

PARP-inhibitori u liječenju karcinoma endometrija

Bošnjak, Lea

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:672959>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Lea Bošnjak

PARP-inhibitori u liječenju karcinoma endometrija

DIPLOMSKI RAD



U Zagrebu, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom dr.sc. Pavla Planinića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Popis oznaka i kratica

AD – autosomno dominantno

ADP – adenzin di-fosfat

AKT - *Protein kinase B*

AP – apurinsko ili apirimidinsko mjesto

ATM – *ataxia-teleangiectasia mutated*

APE1 – ljudska apurinska/apirimidinska endonukleaza 1 (eng. Human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1)

BER – popravak ekscizijom baza (eng. base excision repair)

BMI - indeks tjelesne mase (eng. body mass index)

BRCA – gen karcinoma dojke (eng. breast cancer gene)

COC – kombinirani oralni hormonski kontraceptivi

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

DSB – dvolančani lomovi (eng. double strand breaks)

FIGO - klasifikaciji Međunarodne federacije ginekologa i opstetičara (eng. The International Federation of Gynaecology and Obstetrics)

HNPCC – nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom (eng. hereditary nonpolyposis colorectal cancer)

HR – homologna rekombinacija

MMR - mehanizam popravka neusklađenosti (eng. mismatch repair)

Mre11 – *meiotic recombination 11*

MRN – kompleks Mre11-Rad50-NSB1

mTOR – *mechanistic target of rapamycin*

NAD – nikotinamid adenzin dinukleotid

NER – popravak ekscizijom nukleotida (eng. nucleotide excision repair)

NHEJ – nehomologno spojanje krajeva (eng. non-homologous end joining)

NSB-11 – *Nijmegen breakage syndrome 1*

p53 – protein 53

PARP – poli ADP riboza polimeraza

PARPi – inhibitori poli ADP-riboze polimeraze

PCOS – sindrom policističnih jajnika

PI3K – fosfatidiinozitol-3 kinaza (eng. phosphatidylinositol-3 kinase)

PTEN – Fosfataza i tenzin tumor supresor (eng. phosphatase and tensin)

Rad50 - *Double Strand Break Repair Protein*

ROS – reaktivne vrste kisika (eng. reactive oxygen species)

SHBG – globulin koji veže spolne hormone (eng. sex hormone binding globuline)

SL – sintetička smrtnost (eng. synthetic lethality)

SSB – jednolančani lomovi (eng. single strand breaks)

TNM – tumor, limfni čvorovi, metastaze (tumor, nodes, metastases)

UV – ultra ljubičaste zrake (eng, ultra violet)

WGR – *tryptophan-glycine-arginine-rich domain*

WHR – odnos struk-kukovi (eng. waist-hip ratio)

XP – Xeroderma pigmentosum

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. KARCINOM ENDOMETRIJA	1
1.1. Rizični čimbenici	1
1.1.1. Pretilost	1
1.1.2. Rasa	1
1.1.3. Dob	3
1.1.4. Nulparitet i neplodnost	4
1.1.5. Rana menarha i kasna menopauza	4
1.1.6. Endogeni estrogene	4
1.1.7. Egzogeni estrogene	4
1.1.8. Genetika	5
1.2. Protektivni čimbenici	6
1.2.1. Pušenje	6
1.2.2. Oralni hormonski kontraceptivi	6
1.2.3. Trudnoća	6
1.3. Vrste i klasifikacija	7
2. VRSTE POPRAVKA DNA	10
2.1. Jednolančani prijelomi DNA (SSB)	10
2.2. Dvolančani prijelomi DNA (DSB)	12
3. PARP OBITELJ	14
3.1. Građa PARP-a	14
3.2. Funkcija PARP-a	15
4. PARP INHIBITORI (PARPi)	16
4.1. Sintetička smrtnost (SL)	16
4.2. PARPi u liječenju karcinoma endometrija	18
5. ZAKLJUČAK	19
6. LITERATURA	20

SAŽETAK

PARP-inhibitori u liječenju karcinoma endometrija

Naše su stanice konstantno izložene brojnim vrstama genotoksičnih stresova koji s vremenom mogu dovesti do oštećenja DNA i stanične smrti. Posjedujemo niz mehanizama za otkrivanje oštećenja koji mogu otkriti oštećenje DNA i naglo reagirati kako bi se popravila i očuvala genomska stabilnost. PARP-ovi, koji su obilno izraženi nuklearni enzimi, igraju važnu ulogu u ovoj funkciji. Poli (ADP-riboza) polimeraza ili PARP predstavlja obitelj od 18 strukturno i funkcionalno različitih proteina koji imaju značajnu ulogu u vitalnosti stanica. Oni otkrivaju oštećenje DNA i započinju put popravljivanja dodavanjem ADP riboznih lanaca na proteine poznato pod nazivom PARilacija. S druge strane, PARP inhibitori skupina su farmakoloških inhibitora koji se koriste u liječenju tumora. Budući da je karcinom endometrija vrlo česta vrsta raka, provedena su mnoga istraživanja kombinirajući funkciju PARP inhibitora s ostalim kemoterapeuticima i ionizacijskim zračenjem. Stanice tumora češće se repliciraju, pa se pogreške u transkripciji i translaciji događaju češće i lakše. Te mitotičke nedostatke obično popravljaju enzimi za popravak DNA, poput BRCA 1 i 2, koji i sami mogu biti oštećeni kod nekih osoba s karcinomom endometrija. Ukoliko kombiniramo PARP inhibitore i ionizacijsku terapiju kod pacijenata s oštećenim BRCA 1 i 2 genima, u osnovi inhibiramo popravak ovih tumorskih stanica što dovodi do njihove smrti, čineći tumor sve manjim i manjim.

SUMMARY

PARP-inhibitors in the treatment of endometrial carcinoma

Our cells are constantly exposed to numerous types of genotoxic stresses that can eventually lead to DNA damage and cell death. We have a variety of damage detection mechanisms that can detect DNA impairment and react abruptly to repair and preserve genomic stability. PARPs, which are abundantly expressed nuclear enzymes, play an important role in this function. Poly (ADP-ribose) polymerase or PARP represents a family of 18 structurally and functionally distinct proteins that play a significant role in cell vitality. They sensor DNA damage and initiate the base excision repair pathway by adding ADP ribose chains to proteins also known as parylation. PARP inhibitors, on the other hand, are a group of pharmacological inhibitors used in the treatment of cancer. Since endometrial carcinoma is a very common type of cancer, we have conducted many studies combining the function of PARP inhibitors with ionization treatments. Tumor cells replicate more frequently, so transcription and translation errors can occur much more easily. These mitotic defects are normally repaired by DNA repair enzymes, such as BRCA 1 and 2, which themselves may be defective in some individuals with endometrial carcinoma. If we combine PARP inhibitors and ionization therapy in these defective BRCA 1 or 2 patients, we are basically inhibiting the repair of these tumor cells leading to their death, making the tumor smaller and smaller.

1. KARCINOM ENDOMETRIJA

Rak endometrija najčešći je maligni tumor reproduktivnog sustava žena sa sve većom učestalošću pojave prije i poslije menopauze. Osim naprednije dijagnostike i duljeg vijeka života, uzrok možemo objasniti i povećanom izloženosti rizičnim čimbenicima. U Hrvatskoj je najčešći u postmenopauzalnih žena, a za razvoj mu pogoduju pretilost, hiperinzulinemija, PCOS i nulparitet. Osim njih se susrećemo i s raznim drugim faktorima kao što su hormonske nadomjesne terapije bez oponirajućeg djelovanja progesterona, nasljedne i stečene bolesti te dob ulaska u menopauzu. Većina tih rizičnih faktora djeluje preko modulacije razine estrogena što dovodi do pojačane replikacije stanica endometrija povećavajući broj DNA pogrešaka, a time i razvoj malignih promjena.

