

**KANCEROGENEZĖS BEI PIKTYBINIŲ NAVIKŲ EPIDEMIOLOGIJOS TYRIMAI VĖŽIO
PROFILAKTIKOS PLĖTRAI**

1. Programos vykdytojas – Nacionalinis vėžio institutas (toliau – NVI).

Norminiai etatai skirti programai – 6,2.

2. Programos tikslas – taikant epidemiologinius tyrimų metodus analizuoti aplinkos, socioekonominių bei endogeninių veiksnių įtaką onkologinių ligų pasireiškimui. Šios programos kontekste bus atliekama sergamumo, mirtingumo ir išgyvenamumo tendencijų palyginamoji analizė siekiant išaiškinti aplinkos, genetinių, klinikinių ir socioekonominių veiksnių poveikį onkologinių ligų rizikai, bei sergančiųjų onkologinėmis ligomis išgyvenamumui. Šios programos mokslinių tyrimų rezultatai turėtų padėti priimti sprendimus dėl tolimesnių veiksmų, užtikrinančių nuoseklią, planingą, kryptingą, turinčią ilgalaikį poveikį, orientuotą į aktualią valstybės ir visuomenės problemų sprendimų sveikatos politiką onkologinės pagalbos srityje.

3. Programos uždavinys - sergamumo onkologinėmis ligomis rizikos diferenciacijos tyrimai bei sergamumo ir mirtingumo pokyčius įtakojančių veiksnių analizė.

4. Metodologinis tyrimų pagrindimas:

Epidemiologiniai tyrimai leidžiantys įvertinti esamą padėtį ir galimus pokyčius ateityje, yra vėžio priežasčių tyrimų ir profilaktikos pagrindas, o taip pat leidžia stebėti ir vertinti ankstyvos diagnostikos, patikros, gydymo ir paliatyvios priežiūros poveikius bendrai onkologinei situacijai šalyje. Uždavinio įgyvendinimui bus naudojamos epidemiologinių analitinių ir deskriptyvinių tyrimų metodikos. Vėžio rizika bus vertinama naudojant standartizuotus sergamumo/mirtingumo santykius, reliatyvios rizikos, šansų santykio, proporcinės ir atributinės rizikos rodiklius. Ilgalaikių pokyčių analizė bus atliekama naudojant klasikinius sergamumo ir mirtingumo tendencijų vertinimo metodus, bus vertinamas reliatyvusis išgyvenamumas, išgyvenamumo skirtumų analizei bus naudojami *Kaplan-Mayer*, bei *Cox* proporcinės rizikos vertinimo metodai.

5. Tyrimų etapai ir jų charakteristikos; detalus įgyvendinimo planas

Uždavinio įgyvendinimui bus taikomos šios priemonės:

5.1. Rizikos veiksnių tyrimai. Bus vykdomi rizikos susirgti piktybiniais navikais tyrimai tarp atskirų Lietuvos gyventojų grupių siekiant sukaupti žinių apie įvairių veiksnių kancerogeniškumą žmogui bei jų poveikį šalies gyventojų sergamumui onkologinėmis ligomis. Planuojami tyrimai apims radiacijos poveikio dėl Černobylio elektrinės avarijos analizę, taip pat bus vertinama kitų lėtinių neinfekcinių (diabetas, reumatas) bei infekcinių ligų (tuberkuliozė) įtaka onkologinių ligų rizikai bei šių ligų poveikis onkologinių ligų eigai ir prognozei.

