

Nowotwory piersi (*breast cancer*, BC) są najczęściej diagnozowanymi nowotworami u kobiet na całym świecie i jedną z głównych przyczyn zgonów spowodowanych procesem nowotworzenia. Pomimo opracowania nowych środków terapeutycznych, potrójnie ujemny rak piersi (*triple negative breast cancer*, TNBC), agresywny podtyp raka piersi, który występuje najczęściej u młodych kobiet, pozostaje krytycznym problemem opieki zdrowotnej i pilnie potrzebne są nowe metody leczenia. W zdrowej tkance komórki są dobrze zorganizowane i ściśle ze sobą połączone. Jednak podczas rozwoju i progresji raka, komórki nowotworowe przechodzą proces przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego (*epithelial-mesenchymal transition*, EMT), dynamiczny proces, który zapewnia komórkom nabłonkowym zwiększoną ruchliwość i inwazyjność poprzez dynamiczne zmiany, takie jak utrata połączeń między komórkami nabłonkowymi. Ponadto EMT zwiększa ruchliwość komórek nowotworowych, umożliwiając im inwazję otaczających tkanek i rozprzestrzenianie się do odległych narządów. Krytycznym aspektem roli EMT w leczeniu raka jest jego udział w pojawieniu się w krwioobiegu krążących komórek nowotworowych (*circulating tumor cells*, CTC). CTC to komórki nowotworowe uwalniane do naczyń krwionośnych i limfatycznych, które mogą przeżyć i powodować przerzuty. Sugeruje się również, że EMT jest ważne w tworzeniu tak zwanych nowotworowych komórek macierzystych. Komórki te są odporne na terapię i mogą przetrwać w organizmie przez długi czas, prowadząc do nawrotu choroby. Ostatnie badania wykazały również, że nowotworowe komórki macierzyste i przejście nabłonkowo-śródbłonkowe (*epithelial-endothelial transition*, EET), podtyp przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego (EMT), mogą promować proces mimikry naczyniowej (*vascular mimicry*, VM), nowo zdefiniowanego typu mikrowaskularyzacji nowotworu, dzięki której agresywne komórki nowotworowe mogą same tworzyć struktury przypominające naczynia, niezależnie od angiogenezy obejmującej tworzenie nowych naczyń krwionośnych. VM jest silnie powiązana ze złym rokowaniem w kilku typach nowotworów, zwłaszcza w przypadku TNBC z przerzutami. Jednak właściwości biologiczne komórek nowotworowych tworzących VM i ich rola w przerzutach nowotworu nie są dostatecznie wyjaśnione. Chociaż mechanizmy molekularne leżące u podstaw VM są słabo poznane, uważa się, że przejście nabłonkowo-mezenchymalne (EMT) odgrywa kluczową rolę w początkowych etapach plastyczności nowotworowych komórek macierzystych. Dlatego opracowaliśmy system reporterowy wykorzystujący model ludzkiego raka piersi do znakowania i śledzenia komórek nowotworowych, które przechodzą proces EMT *in vivo*. Analiza transkrypcyjna wysoce inwazyjnych komórek nowotworowych wyizolowanych przy użyciu tego systemu ujawniła wzbogacenie w geny niezbędne do ruchu komórkowego, inwazji komórkowej i, co ciekawe, interakcji guz-układ naczyniowy. Nasza analiza nowotworów za pomocą systemu reporterowego pozwoliła zidentyfikować rzadką populację komórek nowotworowych o zwiększonej plastyczności, ekspresujących marker śródbłonkowy MCAM i uczestniczących w mimikrze naczyniowej. Nasza hipoteza zakłada, że komórki raka piersi MCAM-dodatnie reprezentują komórki z potencjałem komórek macierzystych, zdolne do samoodnawiania i różnicowania w komórki podobne do śródbłonka, krytycznie zaangażowane w mimikrę naczyniową w nowotworach piersi i proces przerzutowania. Dlatego, specyficzne targetowanie tej populacji komórek i powiązanych z nimi szlaków molekularnych mogłoby zapewnić nowe strategie eradykacji nowotworów obecnie opornych na konwencjonalne terapię. Proponowane badania mają na celu określenie podstawowych mechanizmów molekularnych leżących u podstaw tego zjawiska w modelu potrójnie ujemnego raka piersi, aby scharakteryzować potencjalne cele mimikry naczyniowej. Planujemy scharakteryzować markery i szlaki sygnałowe oraz zdefiniować epigenetyczny stan przejścia śródbłonkowego komórek nowotworowych podlegających mimikrze naczyniowej. Obie analizy pozwolą scharakteryzować nowe potencjalne cele VM, które będą testowane w systemie 3D, gdyż obecnie terapia antyangiogenna oparta na klasycznym modelu angiogenezy nowotworowej nie jest do końca skuteczna. Zbadamy również w jaki sposób komórki podlegające mimikrze naczyniowej uczestniczą w generowaniu krążących we krwioobiegu komórek nowotworowych i tworzeniu przerzutów. Wykorzystamy także technologię izolacji i sekwencjonowania transkryptomu pojedynczych komórek, aby zrozumieć znaczenie ekspresji MCAM w mimikrze naczyniowej i rozprzestrzenianiu się nowotworu. Projekt ten koncentruje się na kluczowych mechanizmach, dzięki którym komórki nowotworowe różnicują się w komórki śródbłonkowe oraz na możliwych strategiach terapeutycznych zwalczania tych alternatywnych mechanizmów unaczynienia guza, ponieważ konwencjonalne środki antyangiogenne mają niewielki wpływ na nowotwory VM-dodatnie ze względu na brak typowego śródbłonka komórki.