1.1. Rizični čimbenici

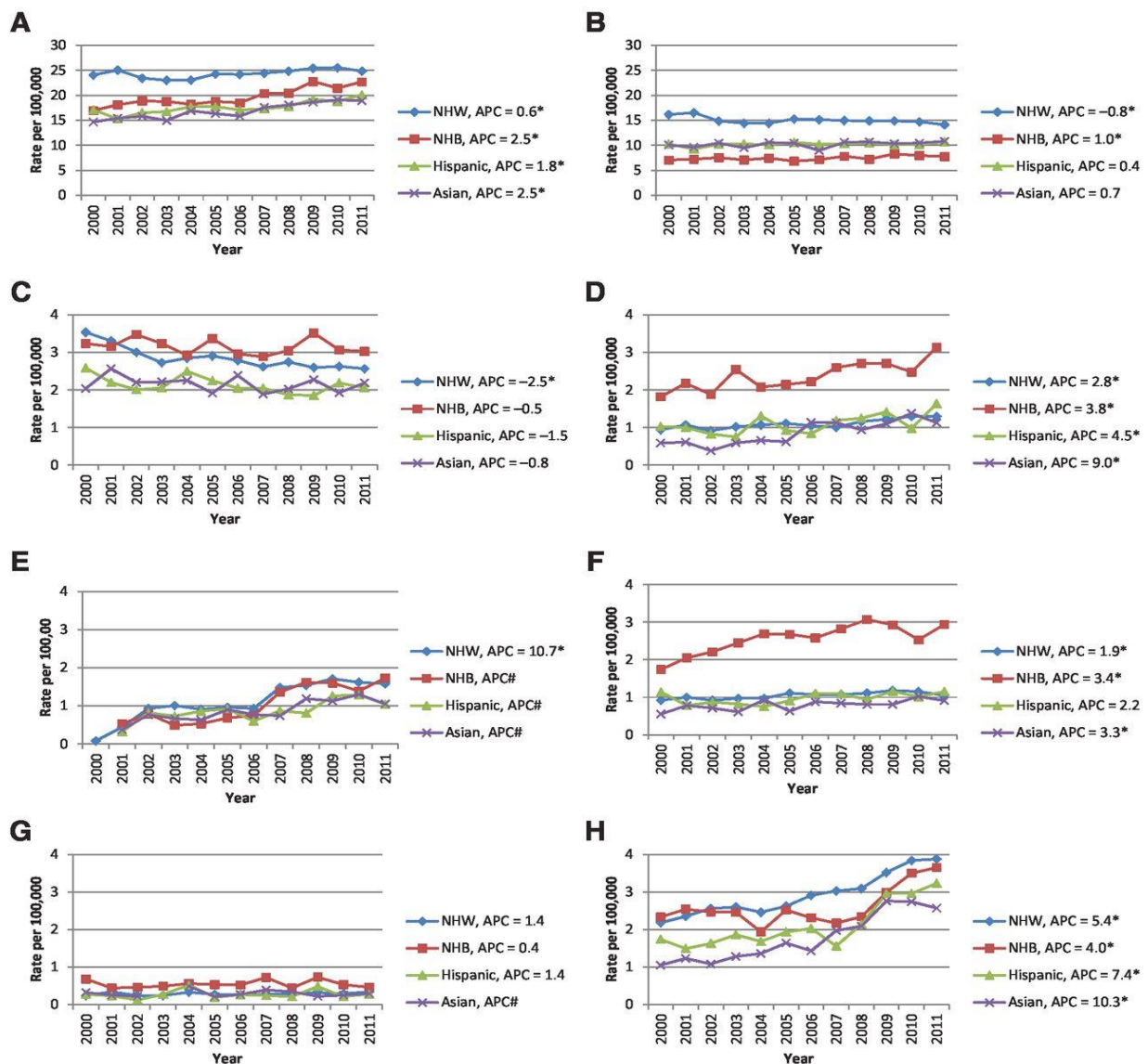
1.1.1. Pretilost

U većini istraživanja dokazana je uzročno-posljedična povezanost pretilosti i obolijevanja od karcinoma endometrija. Povezanost genetski povišenog BMI, ali ne i odnosa struk-kukovi (eng. WHR), je u premenopauzalnih žena izrazito jaka dok je za postmenopauzalne žene ona vrlo sugestivna. S pretilošću se povećava razina slobodnog estrogena koja ima proliferativni učinak na maternicu imitirajući prvi dio menstruacijskog ciklusa (1). Uz pretilost se vrlo često nalazi i hiperinzulinemija koja dovodi do smanjene koncentracije globulina koji veže spolne hormone (eng. SHBG) te kronično upalno stanje kojeg nalazimo u sklopu metaboličkog sindroma (2). Također, jedan od rizičnih faktora za obolijevanje su ciklične promijene težine poznate kao yo-yo efekt, u kojem žene provode drastične dijetе nakon kojih slijedi razdoblje ponovnog debljanja (3).

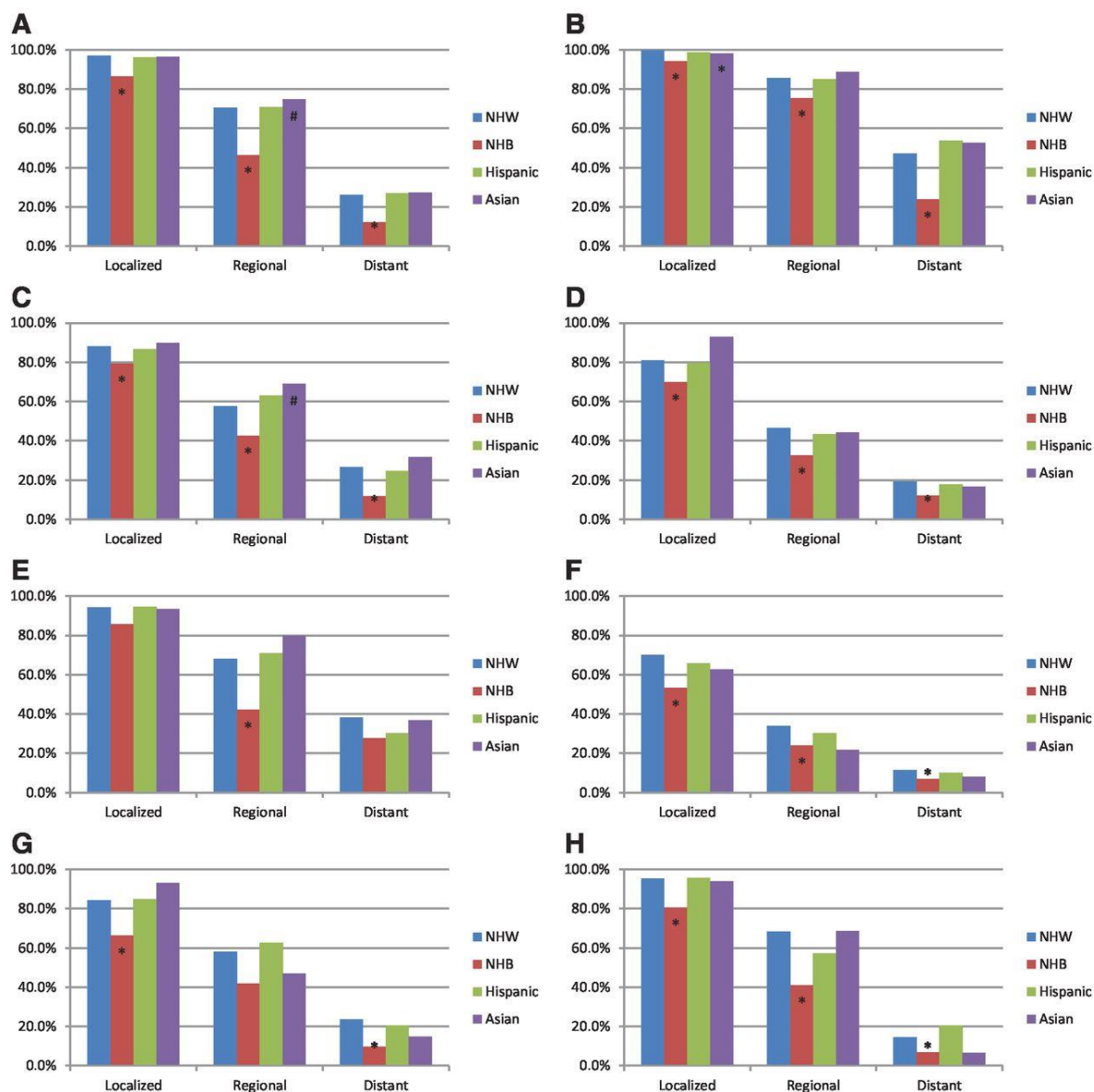
1.1.2. Rasa

Prema prikupljenim podacima iz američkih registara incidencija karcinoma endometrija varira s obzirom na rasu i etnicitet. Najveća učestalost se zamijetila u Bjelkinja, dok je najniža bila u Azijatkinja. Iako je pojava karcinoma najviša u Bjelkinja, Afroamerikanke imaju najviše zabilježenih histerektomija i smrtnih ishoda. To se pripisuje

tome što su Afroamerikanke češće dijagnosticirane s agresivnim subhistološkim tipovima tumora kao što su serozni karcinom, svjetlostanični karcinom i miješani maligni mikstus tumor (5). Za gore navedene tvrdnje se mora uzeti u obzir da su te osobe nižeg socio-ekonomskog statusa pa je dijagnostika u njih kasnija, što može imati utjecaj na stadij tumora. Drugo, u kliničkim istraživanjima udio Afroamerikanki je manji, pri čemu ista vrsta terapije ne mora biti toliko djelotvorna kao u žena drugih rasa (6).



Slika 1. Stopa incidencija karcinoma endometrija kroz godine s obzirom na histološki subtip, rasu i etnicitet. **NHW** – Non-Hispanic White (Afroamerikanke), **NHB** – Non-Hispanic Black (Crnkinje), **A** – svi tipovi, **B** – endometriodini niskog gradusa, **C** – endometrioidni visokog gradusa, **D** – serozni, **E** – mikstus, **F** – miješani maligni mikstus tumor, **G** – svjetlostanični tumor, **H** – ostali. *Preuzeto: Cote et al., 2015. (5)*



Slika 2. Petogodišnje preživljenje s obzirom na histološki subtip tumora, rasu, etnicitet i stadij u kojem je dijagnosticiran tumor. **NHW** – Non-Hispanic White (Bjelkinje), **NHB** – Non-Hispanic Black (Afroamerikanke), **A** – svi tipovi, **B** – endometriodini niskog gradusa, **C** – endometrioidni visokog gradusa, **D** – serozni, **E** – mikstus, **F** – miješani maligni mikstus tumor, **G** – svjetlostanični tumor, **H** – ostali. *Preuzeto: Cote et al., 2015. (5)*

1.1.3. Dob

Starija životna dob pozitivno korelira s oboljenjem od karcinoma endometrija. U Hrvatskoj je najčešća dob obolijevanja u 60-im godinama te je u starijih pacijentica incidencija tumora viših gradusa češća nego u mlađih (1,4).

