

## **Streszczenie pracy doktorskiej mgr inż. Pawła Koniecznego pt.: „Rola kinazy aktywowanej AMP (AMPK) w regulacji procesu przerzutowania komórek nowotworowych”**

Rak szyjki macicy (RSM) jest czwartym co do częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet. Śmiertelność w przypadku RSM dotyczy przede wszystkim krajów rozwijających się i jest szczególnie częsta wśród kobiet o niskim statusie socjoekonomicznym. Przyczyną tego stanu rzeczy jest późna wykrywalność choroby, co wiąże się z brakiem efektywnych terapii antynowotworowych przy wysokim zaawansowaniu nowotworu. W tym kontekście, badania nad mechanizmami prowadzącymi do progresji nowotworu, stanowią nadzieję na odkrycie nowych celów terapeutycznych. Jednym z obiecujących obszarów badań jest kontekst metaboliczny i wiążący się z nim enzym kinaza aktywowana AMP czyli AMPK.

Celem niniejszej pracy doktorskiej było zbadanie roli kinazy AMPK w regulacji procesu przerzutowania komórek nowotworowych raka szyjki macicy.

Ponieważ jednym z mechanizmów umożliwiających przerzutowanie komórek nowotworowych jest proces przejścia epitelialno-mezenchymalnego (EMT), jako model badawczy wykorzystano linie komórkowe, które pod względem molekularnym dobrze przedstawiają ten proces. W wykorzystywanych liniach komórkowych dokonano modyfikacji genetycznych, które zmieniły ekspresję podjednostki katalitycznej kinazy AMPK. Linie RSM inkubowano z czynnikami związanymi z indukcją EMT, a także z farmakologicznymi aktywatorami AMPK.

Wykazano, że progresja nowotworu prowadzi do deregulacji metabolicznej wyrażającej się wyciszeniem ekspresji i aktywności AMPK. Dowiedziono również, że kinaza AMPK jest powiązana ze zdolnością komórek do nabywania fenotypu inwazyjnego w procesie EMT oraz z potencjałem do tworzenia przerzutów w modelu *in vivo*, a jej aktywność może te procesy powstrzymywać.

Podsumowując, kinaza AMPK może być obiecującym celem terapeutycznym, a wprowadzenie do terapii antynowotworowej aktywatorów AMPK może pomóc w skutecznym leczeniu choroby nowotworowej.

### **Summary**

Cervical cancer (CC) is the fourth most common malignant cancer among women. Mortality from CC mostly occurs in developing countries and is particularly prevalent among women with low socioeconomic status. The reason for this is the late detection of the disease,

which is associated with the lack of effective anticancer therapies at high tumor progression. Due to this fact, research of mechanisms leading to cancer progression is a hope for the discovery of new therapeutic goals. One of the promising areas of research is the metabolic context and the enzyme AMPK activated kinase.

The aim of this dissertation was to investigate the role of AMPK kinase in the regulation of neoplastic cell metastasis in cervical cancer.

Since the epithelial mesenchymal transition (EMT) is one of the mechanisms enabling cancer cell metastasis, cell lines, which molecularly well represent this process, have been used as a research model. In the cell lines used, genetic modifications were made that changed the expression of the AMPK kinase catalytic subunit  $\alpha$ . CC lines were incubated with factors related to EMT induction and with pharmacological AMPK activators.

It was shown that tumor progression leads to metabolic deregulation which is the phenomenon of silencing the expression and activity of AMPK. It has also been demonstrated that AMPK kinase is related to the ability of cells to acquire invasive phenotype in EMT and to the potential for *in vivo* metastases, and its activity may inhibit these processes.

In conclusion, AMPK kinase may be a promising therapeutic target and the introduction of AMPK activators into anti-cancer therapy may help in the effective treatment of cancer.