

Uszkodzenia i naprawa DNA są naturalną częścią funkcjonowania komórki. Istnieje wiele typów uszkodzeń, jednak najbardziej niebezpiecznym rodzajem są dwuniciowe pęknięcia DNA. Ich nagromadzenie jest związane ze starzeniem i prowadzi do rozwoju nowotworów. W dalszym ciągu nie rozumiemy w pełni mechanizmów naprawy tych uszkodzeń.

W naprawę dwuniciowych pęknięć DNA zaangażowanych jest wiele białek, których funkcje regulowane są przez szereg modyfikacji potranslacyjnych. **Celem tego projektu będzie zbadanie, czy jedna z tych modyfikacji, ADP-rybozylacja, jest zaangażowana w odpowiedź komórkową na dwuniciowe pęknięcia DNA.** Do tej pory ustalono, że ADP-rybozylacja pełni kluczową rolę w naprawie jednoniciowych pęknięć DNA – mniej groźnej, ale częściej występującej formy pęknięć helisy DNA. Proces ADP-rybozylacji może być zahamowany poprzez zastosowanie inhibitorów białek z rodziny PARP, które są odpowiedzialne za jej powstawanie. Choć inhibitory te zostały wykorzystane w leczeniu nowotworów piersi z niefunkcjonalną naprawą dwuniciowych pęknięć DNA, **wciąż nie jest jasne, czy ADP-rybozylacja powstaje również w odpowiedzi na tego typu poważne uszkodzenia. Kwestia ta nadal stanowi przedmiot debaty wśród specjalistów.** Część dotychczasowych badań sugeruje jej zaangażowanie w naprawę dwuniciowych pęknięć, ale dane te są niejednoznaczne w interpretacji, gdyż często bazują na sztucznych i uproszczonych modelach, które nie naśladują w pełni warunków panujących w żywej komórce.

Aby sprawdzić, czy ADP-rybozylacja jest zaangażowana w naprawę dwuniciowych pęknięć DNA wykorzystamy **wysokorozdzielcze metody mikroskopowe i system CRISPR-Cas9** (molekularne nożyczki), aby w kontrolowany i precyzyjny sposób wywołać uszkodzenia DNA w komórkach i śledzić ich naprawę. Będziemy m.in. analizować czas i miejsce pojawienia się ADP-rybozylacji w odniesieniu do białek, które typowo biorą udział w naprawie dwuniciowych pęknięć DNA. Dodatkowo, sprawdzimy czy ADP-rybozylacja jest czynnikiem kluczowym do rekrutacji wspomnianych białek naprawczych.

Nasze badania pomogą lepiej zrozumieć mechanizmy odpowiedzi komórki w odpowiedzi na dwuniciowe uszkodzenia DNA, co ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia, jak powstają i rozwijają się nowotwory. Wiedza ta może przyczynić się do opracowania nowych, skuteczniejszych terapii celowanych, które będą działały precyzyjnie tam, gdzie mechanizmy naprawy DNA są zaburzone. Zrozumienie roli ADP-rybozylacji w odpowiedzi na poważne uszkodzenia DNA może także pomóc przewidzieć, które grupy pacjentów najlepiej odpowiedzą na terapię z użyciem inhibitorów białek PARP, czy wskazać nowe cele terapeutyczne w leczeniu opornych nowotworów. W dłuższej perspektywie, wyniki tych badań mogą wpłynąć na personalizację leczenia onkologicznego i poprawę jego skuteczności.