Popularnonaukowe streszczenie

Pomimo postępu w zrozumieniu molekularnych podstaw indukcji nowotworów i wprowadzenia nowych metod leczenia, nowotwory wątroby i trzustki należą nadal do najgorzej rokujących. Średnia przeżycia pacjentów pozostaje ciągle na tym samym niskim poziomie nie tylko w Polsce, ale i na świecie. Poszukiwanie alternatywnych strategii zarówno w odniesieniu do profilaktyki jak i terapii, szczególnie tych nowotworów jest więc ciągle aktualne i konieczne.

W etiologii raków wątroby i trzustki istotną rolę odgrywają przewlekłe stany zapalne, wywołane m.in. infekcją wirusami HBV i HCV. Prowadzą one do aktywacji szeregu szlaków sygnałowych, które ostatecznie decydują o zwiększonej proliferacji komórek nowotworowych i unikaniu zaprogramowanej śmierci. Podstawowym szlakiem sygnałowym zaangażowanym w odpowiedź prozapalną jest szlak kończący się aktywacją jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-κB odpowiedzialnego za transkrypcję genów takich białek jak cyklooksygeneza 2 (COX-2). Enzym ten jest celem oddziaływania wielu leków przeciwzapalnych. Wykazano niedawno, że w hamowaniu procesów zapalnych równie ważną rolę jak inhibicja NF-κB, odgrywa indukcja enzymów / białek ochronnych tzw 2. fazy, kontrolowana przez szlak sygnałowy związany z aktywacją czynnika transkrypcyjnego Nrf2.

Istnieją dane wskazujące na powiązanie między tymi szlakami. Np kinaza syntazy glikogenu-3β (GSK-3β) obniżająca aktywność Nrf2 w wyniku katalizowanej przez ten enzym fosforylacji, okazała się jednocześnie niezbędna do pełnej aktywności transkrypcyjnej NF-κB selektywnie wspierając ekspresję genów aktywowanych przez GSK-3β w odpowiedzi na sygnały do proliferacji. Sugeruje to możliwość skoordynowanej interwencji w obydwa te szlaki poprzez wykorzystanie jednego białka lub białek jako celu oddziaływania potencjalnych leków i w efekcie zwiększonego efektu terapeutycznego.

Celem projektu jest weryfikacja tej hipotezy przy wykorzystaniu syntetycznych pochodnych triterpenoidu, kwasu oleanowego oraz ich połączeń z aktualnie stosowanymi lekami przeciwzapalnymi. Triterpenoidy występują powszechnie w wielu roślinach i wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej. Pentacykliczny kwas oleanolowy, w układach modelowych obok działania przeciwzapalnego, antymutagennego i przeciwnowotworowego, wykazuje także działanie hepatoochronne poprzez zwiększenie aktywacji Nrf2. Kwas oleanolowy, a także inne triterpenoidy hamowały również aktywację NF-κB oraz aktywność COX-2. Ostatnie badania, w tym nasze własne wykazały również, że kwas oleanolowy indukuje programowaną śmierć komórek raka trzustki oraz zmienia poziom czynników transkrypcyjnych Nrf2 i NF-κB w nowotworowych komórkach wątroby HepG2.

Syntetyczne pochodne triterpenoidów wydają się lepszą alternatywą od naturalnie występujących ze względu na korzystniejsze parametry farmakologiczne, fizykochemiczne, a przede wszystkim biodostępność. Co więcej niektóre analogi triterpenoidów okazały się silnymi induktorami enzymów 2. fazy dostarczającej enzymy/białka cytoprotekcyjne kontrolowanej przez Nrf2 i jednocześnie czynnikami przeciwzapalnymi.

Projekt przewiduje syntezę serii nowych pochodnych kwasu oleanolowego oraz ich koniugatów z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSLPZ) takimi jak aspiryna, ibuprofen, ketoprofen, indometacyna, diklofenak. NSLPZ z grupy koksybów – inhibitorów COX-2 zostały zatwierdzone przez Urząd Rejestracji Leków USA, jako jedne z pierwszych związków możliwych do zastosowania w chemoprewencji nowotworów jelita grubego. Istnieją również dane potwierdzające profilaktyczne działanie aspiryny podawanej w niskich dawkach przez długi okres leczenia w przypadku nowotworów okrężnicy. Chemoprewencja to 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. Wyniki dalszych badań klinicznych wykazały, że długotrwałe stosowanie koksybów wiąże się z ryzykiem chorób układu krążenia. Jedną z możliwych dróg pokonania tych działań niepożądanych jest ich połączenie ze związkami o aktywności cytoprotekcyjnej. Oczekujemy, że takie działanie będą miały zsyntetyzowane przez nas związki. To założenie zostanie zweryfikowane przez ocenę ich oddziaływania na kluczowe elementy szlaków sygnałowych ARE-Nrf2 i NF-κB, w tym takich jak GSK-3β, w hodowlach komórek raka wątroby i trzustki oraz zaproponowanie mechanizmu ich działania. Przydatność opracowanej strategii zostanie zweryfikowana *in vivo* w doświadczeniu z użyciem myszy, którym wszczepione zostaną ludzkie komórki nowotworowe wątroby i trzustki stabilnie transfekowane genem lucyferazy umożliwiającym śledzenie zmian w rozwoju nowotworu pod wpływem zastosowanych pochodnych.

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 i NF-κB w odpowiedzi na drobnocząsteczkowe modulatory.