

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem wśród kobiet i główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów na świecie. Do zgonu z jego powodu dochodzi w wyniku rozsiwu komórek nowotworowych i powstania przerzutów odległych. Mimo intensywnych badań **proces tworzenia przerzutów jest wciąż najmniej poznany aspekt choroby nowotworowej**. Zrozumienie tego procesu jest kluczowe dla skuteczniejszego kontrolowania i leczenia rozsialego raka piersi, w leczeniu którego od 30 lat nie zaobserwowano postępu.

Projekt dotyczy badania roli wzajemnych interakcji pomiędzy komórkami raka piersi a otaczającym je mikrośrodowiskiem w procesie formowania przerzutów. W ciągu ostatniej dekady uwaga badaczy zajmujących się nowotworami przesunęła się z samych komórek nowotworowych na interakcje z otaczającym je mikrośrodowiskiem. Obecnie komórki zrębu uważane są za kluczowe dla procesu powstawania nowotworów, rozsiwu komórek nowotworowych i tworzenia przerzutów odległych. Między innymi przyczyniają się one do plastyczności komórek nowotworowych, która oznacza możliwość zmiany fenotypu i płynnego przełączenia pomiędzy dwoma stanami: nieruchomym epitelialnym, charakterystycznym dla nabłonków i wysoce mobilnym mezenchymalnym. W świetle najnowszej wiedzy plastyczność komórek nowotworowych ma zasadnicze znaczenie dla efektywności procesu przerzutowania, zapewniając komórkom łatwość adaptacji w różnych warunkach. Bezpośrednimi mediatorami w procesie przerzutowania są komórki nowotworowe obecne w krwiobiegu, nazywane krążącymi komórkami nowotworowymi (CTCs, ang. *circulating tumor cells*). CTCs stanowią przełącznik pomiędzy chorobą zlokalizowaną a rozsiałą. Reprezentują bardzo różnorodną populację komórek, spośród których tylko niektóre są w stanie skolonizować nowe miejsce. Wciąż jednak trwa dyskusja, które z CTCs są tymi „złymi”, czyli najskuteczniejszymi w tworzeniu przerzutów. Z najnowszych, również naszych badań wynika, że mogą to być CTCs o fenotypie mezenchymalnym. Nie wiadomo jednak co w mikrośrodowisku sprawia że CTCs stają się szczególnie agresywne. **Wiedza na temat wpływu mikrośrodowiska oddziałującego z komórkami nowotworowymi w różnych lokalizacjach na kształtowanie ich fenotypu jest znikoma.** Nie wiadomo, jakie czynniki w mikrośrodowisku sprawiają, że nowotwór przerzutuje drogą krwionośną lub limfatyczną. Nie wiadomo, też czy mikrośrodowisko w miejscu przerzutów jest istotnie różne od mikrośrodowiska w miejscu pierwotnym. Dlatego w projekcie planujemy zbadać scharakteryzować molekularnie mikrośrodowisko w guzach pierwotnych i przerzutach do węzłów chłonnych, które stanowią pierwsze miejsce zasiedlane przez komórki nowotworowe i z których może następować dalszy rozsiw choroby. Następnie cechy mikrośrodowiska zostaną skorelowane z rozsiwem choroby mierzonym obecnością CTCs we krwi chorych. Mamy nadzieję znaleźć markery związane z obecnością CTCs o fenotypie mezenchymalnym. Zidentyfikowane markery zostaną poddane walidacji klinicznej i funkcjonalnej. Walidacja kliniczna oznacza ocenę znaczenia markerów dla przebiegu choroby i czasu życia chorych. Walidacja funkcjonalna zakłada analizę wpływu zidentyfikowanych czynników na zachowanie komórek i ich fenotyp w modelach komórkowych *in vitro*, a także na zdolność tworzenia przerzutów odległych w modelu mysim *in vivo*.

Projekt ma szansę dostarczyć nowej wiedzy pozwalającej pogłębić rozumienie procesu formowania przerzutów. Wielopłaszczyznowa analiza udziału mikrośrodowiska guza w regulacji fenotypu rozsialegich komórek nowotworowych raka piersi pozwoli zidentyfikować czynniki molekularne, które mogą być szczególnie ważne w nadawaniu agresywności komórkom nowotworowym i które potencjalnie będą mogły stanowić marker diagnostyczny lub nawet w dalszej perspektywie cel interwencji terapeutycznej.