

Natalia Porębska

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Regulacja przestrzennej dystrybucji receptora 1 czynników wzrostu fibroblastów przez multimeryczne ligandy oparte o motywy coiled-coil oraz oligomeryczne warianty GFP

FGFR1 jest receptorem błonowym zaangażowanym w przekazywanie sygnałów przez błonę plazmatyczną. Sygnalizacja FGFR1 jest precyzyjnie regulowana, ponieważ nieprawidłowa aktywność tego receptora jest związana z rozwojem licznych nowotworów oraz chorób metabolicznych. Chociaż liczba szlaków sygnałnych znajdujących się pod kontrolą FGFR1 jest ograniczona, to istnieje duża różnorodność wywoływanych odpowiedzi komórkowych wyzwalanych przez kompleksy sygnałne FGF-FGFR1. Wynika to z obecności szeregu mechanizmów regulujących sygnalizację FGFR1. O specyficzności oraz czasie trwania przesyłanych sygnałów decyduje między innymi stabilność kompleksów FGF-FGFR1, interakcje z innymi białkami błonowymi a także endocytoza i wewnątrzkomórkowe sortowanie receptora.

W ramach niniejszej pracy doktorskiej zidentyfikowaliśmy nieznanego dotąd mechanizm regulujący sygnalizację FGF-FGFR1, w którym przestrzenna organizacja FGFR1 w błonie komórkowej modulowana przez zewnątrzkomórkowe lektyny (galektynę-1 oraz -3) determinuje aktywność oraz wewnątrzkomórkowy transport receptora. Wykazaliśmy, że chociaż obie galektyny posiadały to samo miejsce wiązania do receptora, to ze względu na różny stan oligomeryczny w odmienny sposób wpływały na funkcje i transport komórkowy FGFR1. Uzyskane dane zasugerowały potencjalną możliwość kontrolowania aktywności oraz endocytozy FGFR1 poprzez oligomeryzację receptora na powierzchni komórki. Bazując na tych obserwacjach opracowałam nowatorski system generowania oligomerycznych ligandów FGFR1 o zróżnicowanej architekturze, które wykorzystałam do kontrolowanej oligomeryzacji receptora oraz ustalenia ich wpływu na endocytozę oraz aktywację ścieżek sygnałnych zależnych od receptora FGFR1. Wykazałam, że przestrzenna organizacja FGFR1 w błonie komórkowej determinuje specyficzność odpowiedzi komórki na przekazywane sygnały oraz endocytozę receptora. Oligomeryczne ligandy były wydajnie internalizowane do wnętrza komórek posiadających FGFR1 na swojej powierzchni, co sugerowało, że mogą być

wykorzystane jako nośniki leków cytotoksycznych w medycynie precyzyjnej. Na podstawie uzyskanych wyników zaprojektowałam nową strategię wytwarzania oligomerycznych koniugatów cytotoksycznych wykazujących stabilną fluorescencję oraz potwierdziłam ich wysoką cytotoksyczność wobec komórek nowotworowych nadprodukujących FGFR1.