

Streszczenie rozprawy doktorskiej w języku polskim

Doktorant: mgr Jarosław Nuszkiewicz

Tytuł rozprawy: *Ocena stężenia witaminy D, melatoniny, biomarkerów stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i wykładników endokrynej aktywności tkanki tłuszczowej u pacjentów z nowotworami głowy i szyi*

Promotor: dr hab. n. med. Karolina Szewczyk–Golec, prof. UMK

Streszczenie:

Nowotwory głowy i szyi (HNCs, ang. *head and neck cancers*) to rzadka grupa chorób onkologicznych. Pomimo znacznego rozwoju medycyny, HNCs stanowią istotny problem kliniczny i społeczny. Rocznie na świecie diagnozuje się ponad 500 000 nowych przypadków tych nowotworów. HNCs dotyczą różnych struktur w obszarze głowy i szyi, a ich etiologia jest złożona, obejmując czynniki środowiskowe i genetyczne. Głównymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia HNC są palenie papierosów oraz spożywanie alkoholu. Objawy HNCs zależą od lokalizacji guza i obejmują ból, owrzodzenie tkanki, problemy z oddychaniem, połykaniem i mówieniem, a także powiększenie węzłów chłonnych na szyi u niektórych pacjentów. Podstawowe metody leczenia HNCs to chirurgia i radioterapia, która wymaga zastosowania promieniowania jonizującego. W przebiegu HNCs dochodzi do zaburzenia równowagi między wytwarzaniem reaktywnych form tlenu (ROS, ang. *reactive oxygen species*) a zdolnością organizmu do ich neutralizacji. W sytuacji homeostazy organizm zachowuje równowagę między wytwarzaniem ROS a ich neutralizacją za pomocą enzymatycznych i nieenzymatycznych mechanizmów antyoksydacyjnych. Enzymy antyoksydacyjne obejmują dysmutazy ponadtlenkowe (SODs, ang. *superoxide dismutase*), katalazę (CAT, ang. *catalase*) i peroksydazy glutationowe (GPxs, ang. *glutathione peroxidases*), natomiast do antyoksydantów nieenzymatycznych zalicza się witaminy A, C, E, glutation (GSH, ang. *glutathione*) i melatoninę. W ostatnich latach naukowcy wskazują na antyoksydacyjną rolę witaminy D. Jednym z głównych mechanizmów łączących otyłość z nowotworami jest przewlekły stan zapalny, który może stać się źródłem ROS. W przebiegu otyłości dochodzi do zaburzenia syntezy i sekrecji adipokin, hormonów białej tkanki tłuszczowej. U pacjentów z otyłością zmieniony zostaje profil adipokinowy. Adipokiny prozapalne promują stres oksydacyjny i wpływają na metabolizm węglowodanów.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena stężenia melatoniny i witaminy D, a także aktywności wybranych enzymów antyoksydacyjnych, stężenia markerów peroksydacji lipidów, wybranych adipokin, czynników regulujących homeostazę glukozy oraz wykładników stanu zapalnego u pacjentów z HNCs. Dodatkowo, badanie miało na celu określenie związku pomiędzy powyższymi parametrami a wiekiem i wskaźnikiem masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) pacjentów w przebiegu HNCs.

Warunkiem zakwalifikowania pacjenta do badania było rozpoznanie pierwotnego, złośliwego HNC. Materiał badany stanowiła krew żylna pobierana od pacjentów z HNCs oraz od zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną. Z krwi żyłnej uzyskiwano zawiesinę krwinek czerwonych do oznaczania aktywności SOD-1, CAT, GPx i stężenia malonyldialdehydu (MDA, ang. *malondialdehyde*) oraz osocze (celem oznaczenia stężenia MDA w osoczu). W surowicy metodami immunoenzymatycznymi i Bio-Plex Multiplex Immunoassay oznaczono poziom melatoniny i 25(OH)-witaminy D, osteopontyny, omentyny-1, adiposyny, adiponektyny, peptydu C, greliny, glukozozależnego peptydu insulinotropowego (GIP, ang. *glucose-dependent insulinotropic peptide*), glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1, ang. *glucagon-like peptide 1*), glukagonu, insuliny, leptyny, inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1, ang. *plasminogen activator inhibitor-1*), rezystyny oraz wisfatyny. Uzyskane wyniki opracowano statystycznie. Różnice na poziomie $p < 0,05$ uznano za istotne statystycznie.

