

W Polsce rak piersi diagnozowany jest u blisko 20 tys. kobiet rocznie i jest drugą najczęstszą, zaraz po raku płuca, przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych. Rak jajnika natomiast dotyka około 4 tys. kobiet rocznie, jednakże umieralność z powodu tego nowotworu sięga aż ponad 2,7 tys. przypadków rocznie. Jednym z czynników drastycznie zwiększającym ryzyko rozwoju raka piersi lub jajnika jest dziedziczne posiadanie mutacji *BRCA1*, *BRCA2* lub innych genów związanych z zaburzeniami naprawy uszkodzeń DNA.

Geny *BRCA1* i *BRCA2* pełnią ważną funkcję w mechanizmie naprawy uszkodzeń DNA - rekombinacji homologicznej (HR), związanej m.in. z pęknięciami podwójnej nici DNA, powstałymi na skutek wystawiania na czynniki stresowe pochodzenia wewnętrznego lub zewnętrznego takie jak: reaktywne formy tlenu (ROS) czy promieniowanie jonizujące. Wrodzone, obecne we wszystkich komórkach organizmu mutacje tych genów związane są z utratą zdolności do naprawy uszkodzeń DNA, przyczyniając się tym samym do szybko postępującego nowotworzenia. Szybkie tempo rozwoju nowotworu bez wczesnych objawów, a także trudność w leczeniu pacjentek z mutacją *BRCA1*, które nie reagują na leczenie hormonalne, a także na terapie celowane (np. ukierunkowane na receptor HER2) sprawiają, że bardzo ważnym celem w medycynie jest szybkie diagnozowanie oraz przewidywanie rozwinięcia nowotworów u pacjentów wysokiego ryzyka.

Brak efektywnych narzędzi diagnostycznych pozwalających przewidzieć rozwój choroby nowotworowej lub zdiagnozować ją we wczesnych, dobrze rokujących stadiach czyni proponowane badanie innowacyjnym i ważnym dla medycyny klinicznej. Jedną z możliwości identyfikacji pacjentów z defektem naprawy HR (HRD), a także wykrycia zmian przed rozwinięciem nowotworu, okazuje się badanie ilości mikroRNA (ekspresji) w surowicy krwi pacjentów. W poprzednich badaniach wykazaliśmy, że mutacje *BRCA1/2* znajdują odzwierciedlenie w ekspresji mikroRNA, co potencjalnie umożliwi identyfikację osób z HRD. Ekspresja niektórych krążących mikroRNA została również powiązana z obecnością nowotworów, w tym raka jajnika. Niewiadomym jest natomiast, w jaki sposób obecność defektów naprawy DNA kształtuje profil ekspresji wolnokrążących mikroRNA o własnościach diagnostycznych lub przewidujących rozwój nowotworów. Głównym celem projektu będzie identyfikacja tych interakcji i zdefiniowanie zestawu biomarkerów pozwalających na diagnostykę nowotworów u pacjentów wysokiego ryzyka.

W celu realizacji badania, zaprojektowaliśmy dwuetapowe badanie z analizą porównawczą ilości specyficznych cząsteczek miRNA w surowicy u zdrowych dorosłych osób, a także pacjentów z/bez mutacjami *BRCA1/2* (lub innymi, rzadziej spotykanymi wariantami genów zaburzających naprawę DNA) oraz wysokim rodzinnym ryzykiem genetycznym. W pierwszym kroku planowana jest ocena biologicznego znaczenia mikroRNA związanych z HRD, wraz kalibracją na platformę qPCR (technika molekularna stosowana do szybkiego i taniego oznaczania ilościowego mikroRNA) w celu uzyskania klinicznego oraz niedrogiego testu diagnostycznego. Następnie planowana jest ocena uzyskanych sygnatur w czasie, z wykorzystaniem zebranej w trakcie trwania projektu kohorty pacjentów, o wysokim rodzinnym lub genetycznie uwarunkowanym ryzyku nowotworu, w celu sprawdzenia możliwości predykcyjnych testu.