1.1.4. Nulparitet i neplodnost

Danas sve češće susrećemo žene s poteškoćama u začeću, a to se, između ostalog, može pripisati većem broju žena sa sindromom policističnih jarnika (PCOS). To je najčešća endokrinopatija koja pogađa 6-8% žena reproduktivne dobi, a obilježena je anovulatornim ciklusima koji dovode do oligo ili amenoreje. Budući da su ciklusi anovulatorni, dolazi do posljedične sekrecije estrogena bez oponirajućeg djelovanja progesterona što pospješuje razvoj i rast endometrija maternice te podiže rizik razvoja karcinoma endometrija na čak 9% (3).

1.1.5. Rana menarha i kasna menopauza

Menstruacije započete prije 12. godine i kasne menopauze povećavaju rizik obolijevanja, dok kasna menopauza ne povećava rizik pod uvjetom da je menarha nastupila kasnije u tinejdžerskoj dobi.

1.1.6. Endogeni estrogeni

Na rak endometrija izrazito utječu hormonalni čimbenici uz već utvrđene ostale čimbenike rizika koji uključuju pretilost, nepravilne menstrualne cikluse, egzogene hormone, hiperlipidemiju i dr. Jajnici proizvode većinu estrogena prije menopauze imajući mitogenu ulogu stimulacijom rasta tkiva endometrija u prvom dijelu menstruacijskog ciklusa. Ekstragonadni estrogeni u postmenopauzalnih žena je oblikovan iz pretvorbe androgena u estrogene, a sama dostupnost estrogena će pak ovisiti o substratu. U starijih žena često dolazi do povećanja tjelesne mase, a samim time masti i kapaciteta aromataze masnog tkiva, što u rezultira povišenjem razine ukupnog i slobodnog estrona i estradiola te rizika za hiperplaziju ili neoplazmu endometrija (1,7).

1.1.7. Egzogeni estrogeni

Osim estrogena iz masti, postoje različiti izvori koji dovode do povišenih razina estrogena u cirkulaciji. Da bi se izbjegli simptomi menopauze može se koristiti i hormonska nadomjesna terapija koja, ukoliko se uzima bez oponiranja estrogena, imitira prvu fazu menstruacijskog ciklusa i dovodi do zadebljanja endometrija, a samim time povećava rizik za

razvoj tumora. Danas se uglavnom koriste kombinacijske dualne terapije s estrogenom i progesteronom za žene koje nemaju odstranjenu maternicu.

Također, u osoba koje koriste Tamoxifen u prevenciji ili liječenju raka dojke pozitivnog na estrogene postoji 1% rizik obolijevanja od raka maternice. On djeluje kao selektivni modulator estrogenski receptora te zbog toga ima antiestrogenski učinak na tkivo dojke, ali na maternicu djeluje proestrogenski, udvostručujući rizik endometrioidnih i neendometrioidnih tumora, dok se taj rizik učetverostručuje ukoliko se koristi više od 5 godina. Bitno je da žene na terapiji Tamoxifenom procijene dobit lijeka u odnosu na obolijevanje i svakako odlaze na godišnje ginekološke preglede te da se jave liječniku ukoliko primijete krvarenje (7,8).

1.1.8. Genetika

Iako je većina karcinoma endometrija sporadična, oko 3 – 5% novih dijagnoza se postavlja ženama s obiteljskom predispozicijom. Najčešće se radi o Lynchovom sindromu, AD nasljednoj predispoziciji poznatoj kao nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom – HNPCC. Osim kolorektalnog karcinoma i karcinoma endometrija, osobe s tim sindromom imaju veću sklonost obolijevanja od karcinoma jajnika za 10 – 12% te rizik obolijevanja od karcinoma prostate. Dok žene u populaciji imaju 2 –3% rizika za obolijevanje od raka maternice, u osoba s Lynchovim sindromom se to penje do čak 70%. Preporuka je da se sve žene mlađe od 70 godina oboljele od karcinoma endometrija naprave testiranje na Lynchov sindrom, čak i ako nemaju u obiteljskoj anamnezi neki od navedenih rakova. Identifikacija sindroma može pomoći u ranim preventivnim pregledima ostatka obitelji i spriječiti razvoj uznapredovalih tumora (3,8).

1.2. Protektivni čimbenici

1.2.1. Pušenje

Zanimljiv čimbenik koji smanjuje rizik obolijevanja od karcinoma endometrija je pušenje. Na provedenom kohortnom istraživanju u trajanju od 10 godina među više od 110.000 žena, dokazano je da su trenutačne i bivše pušačice manje oboljevale od karcinoma endometrija u odnosu na nepušačice. Nadalje, među pušačicama nije bilo razlike u količini popušanih cigareta i incidencije obolijevanja. Nasuprot tomu, zapaženo je da je rizik obolijevanja bio niži u žena u menopauzi, dok to nije bio slučaj u onih koje su u aktivnom menstrualnom ciklusu. Pušenje ima antiestrogenski efekt, odnosno smanjuje količinu estrogena, a time dovodi i do ranijeg nastupa menopauze (2,9).

1.2.2. Oralni hormonski kontraceptivi (OHK)

Podaci prikupljeni iz brojnih dugogodišnjih studija o korištenju kombiniranih oralnih hormonskih kontraceptiva (COC), pružaju uvjerljive dokaze o njihovoj dobrobiti. Njihova uporaba je povezana sa značajnim i trajnim smanjenjem rizika od raka endometrija, dok je rizik najniži u onih koje su ih uzimale duži period. Zaštitni učinci COC-a, po najnovijim studijama, traju najmanje 30 godina (3,7).

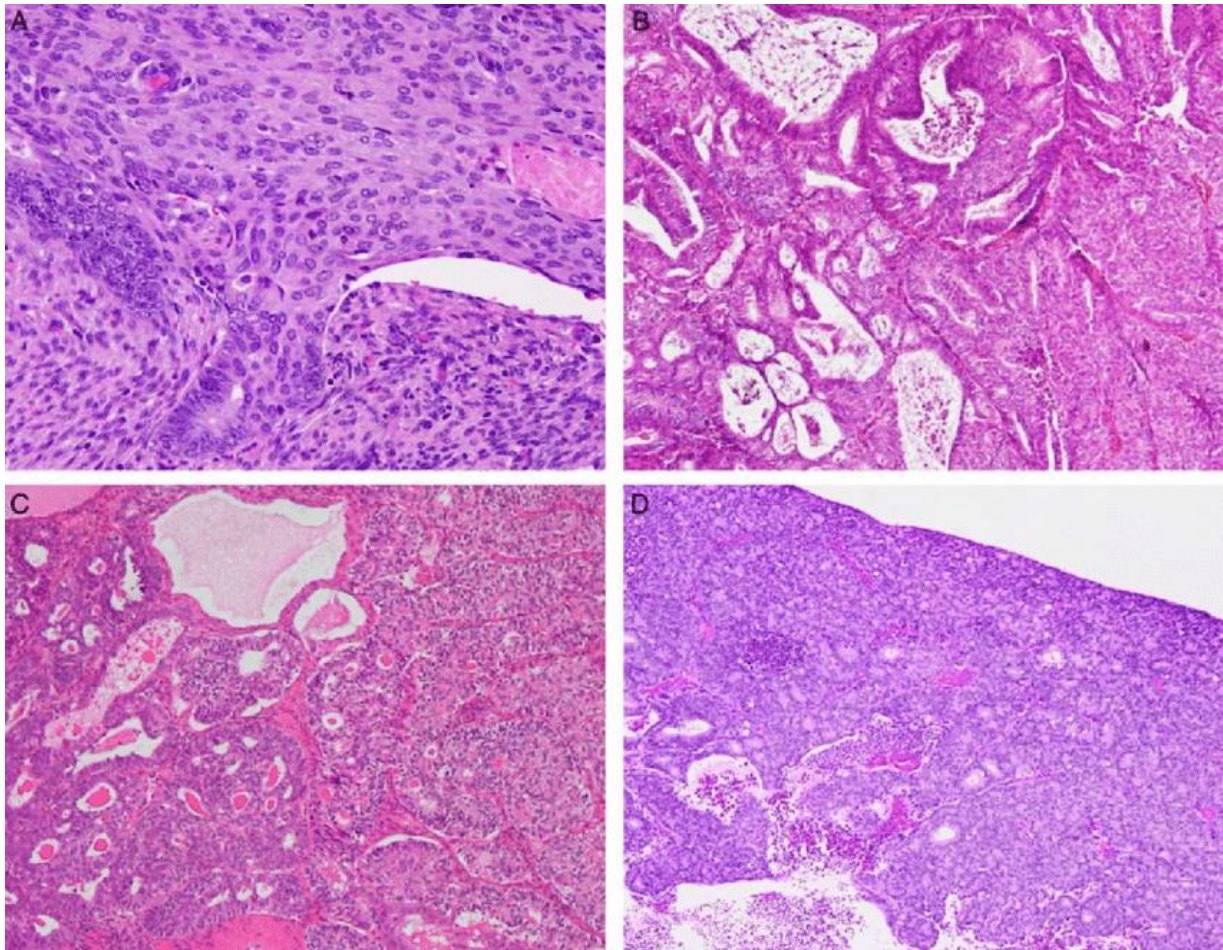
1.2.3. Trudnoća

Protektivni učinak trudnoće na rak endometrija se može pripisati hormonskim promjenama koje dovode do produljene i povećane produkcije prostaglandina koji djeluje zaštitnički na tkivo maternice.

