

VĖŽIO ANKSTYVOSIOS DIAGNOSTIKOS TOBULINIMAS

1. Programos vykdytojas – Nacionalinis vėžio institutas

Norminiai etatai skirti programai – 6,2

2. Programos tikslas – pasitelkiant minimaliai invazines nanomedicinos bei genominės technologijas, sukurti ir įdiegti į praktiką inovatyvias navikų vaizdinimo bei molekulinės diagnostikos priemones, skirtas ankstyvam onkologinių susirgimų nustatymui. Naujos technologijos bus testuojamos bioimitaciniuose dariniuose, sveikų, kamieninių bei navikinių ląstelių 2D ir 3D kultūrose, ir eksperimentinių gyvūnų modeliuose *in vivo*. Tikslo pasiekimui bus pasitelkiamas ir vystomas onkologinių pacientų biologinių ėminių ir susijusios medicininės informacijos biobankas (3 programos, 3 priemonė).

3. Programos uždavinys:

Inovatyvių vaizdinimo technologijų kūrimas ir diegimas bei derinimas su molekulinėmis žymenų sistemomis vėžio diagnostikos veiksmingumo didinimui.

4. Metodologinis tyrimų pagrindimas:

Šiandien naudojami onkologinių susirgimų diagnostikos metodai ir navikinių darinių vaizdinimas yra nepakankamai tikslūs ir informatyvūs, kai kurie gana invazyvūs. Navikiniai dariniai nustatomi vėlyvose stadijose, kai klasikiniai gydymo metodai jau būna nepakankamai efektyvūs. Chirurginių operacijų metu nepakankamai tiksliai nustatoma riba tarp sveiko ir navikinio audinio. Naudojami vaizdinimo žymenys nepasižymi pakankamu jautrumu ir specifiškumu navikui. Todėl būtina kurti naujus neinvazinius, tausojančius organizmą, onkologinių susirgimų diagnostikos ir navikinių darinių vaizdinimo metodus ir metodikas pasižyminčius dideliu jautrumu ir specifiškumu vaizdinant navikinius darinius ir nustatant ribą tarp sveiko ir navikinio darinio ir užtikrinančius ankstyvų stadijų navikinių darinių diagnozavimą ir vaizdinimą.

Nanotechnologijos mokslo pasiekimais pagrįstų šiuolaikinių technologijų naudojimas anksti ir tiksliai diagnozuojant vėžį ir modernių sudėtinio onkologinių ligų gydymo metodų taikymas yra svarbios priemonės kompleksiskai kovojant su šia sunkia liga – tokią tendenciją patvirtina onkologijos srityje dirbantys mokslininkai bei klinicistai (Roadmaps in Nanomedicine Towards 2020). Pasaulinės tendencijos rodo, kad multifunkcinių nanodarinių (aukso nanodalelių, magnetinių nanodalelių, aukštyneičių nanodalelių, porėtojo silicio nanodalelių ir kitų hibridinių nanodalelių) bei biologiškai aktyvių molekulių-fotovaistų (chlorinas e6, protoporfirinas IX...) pagrindu sukurti diagnostikos prototipai yra testuojami klinikoje naudojantis optiniais metodais, branduolių magnetinio rezonanso, rentgeno ir gama spindulių, ultragarso metodikų principais sukurtais žmogaus organizmo vaizdinimo prietaisais (MRI, PET, CT, SPECT ir kt.). Tikimasi, kad sukurtos biologiškai aktyvios funkcionalizuotos nanodalelės leis identifikuoti beprasidedančius displazijos procesus ar aptikti metastazių židinius.

Fotosensibilizuotoje navikų terapijoje (FT) naudojamų endogeninių sensibilizatorių pirmtakų, tokių kaip 5-aminolevulininė rūgštis (ALA) ir jos dariniai, fotosensibilizacinio poveikio vėžiniams audiniams veiksmingumą lemia selektyvus tokių pirmtakų patekimas į vėžines ląsteles bei sutrikdytas ląstelių hemo sintezės ciklas. Tad vėžinėse ląstelėse susikaupia didesni sensibilizatoriaus protoporfirino IX (PpIX) kiekiai negu sveikose. Tačiau jau patvirtintiems ir klinikinėje praktikoje aktyvūs keratozės ir kitų paviršinių audinių ikivėžinių bei vėžinių būklių gydymui naudojamiems keliems porfirinų pirmtakų preparatams – pvz., Levulan, Metvix, būdinga ribota skvarba biologiniuose audiniuose. Ši cheminės sandaros nulemta savybė trukdo kontroliuoti sensibilizacijos selektyvumą gilesniuose ar didesnio tūrio vėžio pažeistuose audiniuose bei plėtoti šio FT metodo klinikinį taikymą. Šiuo programos uždaviniu bus siekiama išplėsti šių pirmtakų taikymo galimybes didesnio tūrio vėžiniams dariniams ir padidinti fotosensibilizuotos terapijos

