

Związek pomiędzy uszkodzeniami, naprawą DNA oraz zmiennością genów kodujących białka szlaku naprawy DNA przez wycinanie zasad, a ryzykiem występowania choroby Alzheimera

Streszczenie

Choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*, AD) to najczęstsza, nieuleczalna choroba otępienna obejmująca 50%-75% wszystkich otępień. Według WHO AD dotyka około 5%-8% osób powyżej 65 roku życia. Obecnie na świecie żyje ponad 36 milionów ludzi cierpiących na AD, a w samych Stanach Zjednoczonych ponad 5 milionów. W 2015 choroba Alzheimera była przyczyną śmierci niemal 85 tysięcy osób w tym kraju. Szacuje się że w USA na opiekę nad chorymi na AD przeznaczają się niemal 230 miliardów dolarów rocznie. Powyższe dane, a także fakt, że do chwili obecnej nie znana jest przyczyna tej choroby sprawiają, że istotne staje się poznanie molekularnego podłoża AD.

Pod względem molekularnym proces rozwoju AD charakteryzuje się stopniowym odkładaniem w neuronach (a także poza nimi) amyloidu β ($A\beta$) w formie tzw. blaszek amyloidowych, czy też splątków neurofibrilarnych. $A\beta$ to składający się z 40-42 reszt aminokwasowych oligopeptyd będący produktem niekanonicznego cięcia proteolitycznego białka prekursorowego amyloidu (ang. *amyloid precursor protein*, APP) Sukcesywne gromadzenie $A\beta$ przyczynia się do rozwoju stanu zapalnego (ang. *neuroinflammatory*) obumierania neuronów (ang. *neuronal loss*), zaburzenia sekrecji neuroprzekaźników, spowolnienia szybkości przewodzenia impulsów elektrycznych i podwyższenia poziomu stresu oksydacyjnego. W przebiegu AD zaobserwowano wzmożone powstawanie 4-hydroksynonenalu, dialdehydu malonowego, 2-propenal, karbonyli białkowych, 3-nitrozyny, czyli bezpośrednich produktów utleniania lipidowych i białkowych struktur komórkowych. Procesy te wpływają na powstawanie uszkodzeń DNA, których nagromadzenie może doprowadzić do wielu patologii komórkowych, w tym do zmian neurodegeneracyjnych charakterystycznych dla choroby Alzheimera.

Jednym z najważniejszych szlaków naprawy uszkodzeń oksydacyjnych DNA jest naprawa przez wycinanie zasad azotowych (ang. *base excision repair*, BER). System ten, według różnych szacunków, jest w stanie naprawić od ok. 20 do 30 tysięcy uszkodzeń DNA w każdej komórce w ciągu jednego dnia. Jednym z elementów tego szlaku są enzymy: glikozylazy (hOGG1, NEIL, MUTYH), liazy miejsca apurynowego/apirymidynowego (APEX), polimerazy ADP-rybozy (PARP1), endonukleazy usuwające strukturę odsłoniętej nici (FEN1), ligazy (LIG1, LIG3) oraz białko usuwające uszkodzenia indukowane promieniami X (białko naprawy DNA, XRCC1).

Obniżeniu wydajności BER może sprzyjać obecność polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*, SNP), czyli mutacji w których rzadszy wariant występuje w populacji z częstością wyższą lub równą 1%, w genach kodujących białka będące elementami składowymi tego szlaku naprawy. Nieefektywna naprawa uszkodzeń materiału genetycznego i ich

akumulacja może być początkiem sekwencji zdarzeń molekularnych prowadzących do zmian neurodegeneracyjnych charakterystycznych dla choroby Alzheimera. W niniejszej pracy zbadano polimorfizmy genów kodujących białka BER, poziom uszkodzeń DNA oraz efektywność ich naprawy, a także korelację pomiędzy zmiennością w genach BER, a poziomem uszkodzeń i naprawy DNA (korelacja genotyp fenotyp).

Dominik Kwiatkowski

Association between DNA damage and repair, and variability of genes encoding proteins involved in DNA base excision repair pathway and Alzheimer's disease risk

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common, incurable dementia involving 50%-75% of all dementias. According to the WHO AD affects approximately 5%–8% of people over 65 years of age. Currently in the world there are more than 36 million people suffering from AD, and in the United States, more than 5 million. In 2015, Alzheimer's disease was the cause of death in the case of 85,000 people in this country. It is estimated that in the US the care of patients with AD allocated nearly 230 billion dollars annually. These data, as well as the fact that there is no known cause of this disease, it becomes important to reveal the molecular basis of AD. The molecular developing of AD is characterized by the progressive deposition in (and beyond them) neurons β -amyloid ($A\beta$) in the amyloid plaques or neurofibrillary tangles form. $A\beta$ is oligopeptide composed of 40-42 amino acid residues which are a product non-canonical proteolytic cleavage of amyloid precursor protein (APP). Gradual accumulation of $A\beta$ contributes to the development of the neuroinflammatory, neuronal loss, abnormal secretion of neurotransmitters, reduced conduction of electrical impulses and increase the oxidative stress level. In the course of AD was observed increased production of 4-hydroxynonenal, malondialdehyde, 2-propenal, protein carbonyls, which are a product of lipid and protein oxidation of cell structures. These processes affect accumulation of DNA damage which may lead to many cellular pathologies, including neurodegenerative changes characteristic of AD.

One of the most important DNA damage repair pathways is the base excision repair (BER). This enzymatic pathway, according to various estimates, is able to repair 20-30 thousand of DNA damage in each cell per day. One of the elements of BER are following enzymes: glycosylases (hOGG1, NEIL, MUTYH) apurinic/aprimidinic lyase (APEX), poly [ADP-ribose] polymerase 1 (PARP1), flap endonuclease 1 (FEN1), ligases (LIG1, LIG3) and X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells (XRCC1). Reduction in BER efficiency may be promoted by the presence of single nucleotide polymorphisms (SNP). SNP is a mutation in which the less frequent variant appears in the population with frequency of equal or greater than 1% in genes that encodes proteins of this repair pathway. Inefficient DNA damage repair and the accumulation of this damages may be the cause of a sequence of molecular events leading to neurodegenerative changes characteristic for Alzheimer's disease. In the present study we investigated the SNPs of genes encodes the BER proteins, the level of DNA damage, efficiency of its repair, as well as the correlation between the variability of BER genes and DNA damage and repair levels (genotype phenotype correlation).

Dominik Kwiatkowski

