

C.1. POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU BADAWCZEGO

(Podać cel, opisać badania i powody podjęcia tematyki)

Opracowywanie nowych leków wywołujących śmierć komórek nowotworowych i poznawanie mechanizmów ich działania jest ciągle jednym z najważniejszych celów prowadzenia badań związków przeciwnowotworowych. Komórki nowotworowe nie posiadają zdolności indukowania spontanicznej śmierci apoptotycznej, dlatego udokumentowanie procesów zaangażowanych w śmierć tych „nieśmiertelnych” komórek, które związane są z efektami działania nowych substancji przeciwnowotworowych, wymaga badań interdyscyplinarnych, łączących metody biologiczne z fizykochemicznymi. Celem obecnego projektu jest wykazanie ścisłej zależności pomiędzy oddziaływaniem potencjalnych leków na strukturę DNA, a efektami ich działania w komórkach nowotworowych. Zwykle badane są efekty farmakologicznego działania substancji indukujących apoptozę komórek nowotworowych z pominięciem badań struktury DNA. Jeśli w wyniku badań wykonanych w ramach prac realizowanych w projekcie zostanie udokumentowane oddziaływanie leku na poziomie struktury DNA, które będzie ściśle korelowało się z badaniami farmakologicznymi, to w pierwszym etapie testowania nowo zsyntetyzowanych leków byłoby możliwe równoległe prowadzenie badań z zastosowaniem metod fizykochemicznych.

Zakres badań projektu zwiera połączenie badań kompleksowania DNA-leki metodami elektrochemicznymi i jednoczesne farmakologiczne badanie efektów działania *in vitro* substancji lub kombinacji różnych substancji, mogących działać pojedynczo lub w połączeniu z substancjami adjuwantowymi, na komórki nowotworowe, wywołując ich obumieranie.

Oddziaływanie DNA z lekami przeciwnowotworowym, jak również z antyoksydantami, jest od dawna udokumentowane w literaturze elektrochemicznej. Wyniki badań zostały szczegółowo opisane w wielu opracowaniach monograficznych. Zainteresowanie tym tematem nie słabnie w miarę powstawania coraz to nowych leków, takich jak np. metotreksat znanych z ich właściwości przeciwnowotworowych.

Badania wykonane w ramach mojej pracy magisterskiej i doktorskiej dotyczą oddziaływania DNA z nowo zsyntetyzowanym związkiem, 4-chloro-6-(1*H*-imidazo[4,5-*b*]phenazine-2-yl)benzene-1,3-diol (CI-IPBD), który wykazuje działanie antyproliferacyjne względem komórek nowotworowych. Wyniki przeprowadzonych badań zostały opublikowane w czasopismach elektrochemicznych, jak również były prezentowane na konferencjach naukowych.

W przeprowadzonych doświadczeniach elektrochemicznych wykorzystałam metodę pomiarów, która pozwoliła na zmniejszenie używanego stężenia DNA aż do wartości pikogramów na mililitr i obniżenie stężenia dodawanego związku do wartości mikromolowych. Oprócz oszczędności w zużyciu odczynników i pominięcia problemów związanych z rozpuszczalnością związków, metoda ta pozwala na badanie oddziaływań DNA-związek w warstwie elektrodowej przy pominięciu oddziaływań w roztworze, co znacznie upraszcza interpretację wyników badań. Stosowane przeze mnie stężenia CI-IPBD mogą być również użyte w pomiarach spektroskopowych a także w pomiarach farmakologicznych. Dla związku CI-IPBD, zostały wykonane badania wskazujące na zmiany struktury DNA pod wpływem kompleksowania, jak również określono własności przeciwnowotworowe tego związku. Dla porównania wyników badań planuję użyć stosowane w terapii przeciwnowotworowej związki takie jak doksorubicyna i cisplatyna, a także adjuwanty, czyli substancje wspomagające działanie tych leków np. wyciągi roślinne (*Uncaria tomentosa*), jak również substancje o działaniu antyoksydacyjnym (rutyna). Dopiero porównanie danych dla wielu substancji, niewątpliwie różniących się zarówno sposobem oddziaływania na DNA, jak i wpływem na mechanizm indukowania śmierci komórek nowotworowych, pozwoli na udowodnienie roli uszkodzeń DNA w tym procesie i dostarczy podstaw do opracowania modelu badań oddziaływań substancji o działaniu przeciwnowotworowym i adjuwantów ze strukturą helisy DNA.