

Rak jajnika stanowi niejednorodną grupę podjednostek chorobowych, obejmujących różne typy histologiczne o odmiennych cechach klinicznych i molekularnych. Najczęściej występującym typem, charakteryzującym się najgorszym rokowaniem, jest niskozróżnicowany rak surowiczy. Brak skutecznej metody diagnostyki przesiewowej oraz wysoka niespecyficzność początkowych objawów powodują, że choroba u większości pacjentek wykrywana jest w zaawansowanym stadium. Przekłada się to bezpośrednio na niski wskaźnik przeżyć 5-letnich (poniżej 50%). Dlatego prowadzone są intensywne poszukiwania biomarkerów diagnostycznych, predykcyjnych i prognostycznych w raku jajnika. Warto zaznaczyć, że jednym z czynników odpowiedzialnych za niską skuteczność terapii jest niejednorodność molekularna w guzie. Celem projektu jest charakterystyka niejednorodności raka jajnika oraz opracowanie modelu zaburzonych ścieżek molekularnych z wykorzystaniem nowoczesnych metod biologii systemowej: transkryptomiki i metabolomiki. Pierwsza z „omik” zajmuje się badaniem ekspresji genów, natomiast druga - analizą niskocząsteczkowych produktów metabolizmu (takich jak: węglowodany, aminokwasy, kwasy tłuszczowe, nukleotydy, witaminy, antyoksydanty i inne).

Grupę badaną stanowić będą pacjentki operowane z powodu raka jajnika, guzów łagodnych oraz guzów o granicznej złośliwości. Grupa kontrolna obejmować będzie pacjentki zakwalifikowane do usunięcia jajnika z przyczyn nie-onkologicznych. Próbkę surowicy krwi pobrane przed i po operacji, próbki tkanki guza (pobrane z 4-5 lokalizacji) i próbki prawidłowego jajnika (grupa kontrolna) będą badane w projekcie z użyciem spektroskopii NMR (ang. *Nuclear Magnetic Resonance*). Materiał tkankowy po badaniach NMR będzie oceniany pod względem histopatologicznym, aby skorelować molekularną heterogeniczność nowotworu z histopatologiczną. W związku z tym, że wodobrzusze często jest jednym z pierwszych objawów raka jajnika, do badań pobierany będzie również płyn puchlinowy. Różnice w poziomie ekspresji genów pomiędzy różnymi typami histologicznymi raka oraz pomiędzy tkanką raka i podścieliskiem guza przeanalizowane zostaną z wykorzystaniem metody przestrzennej transkryptomiki [*Visium Spatial Gene Expression (10x Genomics)*].

Wielowymiarowa analiza danych umożliwi ocenę:

- korelacji pomiędzy profilami metabolicznymi tkanki, surowicy oraz płynu puchlinowego a parametrami kliniczno-patologicznymi;
- różnic w profilach metabolicznych surowicy i tkanek między pacjentkami z rakiem jajnika, guzami łagodnymi, guzami granicznymi oraz grupą kontrolną;
- korelacji pomiędzy profilami metabolicznymi tkanki guza, płynu puchlinowego oraz surowicy u pacjentek z rakiem jajnika;
- różnic w profilach metabolicznych surowicy krwi pobranej przed i po operacji usunięcia raka jajnika;
- wewnątrz-guzowej niejednorodności metabolicznej złośliwych guzów jajnika, ze szczególnym uwzględnieniem relacji pomiędzy składem tkankowym (komórki raka, pościelisko, martwica, etc.) a profilem metabolicznym;
- między-guzowej niejednorodności metabolicznej, ze szczególnym uwzględnieniem różnic w profilach metabolicznych różnych typów histologicznych raka jajnika;
- wewnątrz-guzowej i między-guzowej niejednorodności profili transkryptomicznych raka jajnika.

Interpretacja wyników otrzymanych z badań próbek surowicy, tkanki i płynu puchlinowego zostanie wsparta badaniami metabolomicznymi i transkryptomicznymi 7 linii komórkowych raka jajnika (surowiczych i niesurowiczych) oraz 3 linii fibroblastów (komórki podścieliska) hodowanych *in vitro*.

Zidentyfikowane różnice metabolomiczne i transkryptomiczne stanowić mogą potencjalne biomarkery diagnostyczne i prognostyczne przydatne w charakterystyce pacjentek i indywidualizacji terapii.