

## **Rola sygnalizacji szlaku FGF/FGFR w oporności na terapię w potrójnie-dodatnim raku piersi: implikacje kliniczne klasyfikacji molekularnej PAM50**

Celem projektu jest zbadanie **nowego mechanizmu molekularnego**, potencjalnie odpowiedzialnego za rozwój oporności na leczenie u pacjentów z potrójnie dodatnim rakiem piersi (TPBC).

Rak piersi (*ang. breast cancer, BC*) dotyka 1 na 8 kobiet i jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów spowodowanych nowotworami u kobiet (za rakiem płuca). Od późnych lat 80-tych, notuje się jednak stały spadek śmiertelności z powodu tej choroby, co wiąże się z wczesnym wykrywaniem, wzrostem świadomości dotyczącej czynników ryzyka, a przede wszystkim, poprawą skuteczności stosowanej terapii. Leczenie, aby było skuteczne, musi być dostosowane do rodzaju nowotworu tak, by poprzez działania skierowane przeciw właściwym regulującym go czynnikom 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.

Obecnie wiadomo, że rak piersi to choroba obejmująca szereg różnych typów nowotworów. Około 25% BC wykazuje nadekspresję HER2, co wiąże się z agresywnym przebiegiem i krótkim przeżyciem pacjentek. **Potrójnie dodatni (ER+/PR+/HER2+) rak piersi (TPBC)** jest stosunkowo rzadkim podtypem (około 10% wszystkich przypadków BC) i jest powszechnie postrzegany jako HER2-dodatni. W związku z tym hamowanie aktywności HER2 w połączeniu z chemioterapią jest podstawą jego leczenia. Jednakże dotychczasowe dane biologiczne i kliniczne sugerują, że TPBC stanowi odrębny podtyp o lepszym rokowaniu niż BC HER2-dodatni. Oznacza to, że aktualne strategie terapeutyczne w leczeniu pacjentów z TPBC powinny zostać zrewidowane. Sugeruje się, że odpowiedź TPBC na leczenie uzależniona jest od interakcji między ER i HER2, na którą prawdopodobnie wpływają bodźce pochodzące ze zrębu guza, w których przekazywaniu pośredniczy rodzina receptorów **FGFR**. Odpowiedź na leczenie może również zależeć od specyficznego molekularnego typu guza (*ang. intrinsic type*), cechy ocenianej przez test **PAM50**, która według najnowszych badań jest jednym z najważniejszych czynników predykcyjnych w raku piersi. Ponieważ mechanizmy molekularne leżące u podstaw interakcji w TPBC nie są w pełni poznane, proponowany projekt ma na celu ujawnienie ich charakteru, możliwego wpływu na przebieg choroby i skuteczność leczenia. Projekt realizowany będzie na trzech uzupełniających się poziomach: w modelu TPBC *in vitro* (hodowla komórkowa), w doświadczeniach *in vivo* w modelu mysim oraz w materiale klinicznym. Doświadczenia *in vitro*, oparte o linie komórkowe TPBC, obejmować będą analizy sygnalizacji komórkowej i wzrostu komórek, a ich celem będzie: i) ocena udziału FGFR w regulacji interakcji między ER i HER2, ii) zbadanie mechanizmów molekularnych mediowanej przez FGFR interakcji ER-HER2, iii) ocena wpływu FGFR na wzrost komórek TPBC; oraz iv) wyjaśnienie roli FGFR w odpowiedzi/oporności na terapię. W modelu zwierzęcym weryfikowany będzie udział FGFR we wzroście guza i skuteczności leczenia. Poprzez analizy kliniczne ustalimy, czy wyniki badań eksperymentalnych można zastosować do patologii człowieka. Tkanka raka piersi usunięta chirurgicznie od pacjentek z TPBC zostanie dokładnie zbadana przez doświadczonych patologów pod kątem specyficznych cech odzwierciedlających opisane zjawiska molekularne. Badania kliniczne obejmować również będą szeroko zakrojone analizy w celu ustalenia genetycznego i fenotypowego profilu związanego z opornością na stosowane terapie w tym typie nowotworu piersi. Wyniki badań *in vitro* i klinicznych analizowane będą w odniesieniu do typu molekularnego guza oznaczanego testem PAM50.

Jeśli nasza hipoteza jest poprawna, wyniki projektu mogą stanowić podstawę do **modyfikacji schematów leczenia**, co pozwoli, w pewnych przypadkach, uniknąć nadmiernej terapii, w innych, zidentyfikować właściwe cele terapeutyczne, a tym samym poprawić przeżywalność i jakość życia chorych z TPBC.