

## **POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)**

Rak sutka, najczęściej występujący nowotwór złośliwy u kobiet, jest ciągle uznawany za wyzwanie kliniczne ze względu na jego częste nawroty po terapii i wynikającą z tego wysoką śmiertelność. Dlatego też należy rozważyć nowe typy terapii. Jednakże rak piersi jest złożonym schorzeniem, które wymaga odpowiedniej klasyfikacji przed podjęciem decyzji o terapii pacjenta, opartej nie tylko na informacji klinicznej, ale często także na obecności określonych białek, głównie receptorów dla hormonów sterydowych, estrogenu i progesteronu oraz białka HER2. Ta różnorodność typów raka piersi wprowadza dużą zmienność w efekcie terapeutycznym, i nowe, potencjalne terapie powinny ją uwzględnić.

Za jeden z potencjalnych celów terapeutycznych w nowotworach złośliwych uważa się CD73 (ekto-5'-nukleotydazę), białko powierzchniowe o podwójnej funkcji, jako cząstka adhezyjna i enzym hydrolizujący produkujący zewnątrzkomórkową adenozyne. Jego inhibicja w modelach zwierzęcych prowadziła do zahamowania wzrostu nowotworów różnego typu a także zahamowania ich rozsiewu pod postacią przerzutów. U pacjentów klinicznych wysoka ilość CD73 w nowotworze korelowała z niższym przeżyciem pacjentów i gorszą prognozą w przypadku wielu typów nowotworów złośliwych. Jednakże w przypadku raka sutka wyniki okazały się kontrowersyjne, a zależność CD73 od innych parametrów klinicznych, jak np. typ nowotworu, została zasugerowana. **Potrzebna jest więc dogłębna analiza roli CD73 w raku sutka. Po pierwsze, aby ocenić jego wieloaspektową rolę w raku sutka i jej potencjalną korelację z określonymi typami raka sutka. Po drugie, aby określić przyczynę braku spójności między wynikami badań z modeli zwierzęcych a danymi uzyskanymi z próbek klinicznych, aby ocenić, które z funkcji CD73 w rozwoju raka sutka mogą ograniczyć jego użyteczność jako celu terapeutycznego.**

Jednakże, aby móc przenieść wyniki uzyskane w modelu mysim do kliniki, model zwierzęcy powinien odzwierciedlać podobną różnorodność i ścieżki powstawania jak w przypadku schorzenia u człowieka. Może to zostać uzyskane poprzez stymulację zwierząt syntetycznym analogiem progesteronu, hormonu sterydowego ważnego w rozwoju gruczołu sutkowego i laktacji, a później zaindukowania powstania nowotworów w gruczole mlecznym za pomocą chemicznego kancerogenu. Powstałe guzy będą rakami sutka różnego typu. Użycie do indukcji rozwoju raka piersi modelu myszy z genetyczną modyfikacją prowadzącą do braku CD73 pozwoli na kompleksową analizę roli CD73 w zmianach zachodzących w gruczole mlecznym zarówno na etapie przed wzrostem guza nowotworowego, jak i na etapie wzrostu guza i późnego formowania przerzutów. Zmiany w tempie wzrostu guza, ilości guzów, a także jak szybko się one rozwinęły a także w ilu zwierzętach będą analizowane a następnie korelowane z typem raka sutka. Klasyfikacja guzów raka sutka zostanie przeprowadzona przez patologa weterynaryjnego z użyciem standardowego barwienia tkanek guza barwnikami histologicznymi a także poprzez ocenę obecności ER, PR i HER2. Wykazano, że CD73 stymuluje formowanie nowych naczyń guza, a także zwiększa w guzie ilość komórek układu immunologicznego, makrofagów oraz limfocytów T pro- i anty-nowotworowych. Zasugerowano także rolę CD73 w procesach ważnych do rozwoju fenotypu inwazyjnego raka sutka, związanych ze zmianą fenotypu komórek z epitelialnego do mezenchymalnego, a także w rozwoju jego oporności na chemioterapię w wyniku obecności komórek pnia raka sutka. Obecność specyficznych markerów, białek charakterystycznych dla tych procesów będzie analizowana w preparatach histologicznych tkanek guza za pomocą specyficznych przeciwciał. Także zmiany w produkcji RNA dla wszystkich aktywnych genów będą analizowane zarówno w gruczole mlecznym jak i w tkankach guza. Zmiany w układzie immunologicznym będą analizowane w płucach i śledzionie poprzez analizę obecności limfocytów T, pro- i anty-nowotworowych. Rozsiew przerzutowy komórek raka piersi oraz obecność komórek pnia raka piersi będzie analizowana we krwi, szpiku kostnym oraz w płucach na obu etapach rozwoju raka piersi, aby sprawdzić zarówno wczesny jak i późny rozsiew komórek nowotworowych.

**Uzyskane wyniki pozwolą na ocenę roli CD73 w rozwoju raka sutka zarówno na jego wczesnym etapie, przed rozwojem guza, jak i na etapie po jego uformowaniu, gdy rozwijają się późne przerzuty. Umożliwią także ocenę jego roli w aspektach ważnych dla rozsiewu nowotworu i oporności na chemioterapię, a w wyniku tego na określenie jego potencjału jako celu terapeutycznego w raku piersi. Pozwoli także określić, czy istnieje korelacja między rolą CD73 w raku piersi a jego typem według obecności ER, PR i HER2.**