

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym na świecie, stanowiąc 25% wszystkich diagnozowanych nowotworów. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia, w roku 2018 na świecie wykryto 2,1 mln nowych przypadków raka piersi. W krajach Unii Europejskiej, rocznie na ten nowotwór zapada ponad 562 tys. kobiet, natomiast umiera z jego powodu ponad 98 tys. W Polsce, rocznie na raka piersi zapada ponad 20 tys., natomiast umiera ponad 6 tys. Te dane dowodzą, że nowotwór ten jest poważnym problemem zdrowotnym i socjo-ekonomicznym na całym świecie. W leczeniu raka piersi główną przyczyną niepowodzeń w leczeniu raka piersi są przerzuty odległe oraz lekooporność komórek nowotworowych. Opisano szereg mechanizmów lekooporności, z których najlepiej poznany jest proces eliminacji z komórek nowotworowych cytostatyków przy udziale błonowych białek transportowych.

Powierzchnia komórek charakteryzuje się obecnością wielu łańcuchów cukrowych wchodzących w skład tzw. glikokonjugatów (glikoprotein, proteoglikanów i glikosfingolipidów), które stanowią ważny element strukturalny i funkcjonalny błony komórkowej. Zainteresowanie glikokonjugatami komórkowymi i pozakomórkowymi jest wynikiem licznych obserwacji wykazujących istnienie charakterystycznych zmian w ich składzie i ilościach, które nieodłącznie towarzyszą procesom fizjologicznym (np. różnicowaniu komórek i tkanek), jak i patologicznym (np. nowotworzeniu). Dotyczy to zwłaszcza ich łańcuchów cukrowych, w których syntezie uczestniczą enzymy z rodziny transferaz. W przypadku nowotworów pozwoliło to na wysunięcie koncepcji zakładającej, że zmiany w ekspresji glikozylotransferaz prowadzą do powstania na powierzchni komórek nowotworowych struktur cukrowych, które nazwano cukrowymi antygenami towarzyszącymi nowotworom. Ważnymi konsekwencjami tej koncepcji jest ich wykorzystanie w diagnostyce, prognozowaniu i próbach terapii chorób nowotworowych.

Galaktozylotransferaza ceramidowa (UGT8) jest enzymem biorącym udział w syntezie galaktozyloceramidu (GalCer), zwanego potocznie cerebrozydem. We wcześniejszych badaniach własnych wykazano, że poziom ekspresji UGT8 w komórkach raka piersi jest wyznacznikiem ich złośliwości i może być wykorzystany jako nowy marker prognostyczny w tym nowotworze. Istotny wzrost ekspresji UGT8 stwierdzono w przerzutach do płuc w porównaniu z guzami pierwotnymi, istotny wzrost ekspresji UGT8 w guzach pierwotnych o stopniu złośliwości G3 w stosunku do guzów o stopniu G2 i G1 oraz w guzach pierwotnych dających przerzuty do węzłów chłonnych w porównaniu guzami nieprzerzutującymi. Z kolei, nagromadzenie GalCer w komórkach raka piersi ma istotny wpływ na apoptozę (programowaną śmierć komórki), zdolność do wzrostu w postaci guza i potencjał przerzutujący komórek raka piersi. Uzyskane wyniki sugerują, że obecność GalCer w komórkach nowotworowych związana jest z ich większą opornością na stres, którego źródłem jest mikrośrodowisko guza nowotworowego. Pokazano również, że komórki ze zwiększoną ekspresją UGT8 i tym samym nagromadzeniem GalCer charakteryzują się obniżoną wrażliwością na takie cytostatyki jak doksorubicyna, paklitaksel i etopozyd. Biorąc te ostatnie wyniki pod uwagę wydaje się rzeczą wysoce prawdopodobną, że zwiększona synteza GalCer i jego akumulacja jest nowym mechanizmem pierwotnej lekooporności, którą stwierdza się w komórkach raka piersi przed poddaniem ich działaniu chemioterapeutyków. Co więcej, wykorzystując metodę profilowania ekspresji genów z zastosowaniem macierzy DNA wykazano, że akumulacja GalCer związana jest ze zmniejszoną ekspresją dwóch genów pro-apoptotycznych: *TNFRSF1B* i *TNFRSF9* oraz zwiększoną ekspresją jednego genu anty-apoptycznego – *BCL2*.

Stąd celem proponowanych badań jest (1) wyjaśnienie molekularnych mechanizmów z udziałem GalCer, które prowadzą do zmian w ekspresji specyficznych genów apoptotycznych, co w konsekwencji zwiększa oporność komórek raka piersi na apoptozę indukowaną cytostatykami, (2) opracowanie innowacyjnej spersonalizowanej terapii pozwalającej na zwiększenie skuteczności systemowej terapii przeciwnowotworowej poprzez zahamowanie aktywności UGT8 w komórkach raka piersi z nadekspresją tego enzymu, oraz (3) wyjaśnienie mechanizmów regulacyjnych, które prowadzą do zwiększonej ekspresji UGT8 w niektórych przypadkach raka piersi. Mamy nadzieję, że wyniki tych badań otworzą nowe możliwości w leczeniu raka gruczołu piersiowego polegające na zwiększeniu podatności komórek nowotworowych na standardową chemioterapię poprzez podwyższenie ich wrażliwości na apoptozę indukowaną lekami przeciwnowotworowymi. A więc nie chodzi tu *per se* o nowy lek przeciwnowotworowy, lecz zastosowanie w terapii tzw. modulatora oporności lekowej, którym w tym przypadku będzie inhibitor UGT8.