

## **Wpływ doustnej suplementacji witaminą C na epigenetyczne modyfikacje DNA – możliwy mechanizm przeciwnowotworowego działania witaminy C.**

Mimo, że każda z spośród  $10^{14}$  (sto tysięcy miliardów) komórek w naszym ciele ma ten sam kod genetyczny, to istnieje kilkadziesiąt różnych rodzajów komórek pełniących odmienne funkcje w organizmie. Wynika z tego prosty wniosek, że oprócz genotypu (zbioru wszystkich genów) musi istnieć inny czynnik determinujący zarówno postać jak i funkcje komórek. Taką funkcję pełnią epigenetyczne modyfikacje DNA (zasad azotowych). Od 2009 roku wiadomo, że oprócz znanej od dziesięcioleci 5-metylo cytozyny, jest kilka innych epigenetycznych modyfikacji. W naszym laboratorium opracowano precyzyjną metodykę pozwalającą na analizę wszystkich (pięciu) epigenetycznych modyfikacji DNA.

Zastosowanie w/w techniki pozwoliło na stwierdzenie, że znaczenie witaminy C polega nie tylko na jej właściwościach antyoksydacyjnych, ale także na modulacji poziomu epigenetycznych modyfikacji DNA.

Jest to szczególnie interesujące w kontekście badań, w których pokazano stopniowe zmniejszanie zawartości epigenetycznych modyfikacji w czasie rozwoju nowotworu oraz korelację jej poziomu ze stopniem zaawansowania guza. Niski poziom epigenetycznych modyfikacji w tkankach nowotworowych może wynikać z nieprawidłowej aktywności/ekspresji białek enzymatycznych (TET) odpowiedzialnych za formowanie epigenetycznych modyfikacji DNA. Biorąc pod uwagę, że witamina C może wzmacniać aktywność enzymatyczną białek TET, interesujące wydają się szersze badania pozwalające ocenić kliniczne korzyści suplementacji witaminą C jako uzupełnienie terapii przeciwnowotworowej. Jak dotąd brak jest badań porównawczych produktów aktywnej demetylacji w różnych tkankach przed i po suplementacji witaminą C, a także wiążących zawartość epigenetycznych modyfikacji DNA z wewnątrzkomórkowym stężeniem witaminy C oraz odpowiedzią komórek na doustną podaż witaminy C. Zasadne wydaje się podjęcie próby sprawdzenia w badaniach *in vivo* czy doustna suplementacja witaminą C może zmienić profil epigenetycznych modyfikacji DNA i tym samym wykazywać potencjał do zahamowania progresji choroby nowotworowej.

Zakładamy, że doustna suplementacja witaminą C pacjentów onkologicznych może również *in vivo* doprowadzić do przywrócenia wyjściowego poziomu epigenetycznych modyfikacji z udziałem białek TET, w DNA komórek nowotworowych, a to z kolei przyczyniać się do hamowania rozrostu nowotworu złośliwego. Proponowane przez nas analizy szerokiego spektrum modyfikacji epigenetycznych DNA, powiązanych z informacją o zawartości witaminy C wewnątrz komórki, może rzucić nowe światło na zrozumienie przeciwnowotworowych właściwości witaminy C i pomóc w wyjaśnieniu międzyosobniczych różnic w odpowiedzi na leczenie.

**Głównym celem projektu jest zbadanie, czy sugerowany przeciwnowotworowy efekt witaminy C w przypadku guzów litych (jak rak prostaty - PC) oraz nowotworów hematologicznych (nowotworów krwi jak przewlekła białaczka limfocytowa – CLL) związany jest z jej modulującym wpływem na poziom modyfikacji epigenetycznych w DNA leukocytów i tkanek patologicznie zmienionych (prostate, limfocyty B) oraz czy istnieją indywidualne różnice w tej odpowiedzi. Chcielibyśmy również dowiedzieć się: czy doustna suplementacja witaminą C koresponduje ze skutecznością stosowanej terapii przeciwnowotworowej oraz czy istnieje związek między poziomem witaminy C we krwi i tkankach a poziomem epigenetycznych modyfikacji w DNA przed i po suplementacji.**

Proponowane w projekcie analizy (stężenie witaminy C, epigenetyczne modyfikacje DNA) powinny pozwolić na ocenę ich przydatności jako biomarkerów przebiegu chorób nowotworowych i ewentualnej wartości predykcyjnej przebiegu terapii. Oznaczenia poziomu modyfikacji DNA w powiązaniu z poziomem witaminy C mogłyby stać się narzędziem diagnostycznym w medycynie spersonalizowanej.