5.2. Sergamumo, mirtingumo ir išgyvenamumo pokyčiai. Bus vykdomi epidemiologiniai tyrimai siekiant įvertinti sergamumo, mirtingumo ir išgyvenamumo pokyčius, bei nustatyti įvairių veiksnių įtaką jų kitimui. Onkologinės situacijos stebėseną yra svarbi plėtojant ir įgyvendinant šalies sveikatos politiką, numatant vėžio profilaktikos ir gydymo programų prioritetus. Vykdam šią priemonę bus analizuojami ilgalaikiai sergamumo įvairių lokalizacijų vėžiu ir mirtingumo, bei išgyvenamumo pokyčiai. Konkrečiame tyrimų etape ypatingas dėmesys bus skiriamas inkstų, prostatos, krūties, plaučių ir skrandžio vėžiui. Mokslinė šių duomenų analizė leis identifikuoti šaliai būdingas sergamumo problemas, pasiūlyti sprendimo būdus. Taikant šiuolaikinius epidemiologinių tyrimų metodus bus įvertinti atrankinės patikros programose dalyvavusių ir nedalyvavusių asmenų sergamumo struktūros skirtumai ir pokyčiai, įtaka išgyvenamumui, bei šių tyrimų pagrindu bus rengiamos mokslinės rekomendacijos šalyje vykdomoms patikros programoms tobulinti. Konkrečiame tyrimų etape moksliniais metodais bus įvertinti prostatos ir krūties vėžio atrankinės patikros programų rezultatai.

5.3. Socialinių-ekonominių sergamumo, mirtingumo ir išgyvenamumo netolygumų tyrimai.

PSO programoje SVEIKATA 2020 Europos sveikatos politikos gairėse kaip vieną iš pagrindinių programos tikslų įvardija sveikatos netolygumų mažinimą. Mažinant netolygumus galima pagerinti bendrą šalies gyventojų sveikatos būklę. Sveikatos netolygumai moksliniuose tyrimuose yra vertinami naudojant įvairias socialines, ekonomines charakteristikas. Bus analizuojami įvairūs socioekonominiai veiksniai siekiant išskirti didesnės rizikos grupes tarp šalies gyventojų, kas sudarytų prielaidas kryptingų sveikatos politikos priemonių planavimui. Planuojami vykdyti sergamumo, mirtingumo ir išgyvenamumo netolygumų tyrimai pagal įvairius socialinius, ekonominius veiksnius leis identifikuoti didesnės rizikos gyventojų grupes, kas sudarys prielaidas kryptingai planuoti sveikatos politikos priemones. Konkrečiame tyrimų etape bus įvertinta išsilavinimo, gyvenamosios vietos (miestas/kaimas) įtaka mirtingumo ir sergamumo prostatos, krūties, skydliaukės vėžiu rizikai, bei šių veiksnų įtaka susirgusiųjų išgyvenamumui.

Programos uždaviniai ir apimtys norminiais etatais bei lėšomis (tūkst. Eur)

	2017 metai	2018 metai	2019 metai	2020 metai	2021 metai	Iš viso
Rizikos veiksnių tyrimai						
Programai skirti norminiai etatai/lėšos	2,2/ 20,9	2,2/ 20,9	2,2/ 20,9	2,2/ 20,9	2,2/ 20,9	104,5
Kitos lėšos planuojamos programai	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	42,5
Iš viso:	29,4	29,4	29,4	29,4	29,4	147,0
Sergamumo, mirtingumo ir išgyvenamumo pokyčiai						
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
Socialinių-ekonominių sergamumo, mirtingumo ir išgyvenamumo netolygumų tyrimai						
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 3 kituose periodiniuose recenzuojamuose mokslo leidiniuose. Planuojama parengti

rekomendacijas profilaktinių programų gerinimui, pateikti bent 3 paraiškas mokslo projektų finansavimui, apginti bent 2 mokslo daktaro disertacijas, parengti ne mažiau 4 baigiamųjų studentų darbų.

7. Rezultatų sklaidos priemonės:

Įgyvendinant programą per 5 metus bus parengta bent 5 pranešimai nacionalinėse ir tarptautinėse mokslo konferencijose, 10 mokslo populiarinimo straipsnių, paskaitų, televizijos laidų, informacinių pranešimų Nacionalinio vėžio instituto interneto svetainėje. Rezultatai kasmet bus skelbiami tarptautinėse onkologų, epidemiologų ir kitose susijusiose mokslinėse praktinėse konferencijose.

