

Nowotwory to wiodąca przyczyna śmiertelności na świecie. Nieustannie trwają poszukiwania optymalnych, celowanych terapii o najmniejszych skutkach ubocznych dla pacjentów, które eliminowałyby chorobę lub znacząco poprawiały długość i jakość życia. Jednym z kierunków badań są te, u podstawy których leży wykorzystanie naturalnych mechanizmów obrony immunologicznej. W ten nurt wpasowuje się niniejszy projekt, który zakłada pogłębienie naszej dotychczasowej wiedzy na temat roli neutrofilów, a konkretnie zewnątrzkomórkowych sieci (NETs, ang. neutrophil extracellular traps) wyrzucanych przez te komórki w odpowiedzi na czynnik stresowy. Struktury te zostały odkryte i opisane jako jeden z mechanizmów antybakteryjnych stosowanych przez neutrofile, jednakże dane ostatnich lat wskazują na ich znacznie szerszą rolę od pierwotnie zakładanej. Została ona dostrzeżona właśnie w procesach nowotworzenia. Wykazano między innymi, że pułapki neutrofilowe – NETs mają znaczący wpływ na rozwój raka i przerzuty sugerując, że ograniczenie ich powstawania może być istotnym elementem skutecznej terapii w walce z nowotworem. W niniejszym projekcie postawiono zatem pytanie o mechanizm indukcji NETs w nowotworach bazując na założeniu, że czynniki obecne w mikrośrodowisku guza będą odgrywały w powyższym procesie kluczową rolę. Prace badawcze postanowiono ukierunkować na enzymy proteolityczne – proteazy, które są powszechnie identyfikowane w raku. Enzymy te towarzyszą wielu rodzajom nowotworów, w tym są obecne w wysokich stężeniach w raku piersi. Uważamy, że proteazy są czynnikami, które mogą powodować powstawanie NETs w środowisku guza. Badania rozpoczniemy od identyfikacji najbardziej aktywnych enzymów oraz od ścieżki sygnałnej w neutrofilach, która prowadzi do uformowania NETs. W kolejnym etapie, określimy jak powstałe przy udziale proteaz struktury NETs będą wpływały na biologię komórek rakowych oraz na rozwój nowotworu i przerzuty. Powyższe badania przeprowadzimy w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* z wykorzystaniem zwierzęcego modelu raka piersi. Uważamy, że uzyskane wyniki poszerzą naszą wiedzę podstawową na temat biologii rozwoju raka. Ponadto, ukierunkowanie naszych prac na raka piersi, najczęstszego nowotworu u kobiet, przybliży nas do udoskonalenia opcji terapeutycznych, szczególnie ważnych w przypadku najagresywniejszych jego form niewrażliwych na dotychczasowe terapie celowane.