

Streszczenie

Za przyczynę transformacji nowotworowej w raku jelita grubego uważa się akumulację zmian genetycznych i epigenetycznych w komórkach nabłonkowych. Procesy epigenetyczne, takie jak metylacja i demetylacja DNA, mają kluczowe znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania komórek. Uważa się, że zaburzenie wzorca metylacji DNA odgrywa istotną rolę w rozwoju nowotworów. Inną cechą charakterystyczną komórek nowotworowych jest istotnie niższy poziom 5-hydroksymetylocytozyny (5-hmCyt). Powstaje ona w procesie aktywnej demetylacji DNA, która obejmuje enzymatyczne utlenianie i deaminację 5-metylocytozyny (5-mCyt), a następnie tworzenie 5-hmCyt i jej pochodnych (5-formylocytozyny (5-fCyt), 5-karboksytozyny (5-caCyt), 5-hydroksymetylouracylu (5-hmUra)).

Na potrzeby pracy opracowana została metoda oparta na zautomatyzowanej dwuwymiarowej ultrasprawnej chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (2D-UPLC-MS/MS) z zastosowaniem standardów wewnętrznych znakowanych stabilnymi izotopami. Pozwala ona na analizę szerokiego spektrum modyfikacji DNA (5-mCyt, 5-hmCyt, 5-fCyt, 5-caCyt, 5-hmUra, uracyl, 8-oksyguanina (8-oksyoGua)) w formie deoksynukleozydów. Umożliwiło to przeprowadzenie porównania profilu epigenetycznego pomiędzy osobami zdrowymi a chorymi z nieswoistym zapaleniem jelit (IBD), gruczolakami jelita grubego oraz z rakiem jelita grubego. Analizowano również stężenie witamin o potencjale antyoksydacyjnym (L-askorbinian, retinol, α - tokoferol) w osoczu.

U wszystkich grup chorych obserwowano istotnie niższą zawartość 5-mCyt i 5-hmCyt w porównaniu z osobami zdrowymi. Osoby z grupy IBD charakteryzowały się najwyższym poziomem 8-oksyoGua, najlepiej poznanego markera stresu oksydacyjnego. U chorych z rakiem jelita grubego obserwowano stosunkowo wysokie ilości 5-caCyt oraz najniższe stężenie witamin o potencjale antyoksydacyjnym (L-askorbinian, retinol). Wykazano również pozytywną zależność pomiędzy stężeniem L-askorbinianu a ilością dwóch pochodnych: 5-hmCyt i 5-hmUra w DNA z leukocytów.

Każda z badanych grup charakteryzowała się specyficznym wzorem modyfikacji epigenetycznych. Przedstawione badania dostarczają pierwszy dowód *in vivo* na związek pomiędzy stężeniem L-askorbinianu a zawartością epigenetycznych modyfikacji DNA. Wyniki badań sugerują, że niski poziom L-askorbinianu we krwi może być wskaźnikiem jego niedoboru w innych tkankach, co z kolei może odpowiadać za zaburzenia procesów metylacji-demetylacji DNA.

Stawczak M