

Choroby nowotworowe są drugą, zaraz po chorobach układu krążenia, przyczyną zgonów na całym świecie. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) liczba zachorowań na nowotwory oraz związana z tym śmiertelność wzrasta z każdym rokiem. Szacuje się, że w 2025 roku liczba zachorowań wynosić będzie 19 milionów rocznie, podczas gdy w 2035 roku osiągnie liczbę 24 milionów. Grupa nowotworów złośliwych obejmuje około 100 różnych schorzeń.

W walce z chorobami nowotworowymi wykorzystuje się metody chirurgiczne, radioterapię oraz farmakoterapię. Pierwsze dwie metody ograniczają się jedynie do działania punktowego, natomiast farmakoterapia ma potencjał w oddziaływaniu z każdą komórką organizmu. Niestety obecnie stosowane terapie obarczone są wieloma skutkami ubocznymi oraz powikłaniami takimi jak nudności, wymioty, zmiany skórne, niedokrwistość czy też wypadanie włosów.

W przedstawionym projekcie proponujemy badania podstawowe, które mogą przyczynić się do opracowania nowej terapii celowanej, czyli takiej, która uderza bezpośrednio w komórki nowotworowe, będąc obojętną dla funkcjonowania komórek zdrowych. W przeciwieństwie do zdrowych komórek, komórki rakowe nie ulegają procesowi samozniszczenia. Badania wskazują natomiast, że na powierzchni komórek nowotworowych, w odróżnieniu od zdrowych, występuje białko zwane nukleoliną. Z nukleoliną mogą oddziaływać cząsteczki kwasów nukleinowych, które są bogate w guanozynę, hamując przy tym namnażanie komórek rakowych. Cząsteczki takie mają tendencję do tworzenia specyficznych struktur zwanych G-kwadrupeksami, które charakteryzują się różnorodnością budowy przy zachowaniu stałego elementu tj. rdzenia kwadrupeksu. Powszechnie wiadomo, że właściwości przeciwnowotworowe G-kwadrupeksów związane są ze specyficznością ich oddziaływania z nukleoliną, jednak jak dotąd nie przeprowadzono badań wskazujących, jakie są wymagania strukturalne zapewniające efektywność tego oddziaływania. Powyższe fakty skłoniły nas do zaproponowania badań mających na celu wyjaśnienie zależności pomiędzy poszczególnymi elementami budulcowymi G-kwadrupeksów a ich zdolnością do oddziaływania z nukleoliną i zahamowaniem namnażania komórek nowotworowych na poziomie molekularnym. Mamy podstawy przypuszczać, że różne rodzaje pętli oraz ułożenie nici kwasów nukleinowych tworzących G-kwadrupeksy będą zwiększały lub zmniejszały ich potencjał do oddziaływania z tym powierzchniowym białkiem. Po ustaleniu preferencji strukturalnych do najefektywniejszego oddziaływania pomiędzy G-kwadrupeksem a nukleoliną mamy również zamiar sprawdzić w jaki sposób niewielkie zmiany składu chemicznego bloków budulcowych składających się na G-kwadrupeks wpłynę na poprawę oddziaływań z nukleoliną oraz na trwałość cząsteczek w warunkach fizjologicznych (odporność na degradację przez enzymy komórkowe). Badania początkowo prowadzi będziemy *in vitro* a następnie zweryfikujemy nasze wyniki w badaniach na kilku różnych nowotworowych liniach komórkowych w celu sprawdzenia uniwersalności działania przeciwnowotworowego (rak szyjki macicy, rak piersi, rak jelita grubego).

Wyniki naszych badań z pewnością poszerzą ogólną wiedzę dotyczącą oddziaływań pomiędzy kwasami nukleinowymi tworzącymi struktury wyższego rzędu oraz białkami. Szczegółowe badania proponowane w projekcie, jako badania podstawowe, mogą przyczynić się w przyszłości do ułatwienia projektowania leków oligonukleotydowych o właściwościach przeciwnowotworowych i stanowić podstawę do opracowania nowej terapii celowanej, która w chwili obecnej jest uznawana za najbardziej obiecującą metodę walki z rakiem.