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

Eil. Nr.	Išlaidų pavadinimas	2017 metai	2018 metai	2019 metai	2020 metai	2021 metai	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:

Dr. Giedrė Smailytė, Vėžio epidemiologijos laboratorijos vedėja, vyriausioji mokslo darbuotoja, tel.: (8 5) 219 0911, el.p.: giedre.smailyte@nvi.lt;

Prof. Habil. dr. Konstantinas Povilas Valuckas, Klinikinio onkologijos tyrimų centro vadovas, vyriausiasis mokslo darbuotojas, tel.: (8 5) 278 6701, el. p.: konstantinas.valuckas@nvi.lt

VĖŽIO ANKSTYVOSIOS DIAGNOSTIKOS TOBULINIMAS

1. Programos vykdytojas – Nacionalinis vėžio institutas (toliau – NVI).

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*. Tikslas 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 klinikistai (Roadmaps in Nanomedicine Towards 2020). Pasaulinės tendencijos rodo, kad multifunkcinių nanodarinių (aukso nanodalelių, magnetinių nanodalelių, aukštyneikių 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.

Skydliaukės folikulinės karcinomos diagnostika, visame pasaulyje, taip pat ir Lietuvoje, išlieka aktuali problema, kadangi dažniausiai naudojama citologinė analizė po aspiracinės skydliaukės biopsijos dažnai nepadaeda atskirti karcinomos nuo skydliaukės folikulinės neoplazijos. Dėl nepakankamo metodų, specifškumo, pacientai, kuriems nustatyti skydliaukės folikuliniai pokyčiai, patiria bereikalingas invalidizuojančias chirurgines intervencijas. Su diagnostikos metodų specifškumo 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; detalus įgyvendinimo planas

Uždavinio įgyvendinimui bus taikomos šios priemonės:

5.1. 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 specifškumą 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 *invitro*, 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 spektroskopijos bei fluorescencinės konfokalinės intensyvumo ir laikinės skyros mikroskopijos metodais *in vitro*; atlikti fotosensibilizacijos tyrimus *in vivo* naudojant optinės biopsijos metodikas ir ištirti sensibilizuotus audinius *ex vivo*.

5.2. Inovatyvių kontrastinių preparatų kūrimas ir taikymas vėžio diagnostikai.

Šiuo metu esamų didelės skvarbos tyrimo metodų erdvinė skyra nėra pakankama pavienių ląstelių ar net nedidelių jų sankaujų ligos židinyje aptikimui, todėl naudojant daugiamodžio vaizdinimo nanodaleles bus galimas kelių lygmenų vaizdinimas – naviko aptikimas viso organizmo lygmenyje ir jo tikslus lokalizavimas organo ar audinių ribose. Kontrastiniai preparatai, susintetinti Au pagrindu, gali būti vaizdinami Rentgeno bei optiniais metodais. Analogiškai Au dalelėms, bus konstruojamos daugiamodės kontrastinės dalelės, suderinant didelį išsiskverbimo gylį užtikrinančius magnetinio rezonanso bei ultragarso ir dideliu tikslumu pasižyminčius optinio vaizdinimo metodus. Inovatyvių kontrastinių preparatų panaudojimas vaizdinimui apima ir klinikoje patvirtintų vaizdų formavimo ir registravimo protokolų adaptavimą, vaizdų gavimo metodikų optimizavimą bei apdorojimo algoritmų sukūrimą ir jų pritaikymą sukurtiems daugiamodžio vaizdinimo nanodariniams ir teranostinėms platformoms testuojant *in vivo* sąlygomis. Vykdam šią priemonę numatoma: įvertinti nanodalelių įtaką jonizuojančios spinduliuotės kuriamai dozei; įvertinti nanodalelių atsparumą rentgeno spinduliuotei; nustatyti optimalias nano-medžiagų koncentracijas ir palyginti jas su šiaudien klinikoje naudojamomis kontrastinėmis medžiagomis.

