

Wiedza na temat biologii nowotworów jest wciąż na niezadowalającym poziomie, co przekłada się na niesprecyzowane i nieskuteczne terapie zwalczające tego typu schorzenia. Spersonalizowana terapia przeciwnowotworowa może pozwolić na zwiększenie efektywności terapii oraz na zmniejszenie jej efektów ubocznych do minimum. Jednym z perspektywicznych podejść jest spersonalizowana terapia przeciwnowotworowa oparta na mechanizmie syntetycznej letalności (SL). SL jest definiowana jako genetyczna kombinacja mutacji w dwu, bądź więcej genach prowadząca do śmierci komórki, podczas gdy mutacja w każdym z genów z osobna nie powoduje tego efektu. W tym schemacie w komórce utrata genu uczestniczącego w ważnym dla tej komórki procesie metabolicznym, pozwalającym na jej przeżycie jest kompensowana przez działanie innego genu uczestniczącego w szlaku alternatywnym dla tego procesu. W komórce nowotworowej, gdzie utrata jednego z tych genów jest wielce prawdopodobna ze względu na ogrom różnego rodzaju rearanżacji w genomie tych komórek powoduje, że jej przeżycie zależy od tego alternatywnego genu. Ten drugi gen jest celem dla inhibitorów. Wyłączenie tego alternatywnego genu przez zastosowanie inhibitora jest celem dla nowatorskich terapii przeciwnowotworowych. Nowotwory posiadają często defekty w naprawie DNA, co sugeruje że zahamowanie ich alternatywnych szlaków naprawy DNA może doprowadzić do ich uśmiercenia z wykorzystaniem zjawiska SL. Jest wiele szlaków naprawy DNA, w których jeden zastępuje drugi np. naprawa przez homologiczną rekombinację (HRR) może być kompensowana przez niehomologiczne łączenie końców (NHEJ). Oba te typy naprawy są mechanizmami składającymi się na naprawę pęknięć dwuniciowych DNA (DSB). W komórkach proliferujących DSB są najbardziej śmiertelnymi uszkodzeniami DNA, zwykle naprawianymi przez dwa główne mechanizmy naprawy oparte o szlak HRR zależny od białek BRCA1/BRCA2-RAD51 (BRCA) oraz (D-NHEJ) oparty o białko DNA PK-CS, natomiast zależny od białka PARP1- szlak NHEJ (B-NHEJ) służy jako alternatywny mechanizm naprawy. HRR zwykle jest zależny od szlaku poprzez białka BRCA, zaś szlak poprzez białka RAD52-RAD51 jest alternatywą dla komórek nowotworowych. Celowanie w białko RAD52 w komórkach nowotworowych defektywnych w głównym szlaku, powinno wyeliminować te komórki na drodze SL. Również PARP1 wywiera istotny wpływ na tempo naprawy DSB, ponieważ jest to białko, które wiąże się zarówno jedno- i dwuniciowe pęknięciami DNA, a później modyfikuje białka biorące udział w ich naprawie. Ze względu na SL, inhibitory PARP1 jak Olaparib, mogą być bardzo skutecznymi lekami dla pacjentów, u których guzy mają zarodkowe lub somatyczne defekty w genach uszkodzeń i naprawy DNA. W przypadku komórek nowotworowych bez defektu w wymienionych systemach naprawy możliwe jest wywołanie takiego defektu poprzez zahamowanie działania deacetylaz histonów (HDAC), skutkujące obniżeniem aktywności ich kluczowych białek, jak RAD51 czy FANCD2. Celem tych badań jest określenie zależności pomiędzy śmiercią komórek nowotworowych guzów litych (mózgu, skóry i trzustki), wywołaną poprzez zjawisko syntetycznej letalności, indukowanej inhibitorami białek PARP1, RAD52 oraz HDAC, a profilem molekularnym składników szlaku naprawy DSB. Badania będą prowadzone na 3 etapach. W pierwszym nastąpi identyfikacja poziomu kluczowych składników naprawy DSB w guzach pobranych od chorych z nowotworem mózgu, skóry, bądź trzustki, jak również w komórkach wyprowadzonych z tych tkanek. W 2 etapie komórki posiadające ten sam profil składników naprawy DSB co tkanka zostaną poddane działaniu wymienionych inhibitorów. Do etapu 3 (wykorzystującego model myszy) zostaną użyte zarówno komórki odporne, jak i wrażliwe na działanie inhibitorów naprawy DSB w celu weryfikacji skuteczności eliminacji komórek nowotworowych *in vivo*. Oczekuje się, że badania te zwiększą wiedzę o biologii nowotworów, w oparciu o mechanizmy naprawy DNA. Korelowanie profilu genów naprawy DSB, w różnych typach nowotworów, z odpowiedzią komórek na działanie różnego typu inhibitorów białek naprawy DNA, powodującą śmierć komórek nowotworowych poprzez SL, może pozwolić na lepsze zrozumienie mechanizmów tego procesu. Dodatkowo stworzenie swoistej biblioteki profili składników naprawy DNA, skojarzonych z hamującym działaniem związków chemicznych na wzrost i rozwój komórek nowotworowych różnych typów guzów złośliwych, może w przyszłości pozwolić na wykorzystanie tego modelu w spersonalizowanej terapii przeciwnowotworowej, co jest celem perspektywicznym tych badań.