

## **Polimorfizmy genów miRNA oraz fragmentów 3'UTR wybranych genów ADME u pacjentek z rakiem piersi leczonych schematem FAC**

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Odpowiedź organizmu na zastosowaną terapię jest efektem złożonych procesów absorpcji, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji leków (procesy ADME), za co odpowiada szereg białek kodowanych przez tzw. geny ADME. Zróżnicowana skuteczność leczenia chorych na raka piersi pacjentek, bądź wystąpienie niepożądanych efektów terapii może wynikać z różnic w funkcjonowaniu białek odpowiedzialnych za transport, wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i eliminację chemioterapeutyków. Jedną z przyczyn niepowodzeń terapii może być wielolekowa oporność na leki cytotoksyczne stosowane w leczeniu nowotworów, która obniża efektywność terapeutyków. Niepowodzenie terapii lub wystąpienie niepożądanych efektów terapii może być, między innymi, spowodowane zmianami pojedynczych nukleotydów w obszarach regulatorowych genów ADME (3'UTR) i w genach mikroRNA (miRNA - krótkie regulatorowe odcinki RNA). Wydaje się, że polimorfizm pojedynczych nukleotydów w miRNA wpływa na rozwój choroby nowotworowej i odpowiedź na leczenie w związku z dysfunkcją genów ADME.

Celem projektu będzie poznanie genetycznych uwarunkowań reakcji pacjentek na leki przeciwnowotworowe stosowane w terapii raka piersi w schemacie FAC: 5-fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosamid. Autorzy projektu planują analizę polimorfizmów we fragmentach 3'UTR genów ADME i w genach miRNA. Polimorfizmy oznaczane będą metodą sekwencjonowania, techniką RFLP-PCR i genotypowaniem TaqMan. Korelacja pomiędzy występowaniem fragmentów polimorficznych, a charakterystyką kliniczną (np. dane o wznowie, przeżyciu, toksyczności) zostanie określona z wykorzystaniem analiz statystycznych jedno- i wieloczynnikowych z wykorzystaniem modelu dominującego, recesywnego i addytywnego.

Materiałem badawczym jest DNA pochodzący od 300 pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem piersi i poddanych chemioterapii pierwszego rzutu według schematu FAC. Do planowanych badań wyselekcjonowano pacjentki nie będące nosicielkami mutacji c.68\_69delAG, c.181T>G, c.4034delA, c.5266dupC w genie *BRCA1* i c.5946delT, c.9403delC w genie *BRCA2*.

Uzyskane wyniki mogą być użyteczne w poznaniu molekularnych przyczyn zróżnicowanej odpowiedzi chorych na terapię w odniesieniu do leków stosowanych w terapii raka piersi: 5-fluorouracylu, doksorubicyny, cyklofosfamidu. Wyniki prawdopodobnie umożliwią identyfikację czynników wystąpienia niepożądanych efektów terapii co pozwoli na stratyfikację pacjentów, którzy uzyskaliby największą korzyść z terapii schematem FAC. Wiedza ta może być cenna dla klinicystów ze względu na możliwość oszacowania korzyści z zastosowanej terapii.