

Starzenie się społeczeństw, wzrost zanieczyszczenia środowiska, a także, paradoksalnie, postępy medycyny w leczeniu schorzeń uważanych jeszcze niedawno za śmiertelne, takich jak np. choroby układu wieńcowego, powodują, że na niechlubne pierwsze miejsce przyczyn zgonów w tzw. gospodarkach rozwiniętych wysuwają się nowotwory. Jedną z głównych metod walki z tą plagą XXI wieku jest radioterapia, którą stosuje się przede wszystkim do niszczenia nowotworów litych (guzów), stanowiących około 80% wszystkich przypadków. Radioterapia wykorzystuje promieniowanie jonizujące (PJ) do niszczenia komórek zmienionych nowotworowo. Przy czym należy pamiętać, że nowotwory lite charakteryzują się znacznym niedoborem tlenu (tzw. hipoksją) ze względu na upośledzoną angiogenezę i wzmożony metabolizm. Z kolei obniżone stężenie tlenu zmniejsza wrażliwość komórek na działanie promieniowania jonizującego. W rezultacie zdrowe tkanki otaczające guz są bardziej czułe na działanie PJ niż komórki guza, a ekspozycja niezmiennych komórek może skutkować rozwijaniem się wtórnych nowotworów.

Jednym z najbardziej oczywistych sposobów przeciwdziałających opisanej wyżej sytuacji jest zastosowanie substancji chemicznych zwiększających wrażliwość guza na promieniowanie jonizujące, tzw. radiosensybilizatorów. Przykładem tego typu związków są pochodne naturalnych nukleozydów wbudowujące się w DNA komórkowe w czasie replikacji bądź procesów naprawczych. Aby uczułać DNA na PJ, związki te muszą ulegać degradacji pod wpływem hydratowanych elektronów, które w warunkach hipoksji powstają równie licznie jak rodnik hydroksylowy. Pod nieobecność tlenu te ostatnie pozbawione są w znacznej mierze swoich właściwości gentotoksycznych. Rodnikowe produkty degradacji modyfikowanych zasad nukleinowych/nukleozydów (MNuc), powstające w wyniku przyłączenia do nich elektronu, prowadzą do pęknięć nici DNA, co w końcowym efekcie wywołuje apoptozę.

Podstawowym celem niniejszego projektu badawczego jest zrozumienie związku jaki istnieje między charakterem dysocjacyjnego przyłączenia elektronu (DEA) do MNuc w fazie gazowej a mechanizmem procesu DEA w wodzie, tj. w środowisku fizjologicznym, w którym badane radiosensybilizatory będą działać. Potencjalny radiosensybilizator musi ulegać DEA w fazie gazowej, bowiem tylko wówczas przyłączony elektron prowadzi do reaktywnych produktów rodnikowych. Liczne dane literaturowe wskazują jednak, że woda, wszechobecna w układach biologicznych, wywiera olbrzymi wpływ na proces dysocjacyjnego przyłączenia elektronu, w związku z czym fakt wydajnego procesu DEA w gazie nie gwarantuje tego samego w roztworze wodnym.

Aby zgłębić to zagadnienie planowane jest przeprowadzenie badań nad DEA w środowisku o zmiennej liczbie cząsteczek wody. I tak eksperymenty w fazie gazowej będą polegały na badaniu fragmentacji (przy użyciu spektrometrii mas) MNuc wywołanej zderzeniem wiązki molekularnej z elektronami o ściśle określonej energii. Proces degradacji MNuc zostanie również opisany metodami chemii komputerowej, w szczególności kwantowej, co umożliwi interpretację molekularną najbardziej istotnych kanałów degradacji. Ten sam proces DEA zostanie zbadany przy wykorzystaniu aparatury umożliwiającej jego obserwację w dobrze zdefiniowanych klastrach  $(\text{H}_2\text{O})_n^{\cdot-}$ -MNuc. Porównanie przebiegu DEA w układzie izolowanym i w klastrach z wodą pozwoli pokazać, które stany anionowe są preferowane, a które dyskryminowane na skutek oddziaływania MNuc $\cdot$ -woda. Również w przypadku tych pomiarów, interpretacja wyników eksperymentalnych opierać się będzie na odpowiednich symulacjach komputerowych. Wreszcie zachowanie MNuc pod wpływem hydratowanych elektronów zostanie zbadane metodą stacjonarnej radiolizy roztworów wodnych MNuc. Identyfikacja stabilnych produktów radiolizy (metodami HPLC i LC-MS) umożliwi zaproponowanie wiarygodnego mechanizmu procesu DEA przebiegającego w roztworze wodnym.

Rezultaty uzyskane dzięki realizacji niniejszego projektu pozwolą na dogłębne zrozumienie czynników odpowiedzialnych za związek między wydajnością DEA w fazie gazowej a potencjalną efektywnością działania danego radiosensybilizatora w warunkach fizjologicznych. Wiedzę tę trudno przecenić w kontekście projektowania nowych, efektywnie działających radiosensybilizatorów. 5-bromo-2'-deoksyurydina, najlepiej poznany związek tego typu nie znalazł do dzisiaj zastosowania w klinice. Jednym z powodów takiego stanu rzeczy jest nasze niedostateczne rozumienie procesów odpowiedzialnych za radiosensybilizujące właściwości MNuc. Wyjaśnienie szczegółów procesu DEA, a w szczególności wpływu wody, powinno pozwolić na racjonalną optymalizację działania badanych związków. Identyfikacja stanów rezonansowych odpowiedzialnych za DEA oraz optymalizacja barier aktywacyjnych i bodźców termodynamicznych zidentyfikowanych kanałów reakcji otwartych w wodzie, powinno prowadzić do zaprojektowania super-sensybilizator(ów), który może znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej.