Testarea unor compusi mici care țintesc protein kinazele activate mitogenic:succese și oportunități utilizant celule de cancer de sân triplu negativ-ORIENT

Denumire proiect: Testarea unor compusi mici care țintesc protein kinazele activate mitogenic:succese și oportunități utilizant celule de cancer de sân triplu negativ (en. Testing small molecule targeting mitogen activated protein kinases: Successes, challenges and opportunities in triple negative breast cancer systems)

Tip proiect: PCE 183 din 18/02/2021: (PN-III-P4-ID-PCE-2020-1625)

Acronimul proiectului: ORIENT

Abstract

RO

Cancerul de sân triplu negativ (TNBC) reprezintă un subtip molecular cu un prognostic nefavorabil, o rată de supraviețuire sub 2 ani, și o rezistență crescută la terapie. Obiectivul principal al proiectului constă în prevenirea și limitarea mecanismelor de rezistență la terapie intâlnite în TNBC, prin administrarea unei scheme terapeutice combinatorii a moleculelor mici care țintesc protein kinazele activate mitogenic (MAPK), prin studii *in vitro*. Activitățile propuse vor identifica genele codificatoare si noncodificatoare implicate în reglarea MAPK, în special cele implicate in rezistența la tratament în TNBC utilizând baze de date genomice publice. Selectarea compusilor chimici de tip molecule mici va fi realizată prin modele *in silico*, urmată de evaluarea efectelor antiproliferative și a efectului sinergic prin combinarea acestora. Compusii cu efect sinergic se vor evalua si la nivel transcriptomic, urmărindu-se în special genele codifcatoare și noncodificatoare implicate în rezistența la terapie, pentru liniile celulare rezistente/nerezistente la doxorubicină și paclitaxel. Studiul final al proiectului va consta în validarea in vitro a datelor pe organoizi și co-culturi de adipocite, pentru a preveni activarea mecanismelor de rezistență la tratament. Datele experimentale vor încorpora multiple niveluri biologice și vor contribui la avansul în tratamentul personalizat al cancerului și la aplicațiile clinice care pot fi extrapolate la alte tumori solide, folosind metode bioinformatice.

EN

Triple Negative Breast Cancer is a breast cancer subtype with an unfavorable prognostic, less than 2 years survival rate, and a high drug therapy resistance. The main objective of our project is to constrain or prevent the drug resistance mechanisms exhibited in TNBC, based on combinatorial therapy of small molecules targeting Mitogen Activated Protein Kinases (MPAK), using *in vitro* approaches. Thus, we proposed to identify the coding and non-coding genes related to MAPK regulation, particular those related to drug resistance in TNBC using repository

data. The small molecules will be selected by in silico algorithms, followed by an evaluation of their anti-proliferative effects and the synergetic effect of combining them. The agents with a synergetic effect will be evaluated on the transcriptomic pattern, in regard to coding and non-coding transcripts that prevent drug resistance, for the doxorubicin- and paclitaxel-resistant/non-resistant cell lines. The final investigation stage will consist of an in vitro data validation on organoids and adipocyte co-cultures in order to prevent drug resistance. The experimental data will attempt to incorporate multiple biological levels and to contribute to the advancement of personalized cancer treatment and to clinical applications that could be extrapolated to other solid tumors, using bioinformatics approaches.

Obiectivul proiectului:

Obiectivul proiectului este de a investiga noi strategii terapeutice pentru cancerul de san triplu negativ in vitro care sunt capabile să constrângă sau să prevină mecanismele de rezistență la terapie, pe baza terapiei combinatorii a moleculelor mici care țintesc MAPK.

Rezultatele estimate: Proiectul actual își propune să publice cel puțin 3-6 lucrări în ISI (Q1), să participe la conferințe internaționale.

Valoare totală de la buget: 1.198.032,00

Echipa Proiect

- Dr. Braicu Cornelia - Director proiect
- Prof. dr. Berindan-Neagoe Ioana - Membru cerectator cu experienta
- Dr. Jurj Ancuta - Membru cercetator postdoctoral
- Bica Diana Cecilia - Membru doctorand
- Raduly Lajos - Membru cercetator postdoctoral
- Dr. Zanoaga Oana - Membru cercetator postdoctoral
- Dr. Cojocneanu Roxana - Membru cercetator postdoctoral
- Peter (Albu) Angela - Membru tehnician

Diseminare rezultate:

- **Congres Național de Oncologie Ediția 7-9 octombrie 2021**, prezentare orala-Dr. Braicu Cornelia cu titlul *“Prognostic significance of immune response related genes: implication in breast cancer”*

- **European Human Genetics Conference Virtual Conference 2021, 28–31 August** *miR-29b inhibition in triple negative cells activate apoptosis and autophagy related mechanisms*, Braicu, R. Lajos, V. Morhan, Z. Papi, A. Jurj, O. Zanoaga, R. Cojocneanu, A. Moldovan, C. Ciocan, I. Berindan-Neagoe

- **5th ACTC 2021** (5th Advances in Circulating Tumor Cells: "*Liquid Biopsy in its best*" *Correlation of the breast cancer mutational profiling in tumor versus plasma* Oana Zanoaga, Cecilia Bica, Laura A Pop, Ioana Berindan-Neagoe

