

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Co roku u ponad 400 000 pacjentów na świecie diagnozuje się raka nerki. Rak nerkowokomórkowy typu jasnokomórkowego (z ang. *Clear Cell Renal Cell Carcinoma*, ccRCC) zwany również konwencjonalnym rakiem nerki (z ang. *conventional Renal Cell Carcinoma*, cRCC) jest nie tylko głównie wykrywanym podtypem raka nerki, ale również najbardziej agresywnym, szybko przerzutującym i lekoopornym. Na chwilę obecną brak jest zarówno markerów molekularnych stosowanych w diagnostyce tego nowotworu, jak również skutecznych metod jego leczenia, co determinuje wysoką śmiertelność chorych.

Liczne, odległe przerzuty nowotworowe manifestuje około 30% pacjentów z ccRCC podczas pierwszej diagnostyki onkologicznej; progresję nowotworu w kierunku przerzutów obserwuje się u kolejnych 30% w trakcie leczenia. Analogicznie do pozostałych typów nowotworów pochodzenia nabłonkowego, tak i w przypadku ccRCC większość pacjentów umiera ze względu na brak zapobiegania i leczenia choroby przerzutowej. Jak potwierdzają licznie prowadzone na świecie badania, obiecującym kierunkiem diagnostyki oraz terapii onkologicznej są małe, regulatorowe RNA nazwane cząsteczkami mikroRNA. Wzbogacenie postępowania z ccRCC o biomarkery bądź terapeutyki oparte na mikroRNA jest podejściem innowacyjnym, ale również wymagającym dokładnego poznania ich funkcji i przyczyn zaburzeń.

Cząsteczka miR-25-3p wywiera plejotropowy wpływ na rozwój i progresję procesu neoplazji. W zależności od typu nowotworu może pełnić rolę promotora bądź supresora nowotworzenia. Pomimo, że w licznych pracach wykazano wzrost miR-25-3p w ccRCC, to brak jest doniesień obrazujących konsekwencje zaobserwowanego zjawiska.

Celem mojej pracy było określenie w modelu *in vitro* wpływu miR-25-3p na wybrane procesy warunkujące progresję raka nerki. Dodatkowym celem było wykazanie, jakie geny zaangażowane w wymienione procesy podlegają zależnej od miR-25-3p regulacji, a ich zaburzona ekspresja obserwowana jest u pacjentów z ccRCC.

Posługując się szerokim zakresem metod biologii komórkowej, biochemii i biologii molekularnej, w badaniach *in vitro* na komórkach nowotworowych wykazałam, że w raku nerki cząsteczka miR-25-3p wpływa na ekspresję genów adhezyjnych *COL5A1*, *ITGA5*, *COL11A1* na poziomie transkryptu i *COL5A1* oraz *ITGA5* na poziomie białka przez co może hamować proces adhezji komórek. Dodatkowo, w przebiegu raka nerki miR-25-3p stymuluje migrację, proliferację i żywotność komórek nowotworowych. Ponadto prowadząc badania na materiale wyizolowanym od pacjentów z guzów ccRCC wykazałam, że u pacjentów,

u których obserwuje się zaburzenia ekspresji miR-25-3p, ekspresja ITGA5 i COL5A1 jest również zaburzona.

Podsumowując w moich badaniach po raz pierwszy określiłam rolę mikroRNA miR-25-3p w raku nerki przez co poszerzyłam wiedzę na temat molekularnych zaburzeń w tym typie nowotworu. Wykazałam, że cząsteczka miR-25-3p jest jednym z regulatorów właściwości komórek raka nerki, potencjalnie odgrywa istotną rolę w progresji nowotworu, a zaburzenia ekspresji tej cząsteczki mogą być jedną z przyczyn wysokiej zdolności do tworzenia przerzutów ccRCC.