

Transformacja mezenchymalna śródbłonna naczyniowego indukowana przerzutowaniem komórek raka piersi w toku starzenia się; implikacje dla terapii

Rak piersi jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych w Polsce, którego śmiertelność zwiększa się wraz z wiekiem. Przyczyną zgonu są najczęściej odległe przerzuty utworzone w ważnych dla życia narządach. Jednakże u starszych pacjentów równie częstą przyczyną zgonu są choroby sercowo-naczyniowe związane z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego. Istotnie, w trakcie życia dochodzi do stopniowego pogorszenia się funkcji śródbłonna naczyniowego, co prowadzi do upośledzenia rozkurczu naczyń krwionośnych w odpowiedzi na NO, oraz zmniejszenia integralności bariery śródbłonkowej. Przyczyną tych zjawisk może być niższa ekspresja specyficznych białek śródbłonkowych tj. śródbłonkowa izoforma syntazy tlenu azotu (eNOS) i śródbłonkowa kadheryna (VE-CAD). Zmniejszająca się ekspresja specyficznych białek śródbłonkowych jest najprawdopodobniej oznaką postępującej transformacji mezenchymalnej komórek śródbłonna (EndMT). Jednakże progresja EndMT w trakcie starzenia się nie została do tej pory scharakteryzowana. Owa pogarszająca się wraz z wiekiem funkcja śródbłonna naczyniowego może być powiązana ze zmianami fenotypu płytek krwi w toku starzenia się. Istotnie, chociaż płytki krwi są znane głównie z ich roli w tworzeniu zakrzepów, białka o charakterze czynników wzrostowych uwalniane z krążących płytek krwi podtrzymują prawidłową funkcję śródbłonna naczyniowego u zdrowych osób. Ta mało znana funkcja płytek krwi jest szczególnie istotna dla prawidłowego funkcjonowania śródbłonna płuc, który wykazuje zwiększoną przepuszczalność po eksperymentalnym usunięciu płytek krwi z krążenia. Zarówno starzenie się jak i choroba nowotworowa zmieniają fenotyp płytek krwi, które, zamiast chronić śródbłonek, mogą być istotnym czynnikiem sprzyjającym EndMT i zaburzeniu integralności bariery śródbłonna naczyniowego.

Hipoteza projektu została sformułowana na podstawie przypuszczenia, że EndMT stanowi przyczynę dysfunkcji śródbłonna naczyniowego związanej z wiekiem, a stopień zaawansowania EndMT determinuje nie tylko stan śródbłonna naczyniowego ale także rokowania pacjenta w przypadku raka piersi. Celem projektu jest zbadanie progresji EndMT w krążeniu systemowym (aorta) i w krążeniu lokalnym (płuca) w toku starzenia się oraz w trakcie przerzutowania komórek raka piersi do płuc, a także zweryfikowanie, czy zmieniony w toku w/w procesów fenotyp płytek krwi może stymulować progresję EndMT i zmniejszenie integralności bariery śródbłonna naczyniowego. Co więcej, wykonanie analizy proteomicznej releasatu z płytek krwi w toku starzenia się i/lub przerzutowania komórek nowotworowych pozwoli wskazać potencjalne białka, które mogą być odpowiedzialne za upośledzenie funkcji śródbłonna naczyniowego w toku starzenia się i/lub przerzutowania komórek nowotworowych. Rola wybranych białek zostanie zweryfikowana poprzez zbadanie wpływu wyciszenia ich ekspresji *in vivo* za pomocą specyficznych morfolino-oligonukleotydów.

Wykonanie badań zaplanowanych w ramach projektu pozwoli zweryfikować hipotezę, że czynniki wydzielone ze zmienionych w toku starzenia i/lub choroby nowotworowej płytek krwi stymulują progresję EndMT i zmniejszają integralność bariery śródbłonna płuc. Pozwoli również ocenić czy białka te mogłyby stać się potencjalnym celem terapeutycznym aby zapobiec galopującej progresji dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, a w szczególności EndMT, u starszych pacjentek cierpiących na raka piersi.