5.3. Molekulinių vėžio diagnostikos sistemų kūrimas.

Įgyvendinant šią priemonę, naujos kartos sekoskaitos pagalba nustatysime miRNR raiškos profilius skydliaukės folikulinės karcinomos ir nepiktybinių skydliaukės folikulinų neoplazijų ląstelėse, naudojant histologinius mėginius. Didžiausiais raiškos skirtumais pasižyminčias miRNR atrinksime patvirtinimo tyrimams, naudodami pacientų skydliaukės aspiracinių biopsijų mėginius ir kraujo mėginius. Šiuose mėginiuose patvirtintos miRNR bus naudojamos neinvazinių folikulinės karcinomos diagnostikos protokolų/metodikų kūrimui. Melanomos diagnostikos metodų plėtrai ištirsime E3 ubikvitino ligazių FBW7 ir MDM2 bei jų substratų raišką displastinių apgamų ir melanomos mėginiuose. Prostatos vėžio diagnostikos metodų plėtrai įvertinsime prostatos 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos ir prostatos daugiaparametrinės magnetinio rezonanso tomografijos (pagal PI-RADS sistemą, skenuojant 1.5T aparatu), naudodami pacientų, kuriems atlikta prostatos transrektalinė biopsija diagnozės išvadas. Taip pat įvertinsime specifinio prostatos membranos antigeno (PSMA) susikaupimą prostatos ir gretutiniuose audiniuose pacientams, kuriems diagnozuotas kliniškai reikšmingas arba nereikšmingas prostatos vėžys ir įvertinsime šio molekulinio žymens diagnostinį potencialą. Vadovaudamiesi tyrimų rezultatais parengsime rekomendacijas dėl ištirtų parametrų naudojimo vėžio diagnostikos plėtrai.

Programos uždaviniai ir apimtys norminiais etatais bei lėšomis (tūkst. Eur)

	2017 metai	2018 metai	2019 metai	2020 metai	2021 metai	Iš viso
Multifunkcinių nanodarinių, biologiškai aktyvių molekulių taikytinų ankstyvai onkologinių susirgimų diagnostikai ir terapijai tyrimai						
Programai skirti norminiai etatai/lėšos	2,2/20,9	2,2/20,9	2,2/20,9	2,2/20,9	2,2/20,9	104,5
Kitos lėšos planuojamos programai	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	42,5
Iš viso:	29,4	29,4	29,4	29,4	29,4	147,00
Inovatyvių kontrastinių preparatų kūrimas ir taikymas vėžio diagnostikai						
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
Molekulinių vėžio diagnostikos sistemų kūrimas						
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 mokslo 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 metai	2018 metai	2019 metai	2020 metai	2021 metai	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

PATVIRTINTA

Lietuvos Respublikos švietimo ir mokslo
ministro 2017 m. balandžio 24 d.
įsakymu Nr. V-273

PIKTYBINIŲ NAVIKŲ INDIVIDUALIZUOTO GYDYMO TECHNOLOGIJŲ PLĖTRA

1. Programos vykdytojas – Nacionalinis vėžio institutas (toliau – NVI).

Norminiai etatai skirti programai – 6,22.

2. Programos tikslas – priešvėžinės terapijos individualizavimo strategijų kūrimas, diegiant naujos kartos predikcinius žymenis ir kuriant inovatyvias gydymo technologijas. Šios programos kontekste bus kuriami ir tiriami nauji imunoterapiniai vaistiniai preparatai individualizuotam pacientų gydymui. Individualizuoto gydymo efektyvumui vertinti ir gydomų pacientų būklės monitoringui bus kuriami molekulinį predikcinių ir prognozės žymenų algoritmai.

3. Programos uždavinys - pažangių terapijos metodų bei atsako monitoravimo metodų kūrimas ir panaudojimas onkologinių pacientų gydymo individualizavimui.

