

STRESZCZENIE

Analiza interakcji zachodzących w mikrośrodowisku guza pozwala uzyskać istotne informacje dotyczące progresji nowotworu. Oscylacje ekspresji genów receptorów czynników wzrostu oraz biegnących od nich ścieżek sygnalizacyjnych modulują odpowiedź na stymulację pochodzącą ze zrębu guza. Gen receptora czynnika wzrostu fibroblastów typu 2 (*FGFR2*) jest określany mianem genu podatności na raka piersi, a jego aktywność promuje progresję nowotworową. Wcześniej odkryto, że w komórkach raka piersi ekspresja *FGFR2* odwrotnie koreluje z poziomem tetraspaniny CD151 – negatywnym czynnikiem prognostycznym w raku piersi. Ponadto, niektóre receptory czynników wzrostu mogą regulować funkcje receptora estrogenowego (ER). Sugeruje się, że receptory dla czynników wzrostu mogą przyczyniać się do powstawania oporności na rutynowo stosowane w leczeniu raka piersi terapie anty-ER (np. tamoksyfen).

Celem tego projektu było poszerzenie wiedzy na temat znaczenia *FGFR2* w raku piersi poprzez analizę roli CD151 w regulacji ekspresji genu i funkcji *FGFR2*, jak również określenie wpływu *FGFR2*-zależnej sygnalizacji na aktywność ER i odpowiedź komórek na tamoksyfen.

W efekcie badań wykazano, że w liniach komórkowych raka piersi pozbawionych ekspresji CD151 wzrasta zarówno poziom białka, jak i mRNA *FGFR2*, co sugeruje że CD151 reguluje ekspresję receptora na poziomie transkrypcyjnym. Koreluje to również z lepszą odpowiedzią komórek na stymulację FGF-ami. Eksperymenty z rekonstytucją ekspresji tetraspaniny CD151 wykazały, że aktywność względem *FGFR2* wymaga oddziaływania CD151 z integrynami wiążącymi lamininy oraz zaangażowania aktywności kinazy p38. W związku z tym, proliferacja komórek raka piersi zależna od czynników wzrostu fibroblastów (FGF) w trójwymiarowym Matrigelu bogatym w lamininy była zahamowana w obecności SB202190, specyficznego inhibitora kinazy p38. Wyniki te przedstawiają funkcjonalną zależność pomiędzy kompleksami CD151-integryny wiążące lamininy i *FGFR2*, sugerując całkiem nową rolę CD151 w procesie kancerogenezy gruczołu piersiowego.

Z przeprowadzonych badań wynika również, że czynniki wzrostu fibroblastów (FGF) promują wzrost komórek raka piersi w obecności tamoksyfenu. Najsilniejszy efekt wywołuje FGF7, działając poprzez *FGFR2*. Zaobserwowano, że ciąg sygnalizacji

komórkowej inicjowany przez FGF7/FGFR2 leży u podstaw zależnej od fibroblastów oporności na tamoksyfen. Ścieżka FGF7/FGFR2 indukuje fosforylację, ubikwitynację i późniejszą degradację ER, co przeciwdziała stabilizacji ER przez tamoksyfen. Ponadto udowodniono, że to aktywacja ścieżki sygnalizacyjnej PI3K/AKT skutkująca fosforylacją w ER-Ser167 oraz regulacja ekspresji Bcl-2 pośredniczą w FGFR2-zależnej oporności na tamoksyfen. Uzyskane dane wskazują wobec tego na kompleksową regulację funkcji ER poprzez sygnalizację zależną od FGFR2. Wymienione zmiany wskazują na istotny wkład mikrośrodowiska guza w rozwoju oporności na hormono-terapię i transformację do hormono-niewrażliwego raka piersi.

Zarówno regulacja ekspresji i funkcji FGFR2 poprzez CD151 oraz FGFR2-zależne zaburzenie odpowiedzi na leczenie tamoksyfenem są zupełnie nowymi mechanizmami potwierdzającymi istotną rolę FGFR2 w progresji raka piersi.