

Rak jajnika jest główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów narządu rodowego. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że na raki jajnika w Polsce umiera rocznie ponad 2500 kobiet. Wysoki współczynnik umieralności wynika stąd, że większość kobiet jest diagnozowana w zaawansowanym stadium choroby, w którym odsetek pięcioletnich przeżyć wynosi poniżej 50%. Rak jajnika jest chorobą heterogenną o zróżnicowanym podłożu molekularnym i klinicznym przebiegu, niemniej jednak traktowany jest jak pojedyncza jednostka chorobowa. Standardowe leczenie polega na optymalnym zabiegu chirurgicznym oraz chemioterapii taksanami i pochodnymi platyny. Pomimo początkowo dobrej odpowiedzi na leczenie większość pacjentek ma nawrót choroby w ciągu kilku lat. Istnieje zatem potrzeba opracowania nowych strategii terapeutycznych w celu poprawy wyników leczenia.

Ścieżka kinazy fosfatydyloinozytolu (PI3K) jest atrakcyjnym kandydatem do interwencji terapeutycznych. Odgrywa istotną rolę w przekazywaniu sygnałów związanych z proliferacją, przeżyciem, wzrostem i metabolizmem komórek. Jej deregulacja jest częstym zjawiskiem w nowotworach. W niniejszym projekcie przeprowadzimy analizę statusu dwóch elementów tej kaskady: genu *PIK3R1*, kodującego podjednostkę regulatorową, p85 α , kinazy PI3K oraz genu supresorowego *INPP4B*, kodującego fosfatazę, INPP4B, funkcjonującą jako inhibitor ścieżki PI3K. Celem naszych badań jest poznanie roli *PIK3R1* i *INPP4B* w patogenezie raka jajnika. Określimy również związek pomiędzy zaburzeniami w tych genach a cechami kliniczno-patologicznymi badanych guzów, odpowiedzią na leczenie i przeżyciem pacjentek. Ponadto, zweryfikujemy w raku jajnika pogląd, czy zaburzenie jednego genu ścieżki jest wystarczające do rozwoju choroby poprzez analizę współwystępowania zmian w *PIK3R1* i *INPP4B* z mutacjami w genach *PIK3CA*, *PTEN* i *KRAS*.

W ramach tego projektu będą prowadzone rozległe badania molekularne na poziomie DNA, RNA i białka wsparte analizą statystyczną. Materiał będzie obejmował mrożone i parafinowe skrawki z guza od pacjentów z nowotworami jajnika oraz krew od zdrowych dawców, jako materiał referencyjny.

Analiza mutacji w genie *PIK3R1* zostanie przeprowadzona metodą bezpośredniego sekwencjonowania, natomiast dla pozostałych genów czułą metodą przesiewową HRM. Badanie zmienności liczby kopii (CNV) oraz ekspresji na poziomie mRNA genów *PIK3R1* i *INPP4B* zostanie wykonane metodą ilościowego PCR w czasie rzeczywistym (Real-Time qPCR) na ok. 130 rakach jajnika z uwzględnieniem przypadków analizowanych wcześniej na obecność mutacji. Stopień metylacji promotora genu *INPP4B* zbadamy metodą qMSP. Poziom białek p85 α i INPP4B zostanie oceniony immunohistochemicznie (IHC) na grupie około 400 raków od pacjentek leczonych cisplatiną i cyklofosfamidem (PC) lub taksanami i cisplatiną (TP).

Uzyskane wyniki przyczynią się do poszerzenia wiedzy na temat roli *PIK3R1* i *INPP4B* w patogenezie, biologii i klinice raka jajnika. Natomiast określenie ich znaczenia prognostycznego i predykcyjnego może wpłynąć na zwiększenie możliwości diagnostycznych i terapeutycznych pacjentek z tym nowotworem. Ocena statusu *PIK3R1* i *INPP4B* może poszerzyć możliwości zastosowania inhibitorów ścieżki PI3K i powinna zostać uwzględniona w planowaniu badań klinicznych.