

Robert Żółtaszek

Modulacja wybranych biomarkerów przez pochodne kwasu glukarowego w chemicznie indukowanych nowotworach

Streszczenie

Postęp, jaki dokonał się w ostatnich dekadach w zakresie pogłębienia wiedzy o mechanizmach nowotworzenia, szczególnie z wykorzystaniem biologii molekularnej, stwarza duże możliwości opracowania wielu metod diagnostycznych służących wczesnemu wykrywaniu nowotworów, ich leczeniu, przewidywania nawrotu choroby i przede wszystkim ich profilaktyki. Wśród nowotworów często występujących we współczesnym świecie należą m. in. nowotwory skóry i płuc.

Nowotwory indukowane chemicznie w organizmach myszy stanowią od dawna modele chorób nowotworowych u człowieka. Fakt, że proces nowotworowy przebiega w określonym mikrośrodku z zachowanym układem immunologicznym stwarza przewagę takich modeli nowotworów nad liniami komórkowymi. Wprawdzie istnieją pewne różnice w metabolizmie człowieka i myszy to jednak nowotworzenie u tych dwóch gatunków wykazuje wiele podobieństw.

Celem przedstawionej pracy doktorskiej było określenie aktywności pochodnych kwasu D-glukarowego (GA) na przebieg karcynogenezy indukowanej chemicznie w skórze i płucach myszy. Kwas D-glukarowy (GA) i jego pochodne stanowią nietoksyczne związki naturalne wytwarzane w niewielkich stężeniach w wielu organizmach, w tym u człowieka i niektórych roślin. Ocenę aktywności poszczególnych pochodnych GA, tj. glukaranu wapnia (CG), D-glukaro-1,4-laktonu (1,4-GL), D-glukurono- γ -laktonu (GUL) i D-glukono-1,5-laktonu (GOL) w wycinkach skóry, płuc i/lub surowicy krwi myszy po podaniu karcynogenów, tj. 7,12-dimetylobenzo[a]antracen lub benzo[a]piren przeprowadzono poprzez oznaczenie: aktywności proliferacyjnej,

aktywności β -glukuronidazy, poziomu ekspresji dekarboksylazy ornitynowej (ODC), poziomu wybranych markerów stanu zapalnego oraz indukcji apoptozy.

W doświadczeniach pochodne GA podawano zwierzętom przez nakładanie na wygoloną skórę myszy i/lub jako składowa diety.

Zastosowano trzy modele chemicznie indukowanej karcynogenezy, tj.

- A. karcynogeneza wywoływana przez 7,12-dimetylobenzo[a]antracen (DMBA) i kondensat dymu tytoniowego (CSC) w skórze myszy;
- B. karcynogeneza wywoływana przez 7,12-dimetylobenzo[a]antracen (DMBA) w skórze myszy;
- C. karcynogeneza indukowana przez uznany karcynogen dymu tytoniowego, benzo[a]piren (B[a]P) w płucach myszy;

Wnioski

Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować:

- Pochodne kwasu D-glukarowego hamują proliferację, aktywność β -glukuronidazy, zmniejszają poziom biomarkerów stanu zapalnego w nowotworach skóry i płuc myszy indukowanych chemicznie.
- Obecność w diecie myszy A/J, eksponowanych na benzo[a]piren, glukaranu wapnia może zapobiegać nowotworom płuc, ograniczając proliferację komórek nowotworowych i indukując ich apoptozę.
- Dieta z wysoką zawartością kwasu glukarowego i jego pochodnych w owocach, warzywach i ich sokach może być stosowana, jako czynnik prewencyjny rozwoju nowotworów skóry i płuc, a także w ich leczeniu.

Robert Zdzienicka

Robert Zoltaszek

Modulation of chosen biomarkers by derivatives of glucaric acid in chemically induced cancers

Abstract

The progress made in recent decades in terms of expanding the knowledge on the mechanisms of carcinogenesis, especially with the use of molecular biology. It creates a great opportunities of developing a large number of diagnostic methods aimed at the early detection of cancer, its treatment, the prediction of relapse and above all, their prevention. Among cancers common in contemporary world, there are skin and lung cancers.

Chemically induced cancers in mice for a long time are models of cancer among people. The fact that the neoplastic process occurs in a specific microenvironment with retained immune system provides advantages such tumor models over the cell line models. Although, there are some differences in the metabolism of man and mouse, carcinogenesis of these two species show many similarities.

The aim of the presented thesis was to evaluate the activity of D-glucaric acid (GA) derivatives on the course of chemically induced carcinogenesis in the skin and lung of mice. D-glucaric acid (GA) and its derivatives are natural non-toxic compounds produced in small amounts by a large number of organisms, including man and some plants. The evaluation of various GA derivative activities, ie. calcium D-glucarate (CG), D-glucaro-1,4-lactone (1,4-GL), D-glucuronic acid- γ -lactone (GUL) and D-glucono-1,5-lactone (GOL) in the sections of skin, lung and/or serum of mice after administration of carcinogens, ie. 7,12-dimethylbenz[a]anthracene or benzo[a]pyrene were conducted by estimation of proliferative activity, the activity of β -glucuronidase, expression level

of ornithine decarboxylase (ODC), level of chosen inflammation markers, and induction of apoptosis.

In the experiments GA derivatives were administered to animals by application to the shaved skin of mice and/or as a component of the diet.

Three models of chemically-induced carcinogenesis were used, ie.

- A. induced by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) and a tobacco smoke condensate (CSC) in the skin of mice;
- B. induced by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) in the skin of mice;
- C. induced by known carcinogens of tobacco smoke, benzo[a]pyrene (B [a] P), in the lungs of mice;

Conclusions

The obtained results allow to conclude:

- D-glucaric acid derivatives indicate potential to inhibit cell proliferation and activity of β -glucuronidase, reduce the level of biomarkers of inflammation in chemically induced mouse skin and lung carcinogenesis.
- The diet containing calcium glucarate in B[a]P-induced A/J mice can prevent lung cancer by diminishing cancer cell proliferation and increasing their apoptosis.
- The diet with high content of D-glucaric acid and its derivatives in fruits, vegetables and their juices can be used as the preventive factors for the development of tumors of the skin and lung, as well as in their treatment.

Robert Zofanek