

# STRESZCZENIE

Rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych na świecie i wciąż posiada najwyższy wskaźnik śmiertelności. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi około 85% wszystkich nowotworów złośliwych płuca. Zdecydowana większość pierwotnych raków płuca jest rozpoznawana w późnym stadium zaawansowania choroby, w którym nie ma możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego. Jedynym skutecznym sposobem leczenia jest stosowanie chemio- czy radioterapii. Wprowadzenie nowych metod leczenia, tzw. terapii ukierunkowanych na cele molekularne spowodowało konieczność precyzyjnego określenia podtypu NDRP. Terapie te największą korzyść terapeutyczną przynoszą w przypadku raków niepłaskonabłonkowych. Dysponując niewielką ilością materiału diagnostycznego nie zawsze można jednoznacznie ustalić rozpoznanie histopatologiczne stosując metody histologiczne. Skłania to do ciągłego poszukiwania biomarkerów molekularnych precyzyjnie różnicujących raka płaskonabłonkowego i gruczołowego płuca. Z autorskiej 53-genowej sygnatury różnicującej raka płaskonabłonkowego i gruczołowego płuca, wybrano sześć genów (*MIR205HG*, *KRT5*, *KRT6A*, *PPKNEFD*, *SERPINB5* i *DSG3*), których ekspresję badano w niniejszej pracy.

Celem pracy była analiza ekspresji wyselekcjonowanych genów na poziomie mRNA w guzach pierwotnych u chorych we wczesnych stadiach zaawansowania NDRP; analiza zależności pomiędzy poziomem ekspresji a parametrami kliniczno-patologicznymi; ocena znaczenia poziomów ekspresji wyselekcjonowanych genów różnicujących raka płaskonabłonkowego i gruczołowego płuca oraz próba opracowania testu molekularnego różnicującego podtypy NDRP z oceną jego użyteczności diagnostycznej.

Badaniem objęto 140 chorych na NDRP w stadium zaawansowania TNM I – IIIA. Materiałem do badań molekularnych były wycinki z guza nowotworowego pobrane podczas zabiegu chirurgicznego. W każdym wycinku oceniano ekspresję wybranych genów na poziomie mRNA, techniką Real-Time PCR.

Analiza ekspresji wyselekcjonowanych genów wykazała występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy gruczolakorakiem (ADC), a rakiem płaskonabłonkowym płuca (SqCC). Różnice te były niezależne od danych kliniczno-patologicznych. Istotnie statystycznie

wyższy poziom ekspresji, wykazywały wszystkie analizowane geny w grupie SqCCw porównaniu do grupy ADC. Stosując model drzewa decyzyjnego określono wartość diagnostyczną analizowanych zmiennych, pod kątem różnicowania podtypów histologicznych raka płuca na ADC i SqCC. Uzyskane wyniki wykazały, iż jedyną zmienną klasyfikującą jest ekspresja genu *DSG3*. Przydatność diagnostyczną badanego modelu oceniono wykreślając krzywą ROC, która wskazała na kliniczną użyteczność analizowanego predyktora. Czułość opracowanego modelu diagnostycznego wyniosła 100% a swoistość 70,8%.

Przeprowadzone badania wykazały, że poziomy względnej ekspresji analizowanych genów w guzach płuca, nie korelowały z czynnikami kliniczno-patologicznymi, takimi jak: wiek, płeć, stadium klasyfikacji TNM oraz status wznowy choroby nowotworowej po zabiegu operacyjnym. *DSG3* może być nowym, obiecującym biomarkerem, przydatnym w diagnostyce różnicowej podtypów histologicznych raka płuca.

Poziom ekspresji genów *MIR205HG*, *KRT5*, *KRT6A*, *PPKNEFD*, *SERPINB5* i *DSG3* może posłużyć jako dodatkowe narzędzie diagnostyczne do różnicowania raka płaskonabłonkowego i gruczołowego płuca w aspekcie kwalifikacji chorych do terapii spersonalizowanej.