

## **„Znaczenie FGFR2 w progresji i terapii luminalnych raków piersi” mgr Kamil Mieczkowski**

Luminalne raki piersi, stanowiące do 70% wszystkich diagnozowanych przypadków raka gruczołu piersiowego (BCa), charakteryzują się ekspresją receptora estrogenowego (ER). W ostatnich latach dowiedziono, iż obecność receptora progesteronowego (PR) jest dobrym czynnikiem rokowniczym (podtyp luminalny A (ER+, PR+)), zaś nowotwory PR-negatywne są bardziej agresywne i gorzej odpowiadają na terapię (podtyp luminalny B (ER+, PR-)). Co więcej, w obecności swoistych ligandów, estrogenów i progesteronu, oba receptory wchodzi w bezpośrednią interakcję. PR staje się modulatorem aktywności transkrypcyjnej ER, co skutkuje ekspresją genów ER-zależnych, związanych z inhibicją wzrostu guza i dobrą odpowiedzią pacjentek na leczenie.

Istotnym czynnikiem promującym progresję BCa jest mikrośrodowisko guza. Komórki stromy, poprzez opartą o czynniki wzrostu (w tym czynniki z rodziny FGF) interakcję z komórkami nowotworowymi, mogą regulować aktywność receptorów dla hormonów steroidowych, uniezależniając je tym samym od działania swoistych ligandów. Receptor dla czynników wzrostu fibroblastów typu 2 (FGFR2) aktywnie uczestniczy w komunikacji komórek nowotworowych z ich mikrośrodowiskiem. W naszych ostatnich pracach pokazaliśmy, iż sygnalizacja od FGFR2 aktywuje niezależnie ER oraz PR, prowadząc do gorszej odpowiedzi komórek na terapię oraz degradacji PR, cechującej progresję choroby. Celem naukowym realizowanej pracy doktorskiej jest analiza wpływu FGFR2-zależnej sygnalizacji na regulację interakcji pomiędzy ER i PR w kontekście progresji oraz terapii BCa.

Przeprowadzone w toku pracy doktorskiej doświadczenia obejmowały obszerne badania *in vitro* z wykorzystaniem modelowych linii luminalnego raka piersi oraz analizę materiału klinicznego. Dzięki zastosowaniu testów PLA (Proximity Ligation Assay) udało się wykazać, iż FGFR2-zależna sygnalizacja hamuje formowanie kompleksu ER-PR. Co więcej, zastosowane stymulacje FGF7 znosiły hamujący efekt progesteronu na wzrost komórek w hodowlach trójwymiarowych w Matrigelu. FGF7 osłabiał również działanie tamoksyfenu (leku anti-ER) na komórki luminalnego raka piersi. Sygnalizacja FGF7/FGFR2 regulowała zarówno fosforylację, jak i poziom ekspresji ER oraz PR, w obecności hormonów steroidowych. Dodatkowo, analiza ekspresji panelu genów ER-zależnych pokazała, iż sygnalizacja FGF7/FGFR2 hamuje regulowaną przez progesteron ekspresję genów ER-zależnych. Ostatnim etapem prac były analizy kliniczne materiału pobranego od 226 pacjentek ER+/PR+. Korelacje poziomu FGFR2 z profilem ekspresji panelu genów ER-zależnych wykazały szereg istotnych korelacji w obrębie analizowanych grup pacjentek. Co więcej, w grupie pacjentek

postmenopauzalnych FGFR2 jest dobrym czynnikiem rokowniczym, czego nie obserwuje się u młodszych chorych.

Opisany projekt, łącząc badania *in vitro* z analizami klinicznymi, po raz pierwszy opisuje i charakteryzuje udział FGFR2 w regulacji funkcji receptorów dla hormonów steroidowych, w kontekście progresji i terapii luminalnych raków piersi. Biorąc pod uwagę fakt, iż terapie celujące w receptory z rodziny FGFR zyskują coraz większe zainteresowanie w onkologii wierzę, iż specyficzne inhibitory FGFR mogą znaleźć zastosowanie w terapii pacjentek z hormono-zależnym rakiem gruczołu piersiowego.