

Rola receptora witaminy D w odpowiedzi komórek raka jelita grubego na 5-fluorouracyl

Pomimo rozwoju umiejętności chirurgicznych i wprowadzenia nowych leków do praktyki klinicznej w ciągu ostatnich dwudziestu lat rak jelita grubego (RJG) jest nadal jedną z głównych przyczyn zgonów spowodowanych chorobami nowotworowymi na świecie. Niestety, lekooporność jest jedną z głównych przyczyn niskiego wskaźnika przeżycia chorych na RJG. 5-Fluorouracyl (5-FU) jest obecnie najczęściej stosowanym klinicznie lekiem i pozostaje podstawą terapii systemowej pacjentów z miejscowo zaawansowanym i przerzutowym RJG. Jednak kliniczne korzyści z zastosowania 5-FU są często tymczasowe, a większość leczonych pacjentów nie osiąga całkowitej eradykacji komórek nowotworowych, co skutkuje słabymi wynikami z powodu nawrotu choroby. Skuteczność leczenia jest poważnie ograniczona, ponieważ pacjenci są podatni na rozwój oporności komórek nowotworowych na 5-FU. *Biorąc pod uwagę powyższe, poprawa skuteczności terapii z użyciem 5-FU i odwrócenie lub zapobiegnięcie oporności na 5-FU, jest nadal istotnym wyzwaniem w praktyce klinicznej. W związku z tym, lepsze zrozumienie mechanizmów, które regulują nabywanie oporności na terapię opartą na 5-FU, byłoby dużą korzyścią dla opracowania skuteczniejszych schematów leczenia pacjentów chorych na RJG.*

Długotrwała ekspozycja komórek nowotworowych na 5-FU powoduje ostry wzrost ekspresji białka syntazy tymidylanowej (TS) z powodu zwiększonej skuteczności translacyjnej *TYMS* mRNA. Z kolei wysoki poziom TS jest jedną z głównych przyczyn nabywania oporności komórek RJG na 5-FU. *W naszych badaniach odkryliśmy, że komórki RJG z wyciszoną ekspresją receptora witaminy D (VDR) po ekspozycji na 5-FU znacząco zwiększyły poziom TYMS. Nasze odkrycia identyfikują wcześniej nierozpoznaną rolę VDR w ekspresji TYMS po ekspozycji komórek na 5-FU, a tym samym jego znaczenie w oporności komórek RJG na 5-FU.* Dlatego celem projektu jest odpowiedź na pytanie czy poziom VDR w komórkach RJG może mieć wpływ na skuteczność przeciwnowotworowego działania 5-FU. Stawiamy hipotezę, że VDR odgrywa znaczącą rolę w regulacji wrażliwości komórek RJG na 5-FU. Przypuszczamy, że zmniejszona lub utracona ekspresja VDR jest krytycznym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju oporności komórek RJG na 5-FU, prawdopodobnie głównie poprzez zwiększanie ekspresji *TYMS* za pośrednictwem FOXM1, a w konsekwencji macierzystości, inwazji i migracji komórek RJG. Podczas gdy wysoki poziom VDR w komórkach RJG może dać odwrotny efekt i prowadzić do zwiększenia przeciwnowotworowej skuteczności 5-FU. Ponadto spodziewamy się, że VDR może również blokować szlak Hsp90-Src, zapobiegając jego aktywacji, a tym samym powodując zmniejszenie ekspresji *TYMS* w komórkach RJG. Natomiast zwiększona ekspresja i aktywność Hsp90 po działaniu 5-FU może zwiększyć wrażliwość komórek RJG na pochodne witaminy D. Poziom VDR jest ściśle powiązany z zapoczątkowaniem oraz rozwojem RJG. Jego ekspresja wzrasta w zmianach przedrakowych i wczesnych stadiach guza jelita grubego, ale zmniejsza się w późnych stadiach słabo zróżnicowanych guzów i nie występuje w komórkach przerzutujących. Dlatego niezwykle ważne jest zbadanie, czy poziom VDR w komórkach RJG ma wpływ na skuteczność przeciwnowotworowego działania 5-FU.

W naszych badaniach planujemy wyjaśnić, czy utrata VDR przyspiesza, a jego wysoki poziom opóźnia rozwój oporności komórek RJG na 5-FU. Zbadamy zarówno, czy VDR reguluje ekspresję *TYMS* bezpośrednio za pośrednictwem FOXM1, jak i czy VDR oddziałuje z Hsp90 α/β , a tym samym ma wpływ na aktywność szlaku Hsp90-Src. Następnie ocenimy odpowiedź na pochodną witaminy D i 5-FU komórek RJG wykazujących oporność na 5-FU oraz rolę Hsp90 β w aktywności pochodnych witaminy D wobec tych komórek. Ponadto wyjaśnimy, czy pochodne witaminy D wykazują aktywność inhibitorów OXPHOS wobec komórek RJG opornych na 5-FU po ponownej ekspozycji na 5-FU.

Poznanie mechanizmów leżących u podstaw występowania oporności komórek RJG na 5-FU jest istotnym krokiem w kierunku zwiększenia skuteczności terapii opartej na 5-FU, a tym samym opóźnienia nawrotu choroby i wydłużenia czasu przeżycia pacjentów. Proponowane badania wyjaśnią mechanizmy leżące u podstaw regulacji TS za pośrednictwem VDR i odpowiedzą na pytanie, czy poziom VDR w komórkach RJG ma wpływ na skuteczność przeciwnowotworowego działania 5-FU. Przypuszczamy, że VDR może być nowym biomarkerem predykcyjnym w terapii opartej na 5-FU pacjentów z RJG. W tym kontekście projekt ten przyczyni się do rozwoju nauk podstawowych i poszerzenia wiedzy w dziedzinie onkologii, a także zapewni nowe podstawy teoretyczne do ustanowienia skuteczniejszych strategii leczenia pacjentów chorych na RJG.