

Skuteczne leczenie chorób nowotworowych pozostaje ogromnym wyzwaniem dla współczesnej medycyny, zwłaszcza w świetle wciąż rosnącej liczby diagnozowanych przypadków. Najczęstszymi nowotworami złośliwymi u kobiet, jednocześnie charakteryzującymi się największą śmiertelnością, są nowotwory piersi (ang. *breast cancer*; BC). Ta grupa chorób jest wyjątkowo niejednorodna i często towarzyszą jej powikłania w postaci przerzutów do odległych narządów oraz oporności na standardowe leczenie. Oporność ta jest związana z lekami takimi jak doksorubicyna (DOX), powszechnie stosowana w leczeniu nowotworów piersi. Pomimo wielu lat badań, mechanizmy molekularne stojące za wysoką zdolnością BC do przerzutowania i nabywania oporności na stosowane leki, w tym DOX, pozostają niewystarczająco poznane.

Na podstawie licznych badań potwierdzono, że wysoki potencjał przerzutowy raka piersi jest w dużej mierze powiązany ze zjawiskiem zwanym przejściem epitelialno-mezenchymalnym (ang. *epithelial-to-mesenchymal transition*, EMT). Jest to proces zmian fenotypu komórek nowotworowych, które z takich o regularnych kształtach, ściśle ze sobą połączonych (epitelialnych) przekształcają się we wrzecionowate komórki słabo przylegające do siebie oraz błon podstawnych, a przez to obdarzone dużą zdolnością migracyjną (mezenchymalnymi). Pojawiające się w ostatnich latach dowody sugerują, że komórki ulegające EMT prezentują **spektrum stanów przejściowych** między dwoma wspomnianymi fenotypami, co zostało nazwane mianem **plastyczności epitelialno-mezenchymalnej** (ang. *epithelial/mesenchymal plasticity*, EMP). Taka zdolność komórek nowotworowych do przełączania się między różnymi stanami hybrydowymi jest ściśle związana z progresją nowotworu, w tym zdolnością do migracji, nabywaniem cech samoodnawiających się nowotworowych komórek macierzystych, tworzeniem przerzutów i rozwojem oporności na stosowaną chemioterapię. Według doniesień z ostatnich lat, te hybrydowe komórki są w stanie indukować lekooporność i zwiększać aktywność metastatyczną nawet w większym stopniu niż komórki w pełni mezenchymalne, co do których wcześniej podejrzewano, że odpowiadają za powyższe powikłania. Otwiera to nową, atrakcyjną przestrzeń badań, która dopiero zaczyna być eksplorowana.

W świetle rosnącej zachorowalności na nowotwory oraz oporności na chemioterapeutyki, zapotrzebowanie na nowe, skuteczne leki przeciwnowotworowe pozostaje wysokie. Chociaż opracowywane są nowe cząsteczki terapeutyczne, ich wprowadzenie do użytku klinicznego jest procesem bardzo długim i kosztownym. Ponadto, badania kliniczne większości nowo opracowanych leków kończą się niepowodzeniem. Dlatego na znaczeniu zyskuje koncepcja **repozycjonowania leków**, czyli zastosowania już istniejących środków terapeutycznych do leczenia innych schorzeń niż te, które stanowią ich pierwotne wskazanie. W porównaniu z jakimkolwiek nowym lekiem, podejście to wiąże się z niższym ryzykiem i kosztami całkowitymi oraz skróceniem procesu rozwojowego co najmniej o połowę. Strategia repozycjonowania wydaje się szczególnie obiecująca w kontekście leczenia nowotworów ze względu na szansę przezwyciężenia rosnącej oporności i poszerzenia możliwości terapeutycznych, szczególnie w przypadku nowotworów trudnych do leczenia. Jak dotąd, poprzez repozycjonowanie zidentyfikowano niektóre leki przeciwnadciśnieniowe i przeciwcukrzycowe jako wykazujące działanie przeciwnowotworowe. Zwraca się też uwagę na leki przeciwdepresyjne, których aktywność cytotoksyczną wykazano na różnych typach nowotworowych linii komórkowych, również piersi. Jednakże, z wyjątkiem fluoksetyny, aktywności i mechanizmy przeciwnowotworowe antydepresantów i nie są jeszcze dostatecznie zbadane w kontekście BC, a tym bardziej brak jest badań oceniających ich wpływ na powiązane ze sobą procesy rozwoju oporności na DOX i EMP.

Dlatego, celem niniejszego projektu jest **ocena zależności pomiędzy opornością na doksorubicynę, plastycznością epitelialno-mezenchymalną** charakteryzującą się występowaniem pośrednich stanów fenotypowych, **oraz wpływem wybranych leków przeciwdepresyjnych na komórki nowotworowe piersi i wymienione procesy, wykorzystując repozycjonowanie leków**. Badane będą leki z trzech klas: selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (sertralina), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (imipramina) i tetracyklicznych leków przeciwdepresyjnych (mirtazapina). Aby osiągnąć cele projektu, planujemy uopornić na DOX dwie linie komórkowe nowotworu piersi o różnych cechach, które będą hodowane zarówno w kulturach jednowarstwowych, jak i trójwymiarowych. Ponieważ dobrze udokumentowano związek rozwoju oporności na DOX z nabywaniem cech nowotworowych komórek macierzystych, zbadana zostanie również obecność i względna liczebność komórek macierzystych BC. Przed i po indukcji oporności badany będzie wpływ wymienionych leków w różnych stężeniach, a także kombinacje każdego leku z DOX, na żywotność komórek nowotworowych, populację komórek macierzystych, oporność na DOX i ekspresję markerów epitelialnych oraz mezenchymalnych. Ponieważ spodziewamy się potwierdzić cytotoksyczność badanych leków, kolejnym etapem będzie zbadanie ich zdolności do indukcji apoptozy i ocena, czy badane związki osłabiają oporność komórek BC na DOX. **Taki zbiór danych pozwoliłby określić skuteczność stosowanych leków wobec BC w kontekście oporności na DOX i EMP, co nie było dotychczas badane, oraz umożliwić identyfikację podstaw molekularnych ich działania**. Realizacja projektu zapewni wgląd w złożone powiązania między EMP a opornością na DOX, a także może przyczynić się do opracowania potencjalnych nowych terapii udoskonalających obecne strategie leczenia, w tym metod przywrócenia wrażliwości na chemioterapię opornym komórkom nowotworowym piersi.