1.3. Vrste i klasifikacija

Karcinome endometrija ugrubo možemo podijeliti na dvije velike skupine; puno češće endometrioidne koji se nalaze u 80% pacijentica i neendometrioidne koji su zastupljeni u ostalih 20%. Endometrioidni tumori predstavljaju raspon novotvorina koje mogu sezati od dobro do slabo diferenciranih tumora, pokazuju indolentno ponašanje te se stoga pretežno svrstavaju u tumore niskih gradusa. U podlozi njihove patogeneze glavnu ulogu igraju hormoni, a većinski nastaju iz prethodne hiperplazije endometrija. Oni su zastupljeni u premenopauzalnih i postmenopauzalnih bolesnica u kojih se nalazi relativni višak estrogena, a to je povezano sa pretilosti, estrogenskom nadomjesnom terapijom ili pak estrogen secernirajućim tumorima. Suprotno tome, neendometrioidni tumori se najčešće razvijaju u postmenopauzalnih žena s atrofičnim endometrijem i hormonski su neovisni. Pacijentice koje spadaju u ovu skupinu imaju duboku invaziju miometrija, česte metastaze u regionalne limfne čvorove, slabiju osjetljivost na progesteron te lošiju prognozu. Neendometrioidni karcinomi uključuju serozni karcinom, svjetlostanični karcinom i karcinosarkom. Serozni je najčešći i ima lošu prognozu s izvanmaterničnim širenjem čak do 37%, dok se smatra da je prognoza svjetlostaničnog još nepovoljnija, no neka istraživanja sugeriraju da postoje pacijentice sa svjetlostaničnim tipom koje imaju duže preživljenje od onih sa seroznim. Najslabije diferenciran je karcinosarkom koji sadrži i epitelne i mezenhimske komponente, svrstava se u visoko metaplastične karcinome te općenito imaju lošiju prognozu od prethodno navedenih tipova.

Karcinomi endometrija gradiraju se prema FIGO klasifikaciji tj. klasifikaciji Međunarodne federacije ginekologa i opstetičara. Na temelju kirurško-patoloških nalaza možemo procijeniti proširenost tumora te odabrati najbolji način liječenja. U ovisnosti na proporciju žljezdanih i solidnih komponenti tumora, gradiraju se u 3 skupine, a porast gradusa tumora je u pozitivnoj svezi s porastom stupnja nezrelosti. Gradus 1 tumora predstavlja tumor sa solidnom komponentom koja je zatupljena u <6%, gradus 2 označava tumor s 6 – 50% solidne komponente, dok je gradus 3 rezerviran za tumore sa >50% čvrste komponente (10,11).



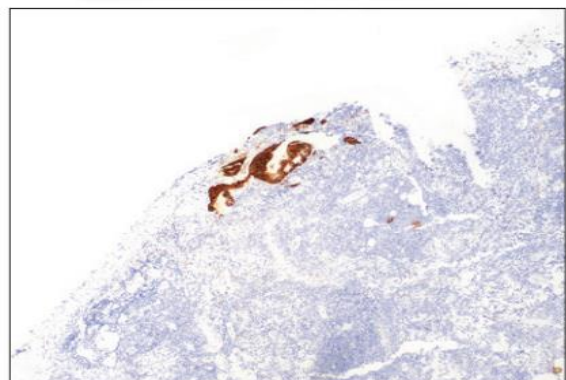
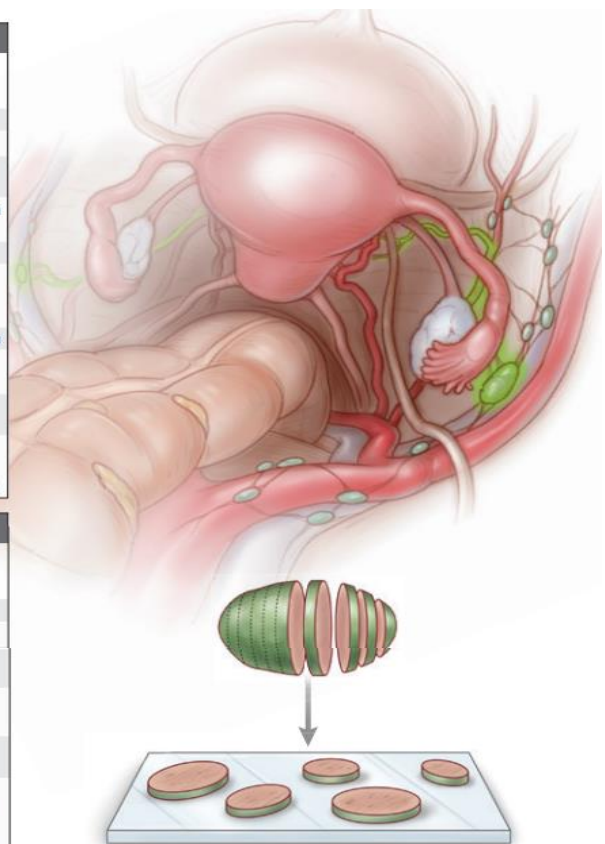
Slika 3. Primjeri endometrioidnih karcinoma niskog i visokog gradusa. (A) – niski stupanj, (FIGO gradus 1) s opsežnom skvamoznom diferencijacijom koja se ne kvalificira kao „čvrsta“ u svrhu gradiranja, (B) – niski stupanj (FIGO gradus 2) s <50% čvrstog neskvamoznog rasta, (C) – niski stupanj (FIGO gradus 2) s >50% čvrstog neskvamoznog rasta, (D) – visoki stupanj s mikroacinarnim uzorkom rasta koji se kvalificira kao "solidan rast". Prisutnost mikroaciniija ne bi se trebalo smatrati "žljezdanim" u svrhu dodjeljivanja gradusa. *Preuzeto: Soslow et al., 2019. (12)*

Tablica 1. Stupnjevanje karcinoma endometrija. Stupnjevanje se izvodi uz uporabu sustava Međunarodne federacije ginekologa i opstetričara (FIGO) 2009. i sustava tumor-čvor-metastaze (TNM). Strategija sentinel-čvora kod karcinoma endometrija uključuje ubrizgavanje boje u cerviks; obostrano mapiranje čvorova (gornja slika), sa unilateralnom limfadenektomijom ukoliko sentinel čvor nije identificiran; serijski presjek sentinel čvora duž njegove duge osi (srednja slika) i mikroskopska procjena imunohistokemijskim bojanjem za citokeratin kako bi se pomoglo u identificiranju malih nakupina stanica raka (slika odozdo). *Preuzeto: Lu and Broaddus, 2020. (11)*

Primary Tumor (T)		
TNM system, T category	FIGO system	T criteria
TX		Primary tumor cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor
T1	I	Tumor confined to corpus uteri, including endocervical glandular involvement
T1a	IA	Tumor limited to the endometrium or invading less than half of the myometrium
T1b	IB	Tumor invading one half or more of the myometrium
T2	II	Tumor invading the stromal connective tissue of the cervix but not extending beyond the uterus Does not include endocervical glandular involvement
T3	III	Tumor involving serosa, adnexa, vagina, or parametrium
T3a	IIIA	Tumor involving the serosa, adnexa, or both (direct extension or metastasis)
T3b	IIIB	Vaginal involvement (direct extension or metastasis) or parametrial involvement
T4	IVA	Tumor invading the bladder mucosa, bowel mucosa, or both Bullous edema is not sufficient to classify a tumor as T4

Regional Lymph Nodes (N)		
TNM system, N category	FIGO system	N criteria
NX		Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		No regional lymph node metastasis
N0(i+)		Isolated tumor cells in regional lymph node, ≤ 0.2 mm in diameter
N1mi	IIIC1	Regional lymph node micrometastasis (>0.2 mm to 2.0 mm in diameter) to pelvic lymph nodes
N1	IIIC1	Regional lymph node macrometastasis (>2.0 mm in diameter) to pelvic lymph nodes
N2mi	IIIC2	Regional lymph node micrometastasis (>0.2 mm to 2.0 mm in diameter) to paraaortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes
N2	IIIC2	Regional lymph node macrometastasis (>2.0 mm in diameter) to paraaortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes

Distant Metastasis (M)		
TNM system, M category	FIGO system	M criteria
cM0		No distant metastasis on clinical (c) assessment
cM1	IVB	Distant metastasis (includes metastasis to inguinal lymph nodes, lung, liver, or bone or intraperitoneal disease) Also includes metastasis to pelvic or paraaortic lymph nodes, vagina, uterine serosa, or adnexa
pM1	IVB	Distant metastasis (includes metastasis to inguinal lymph nodes, liver, or bone or intraperitoneal disease) microscopically confirmed on pathological (p) assessment Excludes metastasis to pelvic or paraaortic lymph nodes, vagina, uterine serosa, or adnexa



