

Rak piersi jest najczęstszą chorobą nowotworową wśród kobiet. Pomimo, że w ostatnich dwóch dekadach liczba zgonów spowodowanych rakiem piersi znacząco zmalała, choroba ta pozostaje drugą najczęstszą przyczyną śmierci u kobiet. Wyróżnia się cztery podstawowe podtypy raka piersi – luminalny A, luminalny B, HER2 dodatni oraz potrójnie negatywny rak piersi, które różnią się wrażliwością na terapie i związane są z różnicami w przeżyciu chorych. Pomimo znaczących postępach w rozwoju terapii, prognozy dla ostatnich trzech wyżej wymienionych podtypów raka piersi pozostaje zła. Stosowane w leczeniu raka piersi terapie systemowe oparte są głównie na chemio-, hormonoterapii oraz leczeniu anty-HER2. Jednakże, pomimo początkowej odpowiedzi na te terapie, choroba często powraca, co prowadzi do powstania zagrażających życiu przerzutów. Nowoczesne terapie ukierunkowane molekularnie oraz immunoterapie mogą pozwolić na ulepszenie leczenia raka piersi. Jednakże, terapie te są skuteczne tylko w obecności specyficznych biomarkerów (np. mutacji o istotnym znaczeniu klinicznym), które można wykryć przy pomocy testów genetycznych. Identyfikacja takich mutacji w guzach pierwotnych (GP) może zatem wykryć cele nowych terapii lekowych. Jednakże, genetyczna niestabilność cechująca GP, jak również pierwotna oraz nabyta oporność na terapie wynikająca z heterogenności komórek nowotworowych są uważane za najistotniejsze przyczyny nieskutecznego działania leków. Decyzje terapeutyczne oparte wyłącznie na charakterystyce GP pozyskanych przed rozpoczęciem terapii pomijają fakt istnienia zmian profilów mutacji nabytych w trakcie terapii, których obecność można określać w rozprzestrzeniających się komórkach rakowych – np. w krążących komórkach nowotworowych (KKN) obecnych we krwi pacjentek czy krążącym we krwi DNA z komórek nowotworowych. Z tego powodu w naszym projekcie obok GP poddamy analizie również KKN oraz krążące wolne DNA rakowe celem znalezienia mutacji mogących wspierać wybór terapii. Wychodzimy z założenia, że KKN oraz krążące DNA nowotworowe, jako biomarkery reprezentujące wysoce agresywne populacje komórek rakowych, stanowią najlepsze źródło do oceny mutacji o istotnym znaczeniu klinicznym nabytych w trakcie terapii. Celem potwierdzenia naszego założenia zbierzemy oraz przeanalizujemy GP pobrane przed terapią, jak również KKN i krążące DNA rakowe wyizolowane przed i w trakcie/po terapii od 15 pacjentek z przerzutową postacią raka oraz 60 pacjentek z rakiem piersi we wcześniejszym stadium choroby. W celu oceny występowania mutacji zaadaptujemy certyfikowaną, zatwierdzoną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) metodę MSK-IMPACT (przeznaczoną do identyfikacji mutacji o istotnym znaczeniu klinicznym), która umożliwi równoczesną analizę sekwencji 410 genów powiązanych z rakiem (w tym mutacji o istotnym znaczeniu klinicznym) oraz pomiar ilości mutacji obciążających komórki rakowych. Równocześnie, w wyizolowanym krążącym DNA nowotworowym z próbek krwi pobranych przed i w trakcie/po leczeniu oznaczymy obecność mutacji zidentyfikowanych u danej pacjentki na podstawie oceny jej GP i KKN. Pozwoli to ocenić jak zmienia się profil mutacji w komórkach nowotworowych w trakcie leczenia i progresji nowotworu.

Analiza KKN stanowi poważne wyzwanie ze względu na ich różnorodność fenotypową powiązaną z aktywacją procesu przejścia przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej. Niestety, mezenchymalne KKN często nie są wykrywane przez standardowe metody detekcji. Ponieważ obecność KKN wykazujących fenotyp mezenchymalny jest powiązana z agresywnym przebiegiem choroby, w badaniach wykorzystamy naszą metodę do izolacji zarówno epitelialnych i mezenchymalnych KKN, co pozwoli zbadać więcej niż dotychczas agresywnych populacji KKN na poziomie pojedynczych komórek.

Ponieważ podłoże genetyczne pacjentek może mieć wpływ na wynik terapii, w naszym projekcie skupimy się również na analizie profili farmakogenetycznych zmian w linii zarodkowej (zmian sekwencji DNA w normalnych, nie-rakowych komórkach powiązanych z zmianami podatności na działanie określonych leków). W tym celu metoda MSK-IMPACT zostanie zmodyfikowana by umożliwić detekcję zmian w DNA wpływających na metabolizm substancji lekowych. Równoległa analiza różnorodnych próbek (GP, KKN, krążące DNA nowotworowe) wskaże nam najbardziej istotne źródło informacji pozwalających na prognozowanie podatności na terapie lekowe oraz spersonalizowaną selekcję opcji terapeutycznych u pacjentek obarczonych wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Wyniki prac będą mogły stanowić podstawę do dalszego rozwoju nowoczesnych metod diagnostycznych pozwalających na skuteczniejsze leczenie raka piersi.