

## STRESZCZENIE

Nowotwór powstaje pod wpływem zmian genetycznych i epigenetycznych w genach, których produkty białkowe biorą udział we wzroście, proliferacji, różnicowaniu i śmierci komórki. Kumulujące się w pojedynczej komórce uszkodzenia DNA mogą dać początek procesowi nowotworzenia. Jednym z mechanizmów prowadzących w komórkach rakowych do nadmiernej ekspresji onkogenów jest amplifikacja DNA. Stąd wykrycie genów amplifikowanych w nowotworach może mieć znaczenie diagnostyczne, prognostyczne i terapeutyczne dla pacjentów obarczonych chorobą.

Celem rozprawy była analiza trzech regionów chromosomowych 3q25–q29, 11q13 oraz 22q11 zawierających potencjalne onkogeny wyselekcjonowane na podstawie analizy linii komórkowych płaskonabłonkowego raka krtani techniką array-CGH.

Materiał do badań obejmował 17 linii komórkowych płaskonabłonkowego raka krtani oraz 64 wycinki guza krtani pobrane podczas laryngektomii. Zastosowanymi metodami były: array-CGH, PCR w czasie rzeczywistym do matrycy DNA oraz cDNA, fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* oraz immunohistochemia.

W efekcie przeprowadzonych badań określono geny wiodące (ang. *driver genes*) poszczególnych regionów. Były to: *PIK3CA* dla regionu 3q25–q29, *FADD* dla regionu 11q13 oraz *CRKL* dla regionu 22q11. Ponadto w regionach tych analizowano inne geny. Rola genów *MAP3K13*, *CCNL1* (3q25–q29) oraz *PPFIA1*, *CTTN* (11q13) w patogenezie raka krtani nie została jednoznacznie wyjaśniona. Natomiast geny *THPO*, *MUC4*, *MUC20* (3q25–q29) oraz *MAPK1* (22q11) określono jako towarzyszące danym aberracjom (ang. *passanger genes*). Wskazano również mechanizm nadekspresji badanych genów, przy czym nadekspresja genu *PIK3CA* może być wynikiem amplifikacji lub mutacji aktywującej, natomiast w genach *FADD* oraz *CRKL* mechanizmem powodującym nadekspresję jest ich amplifikacja. Z analizy fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* wynika, iż region 3q25–q29 cechuje wysoka heterogenność aberracji chromosomowych z przewagą występowania chromosomów pochodnych zawierających geny badanego regionu. Ponadto zaobserwowana lokalizacja jądrowa białka CRKL z regionu 22q11 w liniach komórkowych i wycinkach guza może sugerować patogenną aktywację tego białka w przebiegu choroby nowotworowej.

Podsumowując, geny *PIK3CA*, *FADD* oraz *CRKL* mogą pełnić funkcje onkogenów w przebiegu płaskonabłonkowego raka krtani o niskiej złośliwości.