

Rak gruczołu sutkowego, potocznie rak piersi (ang. breast cancer) jest najczęstszym typem nowotworu złośliwego gruczołu sutkowego wywodzącego się z tkanki nabłonkowej. W Polsce w ciągu roku wykrywa się 18-19 tys. zachorowań na raka piersi, a 6 tys. pacjentek umiera. Do najważniejszych czynników ryzyka zalicza się płeć (99% zachorowań dotyczy kobiet), czynniki genetyczne (mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2*), choroby sutka, zastępcza terapia estrogenowa, doustne środki antykoncepcyjne, dieta wysokotłuszczowa, palenie tytoniu jak i spożywanie alkoholu. Przesiewowe badania mammograficzne pozwalają w wielu przypadkach na wczesne wykrycie i niwelację zagrożenia na wczesnym etapie. Niestety przez bliskie umiejscowienie licznych węzłów chłonnych już na wczesnym etapie rozwoju guza pierwotnego może dojść do inwazji i przerzutowania do węzłów chłonnych a następnie do narządów wewnętrznych jak płuca, mózg, kości czy wątroby. Najbardziej ogólną klasyfikacją jest podział na przedinwazyjne (nie zagrażające przerzutami) i naciekające nowotwory piersi (zagrażające przerzutami). Tkanka nowotworowa raka piersi u kobiet charakteryzuje się wysoką ekspresją receptorów steroidowych. Receptory estrogenowe występują u 80% chorych na raka piersi, receptory progesteronowe u 40-70%. Obecnie na podstawie występowania ekspresji receptorów steroidowych istnieje klasyfikacja molekularna nowotworów piersi. Wyróżnia się tutaj typ luminalny A i B, HER2+, bazalny i typ potrójnie ujemny (ang. Triple Negative Breast Cancer, TNBC) dający najgorsze rokowania poprzez brak dostępnych terapii celowanych w przeciwieństwie do pozostałych typów. Dlatego też, pomimo zastosowania kombinowanej terapii polegającej na operacyjnym usunięciu guza oraz radio- lub chemioterapii, u większości pacjentów obserwuje się wznowę nowotworu lub rozwój przerzutów w innych organach. Dotychczasowe badania dotyczące procesu przerzutowania nowotworów sugerują udział transformacji epitelialno-mezenchymalnej (ang. epithelial to mesenchymal transition, EMT). W procesie tym komórki epitelialne na wskutek zmian morfologicznych i utraty połączeń międzykomórkowych nabierają fenotyp mezenchymalny, stają się bardziej ruchliwe i co za tym idzie dużo bardziej inwazyjne. Komórki te mogą przenikać do światła naczyń krwionośnych i limfatycznych stając się wolno krążącymi komórkami nowotworowymi (ang. circulating tumor cells, CTC). Mogą one drogą naczyń krwionośnych lub limfatycznych dotrzeć do odległych organów jak płuca czy wątroba i w tym miejscu umiejscowić się przechodząc z powrotem w fenotyp epitelialny tworząc tym samym przerzuty. Jest to wciąż proces bardzo słabo poznany.

Białko alfa-katulina (ang. alpha-catulin) zostało niedawno opisane w naszym laboratorium jako wysoko ekspresjonowane w wysoce inwazyjnych komórkach nowotworowych. Ponadto wyniki eksperymentów pokazały, że nadekspresja tego białka w komórkach nowotworowych wiąże się z aktywacją procesu EMT. Dodatkowo jest to białko wysoce ekspresjonowane w różnych typach nowotworów piersi i występuje dodatnia korelacja ekspresji katuliny wraz z agresywnością nowotworu.

Celem projektu jest scharakteryzowanie wolno krążących komórek nowotworowych z wykorzystaniem mysiego modelu ksenograficznego. W tym celu myszy z upośledzonym układem immunologicznym zostaną nastrzyknięte w gruczoł sutkowy ludzkimi potrójnie ujemnymi komórkami nowotworu piersi. Komórki te będą wyznakowane fluorescencyjnie za pomocą reportera genetycznego zawierającego białko zielonej fluorescencji (ang. Green Fluorescence Protein, GFP). W projekcie zostanie również zbadany wpływ ekspresji genu alfa-katuliny na powstawanie wolno krążących komórek nowotworowych poprzez wyciszenie ekspresji tego genu w liniach komórkowych wstrzykiwanych do myszy. Wolno krążące komórki nowotworowe zostaną wyizolowane z pełnej krwi mysiej przy pomocy cytometru przepływowego z funkcją sortowania. Następnie zostanie przeprowadzona analiza RNAseq pojedynczych komórek co pozwoli ustalić heterogenność populacji tych komórek, a także ustalić do jakich zmian na poziomie transkrypcyjnym dochodzi w procesie ich powstawania. Zaproponowane w przedstawionym grancie badania przyczynią się do znacznie lepszego zrozumienia procesu powstawania wolno krążących komórek nowotworowych oraz jak zróżnicowana jest to populacja co przyczyni się do lepszego zrozumienia procesu przerzutowania co może doprowadzić do polepszenia terapii przeciwnowotworowych raka piersi.