

STRESZCZENIE

Długie niekodujące RNA (lncRNA, ang. *long noncoding RNAs*) stanowią liczną oraz niezwykle zróżnicowaną klasę transkryptów, które pomimo tego że nie kodują białek, pełnią istotną rolę w wielu procesach komórkowych. Ponadto przypisuje się im rolę w licznych chorobach człowieka, przede wszystkim nowotworowych. Znaczenie funkcjonalne lncRNA, zwłaszcza tych, które ulegają ekspresji w kierunku przeciwnym do genów kodujących białka zostały opisane w pracy przeglądowej pt. *Natural antisense transcripts in diseases: From modes of action to targeted therapies*, w której jestem jednym z wiodących autorów.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była funkcjonalna charakterystyka ludzkich długich niekodujących RNA. W skład dysertacji wchodzi trzy artykuły naukowe obejmujące przegląd literatury oraz oryginalne prace badawcze poświęcone powyższej tematyce. Pierwszym tematem podjętym w niniejszej pracy doktorskiej jest identyfikacja i scharakteryzowanie nowych lncRNA człowieka. Przeprowadzone przeze mnie eksperymentalne badania ekspresji lncRNA potwierdziły istnienie przewidzianych bioinformatycznie nowych lncRNA, a także dowiodły, iż kilka z nich jest potencjalnymi biomarkerami diagnostycznymi nowotworu piersi. Kolejnym celem szczegółowym była weryfikacja analiz *in silico* pod kątem statusu poliadenylacji oraz lokalizacji komórkowej nowych lncRNA. Eksperymenty, które przeprowadziłam potwierdziły, że obie te cechy lncRNA wykazują tkankową specyficzność, a więc różnią się w zależności od tego w jakiej tkance dany długi niekodujący RNA występuje.

Istnieje wiele prac podkreślających znaczenie funkcjonalne długich niekodujących RNA, jednak wiedza na temat mechanizmów działania poszczególnych cząsteczek nadal pozostaje dalece niekompletna. Mając to na uwadze, w dalszych etapach mojego projektu doktorskiego postanowiłam skupić się na badaniu funkcji pojedynczych lncRNA. W tym celu, na podstawie przeprowadzonych analiz bioinformatycznych oraz danych literaturowych, wyselekcjonowałam kilka lncRNA o dużym znaczeniu biologicznym. Jednym z nich jest *OIP5-AS1*, ulegający transkrypcji w przeciwnym kierunku do *OIP5*, będącego znanym onkogenem. Przeprowadzając szereg eksperymentów laboratoryjnych, zaproponowałam mechanizm działania tego lncRNA, zgodnie z którym *OIP5-AS1* może regulować ekspresję *OIP5* poprzez oddziaływanie z komponentem kompleksu remodelującego chromatynę, białkiem SMARCA4.

Przedstawione w rozprawie badania przyczyniają się do pogłębienia wiedzy na temat regulatorowych funkcji długich niekodujących RNA. Ponadto, pozwoliły one na wytypowanie interesujących kandydatów, którzy mogą być obiecującymi markerami diagnostycznymi w chorobach nowotworowych.