

Znaczenie procesów naprawy DNA oraz polimorfizmów genów mechanizmu wycinania zasad azotowych (BER): *OGG1, XRCC1, MUTYH, ADPRT, APE1* dla rozwoju jaskry otwartego kąta

mgr Magda Jolanta Cuchra

Streszczenie

Badania epidemiologiczne sugerują, że jaskra, zaraz po zaćmie, jest drugą przyczyną nieodwracalnej utraty wzroku, w krajach wysoko rozwiniętych. Co więcej, najczęstszym typem jaskry jest jaskry pierwotnej otwartego kąta. Pomimo licznych badań nad molekularnym podłożem jaskry, jej przyczyny nie zostały w pełni wyjaśnione. Sugeruje się, że podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, wiek, płeć, rasa, uwarunkowanie genetyczne oraz cukrzyca typu II mogą być głównymi czynnikami ryzyka rozwoju jaskry. Co więcej, następujące parametry kliniczne: kształt tarczy nerwu wzrokowego, grubość rogówki czy krótkowzroczność mogą być dodatkowymi czynnikami ryzyka. Ponadto, stres oksydacyjny, wynikający z aktywności reaktywnych form tlenu, rozważany jest jako ważny czynnik ryzyka w patogenezie jaskry. Sugeruje się, że reaktywne formy tlenu mogą oddziaływać na komórki zwojowe siatkówki oraz neurony prowadząc do ich degeneracji. Wykazano, że komórki glejowe oraz neurony, będące komórkami post-mitotycznymi są bardzo wrażliwe na działanie reaktywnych form tlenu. Dlatego postuluje się, że odgrywają one ważną rolę w śmierci komórek nerwowych. Dodatkowo, mózg charakteryzuje się niskim poziomem enzymów antyoksydacyjnych, przez co neurony są szczególnie narażone na powstawanie uszkodzeń oksydacyjnych DNA. Izzotti i wsp. (2003) sugerują, że w sieci beleczkowania, poziom uszkodzeń oksydacyjnych DNA jest znacząco wyższy u pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta w porównaniu z osobami zdrowymi. Co więcej, przewlekła ekspozycja na reaktywne formy tlenu może prowadzić do śmierci komórek nerwu wzrokowego oraz postępującej utraty komórek zwojowych siatkówki. Sugeruje się, że podwyższony poziom ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz utrata pola widzenia koreluje z podwyższonym poziomem uszkodzeń oksydacyjnych w sieci beleczkowania.

Obecne w komórce mechanizmy naprawy DNA chronią ją przed powstawaniem oraz akumulacją powstałych uszkodzeń DNA. Sugeruje się, że nieprawidłowo funkcjonujące systemy naprawy DNA mogą być kluczowe w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych. Mechanizm naprawy DNA przez wycinanie zasad azotowych jest głównym systemem chroniącym komórki przed następującymi modyfikacjami zasad azotowych: alkilacją,

deaminacją czy utlenieniem. Szlak naprawy DNA przez wycinanie zasad azotowych jest aktywny podczas całego cyklu komórkowego, przez co jest on niezbędny dla prawidłowego funkcjonowania zarówno dzielących się jak i nie dzielących się komórek nerwowych. Dane literaturowe, sugerują że mechanizm naprawy DNA przez wycinanie zasad azotowych jest istotny dla rozwoju i utrzymania stabilności centralnego układu nerwowego.

Celem prowadzonych badań była ocena związku wariantów polimorficznych 399 Arg/Gln oraz 194 Arg/Trp genu XRCC1, 326 Ser/Cys genu OGG1, 324 Gln/His MUTYH, 762 Ala/His genu ADPRT oraz 148 Asp/Glu genu APE1 z ryzykiem rozwoju jaskry pierwotnej otwartego kąta w populacji polskiej. Co więcej analizie poddano poziom podstawowych, indukowanych nadtlaniem wodoru oraz oksydacyjnych endogennych uszkodzeń DNA wraz kinetyką ich naprawy u pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta oraz w grupie kontrolnej.

Materiał do badań stanowiła krew pozyskana od pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta (n=412) oraz osób z grupy kontrolnej (n=454). W celu analizy wariantów polimorficznych została wykorzystana metoda PCR-RFLP. W celu analizy poziomu uszkodzeń podstawowych, indukowanych nadtlaniem wodoru oraz oksydacyjnych endogennych uszkodzeń DNA wraz kinetyką ich naprawy u pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta oraz w grupie kontrolnej zastosowano alkaliczną wersję testu kometowego z wykorzystaniem enzymów NTH oraz Fpg. Materiał do badań stanowiła krew pobrana od pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta (n=10) oraz od osób z grupy kontrolnej (n=10).

Wyniki prezentowanych badań sugerują związek genotypu 399 Arg/Gln genu *XRCC1* z podwyższonym ryzykiem rozwoju jaskry pierwotnej otwartego kąta. Co więcej wykazano podwyższony poziom uszkodzeń podstawowych oraz oksydacyjnych uszkodzeń endogennych jak i zwiększoną wrażliwość na działanie nadtlenu wodoru pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta w porównaniu do grupy kontrolnej. Pacjenci z jaskrą pierwotną otwartego kąta charakteryzują się obniżoną zdolnością naprawy powstałych uszkodzeń w porównaniu do grupy kontrolnej.

Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować związek zaburzeń w prawidłowym funkcjonowaniu mechanizmu naprawy DNA przez wycinanie zasad azotowych z patogenezą jaskry pierwotną otwartego kąta, co może stanowić ważny czynnik prognostyczny dla jej rozwoju.

KIEROWNIK
Zakładu Chemii i Biochemii Klinicznej
Wydział Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego
90-647 Łódź, pl. Hallera 1
prof. dr hab. n. med. Ireneusz Majsterek
Majsterek Ireneusz