

## **2-ketoglutaran i 2-hydroksyglutaran jako potencjalne metaboliczne modulatory procesu aktywnej demetylacji DNA u chorych z rakiem jelita grubego.**

Przyłączenie grupy metylowej w pozycji piątej pierścienia cytozyny, prowadzi do powstania 5-metylocytozyny (5-mCyt) – kluczowego markera epigenetycznego. DNA komórek wielu nowotworów u ludzi, w tym raka jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC), charakteryzuje się obniżoną zawartością 5-mCyt, tj. globalną hipometylacją. Najprawdopodobniej jest ona odpowiedzialna za niestabilność genomu i transformację nowotworową. Prowadzone są liczne badania nad procesem aktywnej demetylacji DNA, prowadzącym do jego hipometylacji. 5-mCyt może zostać przekształcony do 5-hydroksymetylocytozyny (5-hmCyt) i dalej do 5-formylocytozyny i 5-karboksycytozyny przy udziale białek TET (ang. Ten-Eleven-Translocation). Białka TET są enzymami wykorzystującymi 2-ketoglutaran (2-KG) oraz tlen. Prawdopodobnie mogą być hamowane przez strukturalnie podobny do 2-KG – 2-hydroksyglutaran (2-HG). Istnieje pewna „luka” dotycząca wpływu 2-KG i 2-HG na aktywność enzymów TET. Z tego powodu postanowiliśmy poszukać odpowiedzi na następujące pytania:

- Czy pacjenci cierpiący na raka jelita grubego wykazują inny poziom 2-ketoglutaranu/2-hydroksyglutaranu w osoczu i/lub moczu w porównaniu do osób zdrowych?
- Jakich wartości stężeń 2-KG/2-HG w osoczu i moczu osób zdrowych należy się spodziewać?
- Czy poziom osoczowy/moczowy 2-KG/2-HG odzwierciedla efekt działania białek TET, wyrażony poziomem modyfikacji epigenetycznych 5-metylocytozyny?
- Czy „obwodowy” poziom glutaranów koreluje z ich ilością w tkance nowotworowej/obrzeżu?

Aby odpowiedzieć na powyższe pytania zamierzamy zmierzyć i porównać stężenia 2-KG/2-HG w materiale biologicznym pacjentów ujętych w projekcie. W tym celu posłużymy się wysoce czułą techniką badawczą: ultrasprawną chromatografią ciekową z tandemową spektrometrią mas (UPLC-MS/MS). Odpowiedzi na ostatnie postawione pytanie dostarczy nam próba skorelowania uzyskanych wyników z wynikami badań pochodzących z innego projektu, w którym został przeanalizowany poziom modyfikacji epigenetycznych w DNA wyizolowanym z leukocytów oraz moczu tych samych grup pacjentów.

Proponowane przez nas badania pozwolą na lepsze zrozumienie procesów epigenetycznych, zwłaszcza niedawno poznanej aktywnej demetylacji DNA. Jest to szczególnie ważne w kontekście patogenezy raka jelita grubego, będącego trzecim, co do częstości występowania, nowotworem wśród mężczyzn oraz drugim wśród kobiet. Wykrycie raka na wczesnym etapie rozwoju ma decydujące znaczenie dla zmniejszenia śmiertelności wśród pacjentów. W praktyce, narzędzia diagnostyczne raka jelita grubego jakimi dysponujemy mają albo niedostateczną siłę predykcyjną, albo są inwazyjne dla pacjenta. Brak czułości i specyficzności wyklucza użycie antygeny karcynoembrionalnego CEA oraz wszystkich innych surowiczych markerów dla wczesnej detekcji CRC. Połączenie ilościowych oznaczeń poziomu 2-ketoglutaranu/2-hydroksyglutaranu w osoczu i/lub moczu mogłoby w przyszłości stać się stosunkowo mało, a nawet całkowicie nieinwazyjnym biomarkerem rozwoju i/lub nawrotu choroby nowotworowej (w tym raka jelita grubego).