

Anna Nagel

**Wpływ mikrośrodowiska guza na komórki nowotworowe raka piersi
w kontekście zmian w obrębie receptora estrogenowego**

Promotor: dr hab. Anna Żaczek

Promotor pomocniczy: dr Aleksandra Markiewicz

Zakład Onkologii Translacyjnej,

Katedra Biotechnologii Medycznej

Streszczenie

Rak piersi jest jednym z najczęściej występujących nowotworów u kobiet na Świecie. Można wyróżnić różne typy molekularne raka piersi, zależnie od obecności receptorów: estrogenowego, progesteronowego i HER2. Receptor estrogenowy alfa kodowany przez gen *ESR1* jest czynnikiem transkrypcyjnym indukowanym ligandem i bierze udział w proliferacji komórki. Jest zarazem jednym z najbardziej znaczących markerów w raku piersi stanowiącym o doborze spersonalizowanej terapii hormonalnej, w badaniach klinicznych oceniany jest przy pomocy metody IHC. We wcześniejszych badaniach wykonanych przez zespół, wykazano, że ilość genu *ESR1* mierzona metodą qPCR jest wysoka również u chorych nie posiadających ER w ocenie IHC i jest związana z gorszym rokowaniem. Przyczyną tego fenomenu może być obecność innych izofrom ER. ER α 36 jest wariantem ER powstającym na drodze alternatywnego splicingu, w nielicznych badaniach opisany jest jako niekorzystny czynnik rokowniczy w raku piersi. W kontekście biologii nowotworów litych, mikrośrodowisko guza bierze czynny udział w regulacji jego wzrostu i przerzutowania. Fibroblasty związane z nowotworem (CAFs) są najliczniejszą grupą komórek w tym obszarze, jednak poznanie ich biologii nadal nie jest satysfakcjonujące. Niniejsze badania mają na celu opisanie roli RE α 36 w kontekście wykorzystania różnych metod do oceny genu *ESR1* oraz jej znaczenia w relacji komórek mikrośrodowiska guza z komórkami nowotworowymi.

Do analizy poziomu ekspresji obu izoform wykorzystano 149 próbek guzów pierwotnych pobranych od chorych na raka piersi. Średnia wieku chorych wynosiła 58 lat (27-61 lat). Do badań nad mikrośrodowiskiem wyizolowano 12 linii CAFs od chorych przed włączeniem chemioterapii i oceniono poziom ekspresji ER α 36. Cztery reprezentatywne linie zostały włączone do badań. Świadoma zgoda została uzyskana od wszystkich chorych, które zgodziły się na udział w badaniu. Wpływ CAFs na komórki nowotworowe badany był z wykorzystaniem mediów kondycjonowanych w metodzie wzrostu komórek 3D w matryzeli.

Metody wykorzystywane do badań poziomu genu *ESR1* wykrywają różne aberracje w jego obrębie. Ekspresja ER α 66 i ER α 36 była związana z przeżyciem chorych, ale efekt był odwrotny – wysoki poziom ER α 66 związany był z dobrym rokowaniem, natomiast wysoki poziom ER α 36 ze złym zarówno u chorych ER-pozytywnych jak i ER-negatywnych. CAFs mogą wykazywać różny profil ilości ER α 36. Te posiadające wysoki poziom ER α 36 związane są z gorszym rokowaniem u chorych na raka piersi poprzez sekrecję HGF i indukcję ścieżki c-Met/Akt.

Zrozumienie skomplikowanego dialogu między CAFs a komórkami raka piersi może otworzyć nowe możliwości terapeutyczne i diagnostyczne.