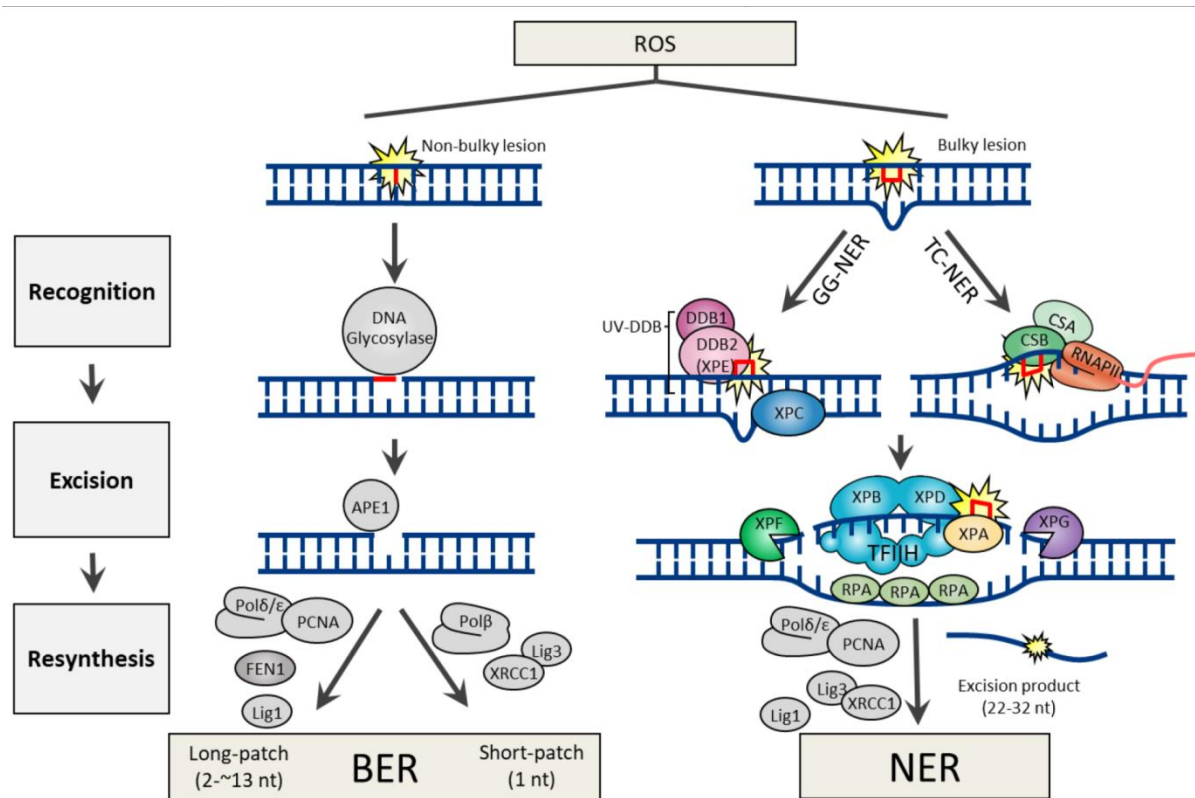
2. VRSTE POPRAVKA DNA

Kako bi ispravile različite vrste oštećenja DNA, stanice su razvile brojne puteve popravka koji igraju važnu ulogu u očuvanju njihove vitalnosti. Svaki od tih puteva ispravlja drugačiju vrstu lezije, no većina koristi 5 glavnih mehanizama popravka (13).

2.1. Jednolančani prijelomi DNA (SSB)

Kada dođe do oštećenja baza na lancu DNA, one bivaju popravljene uz pomoć popravka ekscizijom baza (BER). Proces započinje uz pomoć enzima DNA glikozilaze koja prepoznaje oštećenje baze, izrezuje ju iz DNA slijeda cijepanjem veza između baze i deoksiriboze te ostavlja prazno apurinsko ili apirimidinsko mjesto (AP mjesto). Zatim na to mjesto dolazi APE1 endonukleaza i DNA polimeraza β koja umeće nedostajuće odgovarajuće baze. Na kraju se prostali slobodni rubovi zatvore enzimom DNA ligazom 1 ili 3 (14).

Za veća oštećenja uzrokovana UV svjetlošću, mutagenima iz okoliša ili pak kemoterapeuticima popravak se odvija uz pomoć popravka ekscizijom nukleotida (NER). On se sastoji od sličnih sljedova kao i BER, ali u njemu sudjeluje nešto više molekula za izvršavanje popravka. Važno je za istaknuti da se u osoba s manjkavim ili neučinkovitim NER-om javlja bolest Xeroderma pigmentosum (XP). Ona je karakterizirana izrazitom osjetljivošću na sunčeve UV-zrake pa se već pri kratkotrajnom izlaganju kože suncu mogu javiti opekline, a s vremenom i rak kože (15,16).



Slika 4. Mehanizmi popravljanja ekscizije DNA za manje ili veće lezije DNA uzrokovane reaktivnim vrstama kisika (ROS). *Preuzeto s: <https://encyclopedia.pub/393> (17)*

Uz gore navedene sustave, postoji još mehanizam popravka neusklađenosti (MMR) koji postreplikacijski uklanja neusklađene baze nastale tokom replikacije. Također, sudjeluju u ispravljanju insercijske i delecije petlje nastale klizanjem DNA polimeraze tijekom replikacije. Taj mehanizam možemo podijeliti u 3 koraka. U prvom dolazi do prepoznavanja pogrešno sparenih baza, zatim slijedi ekscizija koja rezultira rascjepom DNA te sve završava popunjavanjem DNA resintezom. U osoba u kojih je ovaj mehanizam popravljanja disfunkcionalan može doći do raznih karcinoma među kojima valja istaknuti HNPCC to jest Lynchov sindrom (18).

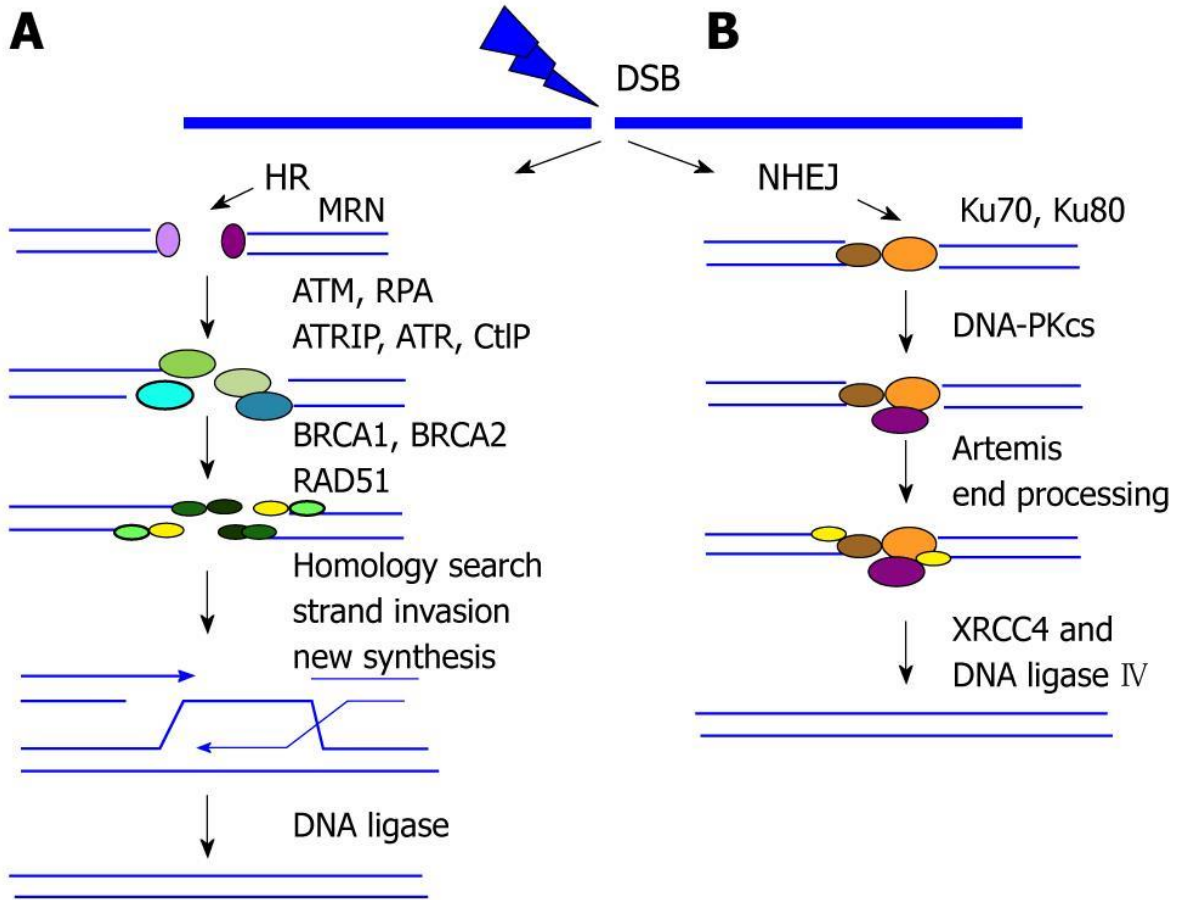
2.2. Dvolančani prijelomi DNA (DSB)

U dvolančanim prijelomima dolazi do oštećenja koja uzrokuju prekide u vezi na oba lanca. Oni su iznimno opasni za stanicu jer mogu dovesti do apoptoze ili pak uzrokovati mutaciju. Budući da su oba lanca oštećena, niti jedan lanac se ne može iskoristiti kao predložak za drugi, tako da se u ovom slučaju koristimo ili spajanjem krajeva bez nadoknade sekvenca u lancima ili koristimo predloške DNA drugih kromosoma sa istovjetnim sekvencama.

