**7. Streszczenie**

 Rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych i najczęstszą przyczyną zgonów z powodów onkologicznych między innymi z powodu braku skutecznej chemioterapii. Osiągnięcia kilku ostatnich dekad badań nowotworów pozwoliły na opracowanie nowych metod terapeutycznych, wśród których wyróżnia się terapia ukierunkowana (celowana) na zablokowanie kluczowych dla komórek guza procesów molekularnych. Wśród potencjalnych celów terapii przeciwnowotworowej znajduje się analiza występowania i działania swoistych kinaz białkowych, między innymi kinazy z rodziny Polo, których aktywność jest niezbędna dla proliferacji komórek. Istotne zaburzenia w ekspresji i aktywności kinaz Polo zostały stwierdzone w różnych nowotworach, lecz bardzo nieliczne doniesienia dotyczą oceny ekspresji tych kinaz w raku płuca.

Celem pracy była ocena ekspresji mRNA kinaz PLK1 i PLK3 w niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) leczonym operacyjnie oraz analiza powiązań pomiędzy ekspresją badanych genów a parametrami kliniczno-patologicznymi i przeżyciem chorych.

Badaniem objęto 148 chorych na NDRP znajdujących się w stadium zaawansowania TNM I – IIIA. Materiałem do badań molekularnych były wycinki z guza nowotworowego i tkanki nienowotworowej z otaczającego guz miąższu płuca, pobrane podczas resekcyjnego zabiegu operacyjnego. W każdym wycinku oceniano poziom mRNA kinaz PLK1 i PLK3. Do detekcji mRNA zastosowano metodę PCR w czasie rzeczywistym (RT-PCR).

Stwierdzono, że poziom ekspresji mRNA kinazy PLK1 był znamiennie wyższy a kinazy PLK3 niższy w tkance guza w porównaniu z tkanką nienowotworową. Ekspresja mRNA *PLK1* była najwyższa w rakach wielkokomórkowych i w guzach niezróżnicowanych lub słabo zróżnicowanych oraz w stadium zaawansowania IIIA nowotworu. Spadek ekspresji genu *PLK3* był największy w rakach płaskonabłonkowych oraz w II stadium zaawansowania choroby w porównaniu z chorymi w stadium I.

Wykazano zależność pomiędzy występowaniem mutacji aktywującej onkogen *KRAS* a ekspresją mRNA *PLK1* oraz brak takiej zależności dla ekspresji mRNA *PLK3*.

Zmiany w ekspresji mRNA *PLK1* i *PLK3* nie miały znaczenia prognostycznego w całej grupie chorych na NDRP po leczeniu operacyjnym. Z kolei u chorych na raka gruczołowego i wielkokomórkowego zachowany poziom ekspresji *PLK3* był niezależnym pozytywnym czynnikiem prognostycznym.

Przeprowadzone badania wykazały, że w procesie kancerogenezy w płucu zachodzą istotne zmiany w aktywności genów kinaz z rodziny POLO - *PLK1* i *PLK3*, a ich nasilenie zależy od cech kliniczno-patologicznych NDRP. Poziom ekspresji *PLK3*  może mieć znaczenie rokownicze dla wyselekcjonowanych grup chorych na NDRP.

**8. Abstract**

*Lung cancer is the most common type of malignant cancer which causes death of patients for the lack of proper chemotherapy. The advances of the last few decades have enabled to develop new, more effective therapeutic methods for treating patients with lung cancer. There is one method among them which is particularly useful because it is aimed at blocking addictive molecular processes inside tumor cells (targeted therapy).* *Among many possible objectives of antineoplastic therapy, one focuses solely on the specific activity of protein kinases, e.g. Polo kinases, which is essential for the proliferation of cells. The important disorders of Polo kinases expression and activity have already been observed and reported in a variety of tumours. However, very few findings concerning the evaluation of the aforementioned kinases in lung cancer have yet been documented.*

*The aim of this dissertation is the evaluation of mRNA expression PLK1 and PLK3 in non-small cell lung carcinoma (NSCLC) treated by operation as well as the analysis of connections between the expression of analysed genes and both clinical and pathological parameters with the relation to the overall patients’ survival rate.*

*The reaserch was based on 148 patients with NSCLC in TNM I-IIIA advanced stage. Molecular material consisted of samples obtained during the operation, from both a cancer tumour and non-neoplasmatic lung tissue surrounding the tumour itself. In each sample the level of mRNA kinases PLK1 and PLK3 was evaluated. The RT-PCR method was used to detect mRNA.*

*As a result, it was observed that the level of mRNA kinases PLK1 was considerably higher and, at the same time, the level of mRNA kinases PLK3 considerably lower inside the tumour tissue with the comparison to the non-neoplasmatic tissue surrounding the tumour. The highest level of mRNA kinases PLK1 was detected in large cell carcinoma (LCC) as well as in non-differentiated or low-differentiated tumours. In addition, it was also observed in the stage IIIA of cancer. The decrease in expression of mRNA kinases PLK3 was the highest in planoepithelial types of cancer and at the stage II of cancer in comparison with patients in stage I.*

*Furthermore, it has been shown that there is dependence between the appearence of mutation activating oncogen KRAS and mRNA expression PLK1while there is no such correlation for mRNA expression PLK3.*

*Changes in mRNA expression PLK1 and PLK3 have no predictive significance in the whole group of NSCLC in post-operational treatment. Alternatively, for patients with either adenocarcinoma or macrocellular carcinoma the diagnosed level of PLK3 expression remained an objective and positive prognostic factor.*

*The undertaken research has shown that during the inner lung cancerogenetic process, some significant changes in activity of Polo kinases genes PLK1 and PLK3 have been proceeding. Moreover, it may be concluded that the intensification of such changes is directly connected with NSCLC clinical-pathological features. Therefore, the overall level of PLK3 expression may have its predictive significance for selective groups of NSCLC patients.*