

Przewodowe raki piersi *in situ* (ang. ductal carcinoma *in situ*, DCIS) stanowią ok. 25% wszystkich nowo diagnozowanych przypadków raka piersi. Pomimo tego, że są to nowotwory łagodne, u 30% pacjentek dotkniętych chorobą w pierwszej dekadzie po zabiegu chirurgicznego usunięcia guza obserwuje się wznowę choroby w postaci DCIS lub nowotworu inwazyjnego (złośliwego). Coraz więcej danych pokazuje, że jednym z kluczowych czynników determinujących przebieg i dalsze losy choroby jest stan zapalny towarzyszący zmianie nowotworowej.

Celem realizowanego projektu doktorskiego jest ocena roli stanu zapalnego (otoczenia/środowiska prozapalnego guza) w progresji przewodowych raków *in situ* (DCIS)– nieinwazyjnych raków piersi (ang. breast cancer, BCa) – do ich najbardziej agresywnych form określanych jako receptorowo potrójnie ujemne (ER-/PR- HER2-) inwazyjne raki przewodowe (ang. invasive ductal carcinoma, IDC). Realizowany projekt składa się z analizy materiału klinicznego oraz badań prowadzonych w dwóch modelach *in vitro* gdzie komórki DCIS są hodowane w obecności: 1) syntetycznych cytokin lub 2) cytokin produkowanych w sposób bardziej naturalny (naśladujący sytuację *in vivo*) przez ludzkie komórki układu immunologicznego (makrofagi), co pozwala na imitację środowiska prozapalnego. Uzyskane do tej pory wyniki badań pozwoliły nam na zidentyfikowanie nowego mechanizmu molekularnego (aktywacja ścieżki sygnalizacyjnej NFκB/COX2→HIF1α), który w odpowiedzi na bodźce środowiska prozapalnego może pobudzać progresję DCIS→IDC. Nasze badania wykazały także, że środowisko prozapalne zmienia zachowanie komórek DCIS związane ze stopniem ich agresywności (tempo proliferacji, wzrost 3D, dominacja proliferacyjna wśród komórek BCa i zdolność migracji) w zależności od kluczowych cech komórek istotnych klinicznie takich jak status receptora HER2. Kolejnym, będącym w trakcie realizacji, etapem badawczym jest charakterystyka jakościowa i ilościowa stanu zapalnego towarzyszącego guzowi polegająca na analizie obecności komórek układu immunologicznego w materiale tkankowym od chorych z DCIS. Oceniona zostanie ilość komórek układu immunologicznego, ich rodzaj oraz stosunek wzajemnego występowania poszczególnych rodzajów komórek u pacjenta. Wyniki te odniesione do stopnia zaawansowania i złośliwości choroby posłużą jako weryfikacja wartości klinicznej badań prowadzonych w modelu *in vitro*.

Zastosowane w realizowanym projekcie doktorskim podejście pozwoli na ocenę znaczenia biologicznego uzyskanych wyników oraz identyfikację jednego z możliwych, nieznanych dotąd, mechanizmów odpowiedzialnych za progresję DCIS do HER2-ujemnych (bardziej złośliwych) IDC. Leczenie inwazyjnych, receptorowo potrójnie ujemnych raków piersi stanowi duży problem kliniczny – nie istnieje jak dotąd specyficzna procedura terapeutyczna skuteczna w tym typie guza. Tak więc, oprócz niezaprzeczalnego wkładu w pogłębienie wiedzy dotyczącej biologii choroby, uzyskane wyniki mogą pomóc w identyfikacji nowych celów terapeutycznych dla tej wyniszczającej choroby.