poveikio selektyvumą, sensibilizatorių pirmtakų tikslinei pernašai į ląsteles panaudojant kosmetikoje ir reabilitacinėje medicinoje taikomus skirtingos molekulinės masės hialurono rūgšties (HR) polimerinius junginius, bei ištiriant ir palyginant šio derinio fotosensibilizacinį poveikį vėžinėms ir sveikoms ląstelėms. Šių junginių bei jų indukuotų fotosensibilizatorių, protoporfirino IX, pasiskirstymas ląstelėse bei fotofizikinės savybės bus tiriamos konfakinės nuostoviosios fluorescencinės ir gyvavimo trukmių mikroskopijos metodikomis. Specifinių receptorių bei susikaupusio fotosensibilizatoriaus kiekiai ląstelių linijose, pasižyminčiose skirtinga tiriamų receptorių raiška, tyrimai bus atliekami tėkmės citometrijos metodika. Taip pat fotosensibilizatorių kiekiai bei jų sudėtis bus išanalizuoti fluorescencinės spektroskopijos metodais. Vėliau bus atliekami fotosensibilizuotos navikų terapijos tyrimai *in vitro* ir įvertintos ląstelių pažaidos.

Skyd liaukės folikulinės karcinomos diagnostika, visame pasaulyje, taip pat ir Lietuvoje, išlieka aktualia problema, kadangi dažniausiai naudojama citologinė analizė po aspiracinės skyd liaukės biopsijos dažnai nepadaeda atskirti karcinomos nuo skyd liaukės folikulinės neoplazijos. Dėl nepakankamo metodų, specifiškumo, pacientai, kuriems nustatyti skyd liaukės folikuliniai pokyčiai, patiria bereikalingas invalidizuojančias chirurgines intervencijas. Su diagnostikos metodų specifiškumo problema susiduriama ir melanomos diagnostikoje, kai reikia atskirti dispastinius apgamus ir melanomą. O prostatos karcinomos diagnostikos problema – kliniškai reikšmingos karcinomos atskyrimas nuo kliniškai nereikšmingos, kadangi kliniškai nereikšminga prostatos karcinoma progresuoja lėtai ir nesukelia pavojaus paciento gyvybei. Taip pat iškyla ir prostatos biopsijų tikslumo ir tikslingumo problema. Potencialūs molekuliniai žymenys neinvazinių metodų kūrimui – kraujyje cirkuliuojančios nukleorūgštys ir iš vėžinių ląstelių sekretuojami baltymai. Cirkuliuojančių nukleorūgščių potencialo ankstyvajai vėžio diagnostikai bei vėžio diagnostikos veiksmingumo plėtrai vertinimui planuojama naudoti visuminius analizės metodus (proteomika, transkriptomika, naujos kartos sekoskaita). Analizėms planuojama naudoti pacientų navikų ėminius ir tyrimų modelius.

5. Tyrimų etapai ir jų charakteristikos:

Uždavinio įgyvendinimui bus taikomos šios priemonės:

1 priemonė: Multifunkcinių nanodarinių, biologiškai aktyvių molekulių taikytinų ankstyvai onkologinių susirgimų diagnostikai ir terapijai tyrimai.

Pagrindiniai planuojamų multifunkcinių nanodarinių fotofizikinių, fotocheminių, spektrinių ir erdvinių savybių tyrimų etapai: susintetinti ir funkcionalizuoti įvairių tipų nanodaleles; ištirti jų erdvines, spektrines bei magnetines charakteristikas; nustatyti jų koloidinį stabilumą ir fotostabilumą; įvertinti jų fotosensibilizacines ir fototerapines savybes; ištirti jų kaupimosi dinamiką, patekimo mechanizmus ir lokalizaciją skirtingo piktybiškumo navikinėse ląstelėse *in vitro* ir *in vivo* biologinėse sistemose; įvertinti susintetintų nanodarinių toksiškumą bei ekotoksiškumą; modifikuoti nanodarinių paviršių specifinio atpažinimo biomolekulėmis bei įvertinti jų specifiškumą skirtingo biologinio sudėtingumo modelinėse sistemose.