4. Metodologinis tyrimų pagrindimas:

Imuninė sistema aktyviai dalyvauja navikų vystymosi ir progresavimo mechanizmuose, todėl imuninio atsako monitoravimas ir prognostinių imuninių žymenų nustatymas atveria didesnes galimybes šalia standartinio gydymo taikyti pacientams inovatyvias imunoterapines bei bioterapijos technologijas. Uždavinio įgyvendinimui eksperimentiniuose pelių modeliuose imunoterapinių preparatų efektyvumas vertinamas pagal implantuoto naviko dinamiką, metastazavimo apimtį ir greitį, gyvūnų bendrą išgyvenimą. Priešvėžinio imuninio atsako pobūdis ir intensyvumas tiek eksperimentiniuose modeliuose, tiek klinikiniuose pavyzdžiuose vertinami pagal kraujo limfocitų populiacijų profilių Th1/Th2/Treg pokyčius, išskiriamų citokinų profilį ir kiekius, naviko imuninės infiltracijos pobūdį. Šie tyrimai atliekami tėkmės citometru LSR II (ląstelių imunotipavimo ir CBA metodai). Specifinio priešnavikinio atsako (citotoksinių limfocitų išskiriamo IFN γ intensyvumas) vertinamas ELISPOT arba ELISA metodais. Naviką infiltruojančių imuninių ląstelių fenotipas bus vertinami imunohistochemijos metodais, o limfocitų imuninio atsako patikros žymenų raiška - PGR metodu.

Ligos eigos stebėjimui po chirurginio naviko pašalinimo ir neoadjuvantinės chemoterapijos/spindulinės terapijos pasaulyje vis plačiau diegiami neinvaziniai monitoravimo metodai – pažangios vaizdinimo sistemos bei molekulinį žymenų rinkiniai. Naujos kartos genetiniai tyrimų metodai leidžia aptikti minimalios liekamosios ligos (MLL) požymius (cirkuliuojančias vėžio ląsteles, pakitusią vėžio DNR, RNR ar miRNR) organizmo skysčiuose, atliekant vadinamąją skystąją biopsiją (Kim 2014). Mažosios nekoduojančios RNR (miRNR) reguliuoja genų raišką, dalyvauja onkogenezės procese (Iorio, Croce 2012). Tyrimų rezultatai rodo, kad didelė miR-200c raiška kraujyje yra susijusi su trumpesniu pacienčių, sergančių krūties vėžiu, laikotarpiu iki ligos atsinaujinimo (Antolín ir kt. 2015). Kitų tyrimų rezultatai rodo, kad didelė onkogeninės miR-27a raiška yra susijusi su trumpesniu sergančiųjų krūties vėžiu bendru išgyvenamumu (Tang et al., 2012). Įgyvendindami šio uždavinio priemones vertinsime onkologinių pacientų kraujyje cirkuliuojančių miRNR, dalyvaujančių naviko angiogenezės, imuninės sistemos ląstelių migracijos į naviką bei vėžinių ir stromos ląstelių sąveikų reguliavime (Nicoloso ir kt. 2009, Li ir kt. 2013, Zhang ir kt. 2014), sąsajas su ligos atsinaujinimu, metastazių formavimusi, kad būtų galima sukurti MLL statuso vertinimo sistemas ir individualizuoti gydymą, naudojant šias sistemas.

Priešvėžinės terapijos individualizavimui taip pat svarbi ir dažniausiai priešvėžinėje terapijoje naudojamų gydymo technologijų (chemoterapijos, spindulinės terapijos), kurios taikomos tiek nustatius ligos atsinaujinimą po MLL etapo, tiek diagnozavus ligą jau vėlesnėse stadijose, plėtra. Vykdam šios krypties tyrimus bus kuriamos, tobulinamos ir diegiamos naujos onkologinių pacientų gydymo technologijos (taikinių terapija, imunoterapija, hipofrakcionuota spindulinė terapija, brachiterapija), planuojama nustatyti standartinių gydymo metodų (chemoterapijos, spindulinės terapijos) veiksmingumo didinimui svarbių vėžinių ląstelių, organizmo apsauginių sistemų

reakcijos žymenų bei vaizdinimo algoritmus. Tyrimuose planuojama naudoti visuminius tyrimų metodus – visuminę transkriptominę analizę DNR mikrogardelėmis, miRNR raiškos tyrimus visumine naujos kartos sekoskaita – analizuojant molekulinis procesus tiek tyrimų modeliuose tiek biologiniuose pacientų ėminiuose.