Dva glavna mehanizma popravka dvolančanih prijeloma su popravak homolognom rekombinacijom (HR) i popravak nehomolognim spajanjem krajeva (NHEJ).

Prvi korak kod homologne rekombinacije je detekcija dvolančanih lomova koja se događa uz pomoć MRN kompleksa. Taj se kompleks sastoji od tri proteina (Mre11, Rad50 i NBS-1) koji prvi dolaze na slobodne rubove oba kraja puknutih lanaca. Zatim NSB-1 podjedinica MRN kompleksa aktivira ATM kinazu koja se spaja na MRN kompleks, autofosforilira se i time se aktivira. Osim toga, on fosforilira i histone koji fosforilirani amplificiraju signal i mobiliziraju razne proteina među kojima se nalazi i p53. Uloga p53 je povećana ekspresija popravljčkih gena koja je ključna u održavanju stanice. MRN kompleks će napraviti endo i egzonske rezove kroz DNA od mjesta loma te izrezati dijelove lanca. Zatim, u vezanju Rad51 proteina, koji ima bitnu ulogu u traženju sestrinskih kromatida za nadoknadu izgubljenih dijelova lanaca, pomažu BRCA 1 i 2 proteini. Potom, ako imamo funkcionalnu sestrinsku kromatidu, nju koristimo kao predložak za sintezu oštećenog dijela lanca, a ako to nije slučaj tražimo homolognu regiju na nekom drugom kromosomu. Kad se taj proces izvrši, Rad51 inicira lančanu invaziju na drugom lancu DNA, otvori ga i ekšendira svoj oštećeni dio. Na kraju DNA polimeraza popuni ostatni dio lanca koji je potreban za potpuno restauraciju početnog lanca prije oštećenja (19).

Za razliku od HR-a, postoji nehomologno spajanje krajeva u kojem se krajevi oštećenih DNA spajaju bez potrebe homolognog predloška. Na mjestu lomova lanca vežu se Ku70 i Ku80 proteini i mobiliziraju protein kinaze. Oni tvore čvrst kompleks koji uklanja višak baza da bi oba lanca bili jednake duljine te na kraju enzim ligaza 4 spaja slobodne rubove. Taj vrsta popravka je od iznimne važnosti za lomove koji se događaju u diobi stanice u kojima još nemamo sestrinske kromatide s homolognim sljedovima. Budući da tu ne rekonstruiramo oštećeni dio DNA u potpunosti, mogu se dogoditi neprecizni popravci koji dovode do gubitka nukleotida, translokacija ili pak fuzije telomera (20,21).



Slika 5. Slikovni prikaz popravka DNA, (A) - homolognom rekombinacijom i (B) - nehomolognim spajanjem krajeva. *Preuzeto: Saito et al., 2013. (22)*

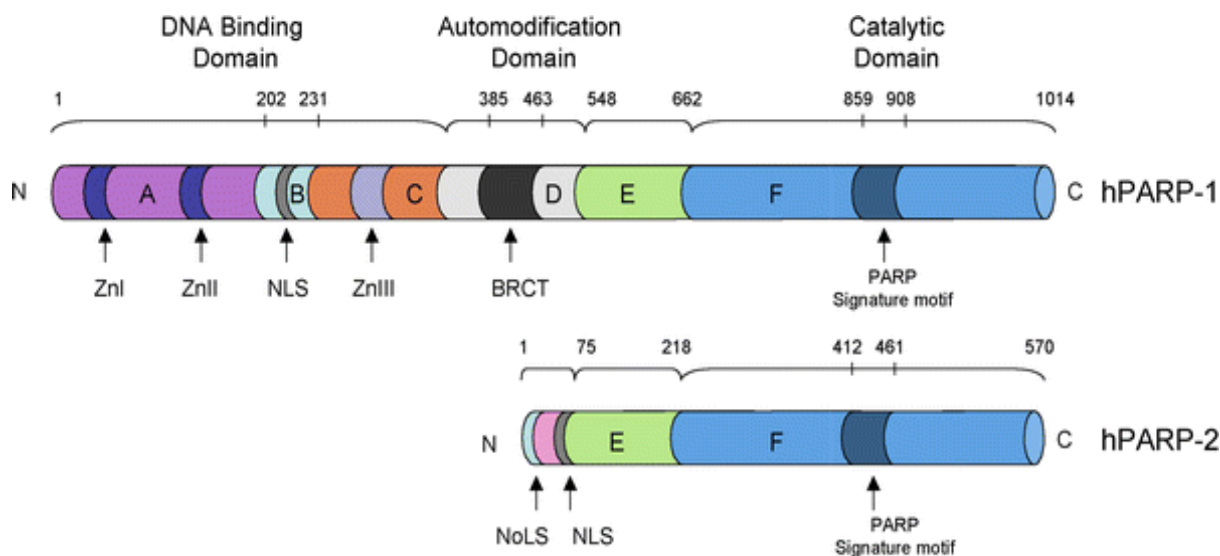
3. PARP OBITELJ

Ljudsko tijelo sadrži više od 10^{13} stanica koje su svakodnevno izložene raznim vrstama oštećenja. Egzogeno oštećenje mogu nastati djelovanjem ionizirajućeg zračenja, UV zračenjem i raznim kemoterapeutičkim, dok su endogena oštećenja posljedice oksidativnog stresa i njemu svojstvenih slobodnih kisikovih radikala, mehaničkog oštećenja na kromosomima ili pak spontano mogu nastati prilikom replikacije DNA (23). Stanice većine tkiva i organa se nastavljaju dijeliti tijekom cijelog života što također može dovesti do jednostrukih pa čak i dvostrukih prekida lanaca DNA. Kako bi stanice preživjele ova oštećenja, one su razvile brojne mehanizme popravka DNA koji omogućuju ispravljanje grešaka i održavaju genomsku stabilnost.

3.1. Građa PARP-a

Obitelj poli (ADP-riboza) polimeraza (PARP) je multifunkcionalna skupina sastavljena od 18 međusobno srodnih enzima koji imaju bitnu ulogu u popravku DNA, a posljedično i u liječenju tumora. Osim popravka DNA, sudjeluju u brojnim drugim staničnim procesima kao što su modulacija strukture kromatina, u transkripciji te replikaciji. PARP-ovi su kodirani različitim genima, no dijele homologiju u katalitičkoj domeni. U ulozi popravljavanja DNA su najpoznatiji PARP-1 i PARP-2 koji imaju čak 69% sličnosti u svojim katalitičkim domenama, dok ostali članovi imaju bitne uloge u modulaciji strukture kromatina, sintezi nukleinskih kiselina te popravku i sintezi DNA (24).

PARP su nuklearni globularni proteini koji se sastoje od 3 dijela: N-terminalne DNA vežuće domene koja sadrži nekoliko Zn dijelova, BRCT - centralne automodifikacijske domene i C-terminalne katalitičke domene zvane CAT (25). CAT domena sadrži histidinske i tirozinske ostatke koji sudjeluju u vezivanju NAD^+ te WGR dio koji služi za aktivaciju enzimske aktivnosti CAT regije.



Slika 6. Struktura domena PARP-1 i PARP-2. Prikaz DNA-vežuće domene, automodifikacijske domene i katalitičke domene (A – F). Zn – cink, NLS – signal nuklearne lokalizacije, BRCT – BRCA1 karboksi kraj, NoLS - signal nukleolarne signalizacije. *Preuzeto: Mégnin-Chanet et al., 2010. (26)*

3.2. Funkcije PARP-a

Jedan od prvih događaja prilikom oštećenja DNA je mobilizacija PARP-a na mjesto lezije zbog njegove sposobnosti za vezanje na DNA. To dovodi do katalitičke aktivnosti PARP-1. On koristi NAD⁺ kao supstrat tj. NAD⁺ postaje donor ADP-a za stvaranje mono, ali i poli ADP-riboze (PAR-a). Kada su se stvorili linearni ili razgranati polimeri PARP-1 ih onda veže za sebe ili na druge histonske i nehistske ciljne proteine. Ti proteini obično sadrže domene za vezanje PAR-a, a cijeli se taj proces naziva poli ADP-ribozilacija ili PARilacija. Ona omogućuje dolazak raznih proteina i nukleaza za popravak DNA na mjesto oštećenja, ali doprinosi i većini poznatih funkcija PARP-1 kao što su popravak SSB i DSB, stabilizaciji replikacije te u modifikaciji strukture kromatina.

U jednolančanim lomovima DNA glavni mehanizam popravka se izvršava preko popravka ekscizijom baza (BER). On brzo prepoznaje prekid i posreduje u mobilizaciji proteina. Osim BER-a, popravljачku aktivnost izvršava i popravkom ekscizijom nukleotida (NER) u kojem PARilira NER proteine potrebne za opravak lomova.

