

Streszczenie

W przeciwieństwie do hgOvCa, które są dość dobrze poznaną jednostką chorobową, molekularne tło w BOTS i lgOvCa jest gorzej scharakteryzowane. W niniejszej pracy podjęto się analizy wariantów genetycznych w kluczowych supresorach i onkogenach oraz badania metylomu w BOTS z (BOT.V600E) i bez (BOT) mutacji *BRAF* V600E, lgOvCa i hgOvCa. Łącznie 225 guzów jajnika oceniono pod kątem zmian genetycznych w 76 genach związanych z nowotworzeniem, stosując sekwencjonowanie następnej generacji (NGS), a następnie walidację wybranych wariantów za pomocą sekwencjonowania Sangera. Na koniec przeprowadzono analizę Western blot, aby sprawdzić wpływ wytypowanych polimorfizmów na ekspresję odpowiadających im białek. Ponadto w podgrupie 128 guzów surowiczych wykonano profilowanie metylomu za pomocą mikromacierzy Infinium MethylationEPIC. Nasze badanie ujawniło rozbieżne profile polimorficzne w różnych nowotworach jajnika, wskazując na odrębne ścieżki sygnałowe zaangażowane w ich rozwój. Niektóre mutacje wydają się odgrywać ważną rolę w BOTS bez wariantu *BRAF* V600E (*KRAS*) i w lgOvCa (*KRAS* i *NRAS*), ale nie w hgOvCa. Co więcej, na podstawie wieloczynnikowej analizy regresji, zidentyfikowano potencjalne biomarkery w BOTS (*PARP1*) i hgOvCa (*FANCI*, *BRCA2*, *TSC2*, *FANCF*). Dla niektórych analizowanych genów, takich jak *FANCI*, *FANCD2* oraz *FANCI*, *FANCF*, *TSC2*, status odpowiednio BRCA1/2 i TP53 okazał się kluczowy. Jeśli chodzi o zmiany epigenetyczne, największą liczbę odmiennie zmetylowanych CpG i regionów (DMR) znaleziono między lgOvCa i hgOvCa. Co ciekawe, dziesięć najistotniejszych DMR, odróżniających BOT od lgOvCa, obejmowało region MHC na chromosomie 6. Zidentyfikowano również setki DMR, które mogą być potencjalnie użyte jako biomarkery predykcyjne lub prognostyczne w BOTS i hgOvCa. DMR z najlepszymi zdolnościami dyskryminacyjnymi obejmowały następujące geny: *BAIAP3*, *IL34*, *WNT10A*, *NEU1*, *SLC44A4* oraz *HMOX1*, *TCN2*, *PES1*, *RP1-56J10.8*, *ABR*, *NCAM1*, *RP11-629G13.1*, *AC006372.4*, *NPTXR* odpowiednio w BOTS i hgOvCa.