

12. Streszczenie w języku polskim

Wraz z rosnącą wiedzą na temat zmian genetycznych i epigenetycznych obserwowanych w komórkach nowotworowych, coraz większe zainteresowanie wzbudza spersonalizowane podejście do terapii przeciwnowotworowej oparte na zjawisku syntetycznej letalności. Obecnie, jedynie inhibitory PARP1, które są w stanie eliminować komórki posiadające mutacje w genach BRCA1/2, znajdują praktyczne zastosowanie w leczeniu nowotworów. Jednak, inhibitory PARP1 mają potencjał do rozszerzenia swojego zastosowania na inne typy nowotworów, które wykazują defekty w szlakach naprawy DNA.

Aby zbadać terapeutyczne działanie strategii przeciwnowotworowej opartej na zjawisku syntetycznej letalności w komórkach guzów litych o złym rokowaniu i efektu inhibicji deazetylaz histonów, przeprowadzono szereg eksperymentów na pierwotnych liniach komórkowych czerniaka i glejaka pochodzących od pacjentów.

Przeprowadzone badania w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej wykazały, że inhibicja deacetylazy histonowej klasy I uwrażliwia komórki czerniaka i glejaka wielopostaciowego na działanie inhibitora PARP1 i związku alkilującego. Inkubacja komórek z badanymi związkami po wcześniejszej ekspozycji na kwas walproinowy, prowadziła do gromadzenia się większej liczby podwójnych pęknięć DNA (powyżej poziomu naprawy), zahamowania proliferacji komórek nowotworowych a także do indukcji apoptozy.

Ponadto inhibicja HDAC klasy I spowodowała obniżenie poziomu białek FANCD2, RAD51 we wszystkich badanych liniach komórkowych.

Zastosowanie inhibitora PARP1 w połączeniu z związkiem alkilującym nie wywoływało toksycznego efektu w prawidłowych melanocytach i astrocytach.

Otrzymane wyniki sugerują, że zastosowanie kwasu walproinowego w połączeniu z inhibitorem PARP1 i związkiem alkilującym prowadzi do synergistycznego działania, co skutkuje m.in. zmniejszoną przeżywalnością, proliferacją a także indukcją apoptozy w komórkach czerniaka i glejaka. Ze względu na kluczową rolę białek RAD51 i FANCD2 w mechanizmie naprawy przez rekombinację homologiczną (HR), zmniejszenie ich poziomów może być przyczyną zaobserwowanej zwiększonej wrażliwości na PAPRI i związek alkilujący.

13. Streszczenie w języku angielskim | Summary

With the advancing knowledge of genetic and epigenetic changes observed in cancer cells, personalized approaches to anticancer therapy based on the concept of synthetic lethality are attracting increasing interest. Currently, only PARP1 inhibitors, capable of eliminating cells carrying mutations in the BRCA1/2 genes, have practical application.

To investigate the therapeutic effects of the anticancer strategy based on the concept of synthetic lethality and the inhibition of histone deacetylases in solid tumors with poor prognosis, a series of experiments were conducted on primary melanoma and glioma cell lines derived from patients.

The conducted studies in this doctoral thesis have demonstrated that the inhibition of class I histone deacetylase (HDAC) sensitizes melanoma and glioblastoma multiforme cells to the action of PARP1 inhibitors and alkylating agents. Incubating cells with the tested compounds after prior exposure to valproic acid resulted in the accumulation of a greater number of DNA double-strand breaks (beyond the level of repair), inhibition of tumor cell proliferation, and induction of apoptosis.

Furthermore, the inhibition of class I HDAC led to a decrease in the levels of FANCD2 and RAD51 proteins in all tested cell lines. The application of the PARP1 inhibitor in combination with an alkylating agent did not induce a toxic effect in normal melanocytes and astrocytes.

The obtained results suggest that the combination of valproic acid with a PARP1 inhibitor and an alkylating agent leads to a synergistic effect, resulting in decreased cell viability, proliferation, and induction of apoptosis in melanoma and glioblastoma cells. Due to the crucial role of RAD51 and FANCD2 proteins in the homologous recombination (HR) DNA repair mechanism, the reduction in their levels may be responsible for the observed increased sensitivity to PARP inhibitors and alkylating agents.