

AKTYWNOŚĆ FGFR2 W REGULACJI CZYNNIKA TRANSKRYPCYJNEGO NRF-2 – ZNACZENIE DLA WZROSTU I ODPOWIEDZI KOMÓREK LUMINALNEGO RAKA PIERSI NA TERAPIE ANTY-ER

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet na świecie, w przypadku którego co roku diagnozuje się ok. 1.7 miliona nowych zachorowań. Około 50-60% wszystkich przypadków raka piersi stanowi podtyp **luminalny A**, charakteryzujący się obecnością receptorów estrogenu i progesteronu (ER+/PR+). Zastosowanie spersonalizowanej terapii, ukierunkowanej na aktywność ER, zrewolucjonizowało leczenie tego nowotworu. Mimo niewątpliwego sukcesu takiego podejścia, u większość pacjentów z czasem rozwija się oporność na stosowany lek anty-ER. Powszechnie uważa się, że mikrośrodowisko guza odgrywa kluczową rolę w progresji nowotworów i przyczynia się do niepowodzenia stosowanych terapii. Fibroblasty guza produkują szereg cytokin i czynników wzrostu, w tym FGF (czynniki wzrostu fibroblastów) będące swoistymi ligandami dla FGFR (receptory dla czynnika wzrostu fibroblastów). Sygnalizacja FGF/FGFR odgrywa istotną rolę w wielu procesach fizjologicznych, takich jak wzrost komórek, migracja, różnicowanie, przeżycie, czy apoptoza. Zaburzenia sygnalizacji FGFR leżą u podstaw wielu procesów chorobowych, w tym onkogenezy. Liczne badania naukowe potwierdziły znaczenie sygnalizacji FGFR w rozwoju i progresji raka piersi. Wykazano, że FGFR są istotnymi mediatorami sygnału pochodzącego z mikrośrodowiska guza przyczyniając się w ten sposób do oporności na terapię anty-ER. Z drugiej strony, coraz więcej dowodów wskazuje na udział czynnika transkrypcyjnego **Nrf-2**, będącego regulatorem odpowiedzi antyoksydacyjnej, w promowaniu progresji raka piersi i oporności na stosowane leczenie, w tym tamoksyfen (najczęściej stosowany lek anty-ER). Ponadto dowiedziono, że aktywność Nrf-2 może być regulowana przez FGFR oraz poszczególne białka efektorowe ścieżki FGFR, takie jak PI3K/AKT, PKC, JNK, ERK i Fyn. Nasze poprzednie badania wykazały, że **FGFR2** uczestniczy w przekazywaniu sygnałów z mikrośrodowiska guza, co znosi negatywny efekt tamoksyfenu na wzrost komórek raka piersi. Z drugiej strony, zwiększony poziom ekspresji Nrf-2 i genów Nrf-2-zeależnych zaobserwowano w komórkach raka piersi opornych na tamoksyfen. Biorąc pod uwagę powyższe, istnieje prawdopodobieństwo, iż FGFR2 jest zaangażowany w regulację aktywności Nrf-2 w luminalnym A raku piersi. W związku z tym, projekt ma na celu zbadanie potencjalnego **udziału FGFR2 w regulacji aktywności Nrf-2 oraz znaczenia współzależności FGFR2/Nrf-2 dla wzrostu i odpowiedzi komórek luminalnego A raka piersi na terapię anty-ER.**

Proponowany projekt składa się z dwóch uzupełniających się poziomów badawczych: eksperymentów *in vitro* i analiz klinicznych. Doświadczenia *in vitro* dostarczą szczegółowych informacji na temat molekularnego mechanizmu regulacji aktywności Nrf-2 przez sygnalizację zależną od FGFR2 z uwzględnieniem odpowiedzi komórek raka piersi na tamoksyfen. Analizy materiału klinicznego od pacjentek z luminalnym A rakiem piersi pozwolą na oszacowanie potencjalnej wartości prognostycznej zależności FGFR2/Nrf-2.

Inhibitory FGFR, w chwili obecnej, są przedmiotem licznych badań klinicznych z obszaru onkologii. Terapia kombinowana z użyciem leków anty-ER i inhibitorów FGFR może być skuteczną strategią hamowania procesu oporności na terapię hormonalną. Wyniki badań naukowych proponowanego projektu mogą dostarczyć informacji na temat, niezbadanego jak dotąd, znaczenia współzależności FGFR2/Nrf-2 dla wzrostu i odpowiedzi komórek luminalnego raka piersi na stosowane leki. Ponadto, projekt ten może pomóc w identyfikacji nowych biomarkerów prognostycznych w luminalnym raku piersi.