

Wysoce niejednorodny nowotwór piersi są najczęściej diagnozowanym typem nowotworu u kobiet na całym świecie. Większość zgonów związanych z nowotworami piersi jest konsekwencją nieoperacyjnej choroby z przerzutami. Dlatego zrozumienie, w jaki sposób komórki nowotworowe atakują inne tkanki i przyczyniają się do niejednorodności i generowania bardziej odpornych na leczenie komórek rakowych, stanowi podstawowe wyzwanie w badaniach nad rakiem. Rak, czyli choroba nowotworowa będąca nowotworem złośliwym wywodzi się z tkanki nabłonkowej, która zwykle jest dobrze zorganizowana i składa się ze ściśle ze sobą połączonych komórek. Przejście ze stanu nabłonkowego do mezenchymalnego (epithelial – mesenchymal transition, EMT) jest dynamicznym procesem, który nadaje komórkom nabłonkowym zwiększoną ruchliwość i inwazyjność, dzięki dynamicznym zmianom, takim jak utrata połączeń między komórkami nabłonkowymi i zwiększona ruchliwość jako pojedynczych komórek typu mezenchymalnego, umożliwiając im rozprzestrzenianie się i atakowanie otaczającej tkanki. Ważnym aspektem roli EMT w raku jest to, że EMT przyczynia się do generowania krążących komórek rakowych (circulating tumor cells, CTC). CTC to komórki rakowe uwalniane do krwi i / lub naczyń limfatycznych, które mogą krążyć w ludzkim ciele, i które są źródłem przerzutów jako tzw. „nasiona”. Sugerowano również, że EMT odgrywa ważną rolę w tworzeniu tak zwanych rakowych komórek macierzystych, czyli komórek, które są bardziej odporne na terapię i mogą przetrwać w organizmie przez długi okres czasu, powodując nawrót nowych ognisk rakowych. Mimo, że udział EMT w początkowej fazie inwazji komórek rakowych został potwierdzony, jego rola w całym procesie przerzutowania pozostaje przedmiotem dyskusji. Co najważniejsze, wyzwaniem pozostaje obserwacja EMT in vivo w ludzkich rakach. Jedną z głównych trudności jest przejściowa, odwracalna natura EMT, ponieważ komórki rakowe, które przeszły przez EMT, zaatakowały tkanki i rozprzestrzeniły się do krwioobrotu, gdy znajdują się w odległym organie, mogą wrócić do stanu nabłonkowego i tworzyć przerzutowy wzrost guza. Ponieważ tylko niewielka część komórek rakowych może być inwazyjna i ulegać EMT w guzach pierwotnych, obecnie nie mamy dobrych narzędzi aby te komórki wyizolować i dokonać ich charakterystyki funkcjonalnej, ocenić ich potencjału jako rakowych komórek macierzystych oraz zmiany w ekspresji genów. Możliwość wykrycia takich przejściowych komórek będzie miała kluczowe znaczenie dla oceny wpływu EMT na zachowanie komórek raka piersi. Innym ważnym wyzwaniem w takich badaniach jest identyfikacja wiarygodnych markerów molekularnych w celu zdefiniowania komórek przechodzących EMT w ludzkich nowotworach. Dane z naszego laboratorium wskazują, że stosunkowo mało poznane białko, katulina wykazuje wysoką ekspresję w różnych typach inwazyjnych komórek raka. Nasze dane wskazują, że zwiększona obecność katuliny koreluje z przejściem komórek rakowych z typu nabłonkowego w typ mezenchymalny, natomiast usunięcie katuliny z linii ludzkich komórek rakowych dramatycznie zmniejsza potencjał migracyjny i inwazyjny tych komórek. Pokazaliśmy również obecność dużej ilości białka katuliny w złośliwych ludzkich rakach piersi, co korelowało z agresywnym zachowaniem tych nowotworów. Ponieważ ekspresja i funkcja katuliny koreluje z początkowym stadium inwazji komórek nowotworowych, opracowaliśmy system reporterowy, używając fragmentów regulatorowych katuliny oraz białka fluorescencyjnego jako znacznika, aby oznaczyć, śledzić i izolować niewielką populację komórek rakowych, które mogą być inwazyjne i ulegają EMT w guzach pierwotnych, a także powodują powstanie CTC. Analiza tych komórek doprowadzi do scharakteryzowania markerów wczesnego wykrywania inwazji, a także zrozumienia wczesnych szlaków sygnałowych zaangażowanych w inwazję nowotworu, a co ważniejsze, do opracowania strategii terapeutycznych przeciwko inwazyjnym komórkom rakowym. Opracowaliśmy również trójwymiarowe testy funkcjonalne oparte na sferoidach guza w hodowli, co pozwoli zweryfikować znaczenie w inwazji nowo scharakteryzowanych czynników. Test funkcjonalny w połączeniu z danymi uzyskanymi przy użyciu naszego systemu reporterowego da nam podstawy do wyłonienia potencjalnych nowych markerów inwazji i nowych celów w terapii przeciw przerzutom.