

Streszczenie

Biologia płaskonabłonkowego raka sromu (VSCC) jest słabo poznana, co przekłada się na brak specyficznych markerów diagnostycznych oraz brak terapii celowanej mogących wspomóc leczenie chorych na VSCC. Celem niniejszej pracy była analiza mutacji somatycznych za pomocą NGS w zmianach przednowotworowych sromu (HSIL oraz dVIN), guzach VSCC, a także w liszaju twardzinowym (LS), zmianie o niewyjaśnionej roli w powstawaniu VSCC. Zmiany typu HSIL są związane z infekcją wirusem HPV wysokiego ryzyka (hrHPV) i mogą ulegać progresji do hrHPV(+) VSCC. Z kolei na podłożu dVIN – niewykluczone, że również na podłożu LS – może powstać hrHPV(-) VSCC.

W pracy wykorzystano Cancer Hotspot Panel v2 (Thermo Fisher Scientific) do oceny mutacji w 50 wybranych genach supresorowych i onkogenach w próbkach HSIL (n=38), dVIN (n=19), LS (n=20) oraz VSCC (n=91). Materiał pobrano od chorych operowanych w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie, Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach oraz Radboud University Medical Center w Nijmegen w Królestwie Niderlandów. Status hrHPV badanych próbek oceniono z zastosowaniem testu AmpliSens HPV HCR-genotype-titre-FRT test (InterLabService Ltd.).

Obecność mutacji somatycznych stwierdzono w 50% przypadków HSIL, 89% dVIN. W VSCC mutacje wykryto w 61% próbek, w tym w 65% i 59% odpowiednio guzów hrHPV(+) i hrHPV(-). Mutacje w genie *TP53* były najczęściej wykrywanymi mutacjami w próbkach HSIL (24%), dVIN (53%) oraz VSCC (43%). Mutacje w genie *CDKN2A* były drugimi najczęściej wykrywanymi zmianami w dVIN (42%) i VSCC (24%), natomiast w HSIL nie wykryto mutacji w tym genie. Wykryte mutacje wskazały na aktywację szlaku PI3K/AKT/mTOR w karcynogenezie VSCC, co potwierdzono metodą immunohistochemiczną, wykazując obecność białka mTOR w 72% próbek HSIL, 67% dVIN oraz 91% VSCC. W próbkach LS nie wykryto mutacji w żadnym z badanych genów.

Podobny profil i częstość występowania mutacji w guzach hrHPV(-) i hrHPV(+) sugeruje podobieństwo obu typów VSCC na poziomie genetycznym. Występowanie mutacji w genie *TP53* w HSIL oraz dVIN wskazuje, że mutacje te są wczesnymi zmianami, pojawiającymi się podczas inicjacji karcynogenezy VSCC. Większa częstość mutacji w *TP53* w próbkach dVIN w porównaniu do HSIL oraz obecność mutacji w genie *CDKN2A* w dVIN, przy braku tych mutacji w HSIL, sugeruje wpływ tych zmian genetycznych na większe ryzyko progresji zmian typu dVIN niż HSIL. Brak mutacji w badanych genach w LS nie uwierzytelnia poparcia koncepcji LS jako zmiany prekursorowej VSCC.

Przeprowadzono analizę mutacji zidentyfikowanych z zastosowaniem NGS w naszym badaniu oraz w czterech pracach, które opublikowano w bazie PubMed do roku 2019. Przegląd ten, obejmujący łącznie 201 próbek VSCC, ujawnił mutacje w 66 genach, które przyporządkowano do 19

szlaków biologicznych. Analiza *in silico* interakcji białek kodowanych przez geny, w których wykryto mutacje wskazała leki o potencjalnym znaczeniu terapeutycznym, wśród których najbardziej obiecujące wydają się inhibitory szlaku PI3K/AKT/mTOR.