

BADANIE ENDOCYTOZY RECEPTORA AXL I JEJ ROLI W REGULOWANIU SZLAKÓW SYGNAŁOWYCH ZALEŻNYCH OD AXL

Endocytoza jest procesem, za pomocą którego komórki pobierają ze środowiska zewnętrznego ważne dla ich prawidłowego funkcjonowania substancje takie jak np. składniki odżywcze. W trakcie endocytozy dochodzi do wpuklenia błony komórki i utworzenia pęcherzyków przejściowych, które przenoszą pobraną substancję do specjalnej sieci pęcherzyków zwanych endosomami. Następnie endosomy są odpowiedzialne za transport pobranej substancji do dalszych organelli wewnątrz komórki, w zależności od jej zapotrzebowania.

Za pomocą endocytozy pobierane są również specjalne białka odpowiedzialne za regulację funkcji komórek i przekazywanie sygnału między komórką i jej otoczeniem zewnętrznym, a także między komórkami. Ważną grupę takich białek stanowią receptory znajdujące się na powierzchni komórek. Receptory po związaniu specjalnych cząsteczek wydzielanych przez tą samą lub inne komórki zostają aktywowane i następnie aktywują inne białka. Te z kolei aktywują kolejne białka, itd. Ta kaskada aktywacji pozwala na przekazywanie sygnału do wnętrza komórki, wywołując określoną odpowiedź, np. podział komórki. Jednocześnie aktywowany receptor zostaje pobrany do komórki na drodze endocytozy i może być transportowany do specjalnych organelli zwanych lizosomami, gdzie ulega zniszczeniu, a kaskada aktywacji zostaje zatrzymana. Alternatywnie, pobrany receptor może być transportowany z powrotem na powierzchnię komórki, gdzie może nadal aktywować inne białka, a zatem czas trwania sygnału zostaje wydłużony. Obecnie istnieje wiele badań naukowych pokazujących, że endocytoza jest nie tylko procesem zaangażowanym w regulowanie czasu trwania sygnału przekazywanego przez receptor. Decyduje ona również o tym, w jaki sposób komórka odpowie na dany sygnał, natomiast endosomy są ważnym miejscem, gdzie aktywacji mogą ulegać specyficzne białka z nimi związane.

Jednym z receptorów cieszących się ostatnio dużym zainteresowaniem naukowców i firm farmaceutycznych ze względu na jego udział w rozwoju nowotworów jest receptor AXL, który reguluje wiele różnych procesów ważnych dla prawidłowego funkcjonowania komórek, takich jak ich namnażanie czy przeżywalność. Jego nadmierna aktywacja jest związana z rozwojem wielu nowotworów oraz większą zdolnością komórek nowotworowych do tworzenia przerzutów. Niestety procesy, jakie są odpowiedzialne za regulację aktywacji tego receptora, nie są do końca znane. Brak jest również badań na temat jego endocytozy i jej wpływu na przekazywane przez ten receptor sygnały. **Celem proponowanego projektu jest badanie endocytozy AXL i ustalenie, jaką rolę odgrywa ona w przekazywaniu sygnałów przez ten receptor.** Szczegółowe cele projektu obejmują:

- 1) opracowanie narzędzi do wizualizacji endocytozy AXL oraz badania przekazywania sygnałów przez ten receptor;
- 2) dokładne scharakteryzowanie endocytozy AXL;
- 3) zbadanie jakie białka, geny oraz odpowiedź komórkowa są aktywowane przez AXL;
- 4) sprawdzenie jak endocytoza wpływa na zależną od AXL sygnalizację komórkową.

Badania zostaną przeprowadzone z wykorzystaniem komórek nowotworowych (komórek glejaka) oraz normalnych komórek ludzkich.

Większość naszej wiedzy na temat endocytozy receptorów opiera się na wynikach badań transportu endocytarnego tylko jednego receptora - receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR. Natomiast endocytoza AXL nie była dotąd badana. Uzyskane w trakcie realizacji projektu wyniki **dostarczą kompleksowej wiedzy na temat tego procesu i jego udziału w regulacji sygnalizacji zależnej od AXL.** Dodatkowo, ze względu na to, że jednym z modeli komórkowych będą komórki glejaka, uzyskane wyniki przyczynią się do lepszego poznania roli, jaką sygnalizacja AXL odgrywa w chorobach nowotworowych. Co więcej, projekt ten zakłada **kompleksową analizę genów aktywowanych przez AXL w komórkach glejaka**, co pozwoli również zidentyfikować geny, które kodują białka mogące mieć znaczenie w rozwoju nowotworów zależnych od tego receptora. Warto również podkreślić, że **taka analiza będzie przeprowadzona po raz pierwszy.** Podsumowując, badania te dostarczą **nowych odkryć w dziedzinie endocytozy, przekazywania sygnałów, jak również biologii komórek nowotworowych.**