

1. Raziskovalna organizacija:

Univerza v Ljubljani, *Medicinska fakulteta*

2. Ime in priimek mentorja:

Vita Dolžan

3. Področje znanosti iz šifranta ARRS:

1.05 Biokemija in molekularna biologija

4. Kontaktni e-naslov mentorja:

vita.dolzan@mf.uni-lj.si

5. Kratak opis programa usposabljanja:

Molekularni označevalci poteka bolezni in odgovora na zdravljenje pri luskavici

Izhodišča: Luskavica je kronična avtoimuna vnetna bolezen, ki poleg kože lahko prizadene tudi sklepe in druge organske sisteme, bolnike pa ogrožajo tudi metabolični zapleti, zlasti srčnožilne bolezni in metabolični sindrom. Etiopatogeneza luskavice še ni povsem jasna, kaže pa se vpliv genetskih, imunoloških in okoljskih dejavnikov. Dosedanje študije, zlasti analize genoma in izražanja genov na mikromrežah so identificirale nekatere genetske dejavnike tveganja in molekularne mehanizme vnetnih procesov, s tem pa tudi nove potencialne tarče za zdravljenje luskavice. Nove možne označevalce poteka bolezni in terapevtske tarče pa predstavljajo tudi mikroRNA. Poleg lokalnega zdravljenja in fototerapije je zlasti pri težjih oblikah luskavice potrebno sistemsko zdravljenje. Ob metotreksatu in ciklosporinu so se v klinični praksi že zelo uveljavila tudi biološka zdravila, zlasti zaviralci TNFalfa ter inhibitorji IL12 in IL23. Z raziskavo želimo poiskati in ovrednotiti farmakogenetske in epigenetske označevalce, s pomočjo katerih bi lahko napovedali potek bolezni in katero zdravilo bo pri določenem bolniku z luskavico dolgoročno najbolj učinkovito in varno.

Delovne hipoteze:

- genetska variabilnost mediatorjev vnetja in antioksidativnih encimov, ter specifične mikroRNA vplivajo na potek bolezni in tveganje za razvoj metaboličnih zapletov luskavice
- farmakogenetski polimorfizmi v transportu, presnovi in poteh delovanja metotreksata, ciklosporina ali bioloških zdravil vplivajo na učinkovitost in toksičnost sistemskega zdravljenja luskavice
- s klinično-farmakogenetskim modelom lahko predvidimo odgovor na zdravljenje z izbranim zdravilom in določimo, katero zdravilo bo pri posameznem bolniku najbolj učinkovito

Metode: Retrospektivna študija z longitudinalnim sledenjem in validacija v prospektivni študiji. V študijo bomo vključili 300 klinično dobro opredeljenih bolnikov z luskavico. Poleg genomske DNA bomo iz krvi, pa tudi iz biopsij prizadete in neprizadete kože izolirali RNA z mikroRNA. Izbrane genetske polimorfizme in specifične mikroRNA bomo določali s kvantitativnim PCR. Za statistične analize bomo uporabili metode univariatne in multivariatne analize s penalizacijo. Izdelali bomo klinično-farmakogenetske modele za metotreksat, ciklosporin in biološka zdravila in jih validirali v prospektivni študiji.

Umestitev v programsko skupino: Gre za translacijsko raziskavo, ki sodi v sklop preučevanja farmakogenomskih označevalcev odgovora na zdravljenje in osebne medicine.

Pričakovani rezultati: Študija bo pomembno prispevala k boljšemu poznavanju dejavnikov, ki vplivajo na potek bolezni in na učinkovitost in varnost sistemskega zdravljenja luskavice. Razviti klinično-farmakogenetski modeli in algoritmi pa bodo omogočili, da bodo nova spoznanja neposredno uporabna v klinični praksi.

Mentorica: Avtorica več kot 75 člankov, ki so bili več kot 2000-krat citirani. Vodja Laboratorija za farmakogenetiko na Inštitutu za biokemijo UL MF. Dosedaj mentorica pri doktoratih 5 MRjev in mentorica/ somentorica pri 3 kliničnih doktoratih. Večina doktratorov temelji na 4-7 člankih. Trenutno mentorica 1 MR, ki bo doktorirala spomladi 2016.