

Wpływ osobniczej promieniowrażliwości na niskie dawki promieniowania na chemiowrażliwiający efekt radioterapii niskimi dawkami u chorych na miejscowo zaawansowanego raka regionu głowy i szyi.

Podstawą konwencjonalnych schematów radioterapii jest dawka frakcyjna 2 Gy podawana raz dziennie przez 5 dni w tygodniu do dawki całkowitej 40-70 Gy. Jeszcze do niedawna dawki <1 Gy nie były stosowane w radioterapii nowotworów złośliwych ponieważ uważano je za nieefektywne. Kliniczne znaczenie niskich dawek zmieniło się, gdy odkryto zjawisko nadwrażliwości na niskie ($<0,5$ Gy) dawki promieniowania jonizującego (HRS - *low dose hyperradiosensitivity*). Zjawisko HRS oznacza większą śmiertelność komórek po niskich dawkach promieniowania w porównaniu do tej przewidywanej na podstawie modelu liniowo-kwadratowego stosowanego w radioterapii. Uważa się, że w porównaniu do konwencjonalnych dawek promieniowania (2 Gy), niskie dawki są bardziej efektywne (w przeliczeniu na jednostkę dawki) ponieważ nie aktywują komórkowych mechanizmów naprawy, w efekcie czego wszystkie uszkodzone komórki giną. Jedną z możliwych strategii wykorzystania zjawiska HRS w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe jest zastosowanie radioterapii frakcjonowanej niskimi ($\leq 0,5$ Gy) dawkami (LDFR - *low-dose fractionated radiation*) skojarzonej z indukcyjną chemioterapią. Podstawą tej strategii były badania, w których wykazano, że niskie dawki frakcyjne (np. $4 \times 0,5$ Gy) potęgują cytotoksyczny efekt chemioterapeutyków (taksanów i cisplatyny) efektywniej niż pojedyncza dawka 2 Gy. Do chwili obecnej przeprowadzono siedem badań klinicznych II fazy w grupach chorych na nowotwory terenu głowy i szyi, raka piersi, płuca i szyjki macicy oraz nowotwory mózgu. Chociaż wyniki tych badań zachęcają do szerszego zastosowania niskich dawek promieniowania jonizującego w terapii nowotworów złośliwych, do chwili obecnej nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych III fazy. Powodem może być fakt, że molekularny mechanizm odpowiedzialny za chemiowrażliwiający efekt niskich dawek promieniowania nie jest dobrze poznany. Nie wiadomo np. czy na ten efekt ma wpływ osobnicza promieniowrażliwość i występowanie w komórkach pacjentów zjawiska HRS i którzy chorzy mogą najbardziej skorzystać z takiego leczenia. Ponieważ Narodowy Instytut Onkologii, oddział w Gliwicach jako pierwszy w Polsce rozpoczął badanie kliniczne II fazy dotyczące indukcyjnego leczenia chorych na raka płaskonabłonkowego regionu głowy i szyi z zastosowaniem jednoczesnej chemioterapii i radioterapii niskimi dawkami promieniowania jonizującego, stworzył tym samym okazję do przeprowadzenia badań, których celem jest uzyskanie odpowiedzi na powyższe pytania.

Ponieważ w ostatnim czasie zaproponowano nową teorię, wg której odpowiedź na niskie i wysokie dawki promieniowania jonizującego zależy od transportu białka ATM (odpowiedzialnego za rozpoznanie i naprawę uszkodzeń DNA) z cytoplazmy do jądra (RIANS - *radiation-induced ATM nucleoshuttling*) oraz wykazano, że test oparty na tej teorii może być testem predykcyjnym klinicznej promieniowrażliwości, celem obecnego projektu będzie ocena (po raz pierwszy) znaczenia tej teorii w odniesieniu do niskich dawek promieniowania i zjawiska HRS. W projekcie oceniony zostanie po raz pierwszy predykcyjny potencjał testu oparty o teorię RIANS u chorych poddanych indukcyjnej chemioterapii połączonej z radioterapią niskimi dawkami.

Badania będą prowadzone w warunkach *in vitro* na fibroblastach pozyskanych od 40 chorych włączonych do wspomnianego badania klinicznego. Promieniowrażliwość fibroblastów na niskie dawki promieniowania i występowanie zjawiska HRS zostaną ocenione testem przeżycia (klonogennym z wykorzystaniem cytofluorymetru z sorterem). Transport białka ATM z cytoplazmy do jądra zostanie oceniony z wykorzystaniem immunofluorescencyjnych testów ognisk pATM i γ H2AX.

W wyniku projektu zostanie uzupełniona i rozszerzona wiedza na temat potencjalnych czynników predykcyjnych i molekularnego mechanizmu odpowiedzialnego za chemiowrażliwiający efekt niskich dawek promieniowania u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi. Wiedza ta powinna przyczynić się do szerszego zastosowania niskich dawek w terapii nowotworów złośliwych.