

Słowa kluczowe: rak jajnika, HGSOV, modele *in vitro*, ustalone linie komórkowe, terapie celowane molekularnie, badania przedkliniczne

Zgodnie z najnowszą wiedzą, rak jajnika stanowi wysoce heterogenną grupę podjednostek chorobowych, charakteryzujących się niejednorodnym pochodzeniem histologicznym. Najczęściej występującym typem raka jajnika jest niskozróżnicowany rak surowiczy (HGSOV – high-grade serous ovarian cancer), wykazujący najgorsze rokowanie. Wśród pozostałych typów histologicznych raka jajnika wyróżnia się raka jasnokomórkowego, endometrioidalnego, śluzowego, mieszanego i dobrze zróżnicowanego surowiczego (LGSOV – low-grade serous ovarian cancer). Każdy typ histologiczny posiada określone cechy kliniczne, genetyczne i molekularne.

Badania podstawowe i przedkliniczne bazują na modelowych liniach komórkowych, zgromadzonych w publicznych repozytoriach. Większość z tych linii została wyprowadzonych wiele lat temu; ich pochodzenie histologiczne często jest niejasne – źle opisane lub w ogóle nie określone. Często występuje też zanieczyszczenie domieszką komórek innych linii, a to podważa możliwość wykorzystania ich jako właściwych modeli określonych typów raka jajnika.

Analiza publikacji indeksowanych w bazie PubMed wykazała, że najczęściej wykorzystywane w badaniach nad rakiem jajnika są linie SKOV3, A2780, OVCAR3, CAOV3 i IGROV1, wśród których nie ma dobrego modelu HGSOV, najczęstszego i najgroźniejszego typu histologicznego. Z tego względu zdecydowaliśmy się na wykonanie szczegółowej charakterystyki kilku popularnych modeli komórkowych raka jajnika (SKOV3, A2780, OVCAR3, OAW42, ES2), aby ocenić ich przydatność w badaniach podstawowych i przedklinicznych poszczególnych typów histologicznych raka jajnika. Charakterystyce poddaliśmy również nową, wyprowadzoną przez nasz zespół linię komórkową OVPA8, reprezentującą niskozróżnicowanego raka surowiczego.

Analiza immunofenotypowa z wykorzystaniem markerów WT1, EpCAM i CK19 sugeruje, że jedynie komórki linii OVCAR3 i OVPA8 reprezentują raka jajnika typu surowiczego. W badaniach genetycznych potwierdziliśmy, że linie te posiadają cechy HGSOV, takie jak wysoki poziom zmienności liczby kopii DNA (CNV) oraz obecność mutacji w genach *TP53* i *BRCA1/2*. W komórkach tych linii nie wykryliśmy mutacji w genach *PIK3CA*, *PTEN*, *ARID1A* i *CTNNB1*, charakterystycznych dla pozostałych typów raka jajnika. W przypadku pozostałych modelowych linii komórkowych udało się wykazać, że komórki SKOV3 i OAW42 opisywane w literaturze jako modele raka surowiczego, oraz linia A2780 klasyfikowana jako rak endometrioidalny, mają cechy typowe dla raków endometrioidalnych i jasnokomórkowych. Linia komórkowa ES2 jest klasyfikowana w różnych opracowaniach albo jako rak surowiczy albo jako jasnokomórkowy. Moje badania wskazują na większe prawdopodobieństwo, iż wywodzi się ona z raka jasnokomórkowego. Wykonana przeze mnie analiza dała nowe argumenty dla uściślenia pochodzenia histologicznego komercyjnie dostępnych linii komórkowych raka oraz potwierdziła pochodzenie komórek OVPA8.

W związku z opisanymi wątpliwościami dotyczącymi pochodzenia wielu od dawna stosowanych linii komórkowych raka jajnika, należy bardzo starannie podchodzić do wyboru odpowiedniego modelu badawczego na etapie planowania prac eksperymentalnych. Nowa linia komórkowa OVPA8, ze względu na wiarygodnie potwierdzone pochodzenie histologiczne i wykonaną przez nas szczegółową charakterystykę, stanowi cenny model do badań nad

HGSOC, najczęstszym i najgroźniejszym typem histologicznym raka jajnika. Z tego względu została ona przekazana do dwóch ogólnodostępnych repozytoriów: ECACC (European Collection of Authenticated Cell Cultures, nr kat. 19062601) oraz DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, nr kat. ACC871).