Dauguma naujos kartos vakcinų ir vaistų įvairių lokalizacijų navikams gydyti buvo atrasta naudojant onkologinių pacientų surinktus ir biobankuose saugomus biologinius ėminius. Todėl pastaraisiais metais ypatingas dėmesys skiriamas biobankų plėtrai, kuriuose būtų sukaupti dideliai kiekiai biologinių ėminių ir susijusios medicininės informacijos apie ligos diagnozę, gydymą, eigą ir išėtis. Naudojant NVI Biobanke sukauptus biologinius pacientų ėminius bei ligos stebėsenos rezultatus bus ieškoma naujų terapinių taikinių vėžio gydymui, kuriamos priešvėžinės vakcinos bei rengiamos ląstelių ir audinių regeneracinių technologijų diegimo į kliniką rekomendacijos.

5. Tyrimų etapai ir jų charakteristikos; detalus įgyvendinimo planas

Uždavinio įgyvendinimui bus taikomos šios priemonės:

5.1. Naujų imunologinių priešvėžinių preparatų ir atsako į juos monitoravimo sistemų kūrimas ir ikiklinikiniai tyrimai.

Naudojant generatyvinius žinduolių (avies) audinius ir eksperimentinį pelės modelį bus kuriamos priešvėžinės vakcinos melanomai ir plaučių karcinomai gydyti. Šios priemonės įgyvendinimui bus naudojami pelės C57 black ir B16 melanomos bei LLC plaučių karcinomos ląstelių linijų navikų modeliai. Bus tiriamas vakcinos priešmetastatinis aktyvumas, poveikis išgyvenimui bei imuninio atsako moduliavimui (bus vertinami imuninio atsako Th1/ Th2/ Treg profilių skirtumai limfocitų populiacijų bei išskiriamų citokinų lygmenyje). Kuriant prognostinių žymenų sistemas imunoterapijos efektyvumo vertinimui, bus vertinami imuninių žymenų skirtumai kiaušidžių vėžiu sergančių pacientų navikuose ir kraujyje. Bus palyginti limfocitų populiacijų, išskiriamų citokinų ir infiltratų į navikinį audinių profiliai autologinėmis dendritinių ląstelių vakcinomis gydytoms pacientėms, kurioms šis gydymas bus skirtas šalia standartinės chemoterapijos (lyginant su pacientėmis, gydytomis tik standartine chemoterapija). Krūties vėžiu sergančių pacientų navikuose bus vertinama naviką infiltruojančių citotoksinių limfocitų imuninio atsako patikros žymenų (PD1, PDL1, TIM3) raiška, tiriami imuninio atsako rodikliai (TNF- α , IL-10, VEGF, MMP...) sergančiųjų kraujyje. Taip pat bus atlikta nesmulkiąstelinio plaučių vėžio imuninės mikroaplinkos analizė bei įvertinta jos prognostinė ir predikcinė vertė.

