

dr Anna Szlachcic

Wydział Biotechnologii, Uniwersytet Wrocławski

### **Cytotoksyczne koniugaty typu *peptibodies* skierowane przeciw receptorom fibroblastycznych czynników wzrostu (FGFR)**

Komórki nowotworowe często posiadają na swojej powierzchni zwiększoną liczbę receptorów reagujących na różnego rodzaju czynniki wzrostowe. Doniesienia naukowe z ostatnich lat wyraźnie wskazują, że jednym z receptorów czynników wzrostowych będących markerami procesów nowotworzenia są receptory z grupy FGFR (ang. *fibroblast growth factor receptors*). Receptory te w zwiększonej ilości wykryto na komórkach pobranych m.in. z nowotworów płuc, żołądka, sutka. Celem projektu jest zidentyfikowanie nowych sekwencji peptydów wiążących FGFR1, i na ich podstawie skonstruowanie cząsteczek typu *peptibodies*. *Peptibodies* to cząsteczki analogiczne do przeciwciał, łączące ich tzw. region stały oraz peptyd o zdolności do wiązania wybranego przez nas celu. Jeżeli przyłączymy do nich lek cytotoksyczny otrzymujemy koniugat, który specyficznie rozpozna cel molekularny charakteryzujące komórki nowotworowe i dostarczy do niej toksyczny lek, zaś oszczędzi komórki naszych zdrowych tkanek.

Do opracowanych w ramach projektu cząsteczek kierujących przyłączony zostanie silny lek cytotoksyczny, MMAE – monometyloaurystatyna E, który po dostarczeniu do wnętrza komórki doprowadzi do jej śmierci. Otrzymane koniugaty zostaną scharakteryzowane pod kątem swojej efektywności oraz specyficzności, tak aby wykazywały jak najmniejszy wpływ na komórki o normalnym, fizjologicznym poziomie FGFR1, zaś skutecznie eliminowały komórki o charakterze nowotworowym.

Jedną z najbardziej dynamicznie rozwijanych ostatnio gałęzi nowoczesnej medycyny są tzw. przeciwnowotworowe terapie ukierunkowane, to jest korzystające z informacji o szczególnych cechach komórek nowotworowych, które mogą zostać użyte do ich selektywnej eliminacji, minimalizując tym samym efekty uboczne, tak dotkliwe dla pacjenta w przypadku klasycznej (systemowej) chemioterapii. Do tego typu zastosowań intensywnie badane są koniugaty leków cytotoksycznych z przeciwciałami kierującymi je do komórek nowotworowych (ADC – *antibody-drug conjugates*). Dwa leki oparte o format ADC zostały w ciągu ostatnich lat zaakceptowane do stosowania u pacjentów, a kolejne kilkadziesiąt znajduje się na etapie badań klinicznych. Jako cząsteczki będące alternatywą dla przeciwciał *peptibodies* również budzą duże zainteresowanie pod kątem zastosowania w medycynie, i pierwsze z nich są już w użyciu lub testach klinicznych. Brakuje jednak jakichkolwiek doniesień na temat stosowania koniugatów leków cytotoksycznych z *peptibodies*, wykorzystując ich zdolności kierowania do komórek charakteryzujących się obecnością na swojej powierzchni konkretnych celów molekularnych. Opracowane w ramach projektu koniugaty mają szansę być pierwszymi tego typu cząsteczkami i być punktem wyjścia do testów na modelach zwierzęcych, przyczyniając się do opracowania nowych ukierunkowanych terapii przeciwnowotworowych.