

Rola ścieżki FGFR2→JunB w progresji ER+ raka piersi - analizy molekularne i znaczenie prognostyczne

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem występującym wśród kobiet. Szacuje się, że każdego roku diagnozowanych jest około 1.7 miliona nowych jego przypadków. Podtypy hormono-zależne, charakteryzujące się obecnością **receptora estrogenowego (ER+/luminalne)**, stanowią do 70% wszystkich przypadków raka piersi. Powszechnie uważa się, że ER jest jednym z głównych regulatorów progresji tej choroby. Po aktywacji przez ligand (estradiol), ER wiąże się do specyficznych sekwencji w DNA (ERE, ang. *estrogen response elements*), co prowadzi do regulacji ekspresji genów zależnych od ER. Ekspresja genów nieposiadających miejsc ERE może być regulowana w sposób pośredni, poprzez wiązanie się ER do DNA z udziałem innych czynników transkrypcyjnych. Zaliczyć do nich można **kompleks AP-1**, będący dimerem zbudowanym z białek Jun i Fos. Dowiedziono, że AP-1 poprzez wiązanie ER prowadzi do rearanżacji profilu ekspresji genów ER-zależnych.

Standardem leczenia ER+ raków piersi jest terapia lekami hamującymi aktywność ER (np. tamoksyfenem), co znacząco poprawia rokowanie chorych. Realnym problemem klinicznym pozostają oporność pierwotna i nabyta, pojawiające się u większości pacjentek stosujących leczenie anty-ER. Uważa się, że pochodzące z mikrośrodowiska guza **czynniki wzrostu fibroblastów** (FGF, ang. *fibroblast growth factor*), poprzez wiązanie do specyficznych receptorów (FGFR1-4) na powierzchni komórek nowotworowych promują rozwój choroby oraz powstawanie oporności na leki anty-ER. W naszych wcześniejszych badaniach wykazaliśmy, że **FGFR2** może aktywować ER w sposób niezależny od liganda, indukować progresję ER+ podtypu raka piersi oraz znosić efekt tamoksyfenu na wzrost komórek nowotworowych. Co ciekawe, nasze analizy kliniczne wykazały, że obecność FGFR2 wiąże się z dobrym rokowaniem pacjentów z rakiem piersi, sugerując, że rola FGFR2 w progresji choroby jest złożona i prawdopodobnie zależy od obecności innych czynników. Równolegle udowodniliśmy, że FGFR2 wpływa na zwiększenie poziomu ekspresji białka JunB (składnik kompleksu AP-1) w warunkach *in vitro*, a także silnie koreluje z genem *JunB* w próbkach raka piersi. Wydaje się więc, że FGFR2 poprzez promowanie aktywności ER i ekspresji białka JunB może regulować zależności pomiędzy ER a kompleksem AP-1 i w konsekwencji wpływać na skuteczność terapii anty-ER. Głównym celem projektu jest więc zbadanie roli ścieżki FGFR2→JunB we wzroście i progresji ER+ raka piersi oraz ocena jej potencjału prognostycznego.

W związku z tym planowane są: a) analizy mechanizmu zależnej od FGFR2 ekspresji JunB, jej wpływ na skład kompleksu AP-1 oraz interakcje ER/AP-1; b) weryfikacja udziału ścieżki FGFR2→JunB w regulacji wiązania ER i AP-1 do DNA oraz ich aktywności transkrypcyjnej; c) zbadanie roli FGFR2→JunB w odpowiedzi komórek raka piersi na tamoksyfen; d) ocena znaczenia prognostycznego zależności FGFR2/JunB w ER+ podtypach raka piersi. Projekt będzie się składał z dwóch wzajemnie uzupełniających się etapów - badań *in vitro* opartych o hodowle komórkowe oraz analiz obejmujących próbki kliniczne. Takie ujęcie badawcze pozwoli na kompleksową ocenę znaczenia zależności FGFR2/JunB w ER+ raku piersi. Przewiduje się, że projekt dostarczy wartościowych informacji na temat roli FGFR2 w tej chorobie oraz pozwoli na identyfikację podgrupy pacjentów, którzy potencjalnie mogliby czerpać korzyść z terapii celowanych w FGFR.