5.2. Priešvėžinės terapijos veiksmingumo ir šalutinio poveikio vertinimas.

Įgyvendinant šią priemonę, bus vertinama molekulinis žymenų (genų CDK1, RAD51, THBS1, PCNA, IL29, IFITM1, IFIT1, OAS2), kurių raiška kito žmogaus gaubtinės žarnos karcinomos DLD1 ir HT29 linijų ląstelėse dėl poveikio frakcionuotos dozės jonizuojančiąja spinduliuote, raiška tiesiosios žarnos pacientų navikuose iki ir po spindulinės terapijos 5x5 Gy kurso, bus vertinama molekulinis žymenų sąsaja su ligos klinikinės eigos rodikliais. Bus palygintas vidutinės rizikos prostatos vėžiu sergančių pacientų aukštos galios brachiterapijos ir suderinto spindulinio gydymo efektyvumas ir saugumas. Gydymo efektyvumas bus monitoruojamas pasitelkus prostatos vėžiui specifinį PSMA žymenį. Taip pat bus vertinami esamų kastracijai atsparaus prostatos vėžio (KAPV) gydymo priemonių (taksanai, taikininiai AR-blokatoriai, Ra-223) veiksmingumas, kuriamos klinikinių ir molekulinis žymenų (miRNR, metilintos DNR, mutacijų tyrimai) sistemos individualiam tinkamiausių gydymo schemų parinkimui. Gaubtinės žarnos karcinomos DLD1 ir HT29 linijų monosluksnio ar erdvinėje ląstelių kultūrose atliksime visuminę miRNR raiškos analizę. Atrinktas miRNR tirsime storosios žarnos karcinomos pacientų kraujyje iki ir po naviko chirurginio pašalinimo bei paciento stebėjimo laikotarpiu. Bus įvertinta miRNR svarba metastazavimo procesui, tiriant pelės Lewis plaučių karcinomos LLC1 linijos ląsteles, auginamas monosluksnio ar erdvinėje ląstelių kultūroje. Šiame tyrime bus naudojami CRISPR/Cas genomo redagavimo įrankiai bei vėžinių ląstelių metastazavimo gebėjimo vertinimas singeniniame eksperimentinio gyvūno modelyje *in vivo*. Nustatytų metastazavimui svarbių miRNR analogų žmogaus genome parinkimui bus panaudoti bioinformatinės analizės metodai ir tokiu būdu bus atrinktos potencialiai su žmogaus vėžinių ląstelių metastazavimu susijusios miRNR tolimesnio patvirtinimo etapui.

5.3. Biobanko resursų panaudojimas gydymo metodų efektyvumo įvertinimui ir žymenų sistemų

diegimui.

Šios programos (ir kitų NVI vykdomų MTEP programų) priemonės įgyvendinimui labai svarbi NVI Biobanko plėtra. Įgyvendinant šią priemonę taip pat bus vystoma NVI Biobanko plėtra ir integracija su kitais Lietuvos biobankais. Plėtojant biobankų veiklą Lietuvoje, šiuo metu rengiamas Europos Sąjungos finansuojamas bei Lietuvos Respublikos Švietimo ir mokslo ministerijos remiamas projektas „Žmogaus biologinių išteklių centras“. Projektas rengiamas bendradarbiaujant stambiausioms Lietuvos gydymo ir mokslo institucijoms. NVI, jau turėdamas pakankamą biobankininkystės patirtį, įtrauktas kaip vienas svarbiausių partnerių šiame projekte. Projekto rengimo periodu nutarta, kad racionaliausia būtų neplėsti infrastruktūros, o racionaliau panaudoti jau esamą ir funkcionuojantį NVI Biobanką. Todėl jame numatyta lokalizuoti vieną pagrindinių Vilniaus padalinio saugyklų, į kurią biologiniai ėminiai suplauks iš viso Santariškių medicinos miestelio, taip pat kartu bus saugomi ir NVI pacientų ėminiai. Neabejotina, kad NVI Biobanko plėtra ir integracija į "Žmogaus biologinių išteklių centrą" paskatins ne tik šios programos uždavinių ir priemonių įgyvendinimą, bet ir onkologijos srities tyrimus visoje Lietuvoje. Harmonizavus NVI Biobanko veiklą su "Žmogaus biologinių išteklių centro" veikla, bus siekiama įsijungti į Europos ekonominės erdvės mokslinių tyrimų infrastruktūrą BBMRI-ERIC, kas atvers platesnes tarptautinio bendradarbiavimo galimybes. Tokiu būdu, atnaujinus NVI Biobanką ir įrengus modernią saugyklą bei įsigijus papildomos įrangos, bus sukaupta platesnė biologinių ėminių įvairovė, leidžianti atlikti išsamius mokslinius biožymenų, ligų rizikos veiksnių, epidemiologijos, paplitimo, priežastinių ryšių ar gydymo efektyvumo vertinimo tyrimus. Naudojant ne tik onkologinių, bet ir kitomis ligomis sergančių pacientų biologinius ėminius, atsivers platesnės galimybės molekulinį žymenų tyrimams bei palyginamajai ligų analizei atrenkant žymenis, išskirtinai veikiančius tik onkologinių ligų atvejais.

