

Materiał genetyczny znajdujący się w komórce jest nieustannie narażony na uszkodzenia powodowane zarówno przez czynniki pochodzenia zewnętrznego jak i wewnętrznego. Jednym z takich czynników jest akroleina – związek chemiczny, który oddziałując z DNA prowadzi do powstawania uszkodzeń w postaci adduktów egzocyklicznych. Akroleina jest wysoce reaktywnym związkiem należącym do grupy aldehydów małowcząsteczkowych. Jest obecna w środowisku jako powszechnie występujące zanieczyszczenie przemysłowe, znajduje się w dymie tytoniowym, może również powstawać wewnątrz komórki w procesie peroksydacji lipidów. Związek ten reagując z adeniną i cytozyną tworzy kolejno: 1,N⁶- α -hydroksypropanoadeninę (HPA) i 3,N⁴- α -hydroksypropanocytozynę (HPC). Istnieje wiele sposobów na usuwanie nieporządkanych modyfikacji z DNA. Jednym z nich jest system naprawy DNA wykorzystujący białko z rodziny AlkB, który usuwa uszkodzenia bez naruszania integralności nici DNA. W skład tego systemu, oprócz AlkB wchodzi trzy inne białka: AlkA, Ada i AidB. Białko AlkB z *Escherichia coli* oraz jego ludzkie homologi są najlepiej poznanymi enzymami z tej rodziny białek. Najnowsze wyniki badań wskazują na istotną rolę ludzkich białek ALKBH w rozwoju wielu chorób cywilizacyjnych, w tym cukrzycy II stopnia, oraz wielu typów nowotworów. Nasze badania wykazały, że część ludzkich białek ALKBH, w tym ALKBH3 ma podwyższoną ekspresję w nowotworach nosa i gardła. Wyniki badań wskazują, że obecność białek ALKBH w guzie może zwiększać oporność komórek rakowych na chemioterapię. Wiąże się to z rolą dioksygenaz AlkB w utrzymywaniu stabilności genomu. W związku z tym, istotne jest poszukiwanie związków hamujących aktywność enzymatyczną ALKBH w nowotworze. Jedynym opisanym dotychczas inhibitorem białek ALKBH jest reina, związek z grupy antrachinonów. Celem projektu jest ustalenie zależności między występowaniem akroleinowych uszkodzeń w DNA a ich związkiem z powstawaniem nowotworów. Ponadto, bazując na naszym ostatnim odkryciu, że kilka białek ALKBH, w tym ALKBH3, może jednocześnie występować w nowotworze nosa i gardła oraz wpływać na wzrost oporności guza na chemioterapię wytypuję nowe związki o potencjalnie hamującej aktywności dioksygenazową białek ALKBH. Wyniki prowadzonych przeze mnie badań mogą wpłynąć w przyszłości na rozwój nowych terapii przeciwnowotworowych z białkami ALKBH jako nowym celem terapeutycznym,