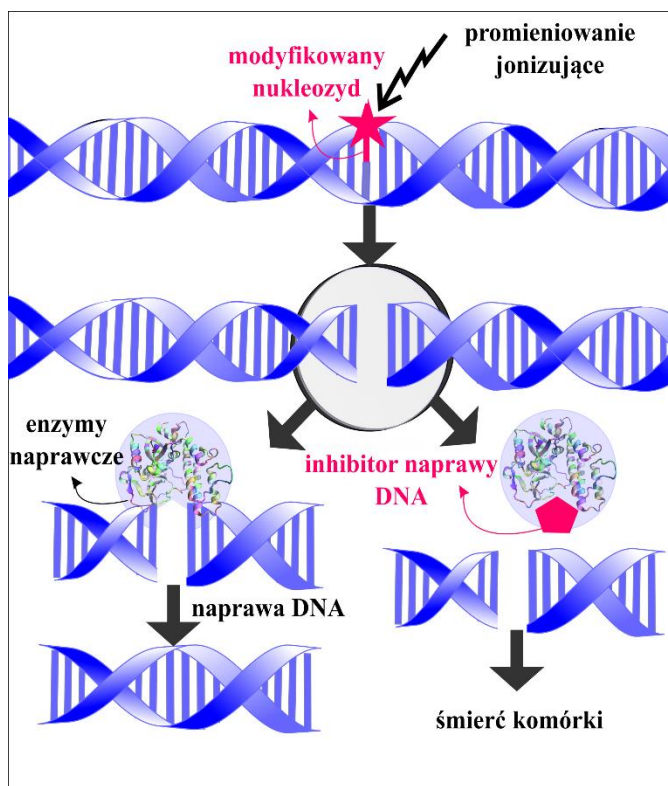


Radioterapia należy do podstawowych metod leczenia nowotworów. Polega na wykorzystaniu promieniowania jonizującego (PJ). Ekspozycja tkanek na promieniowanie wysokoenergetyczne skutkuje radiolizą wody, co prowadzi do pojawienia się w środowisku komórki słabo reaktywnych solwatowanych elektronów oraz wysoce agresywnych rodników hydroksylowych. Efekt terapeutyczny działania promieniowania jest jednak redukowany przez czynniki, takie jak efektywna naprawa DNA przez komórkowe systemy naprawcze oraz hipoksja. Rzeczywiście, w przypadku niedotlenienia, charakterystycznego dla nowotworów litych (ze względu na podwyższony metabolizm komórek i niedostateczną angiogenezę), ich wrażliwość na produkty radiolizy wody jest 2.5-3 razy niższa niż komórek o przeciętnym poziomie natlenienia. Warto też podkreślić, że promieniowanie jonizujące nie jest neutralne wobec zdrowych tkanek. Dlatego, aby zwiększyć efektywność i poprawić bezpieczeństwo radioterapii, powinna być ona skojarzona z użyciem radiosensybilizatorów, tj. związków chemicznych, które uwrażliwiają komórki, szczególnie te zmienione nowotworowo, na działanie promieniowania jonizującego. Szczególnie obiecującymi kandydatami na efektywne promieniouczulacze DNA wydają się być modyfikowane nukleozydy (MN). Są to związki, które w komórce ulegają wcieleniu do molekuly DNA, wykazują niską cytotoksyczność, a pod wpływem promieniowania powodują szereg



Rysunek 1. Skojarzone działanie modyfikowanych nukleozydów i inhibitorów naprawy DNA w uwrażliwianiu DNA na promieniowanie jonizujące.

uszkodzeń DNA, które prowadzą do śmierci komórek nowotworowych. Jednym z najbardziej znanych radiosensybilizatorów z grupy MN jest 5-bromo-2'-deoksyurydyna. Niestety, efekt terapeutyczny tego związku jest zbyt niski w przeprowadzonych badaniach klinicznych. Celem niniejszego projektu jest uwolnienie potencjału drzemącego w MN poprzez skojarzenie ich działania z inhibitorami uszkodzeń DNA. Wcielone do DNA komórkowego uczulacze typu BrdU indukują, pod wpływem promieniowania, uszkodzenia, z których najważniejsze (prowadzące do efektów letalnych) są pęknięcia biopolimeru, natomiast mechanizmy HR, NHEJ i BER są podstawowymi narzędziami wykorzystywanymi przez komórkę do usuwania tego typu uszkodzenia. W ramach zaplanowanych badań zweryfikujemy prawdziwość hipotezy, według której skojarzone działanie sensybilizatorów typu BrdU i inhibitorów naprawy DNA prowadzi do znacznego wzrostu czułości komórek wybranych linii nowotworowych na promieniowanie jonizujące (Rysunek 1). Pierwszym etapem badań będzie wybór i optymalizacja wcielania MN do komórkowego DNA. Z kolei badania kinetyczne procesu wiązania inhibitorów do specyficznych enzymów naprawczych pozwolą wybrać najlepsze związki blokujące naprawę DNA. W następnym etapie zbadana zostanie radiowrażliwość komórek nowotworowych na PJ przy skojarzonym zastosowaniu MN i inhibitorów naprawy DNA. Liczne testy biologiczne dostarczą też szczegółów mechanistycznych tego procesu. Efektem realizacji projektu będzie zaproponowanie nowej strategii w kojarzonym leczeniu chorób nowotworowych. Radiosensybilizacja za pomocą MN i inhibitorów DNA powinna spowodować zwiększenie skuteczności i bezpieczeństwa radioterapii.

uszkodzeń DNA, które prowadzą do śmierci komórek nowotworowych. Jednym z najbardziej znanych radiosensybilizatorów z grupy MN jest 5-bromo-2'-deoksyurydyna. Niestety, efekt terapeutyczny tego związku jest zbyt niski w przeprowadzonych badaniach klinicznych. Celem niniejszego projektu jest uwolnienie potencjału drzemącego w MN poprzez skojarzenie ich działania z inhibitorami uszkodzeń DNA. Wcielone do DNA komórkowego uczulacze typu BrdU indukują, pod wpływem promieniowania, uszkodzenia, z których najważniejsze (prowadzące do efektów letalnych) są pęknięcia biopolimeru, natomiast mechanizmy HR, NHEJ i BER są podstawowymi narzędziami wykorzystywanymi przez komórkę do usuwania tego typu uszkodzenia. W ramach zaplanowanych badań zweryfikujemy prawdziwość hipotezy, według której skojarzone działanie sensybilizatorów typu BrdU i inhibitorów naprawy DNA prowadzi do znacznego wzrostu czułości komórek wybranych linii nowotworowych na