

SYGNALIZACJA RECEPTORA AXL WE WZROŚCIE I OPORNOŚCI LEKOWEJ KOMÓREK RAKOWYCH

Jedną z głównych przyczyn niepowodzeń terapii przeciwnowotworowych jest nabywanie przez komórki rakowe tzw. lekooporności czyli niewrażliwości na podawane leki przeciwnowotworowe. Zjawisko to powoduje, że terapia lekowa przestaje działać, co prowadzi do wznowy choroby nowotworowej i jej progresji. U podłoża lekooporności mogą leżeć różne mechanizmy komórkowe i biochemiczne, stąd ich poznanie jest niezwykle ważne, gdyż pozwala opracowywać strategie terapeutyczne pozwalające przełamać oporność komórek nowotworowych.

Standardowe chemioterapie są oparte o leki hamujące szlaki metaboliczne komórek. Ostatnie badania wykazały, że jednym z mechanizmów powodujących niewrażliwość komórek nowotworowych na takie leki może być pobieranie przez nie fragmentów otaczających je martwych komórek. Fragmenty te po rozłożeniu wewnątrz komórki stanowią alternatywne źródło składników odżywczych, których to deficyt był spowodowany właśnie działaniem chemioterapeutyku, a które są potrzebne dla wzrostu komórek nowotworowych. Pobieranie szczątków martwych komórek zachodzi na drodze tzw. makropinocytozy. Makropinocytoza jest specyficzną formą transportu błonowego, która umożliwia komórkom pobieranie znacznych objętości płynu zewnątrzkomórkowego i cząsteczek w nim zawartych do dużych pęcherzyków zwanych makropinosomami. Pobrane za pomocą makropinocytozy białka i inne makromolekuły mogą być ważnym źródłem składników odżywczych napędzających wzrost komórek nowotworowych, a zatem makropinocytoza może przyczyniać się do przeżywania komórek nowotworowych w warunkach deficytu składników odżywczych. Makropinocytoza może być aktywowana m.in. przez specjalne białka znajdujące się na powierzchni komórek zwane receptorami, które odpowiadają za regulację funkcji komórek i przekazywanie sygnałów między komórką i jej otoczeniem zewnętrznym, a także między komórkami.

Celem proponowanego projektu jest zbadanie w jaki sposób receptory aktywują i regulują pobieranie różnych składników odżywczych ze środowiska zewnątrzkomórkowego na drodze makropinocytozy oraz określenie czy i w jaki sposób zjawisko to przyczynia się do lekooporności komórek nowotworowych, a w konsekwencji do wzrostu guzów nowotworowych mimo stosowanej terapii. Jako model do badań wykorzystamy receptor AXL. Uzyskane przez nas wyniki wstępne wskazują, że jest on odpowiedzialny za stymulację makropinocytozy, która może przyczyniać się do lepszego przeżywania komórek nowotworowych hodowanych w warunkach deficytu składników odżywczych. Wiadomo, że nadmierna aktywacja AXL związana jest z powstawaniem lekooporności na wiele terapii przeciwnowotworowych, w tym również lekooporności na nowoczesne tzw. terapie celowane. Ta właściwość odróżnia AXL od innych receptorów i chociaż pierwsze inhibitory tego receptora są obecnie testowane w badaniach klinicznych, **procesy biologiczne oraz mechanizmy molekularne i komórkowe leżące u podłoża lekooporności aktywowanej przez ten receptor pozostają nieznanne.**

Projekt zakłada **dwie cele szczegółowe** zmierzające do: 1) poznania mechanizmów molekularnych i białek regulowanych przez receptor AXL, które są zaangażowane w pobieranie składników odżywczych na drodze makropinocytozy, 2) wyjaśnienia czy pobieranie składników odżywczych aktywowane przez AXL jest zaangażowane w powstawanie lekooporności i wzrost guzów w modelach komórkowych i zwierzęcych.

Zdobyta w trakcie realizacji projektu wiedza będzie miała znaczenie zarówno podstawowe, jak i translacyjne. Z jednej strony poszerzy nasze zrozumienie molekularnych mechanizmów regulujących wzrost oraz powstawanie lekooporności komórek nowotworowych. Z drugiej strony wiedza na temat mechanizmów regulujących te procesy stanowi niezbędną podstawę do opracowywania terapii celowanych ograniczających wzrost i lekooporność komórek nowotworowych, które jak dotąd są dalece niewystarczające.