

STRESZCZENIE

Stres komórkowy, powodowany zaburzeniem balansu pomiędzy czynnikami utleniającymi a antyoksydantami, często towarzyszy progresji nowotworu i powstaje jako skutek terapii antynowotworowej. Komórki nowotworowe mają mechanizmy które pozwalają im przetrwać w środowisku permanentnego stresu komórkowego. Aktywacja czynnika transkrypcyjnego NRF2 stanowi kluczową rolę w przetrwaniu komórek w takich warunkach dzięki kontroli ekspresji wielu elementów odpowiedzi antyoksydacyjnej komórki. Kluczowym mechanizmem aktywacji NRF2 są mutacje aktywujące i inaktywujące negatywnego regulatora NRF2 znanego pod nazwą białka KEAP1. Mutacje aktywujące w genie NRF2 – *NFE2L2* oraz inaktywujące mutacje w genie *KEAP1* zostały opisane w wielu typach nowotworów w tym w niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC), choć ich dokładna częstość występowania nie została jeszcze precyzyjnie określona.

Celem powyższej rozprawy doktorskiej była ocena statusu mutacyjnego genów *NFE2L2* oraz *KEAP1* u chorych na operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z regionu północno-wschodniej Polski. Łącznie oceniono 88 próbek niedrobnokomórkowego raka płuca pobranych podczas radykalnej resekcji guza od pacjentów w stadium I – IIIA zaawansowania choroby. Analiza mutacji obejmowała ekson 2 *NFE2L2* oraz eksony 1-5 *KEAP1*. Mutacje były wykrywane metodą konwencjonalnego sekwencjonowania terminacji łańcucha (metodą Sanger) oraz przy użyciu programu bioinformatycznego BLAST. Efekty fenotypowe wykrytych wariantów sekwencyjnych były oceniane na podstawie danych w bazie COSMIC.

Dziewięć mutacji z potwierdzonym patologicznym wpływem na fenotyp oraz udziałem w progresji nowotworowej zostały wykryte w *NFE2L2* oraz *KEAP1*. Częstość występowania mutacji aktywujących wśród badanych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wyniosła 10,2%. Większość mutacji (7 z 9) zostało wykrytych w genie *KEAP1*, podczas gdy w *NFE2L2* znaleziono jedynie 2 mutacje. Bazując na danych z bazy COSMIC, ustalono że mutacje te zapobiegały interakcji białka KEAP1 z czynnikiem transkrypcyjnym NRF2, co wywiera negatywny wpływ na regulację aktywności NRF2.

Aktywacja molekularnych mechanizmów pozwalających komórkom nowotworowym przetrwać stres oksydacyjny prawdopodobnie występuje podczas rozwoju niedrobnokomórkowego raka płuca. W niektórych nowotworach aktywność ta jest wyrażona poprzez występowanie mutacji w genach *KEAP1* oraz *NFE2L2* co zakłóca ich interakcję i negatywną regulację NRF2 poprzez KEAP1. W pracy tej, względnie niski odsetek guzów z potwierdzoną mutacją (10,2%) może wiązać się z wczesnymi stadiami zaawansowania choroby nowotworowej wśród badanych pacjentów.