

Mimo postępów w onkologii nowotwory nadal stanowią trudny cel terapeutyczny. Tylko 20-75% chorych na nowotwory odpowiada na standardowe leczenie, co wynika z cech osobniczych pacjentów, heterogenności guzów, jak również różnorodności warunków środowiskowych. Obecnie stosowane leki przeciwnowotworowe bywają nieskuteczne, ponieważ niektóre komórki rakowe od początku wykazują oporność na stosowaną terapię, inne natomiast nabywają ją z czasem powodując powstawanie lekoopornych ognisk przerzutowych. W związku z tym faktem, istotnie wzrasta zapotrzebowanie na bardziej efektywne metody diagnostyczne, które umożliwią podejmowanie optymalnych decyzji terapeutycznych u indywidualnych chorych.

Rak gruczołu piersiowego jest przykładem nowotworu, który mimo postępów w rozpoznawaniu i leczeniu uzupełniającym nadal stanowi główną przyczynę zgonów wśród kobiet. Mimo, iż mechanizm działania cytostatyków stosowanych w standardowym leczeniu tego typu nowotworu został dokładnie scharakteryzowany wciąż poszukuje się czynników predykcyjnych oraz metod zmniejszenia ryzyka powikłań chemioterapii. Postępy w metodach genetyki molekularnej pozwoliły na opracowanie techniki mikromacierzy, dzięki którym jak dotąd wyróżniono molekularne podtypy raka gruczołu piersiowego: luminalny, bazalny i HER-2 z wyraźnymi różnicami w rokowaniu i odpowiedzią na leczenie. Tymczasem, analiza mikromacierzy DNA w naszych badaniach pozwoliła nam wyróżnić gen *PIP* będący jedynym genem o wyraźnie wyższej ekspresji u pacjentek z inwazyjnym rakiem gruczołu piersiowego, które odpowiadały na standardową chemioterapię, w porównaniu z grupą pacjentek nie odpowiadających na leczenie posiadających niski lub trudny do detekcji poziom *PIP*.

*PIP*-białko indukowane prolaktyną (*ang. Prolactin-Induced Protein, PIP*) jest glikoproteiną obecną w wielu płynach ustrojowych, jak również w płynie z torbieli gruczołu piersiowego oraz rakach gruczołu piersiowego i gruczołu krokowego. *PIP* jest powszechnie stosowany jako biomarker diagnostyczny w celu określenia, czy przerzut o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym pochodzi z guza gruczołu piersiowego. Mimo licznych doniesień, wskazujących na potencjalną rolę *PIP* w progresji raka gruczołu piersiowego nadal brakuje danych jednoznacznie potwierdzających jego rolę w etiopatogenezie tego typu nowotworu, co skłania nas do dalszych badań. Uzyskane dotychczas wyniki naszych eksperymentów wykonanych na materiale klinicznym inwazyjnego raka przewodowego gruczołu piersiowego pozwoliły na postawienie hipotezy, iż niski poziom lub brak białka *PIP* może dodatnio korelować z opornością na cytostatyki stosowane w standardowym leczeniu tego typu nowotworu. Głównym celem tego projektu jest wyjaśnienie mechanizmu, w którym wysoki poziom białka *PIP* w raku gruczołu piersiowego zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych na działanie cytostatyków, takich jak: doksorubicyna, 4-hydroksycyklofosfamid, etopozyd i paklitaxel.

W związku z naszymi obserwacjami zaplanowaliśmy wyciszenie genu *PIP* na poziomie genomu w wyselekcjonowanych liniach komórkowych raka gruczołu piersiowego, a następnie ocenę wpływu ekspresji białka *PIP* na przeżywalność i podatność komórek na apoptozę indukowaną różnymi dawkami cytostatyków. Projekt ten zakłada przeprowadzenie badań *in vivo* na myszach bezgrasiczych szczepu Balb/c w celu zobrazowania wpływu poziomu ekspresji *PIP* na: potencjał komórek raka gruczołu piersiowego do tworzenia guzów, zdolność komórek do przerzutowania oraz podatność na apoptozę indukowaną cytostatykami. Ponadto, zbadamy zewnątrzkomórkowy wpływ rekombinowanego białka *PIP* na proces programowanej śmierci komórkowej indukowanej przez cytostatyki. W celu scharakteryzowania roli ekspresji *PIP* w mechanizmie oporności wielolekowej komórek raka gruczołu piersiowego oznaczymy wpływ poziomu *PIP* na poziom ekspresji genów biorących udział w procesach replikacji, transkrypcji i naprawy DNA z wykorzystaniem macierzy DNA i białek, techniki western blot i PCR.

Osiągnięte rezultaty projektu mogą przyczynić się do zrozumienia roli białka *PIP* w procesie progresji raka gruczołu piersiowego, a także być może, pozwolą ustalić jego znaczenie prognostyczne oraz predykcyjne w decyzji o doborze sposobu leczenia tego nowotworu w oparciu o terapię spersonalizowaną. Prowadzone badania podstawowe są konieczne do zrozumienia potencjalnej roli ekspresji *PIP* w przełamaniu lekooporności komórek raka gruczołu piersiowego. W przyszłości *PIP* może znaleźć zastosowanie w testach genomowych, które pozwalają na wyodrębnienie grup prognostycznych wymagających odmiennej strategii terapeutycznej. W rezultacie uzyskujemy korzyści finansowe na szczeblu służby zdrowia poprzez redukcję kosztów niepotrzebnej chemioterapii oraz redukcję kosztów związanych z niepożądanymi skutkami leczenia kobiet poddanych niewłaściwej terapii.