Danas se sve više pažnje posvećuje i njegovoj funkciji u dvolančanim lomovima DNA jer brojni dokazi upućuju da PARP-1 sudjeluje u njihovim popravcima, ali mehanizam istog

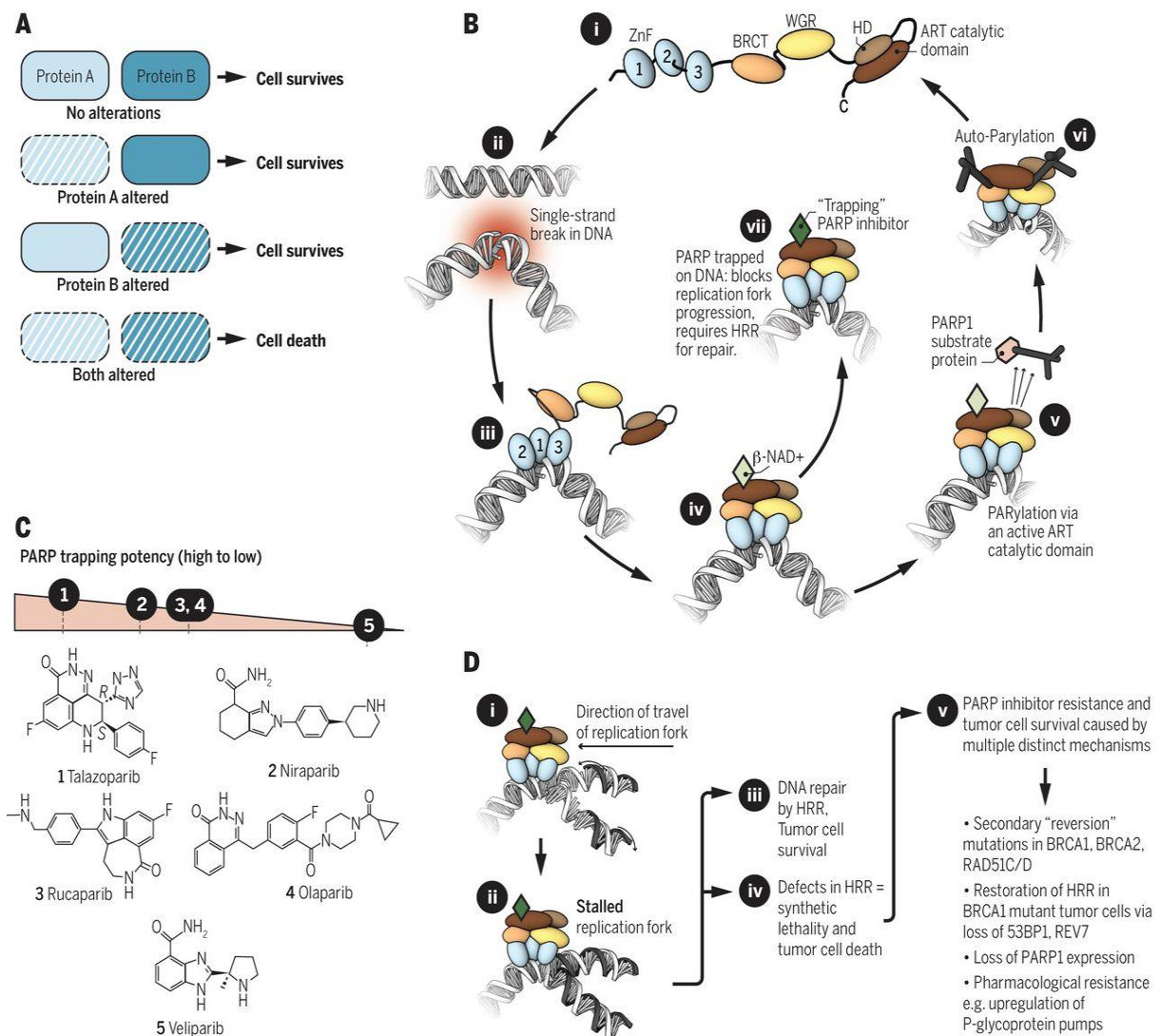
još nije poznat. Prvo, vjeruje se da oni izravno regulira popravak DSB-a kontrolom aktivacije ATM-a, mobilizacijom proteina MRN kompleksa i mobilizacijom BRCA 1 i 2 proteina na mjesto lezije. Osim u navedenom procesu homologne rekombinacije, pokazalo se da sudjeluje i u kontroli NHEJ-a. S druge strane, vjeruje se da on neizravno regulira popravak DSB-a popravkom SSB-a (25).

4. PARP INHIBITORI (PARPi)

Saznanja o funkcijama PARP-ova u stanicama i njihovom odgovoru na oštećenja DNA su potakla na razvoju ciljanih lijekova zvanih PARP inhibitori (PARPi). Razvijene su mnoge različite vrste PARPi, no mehanizam djelovanja svakog od njih je na mjestu djelovanja PARP enzimatskog kofaktora β -NAD⁺ u katalitičkoj domeni PARP-a. Različitosti njihova učinka se zaničaju na različitoj citotoksičnosti i sposobnosti zarobljivanja PARP-a na DNA.

4.1. Sintetička smrtnost (SL)

U mehanizmu djelovanja PARPi bitnu ulogu ima sintetička smrtnost. To je stanje do kojeg dolazi ukoliko se dogodi kombinacija deficijentnosti oba gena potrebna za popravljivanje oštećenja DNA što rezultira nepopravljivim greškama i vodi do smrti stanice, dok deficijentnost jednog gena nema takav utjecaj. To nam omogućuje liječenje tumora u kojima se tokom tumorogeneze dogodila mutacija divljeg tipa BRCA 1/2 gena te su oni postali inaktivni ili su osobe već ranije imale zametnu mutaciju BRCA gena. Njihova samostalna neaktivnost nema prevelik učinak na stanice jer postoje drugi mehanizmi popravka lezija koje će omogućiti njihovo preživljavanje. No, ukoliko se u pacijenata s BRCA 1 ili 2 mutacijom inaktivira i PARP mehanizam popravka oštećenja DNA uz pomoć PARPi, to dovodi do gore spomenute sintetičke smrtnosti i uzrokuje smrt tumorske stanice (27).



Slika 7. Mehanizam djelovanja PARPi. A – prikaz sintetičke letalnosti, B – prikaz PARP-1 katalitičkog ciklusa, C – kemijske strukture 5 kliničkih PARP inhibitora, D – model sintetičke smrtnosti PARP inhibitora. *Preuzeto: Lord and Ashworth, 2017. (27)*

Isprva se mislilo da mehanizam sintetičke smrtnosti uzrokovan PARPi leži u tome da PARPi uzrokuju trajne SSB-ove koji potencijalno dovodi do stvaranja DSB-ova. No, danas se vjeruje da neki PARPi (primjerice Olaparib, Niraparib, Rucaparib i Talazoparib) zarobljuju PARP-1 na DNA, sprječavaju autoPARilaciju i otpuštanje PARP-a s mjesta oštećenja te na taj način ometaju katalitički ciklus. Ta sposobnost različite jačine zarobljavanja PARP-ova u PARPi je bolji prediktor citotoksičnosti *in vitro* u BRCA mutiranih stanica te u razvoju kombinacijske terapije koja uključuje PARPi.

Danas je terapija PARPi odobrena za mnoge vrste tumora. Koriste se za liječenje BRCA 1/2 mutiranih karcinoma dojke, prostate, jajnika, gušterače i po novim istraživanjima bi se trebali koristiti i za karcinome endometrija.(27)

4.2. PARPi u liječenju karcinoma endometrija

Najčešća genetska aberacija kod endometriodnih karcinoma endometrija je gubitak funkcije PTEN tumor supresor gena u čak 80% slučajeva. PTEN ima bitnu ulogu u regulaciji staničnog ciklusa preko PI3K-AKT-mTOR signalnog puta te neposredno sudjeluje u popravku DNA regulacijom Rad51 (28). Rad51 direktno sudjeluje u popravku dvolančanih oštećenja DNA pronalaženjem homolognih sestrinskih kromatida koje će biti predložak za sintezu oštećenog dijela lanca.

Budući da se uvidio pozitivan učinak PARPi u liječenju BRCA 1 i 2 deficijntnih karcinoma, danas se provode opsežna istraživanja kako bi se procijenilo koji još tumori odgovaraju na inhibiciju PARP-a. S obzirom da je PTEN uključen u proces regulacije popravka DNA homolognom rekombinacijom uz pomoć Rad51, provode se istraživanja učinka PARPi kod tumora s mutiranim PTEN genima. Tokom proteklih 10 godina je provedeno više raznih istraživanja u kojima su doneseni oprečni zaključci u djelotvornosti PARPi u liječenju karcinoma endometrija. Jedno istraživanje je pokazalo da PTEN mutirane stanice imaju puno veću osjetljivost na PARPi od divljeg tipa, u drugom se pokazalo da kombinacija PARPi (olapariba) i karboplatine (paclitaxela) dovodi do apoptoze stanica, dok se u trećem istraživanju pokazalo da ekspresija PTEN-a ne korelira s osjetljivošću na PARPi. Također je u jednom istraživanju bilo pokazano da sinergistička kombinacija PARPi s PI3K inhibitorom (buparlisib) inhibira rast svih PTEN deficijntnih stanica (29–37).

