

## Streszczenie rozprawy doktorskiej dr Lidii Chomicz

Radioterapia jest jedną z najczęściej stosowanych metod leczenia chorych na nowotwory łagodne, nie pozostaje jednak obojętna dla pacjenta. Aby skrócić czas napromieniania i zminimalizować skutki uboczne stosuje się radiosensybilizatory – związki uwrażliwiające komórki nowotworowe na działanie promieniowania jonizującego. Do jednej z klas radiosensybilizatorów należy 5-bromouracyl (5BrU), którego obecność w łańcuchu DNA zwiększa podatność biopolimeru na pęknięcie w wyniku napromienienia. Mimo licznych badań, zarówno eksperymentalnych, jak i teoretycznych, dokładny mechanizm powstawania pęknięć w nici DNA modyfikowanej 5BrU pozostawał niejasny.

Celem niniejszego projektu było zbadanie tego mechanizmu przy pomocy metod chemii obliczeniowej oraz zaproponowanie innych pochodnych zasad nukleinowych, które mogą wykazać podobne lub lepsze właściwości radiouczulające niż 5BrU.

I tak, przeanalizowano mechanizm indukowanego przyłączeniem elektronu debromowania 5BrU oraz bromopochodnych pozostałych zasad nukleinowych (BrX): 5-bromocytozyny, 8-bromoadeniny oraz 8-bromoguaniny w fazie gazowej, w ciągłym modelu rozpuszczalnika wodnego i w otoczeniu cząsteczek wody *explicite*. Zbadano również ścieżki degradacji DNA związane z pojawieniem się w jego strukturze rodnika zasady nukleinowej, stanowiącego produkt indukowanego elektronem debromowania BrX. Mianowicie opisano wewnątrzcząsteczkowe reakcje rodnikowe w modelowych 3',5'-difosforanach nukleozydów BrX. Wykazano, między innymi, że przyłączenie elektronu do bromopuryn wywołuje przede wszystkim mutacje DNA w postaci 5',8-cyklo pochodnych purynowych, a także prowadzi do powstawania pęknięć nici DNA od strony końca 3'. Udowodniono też, że ze względów

sterycznych, w 5-bromopodstawionych nukleotydach pirymidynowych nie dochodzi do wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia atomu wodoru z reszty cukrowej. Reakcja ta jest natomiast główną wewnątrzcząsteczkową drogą degradacji 6-bromopodstawionych nukleotydów pirymidynowych, co sugeruje możliwość wykorzystania tych związków w radioterapii. Stosując metodę ESR oraz obliczenia DFT wykazano również, że rodnik 5-urydylowy jest zdolny do oderwania atomu wodoru od cząsteczki wody. Pod wpływem hydratowanych elektronów dochodzi więc do wtórnego generowania genotoksycznych rodników hydroksylowych w bliskim sąsiedztwie helisy DNA znakowanej 5BrU. Właśnie ta cecha rodnika 5-urydylowego może być kluczem do wyjaśnienia jego właściwości radiosensybilizujących.

Zdobytą wiedzę o mechanizmach powstawania radiouszkodzeń w modelowych modyfikowanych bromem zasadach nukleinowych i nukleotydach wykorzystano do stworzenia prostej procedury obliczeniowej, umożliwiającej wstępną weryfikację pochodnych uracylu pod względem ich potencjalnych właściwości radiosensybilizujących. Jej zastosowanie do pochodnych uracylu podstawionych w pozycji 5 umożliwiło zaproponowanie dwóch nierozpatrywanych wcześniej potencjalnych radiouczulaczy: 5-rodanouracylu oraz 5-cyjanianouracylu, które po odpowiednich analizach *in vitro* i *in vivo* oraz pomyślnym przejściu badań klinicznych, mogą znaleźć zastosowanie w terapii antynowotworowej.