

Praca doktorska pt. Wpływ zaawansowanych technik radioterapii na odpowiedź biologiczną *in vitro***Streszczenie**

Radioterapia jest stosowana w toku leczenia u około 50% pacjentów z chorobą nowotworową. Zaawansowane techniki radioterapii pozwalają na dokładniejsze zdefiniowanie i napromienienie objętości tarczowej oraz lepszą ochronę narządów krytycznych. Pozwala to na stosowanie radioterapii z dużymi dawkami frakcyjnymi w krótszym czasie, jak hipofrakcjonowanie lub użycie radioterapii śródoperacyjnej (IORT, ang. *intraoperative radiotherapy*). W terapii raka stercza stosowana jest hipofrakcjonowana radioterapia stereotaktyczna (SBRT, ang. *stereotactic body radiation therapy*), podawana technikami jak radioterapia łukowa z modulowanym natężeniem wiązki (VMAT, ang. *volumetric modulated arc therapy*). Zaawansowane technologicznie techniki jak VMAT mogą skutkować większą objętością tkanek zdrowych napromienioną niskimi dawkami. W terapii niektórych typów nowotworów zwiększenie dawki w objętości tarczowej jest możliwe dzięki podaniu radioterapii śródoperacyjnej. IORT może być stosowana w raku piersi w celu napromienienia łoży po wycięciu guza. Wykazano, że IORT może redukować pronowotworowe właściwości mikrośrodowiska rany pooperacyjnej. Napromienione komórki mogą wydzielać rozpuszczalne czynniki, które przekazują efekt radiotoksyczny do nienapromienionych komórek sąsiednich. Zjawisko to nazywa się efektem sąsiedztwa indukowanym przez promieniowanie jonizujące (RIBE, ang. *radiation-induced bystander effect*). Właściwości wysięku z rany pooperacyjnej po IORT oraz udział efektu RIBE nie zostały dokładnie przebadane.

Założeniem rozprawy doktorskiej było zbadanie odpowiedzi komórkowej w polu oraz poza polem napromieniania zaawansowanymi technikami radioterapii. W pierwszym etapie komórki stercza hodowane *in vitro* zostały napromienione metodą VMAT SBRT w humanoidalnym fantomie, w położeniach organów krytycznych. Dawka fizyczna była znacznie wyższa w jelicie oraz w płucu w porównaniu do organów znajdujących się w większej odległości. Poziom dwuniciowych pęknięć DNA oraz śmiertelność komórek były większe w położeniu stercza oraz jelita w porównaniu do organów znajdujących się w większej odległości. Wykazano wzbogacenie ekspresji genów związanych z odpowiedzią na promieniowanie jonizujące w komórkach napromienionych w położeniu stercza. W położeniu płuca i tarczycy zaobserwowano wzbogacenie grup genów, które nie były silnie powiązane z odpowiedzią na radioterapię, co sugeruje niewielki efekt promieniowania. Następnie zbadano wpływ podania IORT na modyfikację właściwości wysięku wydzielanego do rany. Wysięk z rany pooperacyjnej (WF, ang. *wound fluid*) zebrano od chorych po resekcji guza (grupa WF) i chorych po IORT (grupa RT-WF, ang. *radiotherapy WF*). Zebrano także kondycjonowaną pożywkę z napromienionych linii komórkowych w celu zbadania, czy czynniki wydzielnicze związane z RIBE mogą wpływać na właściwości RT-WF. Stymulacja komórek raka piersi za pomocą RT-WF oraz WF z dodatkiem pożywki kondycjonowanej spowodowała wzrost poziomu dwuniciowych pęknięć DNA oraz poziomu białek apoptotycznych. W komórkach traktowanych RT-WF a także pożywką kondycjonowaną zaobserwowano wzrost ekspresji genów związanych z naprawą uszkodzeń DNA. Następnie zbadano, czy podanie IORT zmienia właściwości pronowotworowe WF i czy efekt RIBE bierze udział w tym procesie. Wykazano, że stymulacja komórek raka piersi zarówno WF, RT-WF i WF z dodatkiem medium kondycjonowanego indukuje fenotyp macierzystych komórek nowotworowych oraz przejście epitelialno-mezenchymalne. Efekt ten był zredukowany w przypadku komórek traktowanych RT-WF lub WF z dodatkiem medium kondycjonowanego w porównaniu do komórek traktowanych WF. WF stymulował także migrację komórek, zaś efekt ten nie występował po podaniu RT-WF lub WF z dodatkiem medium kondycjonowanego. Uzyskane wyniki pokazały bezpośrednie i pośrednie efekty biologiczne wywołane przez wysokie dawki radioterapii podane zaawansowanymi technikami.