

Czynniki wzrostu fibroblastów (FGF) są białkami odpowiedzialnymi za przekazywanie różnych informacji między komórkami organizmów wyższych, kluczowych zarówno podczas rozwoju embrionalnego, jak i w życiu dorosłym. Poprzez cztery specyficzne receptory FGF (łącznie siedem izoform FGFR) na powierzchni komórek wywołają różne odpowiedzi, takie jak różnicowanie, podział i migracja komórek, aktywacja szlaków metabolicznych i regeneracja tkanek. Badania eksperymentalne potwierdzają istnienie ponad 60 różnych oddziaływań FGF:FGFR, co czyni ten układ jednym z najbardziej złożonych systemów komunikacji komórkowej. Niestety, aberracje w tym systemie mogą prowadzić do wielu chorób, w tym zaburzeń układu kostnego i nowotworów. Obecne podejścia oparte na inhibitorach o niskiej masie cząsteczkowej ukierunkowanych na sygnalizację FGF nie są specyficzne, ponieważ związki takie hamują wszystkie warianty FGFR. Komplikuje to nasze zrozumienie funkcji FGFR i utrudnia postęp w leczeniu chorób spowodowanych nieprawidłową sygnalizacją FGF.

W ramach projektu opracujemy krótkie oligonukleotydy DNA, aptamery, które selektywnie oddziałują z receptorami FGF. Zamierzamy wygenerować wysoce specyficzne i silne inhibitory, jak i aktywatory wszystkich poszczególnych wariantów FGFR. Działanie aptamerów na złożone procesy regulowane przez białka FGF będzie analizowane przy użyciu modelowych linii komórkowych i eksplantów narządów. Zamierzamy zademonstrować bezprecedensową kontrolę nad aktywnością poszczególnych składników systemu FGF/FGFR, znacznie wykraczającą poza obecne możliwości. Wyniki projektu będą stanowić podstawę dla przyszłych zastosowań aptamerów, w tym terapii przeciwnowotworowych i regeneracyjnych.