

Streszczenie

Choroby nowotworowe stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie, zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych. Jedną z najczęściej stosowanych metod leczenia nowotworów, obok chirurgii i chemioterapii, jest radioterapia. W jej trakcie pacjenci poddawani są działaniu promieniowania jonizującego, które nie jest obojętne dla organizmu ludzkiego, a stosowane w dużych dawkach prowadzi do szeregu poważnych skutków ubocznych, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia w przyszłości nowotworu wtórnego włącznie. Szczególnie ważną cechą komórek nowotworów litych jest hipoksja, która zmniejsza skuteczność promieniowania jonizującego i jest odpowiedzialna za radiooporność guzów nowotworowych. Jednym ze sposobów rozwiązania tego problemu może być zastosowanie w radioterapii radiosensybilizatorów, czyli substancji uwrażliwiających komórki nowotworowe na działanie promieniowania jonizującego. Do lepiej poznanych klas związków tego typu należą mimetyki tlenu z grupy nitroimidazoli oraz analogi tyminy, wśród których klasycznym przykładem, o potwierdzonym *in vitro* działaniu radiosensybilizującym, jest 5-bromo-2'-deoksyurydyna. Ze względu na szybki metabolizm tego związku *in vivo*, nie znalazł on jednak zastosowania w praktyce klinicznej. Jak dotąd najskuteczniejszym znanym radiosensybilizatorem jest nimorazol, lek z grupy mimetyków tlenu, który został zatwierdzony w Danii i Norwegii jako środek wspomagający radioterapię nowotworów głowy i szyi. Ograniczone zastosowanie radiosensybilizatorów w terapii przeciwnowotworowej implikuje potrzebę opracowania nowych, lepiej działających radiouczulaczy, a do osiągnięcia tego celu wydaje się konieczne zrozumienie mechanizmu ich działania.

Niniejsza praca doktorska przedstawia wyniki badań nad mechanizmami działania radiosensybilizującego wybranych pochodnych urydyny oraz mimetyków tlenu z grupy nitroimidazoli. Do wyjaśnienia tych mechanizmów wykorzystano metody kwantowochemiczne oraz analizę chemometryczną.

Pochodne uracylu – amidosiarczan 5-hydroksyuracylu (SU) oraz *N,N*-dimetyloamidosiarczan 5-hydroksyuracylu (DMSU) zostały zbadane w fazie gazowej (przez grupę S. Denifla z Uniwersytetu w Innsbrucku w Austrii) przy pomocy techniki skrzyżowanych wiązek elektronowo-molekularnych, a obliczone teoretycznie bodźce termodynamiczne poszczególnych reakcji fragmentacji indukowanych przyłączeniem elektronu zostały porównane ze zmierzonymi. W przypadku pochodnej SU, przeprowadzono również badania teoretyczne nad mechanizmem dysocjacyjnego przyłączenia elektronu (DEA)

w roztworze wodnym oraz wykonano eksperyment radiolizy stacjonarnej (w Pracowni Sensybilizatorów Biologicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego). Wyniki badań eksperymentalnych pokazały, że SU nie wykazuje właściwości radiosensybilizujących, pomimo korzystnego profilu DEA obliczonego metodą M06-2x/6-31++G(d,p). Z tego powodu proces DEA został zweryfikowany przy pomocy metody o dokładności chemicznej, G2MP2. Wyniki obliczeń na poziomie G2MP2 okazały się być zgodne z wynikami eksperymentu radiolitycznego, stąd wniosek, że nie w każdym przypadku metody DFT okazują się być wystarczające do opisu problemu. Zablockowanie możliwości protonowania podstawnika amidosiarczanowego w SU poprzez metylowanie grupy amidowej (DMSU) okazało się nie wpływać jakościowo na proces degradacji tej pochodnej uracylu – degradacja przebiegała podobnie dla SU i DMSU.

Kolejnym badanym aspektem było określenie stabilności w roztworze wodnym trzech jodopochodnych urydyny: 6-jodourydyny (6IUrd), 5-jodo-2'-deoksyurydyny (5IdU) i 6-jodo-2'-deoksyurydyny (6IdU). Posługując się metodami chemii kwantowej zbadano przebieg hydrolizy tych związków pod względem termodynamicznym, a następnie wykonano symulacje kinetyczne w celu uzyskania obrazu zmian stężeń poszczególnych reagentów w funkcji czasu. Badania wskazały, że 6-jodo-2'-deoksyurydyna jest niestabilna w środowisku wodnym i wbrew wcześniejszym sugestiom, nie może być stosowana jako radiosensybilizator. Jej niska stabilność w porównaniu z pochodną 5IdU wynika prawdopodobnie z oddziaływań sterycznych pomiędzy atomem jodu w pozycji 6 a resztą cukrową.

Ostatni projekt opisany w niniejszej dysertacji był związany z mimetykami tlenu. Przeprowadzono interdyscyplinarne badania, mające na celu zidentyfikowanie możliwego mechanizmu radiouczulającego działania nitroimidazoli. Radioliza stacjonarna, a także badania obliczeniowe wykorzystano do weryfikacji jednego z mechanizmów działania mimetyków tlenu prezentowanego w literaturze – mechanizmu rodnikowego – dla modelu rodnika 5-hydroksypirymidynowego z metronidazolem. Badania zostały uzupełnione opisem zależności struktura-aktywność (QSAR) w oparciu o znane związki z grupy nitroimidazoli i ich skuteczność radiosensybilizacji, wyrażoną przy pomocy doświadczalnie zmierzonego parametru C1.6. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę zrewidowania sugerowanego w literaturze rodnikowego mechanizmu radiosensybilizacji. Otrzymane modele QSAR, oparte na deskryptorach kwantowochemicznych, charakterystycznych dla jednego z dwóch rozpatrywanych mechanizmów – mechanizmu

rodnikowego lub elektronowego – pokazują bardzo dobre zdolności prognostyczne tego drugiego, sugerując, że to właśnie mechanizm związany z przyłączeniem elektronu może być odpowiedzialny za właściwości radiosensybilizujące nitroimidazoli.