

ROLA FGFR2 W REGULACJI AUTOFAGII W RAKU PIERSI – ZNACZENIE PROGNOSTYCZNE

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet na świecie. Około 50-60% wszystkich przypadków raka piersi stanowi podtyp luminalny A, charakteryzujący się obecnością receptorów estrogenu i progesteronu (ER+/PR+). Jedną z najczęściej stosowanych metod terapii tego nowotworu jest strategia anty-estrogenowa z użyciem tamoksyfenu. Pomimo sukcesu takiego podejścia terapeutycznego, ok. 45% pacjentek w ogóle nie reaguje na leczenie a pozostałe przestają na nie odpowiadać w trakcie wieloletniej terapii.

Wykazano, że tamoksyfen stymuluje **autofagię**, czyli proces degradacji niepotrzebnych białek i elementów komórkowych. Z drugiej strony sugeruje się, że autofagia bierze udział w rozwoju oporności na leki anty-estrogenowe. Kolejnym czynnikiem przyczyniającym się do niepowodzeń terapii luminalnych raków piersi są oddziaływania pomiędzy komórkami nowotworowymi guza a jego mikrośrodowiskiem. Jednym z pośredników tego typu oddziaływań w raku piersi jest **FGFR2** (receptor dla czynników wzrostu fibroblastów typu 2). Czynniki wzrostu fibroblastów (FGF-y) i ich receptory pełnią ważną rolę zarówno w prawidłowym funkcjonowaniu gruczołu piersiowego jak i jego patofizjologii. Aktywacja FGFR2 (w wyniku oddziaływania z FGF-em) powoduje zmiany w strukturze receptora a następnie inicjację szeregu kaskad sygnalizacyjnych obejmujących m.in. białka związane z regulacją (zarówno stymulacją jak i hamowaniem) autofagii. Nasz zespół wykazał, że aktywacja FGFR2 przez FGF7 promuje progresję luminalnego A raka piersi w kierunku fenotypu bardziej agresywnego. Dowiedliśmy również, że FGFR2 jest zaangażowany w przekazywanie sygnałów z mikrośrodowiska guza, które znoszą działanie tamoksyfenu na ER-dodatnie komórki raka piersi. Biorąc po uwagę ww. zależności, celem tego projektu jest zbadanie potencjalnego **zaangażowania sygnalizacji od FGFR2 w aktywację i/lub hamowanie autofagii, oraz konsekwencje tej zależności dla rozwoju oporności na terapie anty-estrogenowe w komórkach raka piersi.**

Projekt obejmuje trzy obszerne poziomy badawcze: *in vitro*, *in vivo* oraz analizy kliniczne. Eksperymenty *in vitro* będą skupiały się na określeniu wpływu FGFR2 na regulację autofagii w odniesieniu do odpowiedzi komórek raka piersi na tamoksyfen. Analiza kliniczna próbek raka piersi ma na celu poznanie znaczenia prognostycznego współzależności FGFR2/autofagia. Celem doświadczeń w modelu mysim jest weryfikacja roli potencjalnej FGFR2-regulowanej autofagii w rozwoju guza i skuteczności tamoksyfenu. Realizacja takiego programu badawczego powinna dostarczyć informacji niezbędnych dla określenia roli FGFR2 w regulacji autofagii i znaczenia tej współzależności dla wzrostu komórek raka piersi i ich odpowiedzi na leki anty-estrogenowe. Strategie celujące zarówno w aktywność FGFR2 jak i proces autofagii, mogłyby okazać się skuteczne w leczeniu pacjentów u których rozwinęła się oporność na terapie anty-estrogenowe.