

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Jakub Paweł Szymczyk

Rola FGF1 oraz receptorów FGF w odpowiedzi komórek nowotworowych na związki cytotoksyczne

Wrocław, 2024

Problem powstawania lekooporności komórek nowotworowych wobec obecnie stosowanych terapii jest powszechnym zjawiskiem dotykającym pacjentów onkologicznych na całym świecie. Pomimo intensywnych badań nad nowymi strategiami terapeutycznymi, złożone mechanizmy lekooporności stanowią wyzwanie dla nauki i medycyny. Jedną z przyczyn zmniejszenia wrażliwości komórek nowotworowych na stosowane leki jest aktywność czynników wzrostowych i ich receptorów, w tym także białek z rodziny fibroblastycznych czynników wzrostu (FGF). Należące do tej rodziny białko FGF1 wraz z receptorem 1 FGF (FGFR1) zaangażowane są w wiele procesów biologicznych, tj. kontrolę cyklu i podziałów komórkowych, różnicowanie i migrację komórek, angiogenezę czy odpowiedź na stres. Zwiększona ekspresja i aktywność FGF1 oraz FGFR1 korelują z powstawaniem wielu typów nowotworów, w tym raka piersi, płuc oraz kości. Jednak ich rola w powstawaniu lekooporności jest wciąż słabo poznana.

W swojej pracy doktorskiej, która stanowi zbiór czterech publikacji naukowych, postanowiłem zbadać rolę białek FGF1 i FGFR1 w ochronie komórek nowotworowych przed działaniem leków przeciwnowotworowych. W pracy przeglądowej przedstawiłem dotychczasową wiedzę na temat udziału białek z rodziny FGF i FGFR w nabywaniu lekooporności przez nowotwory oraz możliwe jej zastosowania w opracowywaniu skuteczniejszych terapii przeciwnowotworowych. W dwóch kolejnych pracach skupiłem się na zbadaniu roli białek FGF1 i FGFR1 w ochronie komórek nowotworowych przed działaniem związków zaburzających polimeryzację tubuliny, takich jak taltobulina, paklitaksel i winkrystyna. Wyniki moich badań potwierdziły, że aktywność FGF1 w komórkach nowotworowych posiadających FGFR1 zmniejsza cytotoksyczność tych leków, co jest zależne od aktywacji receptora oraz dalszych szlaków sygnalizacji komórkowej. Wykazałem, że FGF1 może chronić komórki nowotworowe poprzez hamowanie apoptozy, promowanie migracji komórkowej, a także aktywację transporterów błonowych. Zidentyfikowałem szlaki sygnalizacji komórkowej odpowiedzialne za ochronne działanie

kompleksu FGF1/FGFR1. Kluczowym białkiem okazała się być kinaza AKT, której aktywność w ochronie przed lekami w komórkach kostniakomięsa i drobnokomórkowego raka płuc była kontrolowana przez dwa niezależne szlaki: kanoniczny, zależny od białka PI3K, oraz alternatywny, zależny od kinazy mTOR. W przypadku komórek hormonozależnego nowotworu piersi, w ochronę przed talibuliną zaangażowany był również zależny od FGF1/FGFR1 szlak MEK/ERK. Ostatnia moja praca poświęcona jest zagadnieniu inhibicji pętli FGF1/FGFR1 i możliwości odwrócenia procesu nabywania oporności przez komórki nowotworowe. Zidentyfikowałem nowy inhibitor FGFR1, honokiol, który poprzez bezpośrednie oddziaływanie z domeną kinazową receptora, blokuje jego aktywację, a co za tym idzie działanie dalszych szlaków sygnalizacji komórkowej. Wykazałem, że aktywność honokiolu blokuje ochronne działanie FGF1 w komórkach kostniakomięsa stabilnie transfekowanych FGFR1 oraz w komórkach drobnokomórkowego raka płuc. W badaniach zastosowałem również inną strategię blokowania aktywacji FGFR1, tzw. pułapkę liganda, stanowiącą rekombinowany, zewnątrzkomórkowy fragment FGFR1 w fuzji z fragmentem Fc. Poprzez wykorzystanie wyprowadzonych przeze mnie linii nowotworowych opornych na działanie leków skierowanych na polimeryzację tubuliny, wykazałem, że zastosowanie pułapki ligandów FGF zapobiega wykształceniu się długotrwałej lekooporności w komórkach kostniakomięsa.

Wyniki moich badań poszerzają wiedzę na temat roli białek FGF1 i FGFR1 w nabywaniu lekooporności, co może mieć duże znaczenie dla rozwoju nowych, skuteczniejszych strategii terapeutycznych skierowanych wobec chorób nowotworowych.