

Celem projektu jest badanie nowego mechanizmu molekularnego, potencjalnie odpowiedzialnego za rozwój oporności na leczenie hormonalne u pacjentów ze szczególnym typem raka piersi (luminalnym B).

Rak piersi (BCa) występuje u 1 na 8 kobiet i jest drugą główną przyczyną zgonów spowodowanych nowotworami u kobiet (za rakiem płuca). Od około 1989r. notuje się jednak stały spadek śmiertelności z powodu tej choroby, co wiąże się z wczesnym wykrywaniem, wzrostem wiadomości społecznej dotyczącej czynników ryzyka, a przede wszystkim, poprawą opieki zdrowotnej.

Leczenie, aby było skuteczne, musi być dostosowane do rodzaju nowotworu tak, by poprzez działania skierowane przeciwko własnemu, regulując go czynnikiem molekularnym, prowadziło do zatrzymania postępu choroby. Mechanizmy molekularne odpowiedzialne za funkcje komórek nowotworowych są specyficzne dla danego typu guza a ich zrozumienie jest niezbędne dla rozwoju nowych skutecznych terapii. Wiadomo dzisiaj, że 'rak piersi' to choroba obejmująca szereg typów nowotworów. Najczęstszym z nich, reprezentującym 75% wszystkich raków tego gruczołu, którego cechą charakterystyczną jest obecność receptora estrogenowego (ER) na powierzchni komórek, jest tzw. typ luminalny. Okazało się, że w rzeczywistości składa się on z dwóch różnych podtypów, a mianowicie luminalnego A i luminalnego B. Komórki obu z nich posiadają ER, ale różni się obecność innego receptora hormonalnego - receptora dla progesteronu (PR) (normalne/zdrowe komórki piersi mają zarówno ER jak i PR). Typ luminalny B jest pozbawiony PR. Dostępne dane kliniczne wskazują, że przebieg jego rozwoju jest znacznie bardziej agresywny, a leczenie pacjentów z tym typem nowotworu stanowi poważne wyzwanie terapeutyczne. Choć oba typy luminalny A i B są ER-dodatnie, to terapia anty-estrogenowa jest skuteczna tylko w przypadku raka luminalnego A. Sugeruje to, że mechanizmy odpowiedzialne za utratę PR stanowią główne siły napędowe wzrostu raka luminalnego B. W chwili obecnej nie ma specyficznych terapii dla grupy pacjentów z tym typem raka piersi. Prawdopodobne jest wszakże, że ukierunkowanie leczenia na zahamowanie procesu utraty PR przez jego komórki, może okazać się klinicznie skuteczne.

Niewiele wiadomo na temat mechanizmów molekularnych regulujących progresję guzów o fenotypie luminalnym B. Istnieją jednak pewne dowody na to, że w znacznym stopniu zależy ona od bodźców (w postaci specyficznych rozpuszczalnych czynników) generowanych przez środowisko guza (pod cielisko). Wyniki naszych badań pilotowych potwierdzają teorię sugerującą, że kaskada efektów biologicznych wywoływanych przez niebadany wcześniej czynnik (czynnik wzrostu fibroblastów/FGF), znacząco przyczynia się do utraty PR przez komórki luminalnego B BCa. Proponowany projekt ma na celu poszerzenie naszych wstępnych obserwacji poprzez dogłębne badania podstaw molekularnych opisanego zjawiska, czyli interakcji pomiędzy FGF i PR.

Projekt realizowany będzie na trzech uzupełniających się poziomach:

- 1) **model *in vitro*** (hodowla komórkowa), który oparty jest na liniach komórek nowotworowych o odpowiednich cechach, wyizolowanych z ludzkiego raka piersi i unieśmiertelnionych, by nie ulegały zmianom pod wpływem warunków laboratoryjnych. Do komórek wprowadzane będą pewne modyfikacje genetyczne, a następnie wykonywane szereg testów laboratoryjnych. Także projekt ma na celu: i) *identyfikację specyficznych czynników (FGF) wywołujących spadek PR* - w hodowli komórkowej stworzymy środowisko, które naśladuje warunki *in vivo*. Dzięki kontrolowanym manipulacjom tych warunków pozwolimy określić szukanego czynnika/ów; ii) *badania molekularnego mechanizmu obniżenia poziomu PR przez FGF* - po zdefiniowaniu określonego czynnika (FGF), będziemy analizować, czy jego wpływ na komórki raka wynika z działania na poziomie genu i/lub białka. Jest to ważne w świetle potencjalnych zastosowań terapeutycznych; iii) *analizę oddziaływania między FGF i PR* - zbadamy sposób w jaki odbywa się interakcja pomiędzy tymi dwoma czynnikiemami, czy współdziałają bezpośrednio czy poprzez mediatory, oraz iv) *zbadanie efektów komórkowych wynikających ze współpracy FGF z PR* - w serii eksperymentów przetestujemy efekty funkcjonalne, czyli rodzaj zachowania komórek (wzrost ruchliwości i/lub inwazyjności), indukowane przez wspomniane zjawisko;
- 2) **model zwierzęcy** – komórki ludzkiego raka piersi (te same co w badaniach *in vitro*) będą wstrzykiwane do myszy, co pozwoli na ich wzrost w środowisku naturalnym (w żywym organizmie) i tworzenie guza podobnego do tego, jaki powstaje w ludzkiej tkance. W pełni uformowane guzy będą oceniane przez patologa według kryteriów rutynowo stosowanych w badaniach klinicznych. Pozwoli to poznać, czy i w jakim stopniu wyniki poprzednich badań (*in vitro*) można odnieść do sytuacji *in vivo*;
- 3) **analizy kliniczne** - w ostatnim i rozstrzygającym etapie projektu przeprowadzimy analizę w celu ustalenia, czy wyniki badań eksperymentalnych mogą znaleźć odniesienie do patologii człowieka. Tkanki raka piersi chirurgicznie usunięte u pacjentów z luminalnym B BCa zostaną dokładnie zbadane przez doświadczonych patologów w odniesieniu do cech odzwierciedlających opisane zjawiska molekularne. Jeśli nasza hipoteza jest słuszna, wyniki te mogą dać podstawę do zaprojektowania skutecznych terapii dla tej grupy chorych.

Rak piersi luminalny B jest jednym z najbardziej agresywnych nowotworów u kobiet, wobec którego współczesna onkologia jest bezsilna. Pilna potrzeba kliniczna jak i wieloletnie zainteresowanie aplikantów pokrewnymi zagadnieniami były bezpośrednim bodźcem do podjęcia proponowanej tematyki.