Zanimljiv je još podatak istraživanja provedenog 2013. godine u kojoj se pokazuje ovisnost efikasnosti PARPi u odnosu na hormonsko okruženje u kojem se nalazi. Oni su promatrali funkciju olapariba u visoko i nisko estrogenskom okruženju. Primijetili su da je ekspresija Rad51 i njegova mobilizacija na mjesto oštećenja DNA bila značajna u PTEN deficijntnih stanica koje su se nalazile u visokom estrogenskom miljeu, dok je za one s niskim razinama estrogena mobilizacija bila niža. Stoga, ova nam otkrića predlažu da bi PARPi u kombinaciji s hormonskom terapijom mogao poboljšati antitumorski efekt same terapije (29).

5. ZAKLJUČAK

Budući da je rak endometrija jedan od vodećih malignih oboljenja žena u svijetu, velika je zainteresiranost u liječenju istog. Danas smo upoznati s mnogobrojnim putevima popravka oštećenja DNA zbog čega je bio moguć razvoj ciljane terapije u liječenju raznih tumora. Usprkos provedenim istraživanjima u terapiji karcinoma endometrija PARP inhibitorima, nismo dobili zadovoljavajuće rezultate koji bi mogli biti primjenjivani u liječenju. Zbog nesklada u pruženim podacima, treba provesti još kliničkih istraživanja kako bismo što bolje uvidjeli mehanizme željenih terapija te dobili što bolje i vjerodostojnije rezultate. Trenutno postoji nekoliko istraživanja u različitim fazama koje procjenjuju učinke PARP inhibitora kod ljudi s metastatskim, uznapredovalim i ponavljajućim karcinomima endometrija. Vjeruje se da bi kroz nekoliko godina nova saznanja iz područja liječenja ginekoloških maligniteta mogla biti konkretnija te omogućila što bolje i uspješnije liječenje.

6. LITERATURA

1. Deligdisch-Schor L, Mareş Miceli A, urednici. Hormonal Pathology of the Uterus [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 (Advances in Experimental Medicine and Biology; sv. 1242). Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-38474-6>
2. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, i ostali. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature: Risk factors for endometrial cancer. *Int J Cancer* 2019;145(7):1719–30.
3. MacKintosh ML, Crosbie EJ. Prevention Strategies in Endometrial Carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(12):101.
4. Šekerija M, Bubanović L, Novak P, Veltruski J, Glibo M, Stavinoha M, i ostali. (42):37.
5. Cote ML, Ruterbusch JJ, Olson SH, Lu K, Ali-Fehmi R. The Growing Burden of Endometrial Cancer: A Major Racial Disparity Affecting Black Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(9):1407–15.
6. Baskovic M, Lichtensztajn DY, Nguyen T, Karam A, English DP. Racial disparities in outcomes for high-grade uterine cancer: A California cancer registry study. *Cancer Med.* 2018;7(9):4485–95.
7. Endometrial Cancer Risk Factors. Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
8. Uterine Cancer - Risk Factors and Prevention. *Cancer.Net.* 2012. Dostupno na: <https://www.cancer.net/cancer-types/uterine-cancer/risk-factors-and-prevention>
9. Felix AS, Yang HP, Gierach GL, Park Y, Brinton LA. Cigarette smoking and endometrial carcinoma risk: the role of effect modification and tumor heterogeneity. *Cancer Causes Control.* 2014;25(4):479–89.
10. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):e268–78.
11. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. Longo DL, urednik. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2053–64.
12. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, Malpica A, Matias-Guiu X, Oliva E, i ostali. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38:S64–74.
13. Dexheimer TS. DNA Repair Pathways and Mechanisms. U: Mathews LA, Cabarcas SM, Hurt EM, urednici. *DNA Repair of Cancer Stem Cells.* Dordrecht: Springer Netherlands; 2013 str. 19–32. Dostupno na: http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-4590-2_2

14. Abbotts R, Wilson DM. Coordination of DNA Single Strand Break Repair. *Free Radic Biol Med.* 2017;107:228–44.
15. Schärer OD. Nucleotide Excision Repair in Eukaryotes. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(10):a012609.
16. Xeroderma pigmentosum: MedlinePlus Genetics. Dostupno na: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/xeroderma-pigmentosum/>
17. DNA Excision Repairs and Implication. Dostupno na: <https://encyclopedia.pub/393>
18. Peltomäki P. Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer. *Hum Mol Genet.* 2001;10(7):735–40.
19. Homologous Recombination for Double Strand Breaks Part 4 - Google Search. Dostupno na: <https://www.google.com/search?q=Homologous+Recombination+for+Double+Strand+Breaks+Part+4&oq=Homologous+Recombination+for+Double+Strand+Breaks+Part+4&aqs=chrome..69i57.863j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
20. Helleday T. Pathways for mitotic homologous recombination in mammalian cells. *Mutat Res Mol Mech Mutagen.* 2003;532(1–2):103–15.
21. Double stranded break repair - Non homologous end joining explained. - Google Search. Dostupno na: <https://www.google.com/search?q=Double+stranded+break+repair+-+Non+homologous+end+joining+explained.&oq=Double+stranded+break+repair+-+Non+homologous+end+joining+explained.&aqs=chrome..69i57.727j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
22. Saito Y, Fujimoto H, Kobayashi J. Role of NBS1 in DNA damage response and its relationship with cancer development. *Transl Cancer Res.* 2013;2(3):178–89.
23. Khanna KK, Jackson SP. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat Genet.* 2001;27(3):247–54.
24. Morales JC, Li L, Fattah FJ, Dong Y, Bey EA, Patel M, i ostali. Review of Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Mechanisms of Action and Rationale for Targeting in Cancer and Other Diseases. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2014;24(1):15–28.
25. Ray Chaudhuri A, Nussenzweig A. The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017;18(10):610–21.
26. Mégnin-Chanet F, Bollet MA, Hall J. Targeting poly(ADP-ribose) polymerase activity for cancer therapy. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(21):3649–62.
27. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science.* 2017;355(6330):1152–8.
28. Dedes KJ, Wetterskog D, Mendes-Pereira AM, Natrajan R, Lambros MB, Geyer FC, i ostali. PTEN Deficiency in Endometrioid Endometrial Adenocarcinomas Predicts Sensitivity to PARP Inhibitors. *Sci Transl Med.* 2010;2(53):53ra75-53ra75.

29. Musacchio L, Caruso G, Pisano C, Cecere SC, Di Napoli M, Attademo L, i ostali. PARP Inhibitors in Endometrial Cancer: Current Status and Perspectives. *Cancer Manag Res.* 2020.;Volume 12:6123–35.
30. PTEN Deficiency in Endometrioid Endometrial Adenocarcinomas Predicts Sensitivity to PARP Inhibitors | *Science Translational Medicine.* Dostupno na: <https://stm.sciencemag.org/content/2/53/53ra75>
31. Dinkic C, Jahn F, Zygmunt M, Schuetz F, Rom J, Sohn C, i ostali. PARP inhibition sensitizes endometrial cancer cells to paclitaxel-induced apoptosis. *Oncol Lett.* 2017;13(4):2847–51.
32. Philip C-A, Laskov I, Beauchamp M-C, Marques M, Amin O, Bitharas J, i ostali. Inhibition of PI3K-AKT-mTOR pathway sensitizes endometrial cancer cell lines to PARP inhibitors. *BMC Cancer.* 2017;17(1):638.
33. Liu P, Cheng H, Roberts TM, Zhao JJ. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(8):627–44.
34. Chalhoub N, Baker SJ. PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:127–50.
35. Samol J, Ranson M, Scott E, Macpherson E, Carmichael J, Thomas A, i ostali. Safety and tolerability of the poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, olaparib (AZD2281) in combination with topotecan for the treatment of patients with advanced solid tumors: a phase I study. *Invest New Drugs.* 2012;30(4):1493–500.
36. M.D. Anderson Cancer Center. A Phase Ib Study of the Oral PARP Inhibitor Olaparib With the Oral mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial, Triple Negative Breast, and Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. clinicaltrials.gov; 2020. Report No.: NCT02208375. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02208375>
37. Low Levels of Circulating Estrogen Sensitize PTEN-Null Endometrial Tumors to PARP Inhibition In Vivo | *Molecular Cancer Therapeutics.* Dostupno na: <https://mct.aacrjournals.org/content/12/12/2917.short>

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 14.2. 1996. godine u Zagrebu. Pohađala sam osnovnu školu u Samoboru gdje sam provela i djetinjstvo, a u Zagrebu sam upisala X. gimnaziju Ivana Supeka nakon koje nastavljam školovanje na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od treće godine sam demonstrator na Katedri iz Fiziologije i imunologije te se aktivno služim engleskim jezikom.

ZAHVALE

Željela bih se zahvaliti svom mentoru Pavlu Planiniću na pomoći i izradi ovog diplomskog rada.

Također, željela bih se zahvaliti mami, tati, bratu i sestri na velikoj potpori svih ovih godina studiranja i na velikoj pomoći kada je bilo najpotrebnije. Želim zahvaliti i svojim bakama, djedu i ujacima koji su uvijek željno iščekivali rezultate i vjerno navijali prilikom svakog ispita.

Na kraju, hvala i svim mojim prijateljima i dečku koji su imali strpljenja i razumijevanja za moje nedolaske na druženja i uvijek bili najveća potpora.