

Co roku u ponad dwustu tysięcy kobiet na świecie diagnozowany jest raka jajnika. W większości przypadków pomimo stosowania radykalnego leczenia chirurgicznego połączonego z chemioterapią choroba postępuje i kończy się śmiercią. Rak surowiczy jajnika, będący przedmiotem badania, jest najczęstszym typem raka jajnika, cechującym się gorszym rokowaniem. Choć postęp diagnostyki molekularnej umożliwił lepsze zrozumienie biologii tego nowotworu, nie znalazło to dotąd przełożenia na udoskonalenie stosowanej terapii.

W 2012 roku ukazała się praca wskazująca na możliwość występowania w rakach surowiczych jajnika zaburzeń w obrębie genu kodującego kinazę chłoniaka anaplastycznego (ALK) – białka kontrolującego między innymi procesy podziałów komórkowych i przeżywalność komórek. Takie nieprawidłowości w innych nowotworach wiązały się często z niekorzystnym rokowaniem, wpływały na odpowiedź na leczenie lub stanowiły wręcz przyczynę powstania raka. Co więcej, od 2011 na rynku obecny jest lek, który w sposób celowany wiąże się z komórkami nowotworowymi wykazującymi obecność nieprawidłowego białka ALK i powoduje ich śmierć bez uszkodzania komórek zdrowych. Możliwość zastosowania tego typu terapii mogłaby stanowić przełom w leczeniu zaawansowanych postaci raka jajnika.

Celem naszego badania jest przede wszystkim określenie rodzaju i częstości występowania zaburzeń dotyczących genu kodującego ALK w rakach surowiczych jajnika pochodzących od polskich chorych, oraz zbadanie, jaki jest wpływ tych nieprawidłowości na przeżywalność (tzw. rola prognostyczna) oraz odpowiedź na zastosowaną terapię konwencjonalną (tzw. rola predykcyjna). W tym celu w materiale tkankowym pochodzącym od pacjentek leczonych operacyjnie wykonany zostanie szereg badań laboratoryjnych. Na początku z bloków parafinowych zawierających tkanki nowotworowe pobrane zostaną drobne fragmenty w celu wykonania tzw. mikromacierzy tkankowych, umożliwiających jednoczesne przebadanie licznych guzów. Następnie próbki pochodzące z takich mikromacierzy zostaną poddane barwieniu immunohistochemicznemu, w celu określenia, czy w danym guzie występuje nadmierna ilość białka ALK. W badaniu użyjemy trzech różnych rodzajów (klonów) przeciwciała przeciwko ALK, żeby określić, które z nich jest najskuteczniejsze w wykrywaniu nadmiernej ilości ALK w rakach jajnika.

Następnym krokiem będzie wykonanie zaawansowanych badań molekularnych - fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* oraz sekwencjonowania Sangera. Pierwsza z metod dzięki zastosowaniu specyficznej sondy wiążącej się z genem *ALK* w komórkach nowotworowych pozwoli na ocenę, czy fragmenty genu nie zostały przeniesione na inny chromosom, tworząc tzw. geny fuzyjne oraz czy nie doszło do zwiększenia liczby kopii genu, co również ma znaczenie w procesie nowotworzenia. Z kolei dzięki poznaniu sekwencji genu *ALK* przy zastosowaniu sekwencjonowania Sangera możliwe będzie wykrycie tzw. mutacji punktowych, czyli bardzo drobnych zmian w obrębie genu.

Uzyskane wyniki zostaną poddane analizie statystycznej i skorelowane z zaobserwowaną długością życia oraz stosowaną terapią, co pozwoli na udzielenie odpowiedzi na pytanie o rolę predykcyjną i prognostyczną wykrytych zaburzeń. Dodatkowo sprawdzone zostanie, czy wyniki badań immunohistochemicznych mają przełożenie na wyniki droższych badań molekularnych, a zatem czy można je zastosować jako metodę przesiewową w wykrywaniu zaburzeń w obrębie genu *ALK*. Opracowanie takiego algorytmu diagnostycznego pozwoliłoby w przyszłości na selekcję pacjentów, którzy mogliby skorzystać z nowoczesnej terapii celowanej.

Podsumowując, projektowane badanie może pozwolić na lepsze zrozumienie biologii raków surowiczych jajnika, umożliwić dokładniejsze ustalenie rokowania i odpowiedzi na klasyczne leczenie oraz oszacować odsetek pacjentek, które potencjalnie skorzystają z nowoczesnej terapii celowanej z wykorzystaniem inhibitorów ALK. Dodatkowo może również przysłużyć się do opracowania skutecznego algorytmu diagnostycznego ułatwiającego wykrywanie i ocenę badanych zaburzeń w przyszłości.