

Streszczenie

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem u kobiet i przyczyną zgonu ponad pół miliona chorych na świecie w 2012 r. Rozwój przerzutów nowotworowych związany jest ze szczególnie złym rokowaniem chorych, mechanizm powstawania przerzutów, zarówno drogą limfatyczną jak i krwionośną nie został jednak dokładnie poznany. Aby poprawić wyniki leczenia chorych poszukuje się nowych czynników rokowniczych i predykcyjnych, dlatego też w ostatnich latach coraz intensywniej analizuje się komórki nowotworowe zlokalizowane poza guzem pierwotnym, gdyż to właśnie te komórki były w stanie przejść przez etapy kaskady metastatycznej. Krążące komórki nowotworowe (ang. *circulating tumour cells*, CTCs) znajdujące się we krwi i przerzuty do węzłów chłonnych stanowią wyselekcjonowaną populację komórek, która może się różnić statusem markerów molekularnych (profilem molekularnym) od guza pierwotnego oraz dostarczać dodatkowych informacji na temat choroby nowotworowej. W przedłożonej pracy doktorskiej analizowane były komórki nowotworowe na różnych etapach rozsiewu, wśród nich te obecne w guzie pierwotnym, krwi (CTCs) oraz w przerzutach do węzłów chłonnych, pozyskane głównie od chorych na wczesnego raka piersi. W zebranych materiale badana była rola markerów inwazji i przerzutowania związanych m.in. z procesem przemiany epithelialno-mezenchymalnej (ang. *epithelial-mesenchymal transition*, EMT). Ponadto, została opracowana metoda izolacji CTCs niezależna od epithelialnego markera, a przez to pozwalająca na pozyskanie także tych CTCs, które mogły już przejść przemianę EMT.

Wyniki analiz pokazały, że charakterystyczna dla procesu EMT utrata E-kadheryny w guzie pierwotnym była związana z zajęciem węzłów chłonnych oraz rozsiewem CTCs, zwłaszcza tych o fenotypie mezenchymalnym. Ekspresję markerów CTCs stwierdzano częściej u chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi, przy czym markery epithelialne i mezenchymalne CTCs były wykrywane z podobną częstością. Obecność mezenchymalnych markerów CTCs była związana z podwyższoną ekspresją genów *CXCR4* i *uPAR* w CTCs oraz większą liczbą zajętych węzłów chłonnych. Wstępne wyniki analizy przeżycia pokazały, że do zgonu doszło tylko u tych chorych, u których wykryto CTCs. Ekspresja samej tylko wimentyny we frakcji CTCs była niezależnym czynnikiem ryzyka związanym z zajęciem węzłów chłonnych. W porównaniu z guzami pierwotnymi w przerzutach obserwowano re-ekspresję E-kadheryny, przy jednocześnie podwyższonej ekspresji genów indukujących/podtrzymujących proces EMT *TWIST1*, *SNAIL*, *SLUG* oraz obniżonym tempie proliferacji komórek nowotworowych. Podwyższony poziom ekspresji *TWIST1* i *SNAIL* w przerzutach, ale nie w guzach pierwotnych był związany z obniżonym całkowitym przeżyciem i krótszym czasem do nawrotu.

Podsumowując, profilowanie molekularne pozwalające na charakterystykę komórek nowotworowych (na różnych etapach rozsiewu) pod kątem markerów inwazji i przerzutowania może dostarczać dodatkowych informacji rokowniczych w raku piersi.