Kraków, 11.06.2012

**STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ PANI MGR KLAUDII SKRZYPEK**

Tytuł pracy

Role of microRNAs in non-small cell lung carcinoma: effect of heme oxygenase-1

Rola mikroRNA w niedrobnokomórkowym raku płuca: wpływ oksygenazy hemowej-1

Streszczenie

Oksygenaza hemowa-1 (HO-1) jest antyoksydacyjnym enzymem, który może hamować powstanie nowego nowotworu oraz równocześnie może przyczyniać się do wzrostu, angiogenezy i metastazy guza już rosnącego. Celem mojej pracy było sprawdzenie, czy HO-1 może zmieniać ekspresję mikroRNA i w ten sposób regulować rozwój ludzkiego raka płuca.

Komórki niedrobnokomórkowego raka płuca NCI-H292 ze stabilną nadekspresją HO-1 (NCI-HO-1) otrzymano poprzez transdukcję wektorami retrowirusowymi. Nadekspresja HO-1 zwiększyła całkowitą ilość mikroRNA. Ponadto analiza mikromacierzy wykazała spadek ekspresji mikroRNA przyczyniających się do wzrostu i angiogenezy nowotworu w komórkach NCI-HO-1, podczas gdy poziom mikroRNA hamujących wzrost nowotworu był podniesiony. miR-378 było pro-onkogennym i pro-angiogennym mikroRNA, którego poziom był najbardziej obniżony w komórkach z nadekspresją HO-1.

*In vitro*, komórki NCI-HO-1 miały zwiększony poziom p53 i wolniej proliferowały, migrowały oraz wykazywały obniżony potencjał angiogenny, kiedy testowano wpływ kondycjonowanych mediów hodowlanych na komórki śródbłonka. Przeciwnie, stabilna nadekspresja miR-378 w komórkach NCI-H292, uzyskana za pomocą wektorów lentiwirusowych, powodowała spadek ekspresji HO-1 i p53 oraz przyspieszała proliferację, migrację i wydzielanie pro-angiogennych VEGF i IL-8 przez komórki nowotworowe i w konsekwencji wzmagała stymulację komórek śródbłonka.

*In vivo*, komórki niedrobnokomórkowego raka płuca z nadekspresją HO-1 nastrzyknięte śródskórnie do myszy tworzyły mniejsze, mniej unaczynione i utlenione nowotwory, które mniej efektywnie przerzutowały do odległych tkanek. Natomiast nadekspresja miR-378 wywierała przeciwstawne efekty, wzmagając potencjał nowotworowy komórek niedrobnokomórkowego raka płuca *in vivo*.

Podsumowując, HO-1 obniża, a miR-378 zwiększa potencjał nowotworowy i angiogenny niedrobnokomórkowego raka płuca. W tym nowotworze wyższa ekspresja HO-1, obniżająca poziom pro-onkogennego i proangiogennego miR-378, może być potencjalnie korzystna dla pacjentów.