

Streszczenie pracy doktorskiej

mgr Patrycji Banaś-Leżańskiej

Tytuł pracy doktorskiej: Ocena poziomu uszkodzeń DNA oraz polimorfizmów genów metaloproteinaz macierzowych w jaskrze pierwotnej otwartego kąta

Promotor: prof. dr hab. n. med. Ireneusz Majsterek

Recenzenci: dr hab. Katarzyna Michalska-Małecka

dr hab. prof. nadzw. Tomasz Śliwiński

Jaskra stanowi główną przyczynę utraty wzroku na świecie. Charakteryzuje się postępującym zwyrodnieniem komórek zwojowych siatkówki oraz utratą aksonów. Szacuje się, że do roku 2020 prawie 80 milionów osób na całym świecie będzie chorych na najczęściej występującą jaskrę pierwotną otwartego kąta (JPOK). Głównym czynnikiem ryzyka JPOK jest podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP), które jest kontrolowane dzięki równowadze pomiędzy produkcją i odpływem cieczy wodnistej. IOP jest często spowodowane zwiększeniem oporności wypływu cieczy wodnistej przez komórki siateczki beleczkowania (TM).

Liczne dowody sugerują, że metaloproteiny macierzowe mogą być zaangażowane w wystąpienie lub progresję jaskry. Odpowiadają one za proces przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej kąta przesączania i mogą być związane ze zmianą ciśnienia wewnątrzgałkowego. Istotne znaczenie dla ryzyka występowania JPOK mogą mieć również procesy naprawy DNA, dlatego celem pracy było określenie znaczenia wariantów polimorficznych w regionach promotorowych -735C/T *MMP-2*, -1306C/T *MMP-2*, -181A/G *MMP-7*, -418G/C *TIMP-2* dla ryzyka występowania i progresji jaskry pierwotnej otwartego kąta. Ponadto analizie poddano uszkodzenia i efektywność naprawy DNA w grupie pacjentów z JPOK.

Do badań zakwalifikowano 255 pacjentów ze zdiagnozowaną jaskrą pierwotną otwartego kąta (średnia wieku 70 ± 14) oraz 256 zdrowych, dobranych wiekowo osób, u których nie stwierdzono chorób oczu (średnia wieku 67 ± 16). Pacjenci rekrutowani byli

z Kliniki Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Samodzielnego Publicznego Klinicznego Szpitala Okulistycznego w Warszawie. Materiał do badań uzyskano dzięki współpracy z prof. Jackiem Pawłem Szaflikiem oraz prof. Jerzym Szaflikiem. Do badań użyto krwi obwodowej pobieranej od pacjentów przez wyspecjalizowany personel medyczny.

Na podstawie dostępnych danych w bazie SNP NCBI (Single Nucleotide Polymorphism), do badań wybrano 4 polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP): -735C/T genu *MMP-2*, -1306C/T genu *MMP-2*, -181A/G genu *MMP-7* oraz -418G/C genu *TIMP-2*. Analizę częstości występowania polimorfizmów genów w grupie pacjentów i grupie kontrolnej przeprowadzono z zastosowaniem techniki PCR-RFLP. Do oceny poziomu uszkodzeń DNA i efektywności naprawy, wykorzystano alkaliczną wersję testu kometowego z modyfikacją polegającą na zastosowaniu glikozylazy FPG i endonukleazy III (NTH), rozpoznających utlenione puryny i pirymidyny.

Dzięki uzyskanym wynikom pracy wykazano, że obecność genotypu -1306C/T genu *MMP-2* może mieć związek z obniżeniem ryzyka wystąpienia jaskry pierwotnej otwartego kąta. Współwystępowanie wariantów polimorficznych genów *MMP-7/TIMP-2*, (-735C/T)*MMP-2/TIMP-2/MMP-7* oraz (-1306)*MMP-2/TIMP-2/(-735)MMP-2* może mieć związek z podwyższeniem ryzyka wystąpienia jaskry pierwotnej otwartego kąta. Ponadto wykazano, że zaburzenia systemu naprawy uszkodzeń DNA u osób z JPOK mogą mieć związek ze zmniejszoną aktywnością mechanizmu naprawy uszkodzeń oksydacyjnych DNA.

Wyniki uzyskane w prezentowanej rozprawie doktorskiej mogą częściowo wyjaśnić związek molekularnego podłoża JPOK w kształtowaniu podatności na tę chorobę. Określenie występujących polimorfizmów może być wykorzystane, jako marker prognostyczny wpływający na wybór terapii indywidualnej pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta.

KIEROWNIK
Międzywydziałowej Katedry
Chemii i Biochemii Medycznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Ireneusz Majsterek