

Mutacje w genie TP53 w guzie sutka u psów i ich znaczenie kliniczne

Rak piersi jest jedną z wiodących chorób z najwyższym wskaźnikiem zgonów, pomimo faktu, że przy wczesnej diagnozie i szybko podjętym leczeniu możliwe jest całkowite wyzdrowienie. Niemniej jednak w poszukiwaniu nowej terapii potrzebny jest dobrze dopasowany model zwierzęcy. Podczas gdy myszy i szczury jako modele są nadal w użyciu, mają też swoje ograniczenia, chociażby takie jak różnice w patologii guza. Zaproponowano odpowiedniejszy model, jakim jest pies (*canis lupus familiaris*). Ten szczególny model jest aktualnie badany pod kątem różnic i podobieństw do raka piersi u ludzi, jednak wciąż istnieje wiele zagadnień do sprecyzowania. Rak piersi może wystąpić z powodu czynników niegenetycznych, takich jak narażenie na czynniki rakotwórcze oraz genetycznych, które obejmują pochodzenie etniczne, czy historię występowania choroby wśród członków rodziny. Psy dzielą z ludźmi to samo środowisko, i u nich także rozwija się u nich spontaniczny rak sutka, który jest podobny pod wieloma względami do ludzkiego raka piersi. Aby pojawił się nowotwór, musi wystąpić co najmniej jedna mutacja, aby przekształcić normalną komórkę w komórkę nowotworową. Najczęściej zmutowanym genem we wszystkich typach nowotworów jest TP53. Jego produkt, białko p53, normalnie funkcjonuje jako strażnik genomu, chroniąc komórkę przed transformacją. Jeżeli wystąpi mutacja w tym genie, nowotwór może się łatwiej rozwinąć. Kiedy rak piersi już wystąpi, pomocnym narzędziem w celu przewidzenia przebiegu choroby jest test panelem genetycznym PAM50. Zawiera on profile ekspresji 50 genów związanych m.in. z proliferacją i receptorami hormonalnymi. Test ten został zweryfikowany i jego skuteczność jest potwierdzona. Dostarcza on informacji na temat podtypu molekularnego raka, co pomaga określić właściwą terapię.

Celem naukowym tego projektu jest zbadanie spektrum mutacji w genie TP53 w próbkach psiego raka sutka. Na tej podstawie możliwe będzie określenie ograniczeń psa jako właściwego modelu zwierzęcego dla ludzkiego raka piersi. Będzie to możliwe poprzez ustalenie związku między stanem klinicznym pacjentów a zgromadzonymi danymi z badań *in vitro*, które to zostaną przeprowadzone na komórkach wyizolowanych z próbek guza. Materiał biologiczny do celów badawczych pozyska weterynarz podczas terapeutycznej resekcji psich guzów sutka. Komórki wyizolowane z próbki zostaną przebadane pod kątem mutacji TP53. Następnie, komórki będą namnażane, aż z otrzymanego materiału możliwy będzie pomiar takich parametrów jak inwazyjność, migracja i chemiooporność na powszechnie stosowane terapie w kulturze 2D i 3D. Otrzymane wyniki zostaną skorelowane ze stanem klinicznym pacjenta. Dane o obecności mutacji w TP53 zostaną skorelowane ze zmianami w ekspresji 10 genów należących do PAM50. Wybrane geny: MYBL2, CCNE1, PHGDH, CDC20, CDH3, ESR1, MAPT, FOXA1, MLPH and SLC39A6, wykazują największą zmianę ekspresji przy obecności mutacji w TP53 u ludzi. Dodatkowo zostanie zbadana także ekspresja MDM2, którego białkowy produkt jest główną ligazą ubikwityny odpowiedzialną za degradację p53, a jego transkrypcja jest dodatkowo regulowana przez p53 tworząc pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego.

Badania naukowe, zarówno *in vitro*, jak i wykorzystujące modele zwierzęce, zaowocowały opracowaniem metod leczenia, które znacznie poprawiły stan kliniczny pacjentów chorujących na raka piersi. Ponadto najnowsze osiągnięcia w tworzeniu i analizie wielkoskalowych molekularnych baz danych pozwoliły na identyfikację zmian molekularnych o klinicznym znaczeniu. Wyjaśnienie mechanizmów molekularnych i fizjologicznych leżących u podstaw tych powiązań jest koniecznym etapem poprzedzającym jakiegokolwiek testy diagnostyczne lub wysiłki związane z opracowywaniem leków. Dlatego wymagany jest wysokiej jakości model badawczy. Wyniki wygenerowane przez ten projekt mogą przyczynić się również do rozwoju medycyny weterynaryjnej. Jeżeli wyniki leczenia *ex vivo* chemioterapeutykami stosowanymi w klinice wskazują, że komórki pacjenta są szczególnie odporne (lub wrażliwe) na określony lek, wówczas te informacje mogą stanowić podstawę decyzji terapeutycznych podjętych przez lekarza weterynarii.