

## **J3-60064: Molekularni označevalci odgovora na zdravljenje z obsevanjem pri duktalnem karcinomu *in situ***

### **Vsebinski opis projekta:**

Duktalni karcinom *in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS) je neinvazivna oblika raka dojk, ki ga najpogosteje odkrijejo z mamografijo v okviru presejalnih programov. Pojavnost DCIS se povečuje in trenutno predstavlja približno 25 % na novo diagnosticiranih rakov dojk in 35 % rakov dojk, odkritih v presejalnih programih. Čeprav ima DCIS zelo dobro prognozo, se lahko razvije tudi v invazivno obliko raka dojk, ki lahko pomembno vpliva na preživetje bolnikov. Standardno zdravljenje DCIS večinoma temelji na ohranitveni operaciji dojk in dopolnilnem obsevanju. Obsevanje ne vpliva značilno na preživetje pri DCIS, vendar za 50 % zmanjša verjetnost za lokalno ponovitev bolezni. Pri velikem deležu bolnic, ki se zdravijo z obsevanjem, se pojavijo akutni ali pozni neželeni učinki (toksičnost). Med bolnicami z DCIS obstajajo velike razlike v pojavnosti toksičnosti obsevanja. Kljub pomembnemu kliničnemu napredku pri diagnostiki in zdravljenju DCIS prilagajanje obsevanja posameznim bolnicam z DCIS še ni mogoče. Zato so potrebni dodatni molekularni biološki označevalci odgovora na zdravljenje z obsevanjem, tako v povezavi z toksičnostjo kot s ponovitvijo bolezni, ki bi jih lahko uporabili za usmerjanje izbire zdravljenja, kar bi lahko izboljšalo izid zdravljenja in kakovost življenja bolnikov.

Na molekularni ravni lahko obsevanje neposredno poškoduje različne makromolekule, zlasti DNA. Preko različnih dejavnikov, ko so na primer nekodirajoče RNA, citokini in zunajcelični vezikli, vpliva na številne znotrajcelične poti, pa tudi na medcelično signalizacijo. Nekatere raziskave so že pokazale, da so genomske, epigenetske in proteinske dejavniki lahko povezani z odzivom tumorja na obsevanje in toksičnostjo obsevanja. Nov potencialni genomski označevalec odgovora na zdravljenje z obsevanjem je dolžina telomerov. Dinamika dolžine telomerov se po obsevanju pri bolnicah z DCIS spremeni, vendar ostajajo molekularni mehanizmi, povezani s tem procesom, večinoma neraziskani. V zadnjih letih so v raziskavah odkrili več miRNA s spremenjenim izražanjem po obsevanju, vendar njihova povezava z toksičnostjo ali njihovi molekularni učinki še niso povsem pojasnjeni. Poleg tega bi kot potencialni novi neinvazivni napovedni dejavniki pri raku dojk lahko služili plazemski proteinski označevalci ali zunajcelični vezikli in njihov tovor.

Cilj naše raziskave je torej (1) dodatno opredeliti in tako poglobiti znanje o skupini molekularnih označevalcev, povezanih z odgovorom na zdravljenje z obsevanjem v naših predhodnih raziskavah s pomočjo bioinformatičnih in eksperimentalnih pristopov ter (2) poiskati nove označevalce pri bolnicah z DCIS. V ta namen bomo združili genetske, epigenetske in

proteinske biološke označevalce s kliničnimi podatki in ovrednotili tudi pozni odgovor na zdravljenje z obsevanjem, tako pozno toksičnost kot ponovitev bolezni. Nadaljevali in podaljšali bomo prospektivno longitudinalno klinično raziskavo, ki vključuje bolnice z DCIS, zdravljene z obsevanjem. Nato bomo v klinično dobro opredeljeni skupini bolnic z DCIS preučevali molekularne dejavnike, povezane z izražanjem miRNA in dolžino telomerov, ter poiskali nove miRNA in proteinske biološke označevalce miRNA odgovora na zdravljenje z obsevanjem. Validirani napovedni modeli, ki bi združevali klinične podatke in molekularne označevalce in bi lahko pomagali napovedati možnost za pojav toksičnosti obsevanja, bi pomembno prispevali k razvoju personaliziranega zdravljenja pri DCIS.