

Katarzyna Kędzior, M.Sc.

Department of Tumor Biology

Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center

and Institute of Oncology, Gliwice

Zróżnicowana ekspresja potencjalnych markerów prognostycznych w raku jajnika

Rozpoznanie raka jajnika następuje najczęściej w zaawansowanych stadiach, dlatego jest on najczęstszą przyczyną zgonów wśród schorzeń ginekologii onkologicznej. Najczęstszym typem histologicznym jest rak surowiczy.

W wyniku wielośrodkowych badań nad profilem ekspresji genów w raku jajnika wyodrębniono dwie grupy raków surowiczych o odmiennym wzorze ekspresji (podtypy molekularne). Podział na dwa podtypy korelował z długością czasu przeżycia pacjentek (overall survival, OS). Geny, których ekspresja różnicuje oba podtypy, w większości kodują białka związane z funkcjonowaniem macierzy zewnątrzkomórkowej. O niektórych z nich wiadomo jednak, że mogą być aktywne także w komórkach nowotworowych oraz, że oprócz funkcji strukturalnych pełnią funkcje przekazników sygnału komórkowego.

Spośród genów różnicujących raki surowicze na dwa podtypy, wybrano do dalszych analiz 6 genów (*THBS2*, *FNI*, *COL11A1*, *CSPG2*, *SFRP2*, *PLAU*). Poziom ich ekspresji analizowano powtórnie za pomocą ilościowej reakcji PCR, w celu weryfikacji wcześniejszych obserwacji. Wyniki otrzymane tą metodą potwierdziły wynik analizy mikromacierzowej: poziom ekspresji każdego z tych genów korelował zarówno z podtypem molekularnym guza jak i z czasem przeżycia pacjentek. Sześciogenowy predyktor zbudowany metodą regresji liniowej w oparciu o pomiar ekspresji tych genów, pozwalał bardzo dobrze klasyfikować guzy pod względem podtypu molekularnego (klastra) oraz przewidywać czas przeżycia.

W ramach projektu doktorskiego wykonane będą badania niektórych genów wchodzących w skład sygnatury różnicującej dwa podtypy molekularne raka surowiczego, na modelu *in vitro*. Celem projektu jest zbadanie roli wybranych genów w modulowaniu takich cech komórek raka jajnika, które decydują o ich stopniu złośliwości, zdolności przerzutowania oraz podatności na chemioterapię. Wstępnie określono za pomocą półilościowej reakcji PCR ekspresję 11 wybranych genów w pięciu liniach komórkowych raka jajnika (ES2, OAW42, OVCAR3, OVP10, SKOV3). Okazuje się, że podobnie jak guzy od pacjentek z rakiem jajnika, także linie komórkowe wykazują zróżnicowany poziom ekspresji tych genów. Do dalszych badań zostanie wybranych 3-5 genów i linie komórkowe, w których geny te są nieaktywne. Planujemy otrzymać izogeniczne linie, do których zostanie sztucznie wprowadzony dany gen, pod kontrolą konstytutywnego promotora. Dysponując modelem złożonym z dwóch izogenicznych linii komórkowych – jednej z aktywnym badanym genem i drugiej, gdzie gen ten nie ulega ekspresji, będziemy oceniać w testach *in vitro* wpływ tego genu na żywotność komórek, tempo proliferacji, morfologię, ruchliwość, wrażliwość na chemioterapeutyki czy zdolność indukcji apoptozy. Pozwoli to ocenić rolę badanego genu w danym procesie, a także jego przydatność jako potencjalnego markera molekularnego czy tzw. molekularnego celu terapeutycznego.