

Tytuł osiągnięcia naukowego za które przyznana została Nagroda NCN 2023 w kategorii: NAUKI O ŻYCIU:

„Multiwalentne oddziaływania pomiędzy receptorami fibroblastycznych czynników wzrostu a naturalnymi i zaprojektowanymi ligandami do zastosowań w badaniach naukowych i medycynie”

Komórki nieustannie komunikują się ze sobą i z otaczającym je środowiskiem. Na swojej powierzchni komórki posiadają szereg makrocząsteczek w postaci białek receptorowych, które umożliwiają przekazywanie sygnałów z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do wnętrza komórek. Sygnały takie regulują podstawowe procesy komórkowe kluczowe dla zachowania homeostazy organizmu, takie jak metabolizm, ruchliwość, podziały czy śmierć. Białka receptorowe są często nadaktywne w komórkach nowotworowych, umożliwiając ich przeżycie, szybki rozwój i przemieszczanie w organizmie. System przekazywania sygnałów złożony z fibroblastycznych czynników wzrostu (FGF) oraz ich receptorów (FGFR) jest jednym z ważniejszych systemów przekazujących sygnały w ludzkich komórkach; ostatnie badania sugerują deregulację systemu FGF/FGFR aż w około 10% nowotworów u ludzi. Białka FGF i FGFR są modyfikowane przez N-glikozylację (dołączenie łańcuchów cukrowych do białka), jednak znaczenie tych modyfikacji było w znacznym stopniu nieznane.

Naukowcy pod kierownictwem dr hab. Łukasza Opalińskiego prof. UWr wykazali, że N-glikany FGF/FGFR stanowią do tej pory nieznaną warstwę zakodowanej informacji, która jest specyficznie odczytywana przez oligomeryczne lektyny (białka wiążące cukry), galektyny. Multiwalentne (wielokrotne) oddziaływania pomiędzy galektynami i FGFR prowadzą do grupowania FGFR na powierzchni komórek, co z kolei prowadzi do włączania receptorów i wewnętrznych ścieżek sygnałowych, stanowiąc nowy mechanizm aktywacji FGFR. Naukowcy z Zakładu Inżynierii Białka wykazali, że galektyny „odczytują” również informacje zakodowane w postaci łańcuchów cukrowych dołączonych do czynników wzrostu FGF, wpływając na oddziaływanie FGF z komórkami i na ich aktywność.

Galektyny są zaangażowane w procesy onkogenne w tych samych typach nowotworów, w których obserwowana jest nadaktywność FGF/FGFR. Wyniki prac zespołu dr hab. Łukasza Opalińskiego prof. UWr wskazują na to, że FGF/FGFR i galektyny mogą ze sobą wielowymiarowo współpracować w trakcie nowotworzenia, a odkrycie to może przyczynić się do opracowania nowych celowanych terapii przeciwnowotworowych. Przykładowo, terapeutyczne blokowanie przekazywania onkogennych sygnałów przez FGFR w postaci tzw. „pułapek ligandowych” (białek wyłapujących FGF z krwioobiegu, dezaktywując przez to FGFR), może zostać przełamane przez komórki nowotworowe poprzez wydzielenie galektyn, które doprowadzą do FGF-niezależnej aktywacji FGFR. Wyniki prac naukowców z Uniwersytetu Wrocławskiego wskazują na to, że jednoczesne blokada FGF i galektyn może utrudnić nabywanie chemoodporności komórek lekowych i przez to zwiększyć efektywność terapii.

Białka FGFR są często nadprodukowane przez komórki nowotworowe w stosunku do komórek zdrowych i dzięki tej różnicy stanowią atrakcyjny cel molekularny w selektywnych terapiach z użyciem koniugatów przeciwciał z lekiem cytotoksycznym – ADC (z ang. *Antibody Drug Conjugates*). W odróżnieniu od klasycznej chemioterapii charakteryzującej się bardzo niską specyficznością, specjalnie

zaprojektowane cząsteczki ADC (złożone typowo z przeciwciała monoklonalnego rozpoznającego cel molekularny połączonego poprzez specyficzny łącznik z niezwykle toksycznym lekiem) działają na zasadzie „konia trojańskiego”. ADC precyzyjnie odnajdują komórki nowotworowe w organizmie poprzez oddziaływanie ADC z celem molekularnym obecnym na powierzchni komórki rakowej, a następnie wykorzystując proces endocytozy ADC wnikają do wnętrza komórek nowotworowych. Wewnątrz komórek rakowych mechanizmy pęcherzykowego transportu dostarczają ADC do specyficznych organelli, lizosomów, które degradują przeciwciało i łącznik w ADC, prowadząc do uwolnienia aktywnego leku cytotoksycznego skutkując finalnie śmiercią komórki.

