

Nowotworem określamy chorobę, w której w wyniku zmian w komórkach następuje ich niekontrolowany wzrost i podział. Jednym z czynników odpowiedzialnych za rozwój choroby nowotworowej mogą być czynniki genetyczne. Niektóre geny, nadmiernie pobudzone mogą produkować zwiększoną ilość białek, które w kolejnym etapie mogą być błędnie wykorzystane przez komórkę m.in. do sygnalizacji wzmożonego rozwoju i podziałów, co prowadzi do rozwoju raka. 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 istnieje ponad setka różnych typów ludzkich nowotworów. Terapia przeciwnowotworowa często opiera się na ingerencji chirurgicznej, chemoterapii, radioterapii lub terapii celowanej molekularnie. Szanse na wyzdrowienie zależą nie tylko od wczesnego rozpoznania symptomów choroby, ale również od selektywności i skuteczności podjętego leczenia. 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 naukowym proponujemy opracowanie podstaw projektowania nowych, skutecznych narzędzi molekularnych, które mają szansę w sposób selektywny obniżyć namnażanie się komórek nowotworowych. Od pewnego czasu wiadomo, że w wielu onkogenach znajdują się specyficzne struktury, zwane G-kwadrupleksami, które działają jak przełączniki w tworzeniu RNA i białek. Zablokowanie tych przełączników prowadzi do inaktywacji genu, a w rezultacie również do zablokowania namnażania komórek rakowych. Do osiągnięcia wysokiej selektywności dezaktywacji przełącznika onkogenu niezbędne jest użycie odpowiednich narzędzi. Mamy podstawy przypuszczać, że odpowiednio opracowane krótkie, sztuczne fragmenty DNA wprowadzone do komórki nowotworowej mogą zapewnić wysoką selektywność i siłę oddziaływania z przełącznikiem onkogenu zmieniając jego strukturę z G-kwadrupleksu w inną, nazywaną trypleksem. Taki trypleks powinien skutecznie zablokować rozwój komórek nowotworowych. W związku z tym w ramach projektu planujemy: (i) zsyntetyzować cały szereg sztucznych fragmentów DNA w celu zoptymalizowania ich składu, długości i odporności na działanie czynników komórkowych, (ii) zbadać siłę ich oddziaływania z docelowym przełącznikiem onkogenu, (iii) przeanalizować właściwości hamowania namnażania, inwazji i migracji komórek nowotworowych przez zoptymalizowane na wcześniejszych etapach projektu fragmenty DNA, (iv) zbadać ich trwałość w warunkach komórkowych. Badania prowadzić będziemy *in vitro* a nasze wyniki zweryfikujemy w badaniach na nowotworowych liniach komórkowych (rak szyjki macicy, rak piersi) w celu sprawdzenia uniwersalności działania przeciwnowotworowego. Wyniki naszych badań z pewnością poszerzą ogólną wiedzę dotyczącą oddziaływań i równowagi pomiędzy kwasami nukleinowymi tworzącymi struktury wyższego rzędu. 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.