

Marta Joanna Poźniak

Streszczenie pracy doktorskiej

Modulacja działania receptora 1 czynników wzrostu fibroblastów poprzez kontrolę dystrybucji tego receptora na powierzchni komórek

FGFR1 jest integralnym białkiem błonowym o aktywności kinazy tyrozynowej, który poprzez oddziaływanie z zewnątrzkomórkowymi ligandami przekazuje sygnały przez błonę komórkową, regulując kluczowe procesy komórkowe. Aberracje związane z FGFR1 są powiązane z progresją różnych nowotworów, dlatego FGFR1 stanowi dobry cel molekularny w ukierunkowanym leczeniu raka.

Istnieje wiele mechanizmów regulujących aktywność FGFR1, a jeden z nich stanowi endocytoza. Pomimo ciągłego postępu w zrozumieniu komórkowego transportu FGFR1 dalej niewiele wiadomo na temat molekularnego mechanizmu inicjującego internalizację tego receptora. Ponadto endocytoza FGFR1 oprócz istotnego znaczenia dla biologii komórki, może stanowić narzędzie do wydajnego i wysoce selektywnego dostarczania leków do komórek guza nadprodukcujących FGFR1 w celowanym podejściu przeciwnowotworowym. Koncepcja terapii celowanej zakłada zastosowanie cytotoksycznych koniugatów w postaci przeciwciał lub ligandów połączonych z silnym lekiem przeciwnowotworowym, rozpoznających specyficzny biomarker na powierzchni komórek rakowych. Poprzez wykorzystanie internalizacji zależnej od biomarkera, cytotoksyczne cząstki kierujące trafiają do wnętrza docelowej komórki nowotworowej prowadząc do jej śmierci. Mimo dużego rozwoju terapii celowanych na przestrzeni ostatnich lat, stale trwają poszukiwania nowych rozwiązań terapeutycznych, które zwiększą precyzyjność oraz wydajność selektywnego leczenia przeciwnowotworowego.

W przedstawionej pracy doktorskiej określiłam wpływ modulacji stanu oligomerycznego FGFR1 na wydajność endocytozy tego białka. Stworzyłam zestaw multimerycznych ligandów FGFR1 zróżnicowanych pod względem architektury i miejsca wiązania receptora, zdolnych do oligomeryzacji FGFR1 na powierzchni komórki. Wykazałam, że tetrameryzacja FGFR1 stymuluje szybki i wysoce wydajny wychwyt receptora angażując różne mechanizmy endocytozy. Ponadto zaobserwowałam, że klastrowanie FGFR1 w większe struktury oligomeryczne hamuje internalizację receptora, prowadząc do jego akumulacji na powierzchni komórki. Uzyskane dane stanowiły podstawę do stworzenia tetrawalentnej, cytotoksycznej cząsteczki kierującej specyficznym rozpoznaniem FGFR1, która dzięki

zwiększonej wydajności internalizacji precyzyjnie dostarcza lek do komórek posiadających FGFR1. Uzyskane dane zasugerowały duży potencjał oligomerycznych nośników leków jako wydajnych cząstek kierujących w terapii celowanej. Bazując na tym odkryciu skonstruowałam modularny system oligomeryzacji ligandów stanowiący uniwersalną bazę do stworzenia wydajnych, specyficznych i silnie cytotoksycznych multimerycznych koniugatów dla różnych markerów powierzchniowych charakterystycznych dla komórek nowotworowych.