

## **Martyna Jadwiga Filipiska**

---

**Tytuł: „Wpływ wybranych mikroRNA na agresywny fenotyp i chemiooporność komórek płaskonabłonkowego raka płuca”**

**Tytuł w języku angielskim: „Influence of chosen microRNAs on the aggressive phenotype and chemoresistance of lung squamous cell carcinoma”**

**Promotor:** Dr hab. Anna Żaczek

**Promotor pomocniczy:** Dr hab. Marcin Skrzypski, GUMed

**Obszar wiedzy:** Nauki Przyrodnicze

**Dziedzina:** Nauki Biologiczne

**Dyscyplina:** Biochemia

### **Streszczenie**

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC) stanowi pierwszą przyczynę zgonów pośród chorób nowotworowych. Za taki stan rzeczy odpowiedzialne są głównie późna wykrywalność choroby oraz niska skuteczność powszechnie stosowanej chemioterapii. Poza poszukiwaniem nowych rozwiązań terapeutycznych, istotne jest również opracowanie biomarkerów predykcyjnych i prognostycznych do lepszej stratyfikacji chorych do leczenia adjuwantowego. Wcześniejsze badania wykazały, iż nadekspresja trzech mikroRNA (miRNA): miR-192-5p, miR-192-3p oraz miR-662-5p u chorych na płaskonabłonkowego raka płuca (SCC) w stadium I-IIIa korelowała z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów odległych. Biologiczna rola tych miRNA w warunkowaniu chemiooporności i/lub agresywnego fenotypu komórek SCC nie została jak dotąd poznana i stanowi cel badawczy niniejszej rozprawy.

Za pomocą RT-qPCR zbadano ekspresję miR-192-5p, miR-192-3p oraz miR-662-5p w panelu linii komórkowych NSCLC. Spośród nich dwie linie SCC – H520 i H1703 – posłużyły do dalszej analizy funkcjonalnej wymienionych miRNA. Komórki transfekowano inhibitorami miRNA w obecności wektora reporterowego, a następnie analizowano wpływ wyciszenia miRNA na chemiooporność na cisplatynę i etopozyd, migrację oraz klonogenność. Przeprowadzono również analizę transkryptomiczną RNA-Seq w celu wykazania zmian, jakie zachodzą na poziomie RNA po wyciszeniu miR-192-5p oraz miR-662-5p.

Wykazano, iż wyciszenie miR-192-5p i miR-662-5p uwrażliwia komórki H520 oraz H1703 na etopozyd, lecz nie na cisplatynę. Traktowanie komórek H520 i H1703 inhibitorami miR-192-5p i miR-662-5p zmniejszyło ich migrację oraz potencjał klonogeny obu linii. Wyciszenie miR-192-3p nie spowodowało żadnego efektu biologicznego. Analiza RNA-Seq pozwoliła na wskazanie genów potencjalnie zaangażowanych w warunkowanie chemiooporności, agresywności, a także odpowiedzialnych za unikanie odpowiedzi ze strony układu immunologicznego przez komórki SCC.

Niniejsze wyniki wskazują na rolę miR-192-5p i miR-662-5p w biologii SCC. Nadekspresja tych miRNA może potencjalnie służyć również jako marker oporności na etopozyd.