

Nowotwory piersi s ą jednym z głównych problemów onkologicznym zarówno w krajach rozwini ętych jak i rozwijaj ących si ę . W krajach rozwini ętych wyst ępuje połowa zachorowa ń , wi ększo ść zgonów natomiast rejestruje si ę w krajach rozwijaj ących si ę . W Unii Europejskiej w 2008 roku u ponad 330 ty si ę kobiet zdiagnozowano nowotwór piersi, około 89 ty si ę umarło z tego powodu. Z diagnoz raka piersi postawion ą w ci ęgu poprzedzaj ących 5 lat ęje około 1,33 mln kobiet.

Jednym z kluczowych aspektów procesu powstawania nowotworów s ą zaburzenia interpretacji sygnałów z bezpo redniego otoczenia komórki. Zaburzony przekaz sygnałów przyczynia si ę do zachwiania równowagi pomi ędzy mierci komórek a ich namna aniem. Komórki nowotworowe cz sto posiadaj ą charakterystyczne, utrwalone wzorce przekazywania sygnału. Badania zaburze sygnalowania stanowi ą jeden z centralnych obszarow bada ń współczesnej onkologii. Układy, które w ywych komórkach słu ą do przekazywania informacji nazywane s ą ci ękami sygnałowymi. Ci ęki sygnałowe składaj ą si ę z ogromnej liczby białek, mog ących wchodzi ć ze sob ą w reakcje chemiczne dzi ęki czemu białka te „informuj ą si ę nawzajem” o zmianach w otoczeniu komórki, prowadz ąc do jej odpowiedniego przystosowania. Jedn ą z ci ęk sygnalowych, której niepoprawne funkcjonowanie obserwuje si ę w komórkach nowotworowych jest ci ęka oparta o rodzin ę białek STAT. W komórkach zmienionych nowotworowo bardzo cz sto obserwuje si ę permanentnie podwy szon aktywno ść tych białek. Wykazano ponadto, ę ich aktywno ść ma ci ęsty zwi ązek z procesami nowotworzenia. W normalnych warunkach białka STAT s ą aktywowane przez ró żne bod ce zewn ętrzne, a ich aktywno ść trwa od kilku do kilkunastu minut. Dotychczasowe analizy zaburze ń szlaków sygnalowych opieraj ą si ę głównie na pomiarach ich aktywno ci w stanie bazowym t.j. bez zewn ętrznej stymulacji. Ostatnie badania pokazały, ę analiza, w której ci ęki aktywuje si ę odpowiednio dobranym stymulantem i mierzy dynamik ę aktywno ci jest du żej bardziej informatywn ą metod ą badania zaburze ń sygnalowania. Taka metoda mo że by ć przyrównana do “przesłuchiwania” komórek przez poddawanie ich zewn ętrznej biochemicznej stymulacji w celu zbadania zaburze ń w ich funkcjonowaniu. Analizy dynamiczne przynosz ą istotnie wi ęcej informacji ni ę analizy aktywno ci bazowej i obecnie zaczynaj ą by ć szerzej stosowane w badaniu sygnalowania oraz w diagnostyce klinicznej. Celem proponowanego projektu jest przeprowadzenie bada ń dynamiki aktywno ci trzech najbardziej istotnych białek z rodziny STAT w reprezentatywnym zbiorze 24 linii komórkowych, które odpowiadaj ą całemu spektrum typów nowotworu piersi. Aktywno ść białek b ędzie mierzona na poziomie pojedynczych komórek przed stymulacj ą oraz po stymulacji, ka łącym z celowo dobranych stymulantów. Do pomiarów u yjemy zautomatyzowanego mikroskopu fluorescencyjnego. Automatyczna analiza obrazu oraz robot pipetuj ący zapewni ą wysoko przepustowy charakter bada ń. Dane zebrane w eksperymentach posłu ą do stworzenia klasyfikacji profili dynamiki aktywacji białek STAT. Klasyfikacja ze wzgl ęd na dynamik ę aktywno ci zostanie porównana z istniej ącymi klasyfikacjami nowotworów piersi. Do interpretacji danych eksperymentalnych u yjemy ponadto modelu matematycznego.

Białka STAT s ą atrakcyjnym celem farmakologicznym w terapii nowotworu piersi. Jednym z istotnych rodzajów istniej ących terapii s ą te oparte o tzw. inhibitory kinaz, których działanie polega na odcinaniu patologicznie aktywowanej ci ęki sygnalowej. Wad ę tego podej ęcia jest odcinanie zazwyczaj tylko jednego ró ędla anormalnej aktywacji. Inhibitory tzw. czynników transkrypcyjnych, w tym białek STAT, mog ą jednocze śnie dezaktywowa ć wiele nieznanych ró ędli patologicznej aktywacji. Przewiduje si ę , ę tego typu terapie b ędzie istotnym elementem w kompleksowym leczeniu nowotworów, w tym nowotworów piersi. Dlatego szczególowe zrozumienie funkcjonowania szlaku sygnalowego opartego o białka STAT, w tym zale ńo ci pomi ędzy typem nowotworu a rodzajem zaburzenia sygnalowania, jest potrzebne dla rozwoju bardziej skutecznych terapii przeciwko nowotworom piersi. Zło ęno ść sieci sygnalowych, sprawia, ę zrozumienie procesów rz ędz ących ich funkcjonowaniem jest niezwykle trudne bez u ycia metod modelowania matematycznego. Stworzenie opartego na danych modelu, wyja śniaj ącego profile dynamiki fosforylacji białek STAT w szerokim spektrum linii nowotworu piersi b ędzie istotnym post ępem pozwalaj ącym na racjonalne i efektywne wykorzystanie inhibitorów białek STAT w terapiach. Ponadto stworzenie klasyfikacji linii komórkowych nowotworu piersi ze wzgl ęd na dynamik ę aktywno ci białek STAT stanowi ą przydatn ą informacj ę podczas wyboru linii komórkowej jako modelu badawczego w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*.