Programos uždaviniai ir apimtys norminiais etatais bei lėšomis (tūkst. Eur)

	2017 metai	2018 metai	2019 metai	2020 metai	2021 metai	Iš viso
Naujų imunologinių priešvėžinių preparatų ir atsako į juos monitoravimo sistemų kūrimas ir ikiklinikiniai tyrimai						
Programai skirti norminiai etatai/lėšos	2,22/ 21,3	2,22/ 21,3	2,22/ 21,3	2,22/ 21,3	2,22/ 21,3	106,5
Kitos lėšos planuojamos programai	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	33,5
Iš viso:	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0	140,00
Priešvėžinės terapijos veiksmingumo ir šalutinio poveikio vertinimas						
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	8,7	8,7	8,7	8,7	8,7	43,5
Iš viso:	27,9	27,9	27,9	27,9	27,9	139,5
Biobanko resursų panaudojimas gydymo metodų efektyvumo įvertinimui ir žymenų sistemų diegimui						
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	8,7	8,7	8,7	8,7	8,7	43,5
Iš viso:	27,9	27,9	27,9	27,9	27,9	139,5
Iš viso uždaviniui:						
Programai skirti norminiai etatai/lėšos	6,22/59,7	6,22/59,7	6,22/59,7	6,22/59,7	6,22/59,7	298,5
Kitos lėšos planuojamos programai	24,1	24,1	24,1	24,1	24,1	120,5
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 priešvėžinės terapijos individualizavimo plėtrai. Planuojama pateikti bent 3 paraiškas mokslo projektų finansavimui, apginti bent 3 mokslo daktaro disertacijas, parengti 5 baigiamuosius studentų darbus. Taip pat, bus vykdomos bent 2 rezidentūros studijos, bent 3 medicinos studijų studentų vasaros praktikos, 3 studentų integruotos internatūros praktikos.

7. Rezultatų sklaidos priemonės:

Įgyvendinant programą per 5 metus bus parengta bent 5 pranešimai nacionalinėse ir tarptautinėse mokslo konferencijose, 5 mokslo populiarinimo straipsniai, informacinių pranešimai Nacionalinio vėžio instituto interneto svetainėje. Bus organizuojamos bent 2 tarptautinės mokslinės-praktinės konferencijos ar mokslinių-praktinių seminarų ciklai sveikatos priežiūros specialistų ir mokslo darbuotojų kvalifikacijos tobulinimui. 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 metai	2018 metai	2019 metai	2020 metai	2021 metai	Visai programai (suma)
1.	Programai skirti norminiai etatai, lėšos	6,22 59,7	6,22 59,7	6,22 59,7	6,22 59,7	6,22 59,7	298,5
2.	Kitos lėšos planuojamos programai vykdyti (iš kitų, Institutui skirtų Valstybės biudžeto bazinio finansavimo lėšų)	24,1	24,1	24,1	24,1	24,1	120,5
	Iš viso:	83,8	83,8	83,8	83,8	83,8	419,0

9. Programos trukmė: 2017-2021 metai

10. Programos vadovai:

Prof. dr. (HP) Kęstutis Sužiedėlis, Molekulinės onkologijos laboratorijos vedėjas, vyriausias mokslo darbuotojas, tel.: (8 5) 2190904, el.p.: kestutis.suziedelis@nvi.lt

Prof. dr. (HP) Saulius Cicėnas, Krūtinės chirurgijos ir onkologijos skyriaus vedėjas, vyresnysis mokslo darbuotojas, tel.: (8 5) 2786748, el.p.: saulius.cicenas@nvi.lt

Dr. Ernestas Janulionis, Instituto administracijos mokslinis sekretorius, Brachiterapijos grupės vadovas, tel.: (8 5) 2786781, el.p.: ernestas.janulionis@nvi.lt