

## **Dysfunkcja naczyń krwionośnych po chemioterapii neoadjuwantowej raka gruczołu sutkowego. Znaczenie stanu menopauzalnego i estrogenów.**

Rosnąca liczba czynników ryzyka chorób układu krążenia przyczynia się do rozwoju zdarzeń kardiologicznych, takich jak choroba wieńcowa i niewydolność serca, u osób, które przeżyły nowotwór. W szczególności obecność nadciśnienia tętniczego zwiększa ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Chemioterapia jest najpowszechniejszą terapią stosowaną w leczeniu nowotworów, znacząco zwiększając zarówno 5-, jak i 10-letnie przeżycie pacjentów. Zaobserwowano, że w tym okresie główną przyczyną zgonów osób, które wyzdrowiały z choroby nowotworowej, są choroby układu krążenia, zwłaszcza związane z nadciśnieniem tętniczym i przyspieszonym rozwojem miażdżycy, choroby wieńcowej oraz kardiotoksyczności. Wpływ chemioterapii na ryzyko sercowo-naczyniowe może wynikać zarówno z działań niepożądanych, jak również może wpływać na szlaki sygnałowe, które są krytyczne zarówno w rozwoju nowotworu, jak i w regulacji czynności naczyń.

W naszych ostatnich badaniach wykazaliśmy, w jaki sposób chemioterapia raka gruczołu sutkowego może powodować uszkodzenie naczyń u kobiet po menopauzie, wyjaśniając, dlaczego osoby, które przeżyły raka gruczołu sutkowego, najczęściej umierają z powodu chorób układu krążenia. Badając układ naczyniowy u kobiet, które przed zabiegiem mastektomii leczono chemioterapią, zaobserwowaliśmy poważną dysfunkcję śródbłonna naczyniowego u kobiet po menopauzie, co w ogromnym stopniu wpływa na zdrowie układu krążenia. Główną przyczyną tej dysfunkcji jest jeden z leków stosowanych w walce z rakiem gruczołu sutkowego: **docetaksel**. Lek ten powodował wzrost wytwarzania reaktywnych form tlenu w naczyniach poprzez podjednostki oksydazy NADPH NOX2 i NOX4 w ludzkich tętnicach. W szczególności zwiększenie poziomu NOX4 przyczyniło się do dysfunkcji.

**Głównym celem proponowanego projektu jest wyjaśnienie mechanizmów patofizjologicznych, dzięki którym terapia neoadjuwantowa docetakselem przyspiesza dysfunkcję naczyń krwionośnych, ze szczególnym naciskiem na wpływ stanu menopauzalnego jako kluczowego wyznacznika zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego u osób, które przeżyły raka gruczołu sutkowego.**

Choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonów mężczyzn i kobiet. Chociaż kobiety przed menopauzą są mniej narażone na choroby układu krążenia niż mężczyźni w tym samym wieku, różnica ta zanika po menopauzie. Ponadto stwierdzono, że częstość występowania raka gruczołu sutkowego jest nieco większa u kobiet po menopauzie niż u kobiet przed menopauzą. Największy wpływ na umieralność z przyczyn innych niż nowotwory miał starszy wiek i ryzyko chorób układu krążenia u kobiet po raku gruczołu sutkowego. Podczas gdy chemioterapia neoadjuwantowa powoduje uszkodzenie naczyń u kobiet chorych na raka gruczołu sutkowego po menopauzie, pacjentki z rakiem gruczołu sutkowego przed menopauzą mogą być chronione.

W proponowanym projekcie zamierzamy szczegółowo zbadać, w jaki sposób estrogeny chronią przed dysfunkcją śródbłonna wywołaną chemioterapią neoadjuwantową, wykorzystując ludzkie naczynia krwionośne i model zwierzęcy. Charakterystyka molekularna zapobiegawczego działania estrogenów w dysfunkcji naczyń wywołanej docetakselem może pomóc w identyfikacji nowych celów terapeutycznych.