Popularnonaukowe streszczenie

W ciągu ostatnich dekad wskaźniki zachorowalności i umieralności na raka wątroby i trzustki na świecie i w Polsce ulegają ciągłemu zwiększeniu. Przyczynia się do tego niska wykrywalność, brak początkowych objawów i trudności z wczesną diagnostyką. Pomimo stosowania nowych metod leczenia i postępu w zrozumieniu molekularnych podstaw indukcji nowotworów średnia przeżycia pacjentów pozostaje ciągle na tym samym niskim poziomie.

W etiologii nowotworów wątroby i trzustki istotną rolę odgrywają przewlekłe stany zapalne, wywołane m.in. infekcją wirusami HBV i HCV, jak również stresem oksydacyjnym. Prowadzą one do aktywacji szeregu szlaków sygnałowych, które ostatecznie decydują o zwiększonej proliferacji komórek nowotworowych i unikaniu zaprogramowanej śmierci komórkowej.

Tak więc poszukiwanie alternatywnych strategii zarówno w odniesieniu do profilaktyki jak i terapii, szczególnie tych nowotworów jest więc ciągle aktualne i konieczne.

Jedną ze strategii zapobiegania występowaniu nowotworów jest chemoprewencja, która definiowana jest jako postępowanie mające na celu zahamowanie, opóźnienie lub zapobieganie procesowi indukcji nowotworów na możliwie jak najwcześniejszych jego etapach i tym samym zakładające długotrwałe podawanie związków chemoprewencyjnych o aktywności cytoprotekcyjnej.

Nasze wcześniejsze badania wykazały, że naturalnie występujące związki pochodzące z chmielu (ksantohumol), winogron (resweratrol), kapusty (indolo-3-karbinol, izotiocyjanian fenetylu), wykazują zdolność do modulacji ścieżki Nrf2-ARE (Czynnik jądrowy 2 - Element odpowiedzi na antyoksydanty) w komórkach nowotworowych wątroby. NRF2 działając jako sensor stresu oksydacyjnego i elektrofilowego odgrywa kluczową funkcję w zapobieganiu komórkowej niestabilności genomu. Aktywacja ścieżki Nrf2-ARE wiąże się z indukcją ekspresji różnych enzymów i białek działających cytoprotekcyjnie. Z tego powodu ścieżka ta uznawana jest jako idealny cel oddziaływania czynników chemoprewencyjnych. Z drugiej strony konstytutywna nadekspresja Nrf2 w złośliwych komórkach rakowych w tym wątroby i trzustki związana jest z progresją nowotworową, a także opornością na chemioterapię. Ostatnio sugeruje się, że lepsze efekty chemoprewencyjne lub wspomagające chemioterapię można uzyskać stosując zamiast pojedynczych związków ich kombinacje. Dane na ten temat są jeszcze jednak bardzo ograniczone.

Stąd celem projektu jest ocena możliwości modulacji ścieżki Nrf2-ARE za pośrednictwem kombinacji naturalnych fitozwiązków: ksantohumolu, resweratrolu, indolo-3-karbinolu i izotiocyjanianu fenetylu jako strategii chemoprewencyjnej i/lub terapeutycznej w nowotworach wątroby i trzustki.

Podjęcie badań proponowanych w projekcie pozwoli na weryfikację takiego podejścia w odniesieniu do komórek nowotworowych wątroby i trzustki o zróżnicowanym fenotypie ilustrującym wczesne i zaawansowane etapy kancerogenezy, a także wyjaśnienie mechanizmu ich działania. W dalszej perspektywie umożliwi to zaproponowanie nowych strategii prewencyjnych i/lub terapeutycznych w odniesieniu do tych nowotworów.

Szereg badań wskazuje, że celem oddziaływania naturalnie występujących związków roślinnych jako potencjalnych czynników chemoprewencyjnych i/lub terapeutycznych może być nie tylko ścieżka sygnałowa Nrf2-ARE ale również szlaki sygnałowe takie jak NF-κB i p53 odgrywające ważną rolę w procesie aktywacji ścieżki Nrf2 i kancerogenezy.

W ramach proponowanych badań zostanie przeprowadzona ocena zdolności najbardziej skutecznych kombinacji fitozwiązków do translokacji Nrf2 do jądra komórkowego oraz wiązanie do sekwencji ARE. W celu wyjaśnienia mechanizmu działania najbardziej aktywnych induktorów badane będą elementy kanonicznej (białko Keap1, kinazy MAPK, enzymy GST, NQO1, HO-1, SOD, CAT, GR) i niekanonicznej ścieżki aktywacji Nfr2 (białko p62).

W celu dokładnego poznania punktów uchwytu badanych kombinacji fitozwiązków zostanie zbadana zależność Nrf2 i innych ścieżek sygnałowych (NF-κB, p53).

Skuteczność najsilniejszych kombinacji modulatorów ścieżki sygnałowej Nrf2 zostanie oceniona również *in vivo* w modelu mysich ksenograftów, którym wszczepione zostaną ludzkie komórki nowotworowe wątroby i trzustki transfekowane genem lucyferazy.

Realizacja badań proponowanych w niniejszym projekcie pozwoli nie tylko na wyłonienie nowych i bardziej skutecznych modulatorów analizowanych dróg sygnałowych w komórkach nowotworowych wątroby i trzustki, ale także zaproponowanie mechanizmu ich działania, który może być przydatny w opracowaniu nowych strategii prewencyjnych i/lub terapeutycznych. Otrzymane w wyniku realizacji projektu wyniki mogą być podstawą do dalszych badań przedklinicznych, a w dalszej perspektywie badań klinicznych. Istotny jest także ich aspekt poznawczy dotyczący interakcji dróg sygnałowych Nrf2, NF-κB i p53 w odpowiedzi na nowe kombinacje fitozwiązków.