Poprzez precyzyjne celowanie w komórki nowotworowe ADC charakteryzują się mniejszymi skutkami ubocznymi oraz umożliwiają „tropienie” nawet pojedynczych, niewidocznych komórek rakowych w organizmie, stanowiąc jedną z bardziej obiecujących nadziei na skuteczną walkę z nowotworami. Na tą chwilę kilkanaście leków ADC jest już stosowane w leczeniu różnego typu nowotworów, a wiele kolejnych jest w trakcie badań klinicznych. Co istotne, efektywna endocytoza zależna od receptora stanowi kluczowy etap w docieraniu ADC do komórek nowotworowych, a ograniczona efektywność endocytozy stosowanych do tej pory biwalentnych ADC (przeciwciała monoklonalne używane do tej pory w ADC mogą wiązać jednocześnie dwa receptory) może znacząco obniżać ich skuteczność kliniczną.

Zespół kierowany przez dr hab. Łukasza Opalińskiego prof. UWr wykazał, że galektyny, poprzez sieciowanie FGFR, mogą wpływać na endocytozę (wnikanie do wnętrza komórek) FGFR. Zaobserwowanie i zrozumienie tego naturalnego mechanizmu pozwoliło naukowcom na sformułowanie hipotezy zakładającej, że wymuszenie sieciowania FGFR przez multiwalentne ligandy o odpowiedniej architekturze może wpływać na endocytozę FGFR. Naukowcy skonstruowali następnie szereg multiwalentnych ligandów FGFR o zróżnicowanej architekturze i wykazali, że sieciowanie FGFR prowadzi do silnie zwiększonej endocytozy tego receptora (wskazując na to, że takei multiwalentne ligandy mogłyby zwiększyć efektywność dostarczania leków do komórek nowotworowych). Zespół dr hab. Łukasza Opalińskiego prof. UWr wyjaśnił następnie, że obserwowany efekt uzyskiwany jest poprzez jednoczesne zaangażowanie wielu mechanizmów endocytarnych. W oparciu o uzyskane wyniki, zespół dr hab. Łukasza Opalińskiego prof. UWr przygotował w kolejnym kroku szereg multiwalentnych cytotoksycznych koniugatów specyficznych względem FGFR oraz innego receptora onkogenego, HER2, i wykazał ich zwiększoną skuteczność w selektywnej eliminacji komórek nowotworowych.

Na podstawie uzyskanych wyników zespół dr hab. Łukasza Opalińskiego prof. UWr zaproponował zmianę architektury cząstek kierujących w celowanych terapiach przeciwnowotworowych z użyciem ADC z cząstek biwalentnych na multiwalentne.

Dr hab. Łukasz Opaliński, prof. UWr jest absolwentem Uniwersytetu Wrocławskiego (kierunek biotechnologia). Doktorat uzyskał w 2012 roku na Uniwersytecie w Groningen w Holandii. 2,5-letni staż podoktorski odbył na Uniwersytecie we Fryburgu w Niemczech. W 2015 roku powrócił do Zakładu Inżynierii Białka na Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego. W 2019 roku uzyskał stopień doktora habilitowanego, a w 2022 został zatrudniony na stanowisku profesora UWr. W swoich badaniach koncentruje się na komórkowych mechanizmach przekazywania sygnałów i transportu białek. Jest autorem 49 publikacji w czołowych czasopismach z listy filadelfijskiej („Nature Communications”, „EMBO Journal”,

„PNAS”, „EMBO Reports”, „Molecular Cell”, „Cellular and Molecular Life Sciences”, „Journal of Biomedical Science”, „Biotechnology Advances”, czy „Molecular Oncology”) cytowanych łącznie ponad 1400 razy. Uzyskał stypendium Europejskiej Organizacji ds. Biologii Molekularnej, granty FUGA, SONATA BIS oraz OPUS z Narodowego Centrum Nauki, prestiżowy grant First TEAM Fundacji na rzecz Nauki Polskiej oraz stypendium Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców. W 2020 r. otrzymał Nagrodę Prezesa Rady Ministrów za wysoko ocenione osiągnięcia naukowe będące podstawą nadania stopnia doktora habilitowanego. Do tej pory wypromował 2 doktorów (oba z wyróżnieniem; obie doktorantki uzyskały prestiżowe stypendium START Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej) i jest obecnie promotorem 5 doktorantów.