Podstawę rozprawy doktorskiej stanowią trzy publikacje. Publikacja I (praca poglądowa), opisuje rolę melatoniny i witaminy D jako antyoksydantów redukujących negatywne skutki ekspozycji na promieniowanie jonizujące, wykorzystywane w diagnostyce i terapii przeciwnowotworowej.

Publikacja II (praca oryginalna) stanowi opis badania z udziałem 45 pacjentów z rozpoznaniem HNC oraz 25 osób zdrowych osób jako grupa kontrolna (CG, ang. *control group*; $55,36 \pm 1,17$ lat). Pacjenci z HNC zostali podzieleni na dwie grupy wiekowe: młodszą grupę z rakiem (YCG, ang. *younger cancer group*; $n = 25$; $58,24 \pm 1,29$ lat) i starszą grupę z rakiem (OCG, ang. *older cancer group*; $n = 20$; $69,7 \pm 1,49$ lat). Aktywność SOD-1 była zbliżona we wszystkich analizowanych grupach. Natomiast aktywność CAT była statystycznie niższa w obu grupach z HNC (YCG i OCG) w porównaniu z CG. Aktywność GPx była istotnie wyższa w YCG w porównaniu z CG. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w stężeniu MDA w erytrocytach pomiędzy grupami badanymi, ale stężenie MDA w osoczu było znamienne

wyższe u pacjentów z YCG i OCG niż w CG. W OCG stężenie melatoniny było istotnie niższe niż w CG. Stężenie 25(OH)–witaminy D w surowicy osób zdrowych było wyższe niż u pacjentów z YCG i OCG. W obu grupach pacjentów stężenie osteopontyny było istotnie wyższe niż w CG.

W badaniu opisanym w Publikacji III wzięło udział 46 pacjentów z HNC oraz 23 osoby zdrowe jako CG. Pacjenci z HNC zostali podzieleni na dwie podgrupy po 23 osoby na podstawie BMI: grupa z prawidłowym BMI (nBMI, ang. *normal BMI*; BMI < 25 kg/m²) i grupa o podwyższonym BMI (iBMI, ang. *increased BMI*; BMI ≥ 25 kg/m²). U pacjentów z grupy nBMI stwierdzono znamienne wyższe stężenie adiponektyny, omentyny–1 oraz greliny w surowicy w porównaniu z iBMI. W iBMI zaobserwowano istotnie wyższy poziom insuliny, leptyny, peptydu C, GLP–1, PAI–1, rezystyny i wisfatyny niż w nBMI. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami nBMI i iBMI w odniesieniu do adiposyny, GIP i glukagonu. W nBMI stwierdzono znacząco wyższe wartości stężenia adiposyny, wisfatyny, glukagonu i PAI–1, a także istotnie niższy poziom greliny w porównaniu z CG. Przeprowadzona analiza nie wykazała różnic w stężeniu omentyny–1, GIP, adiponektyny, peptydu C, GLP–1, insuliny, leptyny i rezystyny między grupami nBMI i CG.

Wyniki opisane w Publikacji II mogą wskazywać na zaburzenie równowagi redoks u osób z HNCs. Wyższe stężenie MDA w osoczu pacjentów z HNCs wskazuje na zwiększoną peroksydację lipidów, co może być związane z kancerogenezą. Ponadto, u pacjentów z HNC zaobserwowano niższe stężenie melatoniny oraz 25(OH)–witaminy D oraz wyższe stężenie osteopontyny, co może wpływać na rozwój i przebieg choroby. Różnice w wynikach między młodszą i starszą grupą pacjentów z HNC wskazują na konieczność uwzględnienia wieku pacjentów w strategiach leczenia. W badaniu opisanym w Publikacji III zaobserwowano istotne różnice w stężeniu adipokin oraz czynników regulujących metabolizm glukozy między pacjentami z HNC o różnym BMI i zdrową grupą kontrolną. Wyniki te sugerują, że otyłość może wpływać na procesy metaboliczne i hormony biorące udział w regulacji masy ciała, co z kolei może mieć znaczenie dla rozwoju i przebiegu HNC. Różnice w stężeniu biomarkerów między grupami nBMI, iBMI oraz grupą kontrolną wskazują na możliwe związki między zaburzeniami hormonalnymi a patogenezą HNC.

Słowa kluczowe: adipokiny; antyoksydanty; metabolizm węglowodanów; nowotwory głowy i szyi; otyłość; peroksydacja lipidów; stan zapalny; stres oksydacyjny