Pagrindiniai planuojamų multifunkcinių nanodarinių *in vitro* ir *in vivo* tyrimų etapai: ištirti nanodalelių kaupimosi dinamiką, patekimo mechanizmus ir lokalizaciją mezenchiminėse ir vėžinėse kamieninėse ląstelėse; įvertinti nanodalelių toksiškumą ir poveikį mezenchiminių kamieninių ląstelių savybėms (diferenciacijai, spontaninei diferenciacijai, migracijai); įvertinti nanodaleles sukaupusių kamieninių ląstelių gebėjimą migruoti *in vitro*, optimizuoti migraciją citokinių poveiki; nustatyti nanodalelių apsikeitimą tarp mezenchiminių ir vėžinių kamieninių ląstelių 2D ir 3D kokultūrose; įvertinti nanodaleles sukaupusių kamieninių ląstelių gebėjimą migruoti *in vivo* naudojant imunodeficitines peles su suformuotais žmogaus vėžinių ląstelių navikais arba linijines peles su singeniniais navikais; nustatyti nanodalelių apsikeitimą tarp mezenchiminių ir vėžinių kamieninių ląstelių 2D ir 3D kokultūrose.

Pagrindiniai endogeninių biologiškai aktyvių molekulių tyrimų etapai: nustatyti fotosensibilizuotai navikų terapijai naudojamų endogeninių sensibilizatorių pirmtakų (kaip ALA ir ALA metilo esterio) bei kitų medžiagų darančių įtaką endogeninio sensibilizatoriaus PpIX kaupimuisi ir selektyvumui vėžinėse ląstelėse sąveiką; įvertinti foto-pažaidas nuostovios ir kinetinės

Kitos lėšos planuojamos programai	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	40,0
Iš viso:	27,2	27,2	27,2	27,2	27,2	136,0
3 priemonė						
Programai skirti norminiai etatai/lėšos	2/ 19,2	2/ 19,2	2/ 19,2	2/ 19,2	2/ 19,2	96,0
Kitos lėšos planuojamos programai	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	40,0
Iš viso:	27,2	27,2	27,2	27,2	27,2	136,0
Iš viso uždaviniui:						
Programai skirti norminiai etatai/lėšos	6,2/59,3	6,2/59,3	6,2/59,3	6,2/59,3	6,2/59,3	296,5
Kitos lėšos planuojamos programai	24,5	24,5	24,5	24,5	24,5	122,5
Iš viso:	83,8	83,8	83,8	83,8	83,8	419,0

6. Numatomi rezultatai:

Įgyvendinant šią programą per 5 metus bus parengta bent 10 publikacijų ISI WOS sąrašo leidiniuose ir kituose periodiniuose recenzuojamuose mokslo leidiniuose. Taip pat planuojama parengti bent 2 rekomendacijas ankstyvosios piktybinių naikų diagnostikos gerinimui, naudojant inovatyvius vaizdinimo bei molekulinės diagnostikos žymenis. Planuojama pateikti bent 3 paraiškas mokslo projektų finansavimui, apginti bent 2 daktaro disertacijas, parengti bent 5 baigiamuosius studentų darbus.

7. Rezultatų sklaidos priemonės:

Įgyvendinant programą per 5 metus bus parengta bent 10 pranešimų nacionalinėse ir tarptautinėse mokslo konferencijose, mokslo populiarinimo straipsnių, informacinių pranešimų Nacionalinio vėžio instituto interneto svetainėje. Rezultatai kasmet bus skelbiami tarptautinėse onkologų, molekulinės biologijos, biobankų veiklos ir kitose susijusiose mokslinėse praktinėse konferencijose.

8. Preliminarus programos lėšų paskirstymas (tūkst. Eur.):

Eil. Nr.	Išlaidų pavadinimas	2017 m.	2018 m.	2019 m.	2020 m.	2021 m.	Visai programai (suma)
1.	Programai skirti norminiai etatai, lėšos	6,2/59,3	6,2/59,3	6,2/59,3	6,2/59,3	6,2/59,3	296,5
2.	Kitos lėšos planuojamos programai vykdyti (iš kitų, Institutui skirtų Valstybės biudžeto bazinio finansavimo lėšų)	24,5	24,5	24,5	24,5	24,5	122,5
	Iš viso:	83,8	83,8	83,8	83,8	83,8	419,0

9. Programos trukmė: 2017-2021 metai**10. Programos vadovai:**

Prof. Ričardas Rotomskis, Biomedicininės fizikos laboratorijos vedėjas, vyriausias mokslo darbuotojas, tel.: (8 5) 2190908, el.p.: ricardas.rotomskis@nvi.lt

Doc. dr. Simona R. Letautienė, Radiologijos skyriaus konsultantė-gydytoja radiologė, tel.: (8 5) 2190972; el.p.: simona.letautiene@nvi.lt