

Streszczenie

Transformacja nowotworowa wywołana jest zmianami genetycznymi lub epigenetycznymi prowadzącymi do zaburzeń w funkcjonowaniu ścieżek sygnalizacji komórkowej. Ze zmianami nowotworowymi w obrębie gruczołu piersiowego może wiązać się deregulacja sygnalizacji kinaz z rodziny RSK (*ribosomal s6 kinase*). Podwyższoną ekspresję RSK1 i RSK2 zaobserwowano w około 50% przypadków raka piersi w porównaniu z tkanką niezmienną nowotworowo.

Celem realizowanej pracy doktorskiej jest analiza wpływu kinaz RSK na rozwój i progresję raka piersi. Projekt obejmuje trzy poziomy analizy: *in vitro* w modelach komórkowych, *in vivo* w modelu mysim oraz analizy materiału klinicznego pochodzącego od chorych na raka piersi.

W przedstawionej pracy po raz pierwszy wykazano, że kinaza RSK2 aktywowana jest przez FGFR2 (*fibroblast growth factor receptor 2*) po związaniu liganda (FGF2) w epithelialnych i nowotworowych komórkach piersi. Dowiedziono, że ścieżka FGF2/FGFR2/p38/RSK2 promuje wzrost niezależny od przylegania do podłoża oraz migrację komórek, czyli procesy kluczowe dla progresji nowotworowej. Co więcej, RSK2 jest nie tylko mediatorem ścieżki sygnalizacyjnej inicjowanej przez FGFR2 ale także tworzy kompleks z tym receptorem i reguluje jego internalizację. Analizy ekspresji FGFR2 i RSK2 w guzach chorych na raka piersi wykazały pozytywną korelację między tymi czynnikami zarówno na poziomie mRNA jak i białka. Współczynnik korelacji był najwyższy w przypadku potrójnie-negatywnego raka piersi (TNBC) uznawanego za najbardziej agresywny i oporny na leczenie podtyp. Ekspresja FGFR2 i/lub aktywnej formy RSK (RSK-P) korelowała z krótszym czasem przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS). Badania w mysim modelu TNBC wykazały, że RSK1 promuje rozwój guza oraz tworzenie przerzutów w płucach a także migrację i wzrost niezależny od adhezji *in vitro*.

Podsumowując uzyskane wyniki, można jednoznacznie stwierdzić, że aktywna ścieżka FGFR2-RSK2 związana jest z progresją raka piersi, a kinazy RSK1 i RSK2 mogą stanowić potencjalne cele molekularne w terapii raka piersi.