

Celem projektu jest ocena znaczenia FGFR2 (receptora dla fibroblastycznych czynników wzrostu typu 2) w początkowych etapach rozwoju raka piersi poprzez badania molekularne funkcji tego receptora w komórkach nabłonka gruczołu piersiowego oraz analizy tkanek od pacjentek we wczesnym stadium choroby.

W trakcie rozwoju piersi wykształca się skomplikowany i jednocześnie doskonale zorganizowany układ produkujących mleko pęcherzyków mlekowych, oraz odchodzących od nich kanalików odpowiedzialnych za jego transport do brodawki sutkowej. Prawidłowa funkcja tych struktur uwarunkowana jest ich budową tj. występowaniem światła przewodu, które utworzone jest przez ściśle przylegające do siebie komórki nabłonka (luminalne) otoczone od zewnątrz komórkami mioepitelialnymi (bazalnymi). Komórki tworzące pęcherzyk i kanalik gruczołu piersiowego aktywnie komunikują się z otaczającym je mikrośrodowiskiem. Odbywa się to poprzez odbiór sygnałów w postaci czynników wzrostu oraz wiązanie białek macierzy zewnątrzkomórkowej. Zakłócenia tej komunikacji mogą prowadzić do inicjacji rozwoju nowotworu obserwowanej jako zaburzenie struktury gruczołu. FGFR2, pośrednicząc w oddziaływaniu komórka-mikrośrodowisko, reguluje wiele procesów biologicznych, w tym rozwój embrionalny piersi. Oprócz pełnienia istotnych funkcji fizjologicznych, receptor ten może przyczyniać się także do progresji agresywnych form nowotworów, w tym raka piersi. Wyniki naszych badań wstępnych pokazują, że FGFR2 reguluje poziom integryn – głównych receptorów dla białek macierzy zewnątrzkomórkowej. Stąd też nasuwają się następujące pytania: - czy współzależność pomiędzy FGFR2 a integrynami jest niezbędna do utrzymywania prawidłowej struktury gruczołu?, - czy FGFR2, poprzez regulację aktywności integryn, może przyczyniać się do rozwoju raka piersi? Proponowany projekt ma więc na celu scharakteryzowanie wzajemnej relacji FGFR2/integryny w kontekście inicjacji transformacji nowotworowej komórek nabłonkowych piersi.

Przedstawiony projekt opiera się na badaniach *in vitro* z wykorzystaniem modeli linii komórek nabłonkowych, których wyniki zostaną zweryfikowane poprzez analizy materiału klinicznego pochodzącego od pacjentek z nieinwazyjnym rakiem piersi. W pierwszym etapie dwie wybrane przez nas linie zostaną zmodyfikowane tak, aby wykazywały podwyższony i obniżony poziom FGFR2 względem stanu wyjściowego. Następnie zostanie wykonany szereg doświadczeń, mających na celu: i) zbadanie mechanizmu kierującego regulacją poziomu integryn w komórce przez FGFR2; ii) ocenę udziału FGFR2 w tworzeniu przez komórki charakterystycznie zorganizowanych sferycznych struktur przypominających pęcherzyki mlekowe (zastosowane zostaną trójwymiarowe hodowle przypominające warunki *in vivo*); iii) analizę wpływu współzależności FGFR2/integryny na zachowanie komórek – ich zdolność do przylegania do danego białka macierzy zewnątrzkomórkowej oraz przemieszczania się w danym środowisku. W doświadczeniach tych porównywać będziemy zachowanie się komórek o różnym statucie FGFR2. W ostatnim etapie projektu, w materiale klinicznym, sprawdzimy korelację występowania FGFR2 i integryn ze stopniem zaawansowania choroby, wielkością guza i jego agresywnością. Takie podejście pozwoli zweryfikować potencjalne znaczenie prognostyczne prowadzonych badań.

Rak gruczołu piersiowego jest najczęściej diagnozowanym nowotworem wśród kobiet na całym świecie (ok. 29% przypadków) oraz drugą przyczyną zgonów wśród pacjentek onkologicznych. Pomimo dostępu do coraz skuteczniejszych terapii i wzrastającego odsetka przeżyć, zapadalność na ten nowotwór nadal rośnie. Stąd też poszukiwanie nowych celów terapeutycznych oraz czynników prognostycznych pozostaje niezmiennie aktualnym problemem. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na podjęcie danej tematyki badawczej jest fakt, iż w naszym laboratorium od kilku lat prowadzimy badania nad znaczeniem sygnalizacji pochodzącej od FGFR2 w biologii agresywnych form raka piersi. Naturalną dla nas drogą wydaje się więc rozszerzenie badań nad różnymi aspektami aktywności FGFR2 w kontekście wczesnych etapów powstawania tej choroby.