

NIEKANONICZNA SYGNALIZACJA RECEPTORA ESTROGENU (ER) W PROGRESJI RAKA PIERSI

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym na świecie. Najpowszechniej diagnozowanym wariantem tej choroby jest podtyp luminalny, charakteryzujący się występowaniem w komórkach receptora estrogenowego (ER+) i silną zależnością rozwoju tej choroby od estrogenów. Z tego powodu pacjentki standardowo poddaje się terapii lekami hamującymi aktywność ER (terapię endokrynną), które znacznie poprawiają ich rokowania. Mimo to, ogromnym problemem klinicznym jest rozwijająca się u większości chorych oporność na stosowany lek. Odpowiada za nią kilka mechanizmów, w tym wewnątrzkomórkowe ścieżki sygnalizacyjne uruchamiane w odpowiedzi na obecność w mikrośrodowisku guza czynniki wzrostu fibroblastów. Receptor dla czynnika wzrostu fibroblastów typu 2 (FGFR2) znajdujący się na powierzchni komórek raka piersi, w badaniach *in vitro* aktywował ER i był zaangażowany w oporność na leki celujące w receptor estrogenowy. Z drugiej jednak strony ekspresja FGFR2 powiązana została z dobrym rokowaniem pacjentek z ER+ rakiem piersi. Ich podział na podgrupy o różnej ekspresji receptora progesteronu, lub chore przed i pomenopauzalne, uwidocznili jednak złożoną rolę FGFR2 dla rozwoju nowotworu. Wydaje się więc, że znaczenie FGFR2 dla pacjentek z ER+ rakiem piersi uwarunkowane jest dodatkowymi czynnikami molekularnymi.

Aktywowany połączeniem z ligandem ER funkcjonuje w komórce jako czynnik transkrypcyjny, wiążący się do określonych sekwencji DNA, co skutkuje regulacją ekspresji określonych genów. Aktywność ER może podlegać modulacji przez inne czynniki transkrypcyjne, w tym kompleks AP-1 składający się z różnych białek Jun i Fos. Skład kompleksu AP-1 determinuje jego aktywność i zdolność wiązania DNA. Dowiedziono, że AP-1 może bezpośrednio oddziaływać z ER niejako ściągając go do sekwencji genomowych AP-1 specyficznych. Takie przemieszczenie ER skutkuje ekspresją genów niekontrolowanych przez estrogeny, co cechuje raki piersi odporne na terapię celującą w ER. Badania naszego zespołu wykazują, że ekspresja FGFR2 indukuje ekspresję konkretnych białek z rodziny Jun, co może prowadzić do zmian w składzie, a co za tym idzie aktywności kompleksu AP-1 i jego oddziaływania z ER. Celem projektu jest więc określenie roli szlaków sygnalizacyjnych inicjowanych przez FGFR2 w regulacji współdziałania AP-1 i ER w kontekście oporności raka piersi na terapię endokrynną.

W ramach projektu oceniony zostanie wpływ aktywności FGFR2 na skład białkowy kompleksu AP-1, zaangażowanie sygnalizacji FGFR2 w regulację wiązania ER i AP-1 do DNA. W doświadczeniach *in vitro* i w modelu mysim zbadana zostanie rola ścieżki FGFR2→ER/AP-1 w odpowiedzi komórek raka piersi na terapię anty-ER. Ponadto, określone zostanie znaczenie prognostyczne współzależności FGFR2 i AP-1 u pacjentek z ER+ rakiem piersi. Dzięki kompleksowemu podejściu z zastosowaniem szerokiego wachlarza technik badawczych projekt stanowi szansę na sprecyzowanie roli FGFR2 w tej chorobie. Wydaje się to szczególnie istotne w świetle dopuszczonych do leczenia innych nowotworów inhibitorów FGFR. Realizacja projektu umożliwi identyfikację podgrup pacjentek, które potencjalnie mogłyby odnieść korzyści z terapii celujących w aktywność FGFR.