

Rola FGFR2 w regulacji współzależności ER/PR - mechanizm molekularny oraz znaczenie predykcyjne u chorych z luminalnym A rakiem piersi

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem wśród kobiet na całym świecie, którego największą grupę (około 50-60% przypadków) stanowią raki luminalne A. Charakteryzują się one obecnością **receptorów dla hormonów steroidowych - estrogenowego (ER)** oraz **progesteronowego (PR)**. Rutynowo stosowaną terapią dla raków luminalnych są leki celujące w ER (np. tamoksyfen, fulvestrant). Niestety, niemalże wszystkie pacjentki z czasem przestają odpowiadać na takie leczenie, co stanowi bardzo poważny problem kliniczny. Pojawia się więc wiele propozycji mechanizmów molekularnych, potencjalnie zaangażowanych w proces powstawania oporności. Ostatnie prace pokazują, iż oba receptory ER oraz PR, w obecności ich ligandów tj. hormonów steroidowych mogą bezpośrednio oddziaływać ze sobą. Skutkuje to lepszą odpowiedzią komórek na tamoksyfen oraz poprawą rokowań pacjentek. Wciąż jednak niewiele wiadomo na temat regulacji tego oddziaływania.

Jednym z czynników mających wpływ na wykształcenie oporności na standardowe leczenie anty-ER jest otoczenie guza. Udowodniono, iż fibroblasty z tego mikrośrodowiska mogą aktywować receptory dla hormonów steroidowych, a tym samym wpływać na odpowiedź komórek nowotworowych na stosowane terapie. **Receptor dla czynnika wzrostu fibroblastów typu 2 (FGFR2)**, oprócz pełnienia funkcji fizjologicznych, jest również dobrze scharakteryzowanym czynnikiem onkogennym. Bierze on udział w komunikacji komórki z jej otoczeniem, przyczyniając się do rozwoju choroby nowotworowej. W naszych ostatnich pracach udowodniliśmy, że FGFR2 może aktywować niezależnie ER jak i PR, w środowisku bez hormonów steroidowych, co skutkuje progresją choroby i słabą odpowiedzią komórek na tamoksyfen. Stąd też celem projektu jest zbadać znaczenia FGFR2 w regulacji współzależności ER/PR w obecności estrogenu i progesteronu.

Planowane w projekcie badania obejmować będą: i) szeroko zakrojone doświadczenia *in vitro* z wykorzystaniem linii komórkowych luminalnego A raka piersi, skupiające się na weryfikacji i mechanizmie udziału FGFR2 w regulacji współzależności ER/PR, ii) zastosowanie mysiego modelu do oceny znaczenia FGFR2 w ER/PR-zależnym wzroście guza *in vivo*, oraz iii) analizę materiału klinicznego od pacjentek z luminalnym A rakiem piersi w celu oszacowania wartości prognostycznej potencjalnej roli FGFR2 w regulacji ekspresji genów ER/PR-zależnych.

Naszym zdaniem tak komplementarne podejście badawcze pozwoli zaproponować nowy mechanizm, kierujący regulacją oddziaływania ER/PR przez FGFR2. Może mieć to szczególne znaczenie w lepszym zrozumieniu rozwoju i progresji raka piersi, a także, w dalszej perspektywie, przełożyć się na oparte o inhibitory FGFR2 terapie tej choroby.