

VLOGA miR-21 IN miR-34a PRI ODGOVORU NA ZDRAVLJENJE Z OBSEVANJEM PRI RAKU DOJK

Aspasija Cvetkoska¹, Katja Goričar^{1,2}, Tanja Marinko^{1,3}

¹ Univerza v Ljubljani, Medicinska Fakulteta

² Inštitut za biokemijo in molekularno genetiko, Laboratorij za farmakogenetiko, Ljubljana, Slovenija

³ Onkološki inštitut Ljubljana

Ozadje: Neinvazivno obliko raka dojke ali duktalni karcinom in situ (angl. ductal carcinoma in situ, DCIS) zdravimo z operacijo in dopolnilnim obsevanjem. Obsevanje pomembno zmanjša možnost ponovitve bolezni, vendar povzroča tudi neželene učinke. Pojavnost le-teh se po radioterapiji med bolnicami zelo razlikuje, kar je lahko posledica različnih molekularnih dejavnikov. Na izražanje miRNA lahko vpliva izpostavljenost sevanju in tudi polimorfizmi v genih miRNA. MiR-21 in miR-34a sta med najpomembnejšimi miRNA, povezanimi z obsevanjem. Vloga miRNA pri pojavu neželenih učinkov je manj znana. Namen študije je bil raziskati, ali se izražanje miR-21 in miR-34a spremeni po obsevanju, in ali genetska variabilnost vpliva na njuno izražanje, ter preučiti vpliv izražanja miR-21 in miR-34a ali njune genetske variabilnosti na pojav akutnih neželenih učinkov obsevanja pri bolnicah z DCIS.

Metode: Preučevali smo bolnice z DCIS, ki so bile operirane in dopolnilno obsevane. Od vseh 119 bolnic smo pridobili podatke o akutnih neželenih učinkih, izolirali DNA iz periferne krvi in izolirali miRNA iz plazme. Izražanje miRNA smo določili s PCR v realnem času, izbrane polimorfizme pa smo genotipizirali z alelno specifično PCR. Z logistično regresijo smo ocenili povezanost miRNA s pojavom neželenih dogodkov obsevanja pri bolnicah z DCIS.

Rezultati: Po obsevanju je bilo povečano izražanje miR-21 ($p = 0,001$) in miR-34a ($p < 0,001$). Pri bolnicah z višjimi stopnjami neželenih učinkov na koži po merilih CTCAE je bilo izražanje miR-34a po obsevanju bolj povečano (OR = 1,13; 95 % CI = 1,02-1,26; $p = 0,026$). Povezava miR-34a z več neželenimi učinki 6 mesecev po obsevanju pa je bila značilna samo v multivariatni analizi (ORadj = 1,13; 95 % CIadj = 1,01-1,27; $p_{adj} = 0,035$). Pri bolnicah z razredom NYHA 2 smo opazili pomembno spremembo izražanja miR-21 po obsevanju tako v univariatni (OR = 3,44; 95 % CI = 1,44-8,21; $p = 0,005$) kot multivariatni analizi (ORadj = 3,24; 95 % CIadj = 1,34-7,87; $p_{adj} = 0,009$). Pri bolnicah z višjim nivojem NT-proBNP po 6 mesecih je bilo višje izražanje miR-21 (RO = 1,76; 95 % IZ = 1,15-2,67; $p = 0,009$) in miR-34a (RO = 1,26; 95 % IZ = 1,04-1,54; $p = 0,021$). Polimorfizmi v genih za miR-21 in miR-34a v naši raziskavi niso vplivali na pojav neželenih učinkov obsevanja.

Zaključki: V raziskavi smo pokazali, da se raven izražanja miR-21 in miR-34a po obsevanju spremeni. Ugotovili smo, da je bilo izražanje miR-21 povezano z neželenimi učinki na srcu, medtem ko je bilo izražanje miR-34a povezano z neželenimi učinki na koži in srcu.