejtekké alakulnak, ezáltal fokozott migrációs képességre, invazivitásra tesznek szert, illetve extracelluláris mátrix fehérjéket képeznek. A folyamat során a sejtekben inaktiválódik az epithel program, megjelenik egy mesenchymalis program, majd a késői fázisban egy myogén program aktiválódik. Az EMT fázisai, programjai biomarkerekkel követhetőek. Ennek megfelelően az epithel sejtek elvesztik poligonális alakjukat és epithel jellegű markereiket (pl. E-cadherin), fibroblastokra jellemző fehérjéket kezdenek expresszálni (pl. FSP1), extracelluláris mátrix fehérjéket szintetizálnak (pl. fibronectin), és végül  $\alpha$ -simaizom aktin- pozitív (SMA) myofibroblastokká alakulnak. Az így keletkező myofibroblastok olyan sejtek, amelyek fibroblastokra és simaizom sejtekre jellemző tulajdonságokat is hordoznak.

EMT során számos transzkripciós faktor aktiválódik, specifikus sejtfelszíni fehérjék expressziós mintázata változik meg, a cytoskeleton átalakul, és specifikus microRNS mintázat alakul ki. E folyamatot számos citokin és növekedési faktor befolyásolja, amelyek közül a Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) az egyik legfontosabb regulátor.

Vizsgálatainkat az EMT sejtmodelljeiben végezzük, sejt- és molekuláris biológiai technikák segítségével. Intézetünkben Dr. Kökény Gáborral, illetve dr. Fintha Attila pathologus szakorvossal (II. sz. Pathologiai Intézet, Semmelweis Egyetem) együttműködve a sejt szinten végzett megfigyeléseink in vivo jelentőségét is vizsgáljuk.

### **Kutatási téma rövid leírása**

*Az epithelialis- mesenchymalis transitio (EMT) szerepe és szabályozása vese fibrosis és áttétképződés során.*

Korábbi kísérleteink alapján megállapítottuk, hogy LLC-PK1/AT1 sejtekben a „kettős sérülés” modell két stimulusa, a TGF- $\beta$ 1, valamint a sejt-sejt kontaktusok állapota együtt szabályozzák az SMA expresszióját Rho-ROK-MLC és Rac1/Cdc42-PAK-p38 dependens jelátviteli mechanizmusokon keresztül, amelyek a Myocardin- Related Transcription Factor (MRTF) és Serum Response Factor (SRF) transzkripciós komplex révén fejtik ki hatásukat. Az EMT során szerepet játszó, TGF- $\beta$ 1 által szabályzott további mechanizmusokat az SMA expresszió követése révén vizsgáljuk kísérleteink során.

A SRF szerepe szöveti fibrosisban és metastasis képződésben széles körben ismert. Működését számos jelátviteli mechanizmus szabályozza, amelyek kofaktorokon segítségével indukálják az SRF dependens génexpressziós válaszokat. Kísérleteinkben az SRF egyes kofaktorainak szerepét vizsgáljuk TGF- $\beta$ 1 és angiotenzin II dependens szignáltranszdukciós folyamatokban, illetve vizsgáljuk e kofaktorok hatását a sejtek morfológiájára.