

Streszczenie

Nowotwory stanowią drugą najczęstszą przyczynę zgonów w krajach rozwiniętych, ustępując jedynie chorobom układu krążenia. W związku z tym prowadzone są intensywne badania nad nowymi, bardziej skutecznymi metodami terapii onkologicznych. Ponad 80% przypadków nowotworów to nowotwory lite, które często charakteryzują się znacznym niedotlenieniem. Hipoksja obniża skuteczność promieniowania jonizującego stosowanego w radioterapii, co sprzyja rozwojowi radiooporności nowotworów.

Jednym z obiecujących podejść do rozwiązania tego problemu jest zastosowanie radiosensybilizatorów – związków zwiększających wrażliwość komórek nowotworowych na promieniowanie. Wśród szczególnie interesujących grup radiosensybilizatorów znajdują się modyfikowane nukleozydy, które dzięki swojemu podobieństwu strukturalnemu do naturalnych nukleozydów mogą być efektywnie wbudowywane do DNA komórek nowotworowych. Ich działanie opiera się na wychwytywaniu elektronów powstających w wyniku radiolizy wody, zachodzącej po ekspozycji komórek na promieniowanie jonizujące. Inkorporacja takich związków do genomowego DNA czyni biopolimer bardziej podatnym na uszkodzenia radiacyjne, co w efekcie może prowadzić do śmierci komórki nowotworowej.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była synteza nowych pochodnych adeniny oraz 2'-deoksyadenozyny, ocena ich podatności na radiolizę, a także weryfikacja ich właściwości radiosensybilizujących na poziomie komórkowym w badaniach *in vitro*. W ramach pracy opracowano i zsyntezowano pięć nowych związków: 8-metylotioadeninę, 8-trifluorometylotioadeninę, 8-trifluorometoksybenzylamino-2'-deoksyadenozynę, 8-Trifluorometylotiobenzylamino-2'-deoksyadenozynę, 8-trifluorometylobenzylamino-2'-deoksyadenozynę.

Wszystkie związki poddano działaniu promieniowania jonizującego, a następnie przeanalizowano produkty radiolizy ich wodnych roztworów z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej oraz spektrometrii mas. Uzyskane wyniki porównano z przewidywaniami teoretycznymi.

Ze względu na wysoką podatność zsyntezowanych pochodnych nukleozydu adeninowego na degradację radiacyjną w roztworach wodnych oraz fakt, że stanowią one bliższe strukturalne analogi naturalnych składników DNA niż pochodne adeniny, zostały one wybrane do dalszych badań *in vitro*. Cytotoksyczność oceniono za pomocą testu MTT na dwóch liniach komórek nowotworowych oraz jednej linii komórek zdrowych. Dodatkowo,

przeprowadzono test klonogeniczności, który potwierdził radiosensybilizujące właściwości badanych pochodnych na poziomie komórkowym.

W dalszym etapie badań skupiono się na najbardziej obiecujących związkach: dA-NHbenzylOCF₃ oraz dA-NHbenzylSCF₃. Wykonano szereg eksperymentów mających na celu poznanie mechanizmu ich działania, w tym analizy cytometryczne pozwalające ocenić wpływ badanych związków na cykl komórkowy oraz indukcję podwójnych pęknięć nici DNA. Zbadano również ich zdolność do penetracji komórki, lokalizację subkomórkową, możliwość fosforylacji oraz inkorporacji do DNA.

Podjęta tematyka badawcza ma istotne znaczenie z punktu widzenia potencjalnego zastosowania otrzymanych związków jako radiosensybilizatorów. Po pozytywnym przejściu dalszych badań, w tym in vivo oraz klinicznych, związki te mogą przyczynić się do zwiększenia skuteczności radioterapii w leczeniu nowotworów litych.