- **5th ACTC 2021** (5th Advances in Circulating Tumor Cells: "*Liquid Biopsy in its best" Adipocyte-derived exosomes promote the progression of triple negative breast cancer cells in vitro* Ancuta Jurj, Lajos Raduly, Cornelia Braicu, Ioana Berindan-Neagoe

- Forumului Științific Național al Tinerilor Medici Oncologi, Sibiu 18-20 Mai 2023; Role of PI3K/AKT and MAPK signaling pathways in triple negative breast cancer using bioinformatics approaches, Dr. Cornelia Braicu

Publicare articole

Jurj A, Zanoaga O, Raduly L, Morhan V, Papi Z, Ciocan C, Pop LA, Berindan-Neagoe I, Braicu C. Discovering the Biological Significance and Therapeutic Potential of miR-29b-3p in Triple-Negative Breast Cancer. Int J Mol Sci. 2023 Mar 6;24(5):5048. doi: 10.3390/ijms24055048.

Bica C, Tirpe A, Nutu A, Ciocan C, Chira S, Gurzau ES, Braicu C, Berindan-Neagoe I. Em erging roles and mechanisms of semaphorins activity in cancer. Life Sci. 2023 Apr 1;318:121499. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121499. Epub 2023 Feb 10.

Publicare capitol de carte

N. Rezaei (ed.), Handbook of Cancer and Immunology, https://doi.org/10.1007/978-3-030-80962-1_54-1, Online ISBN978-3-030-80962-1, Ancuta Jurj, Cristina Ciocan, Lajos Raduly, Oana Zanoaga, Ioana Berindan-Neagoe, and Cornelia Braicu, Role of Cancer-Associated Adipocytes in the Progression of Breast Cancer

Rezultate obținute

Activitatea 1. Analize genomice și transcriptomice în cancerul de sân triplu negativ, concentrându-se pe semnalizarea MAPK în relație cu rezistența la terapie si metastazare

Cancerul de sân triplu negativ este o formă agresivă și dificil de tratat a cancerului de sân. Analizele genomice și transcriptomice sunt esențiale pentru a înțelege mecanismele moleculare implicate în această formă specifică de cancer. În ceea ce privește semnalizarea MAPK, aceasta joacă un rol crucial în reglarea creșterii celulare, supraviețuirii și diferențierii celulare. Datele obtinute de noi contribuie la o înțelegere aprofundată a modului în care această cale de semnalizare interacționează cu cancerul de sân triplu negative și poate furniza informații valoroase privind rezistența la terapie și metastazele.

Activitatea 2. Screening-ul moleculelor mici și dezvoltarea unei combinații terapeutice capabile să prevină rezistența la terapie folosind metode in vitro

Screeningul moleculelor mici a permis identificarea a două combinații terapeutice relevante, și anume doxorubicina+hanokiol, respectiv Pelitinib+Selumetinib. Pe lângă etapa de screening, am mai urmarit identificarea unor molecule care interacționează cu căile de semnalizare MAPK sau alți factori cheie implicați în rezistența la terapie.
Hanokiolul a fost studiat pentru proprietățile sale anticancerigene și antiinflamatorii, iar combinația cu doxorubicina ar putea avea sinergii benefice. Doxorubicina este cunoscută pentru capacitatea sa de a interfera cu diviziunea celulară și de a distruge celulele canceroase, dar, din păcate, dezvoltarea rezistenței la acest medicament este o problemă majoră în tratamentul cancerului de sân. Datele obtinute de noi a demonstrat că asocierea dintre doxorubicină și hanoikol poate să să minimizeze dezvoltarea rezistenței celulare la terapie, lucru demonstrat în urma analizei datelor de transcriptomică.

Activitatea 3. Integrarea datelor experimentale folosind metode complexe de analiza bioinformatice de biologia sistemelor

In cadrul acestei etape am realizat o abordarea comprehensivă prin analiza bioinformatică a biologiei sistemelor în studiul căilor de semnalizare MAPK în cancerul de sân triplu negativ (TNBC) oferind o platformă solidă pentru dezvoltarea de strategii terapeutice personalizate și inovatoare.
Rezultatele analizei bioinformatice pot contribui la inovații în dezvoltarea de terapii țintite, care abordează anumite particularități moleculare ale TNBC, crescând șansele de succes în tratament. Asfel au fost identificate noi potențiale ținte terapeutice care ar putea fi exploatate pentru dezvoltarea de tratamente noi sau îmbunătățirea tratamentelor existente.
De asemenea datele obținute pe liniile celulare de TNBC a permis observarea unei activări reduse a mecanismelor de rezistență, acest lucru deschide discuții despre posibilitatea unei

abordări personalizate a tratamentului în funcție de caracteristicile genetice și moleculare ale fiecărui pacient. Această abordare, ar putea fi extinsă pe culturi celulare, ca o abordare personalizată care ar putea fi adaptată la specificitățile moleculare ale fiecărui pacient, optimizând astfel eficacitatea tratamentului și reducând riscul de recidivă in cazul pacientelor cu TNBC.