

Warszawa, 09.04.2019

Otyłość oraz wybrane polimorfizmy genetyczne jako czynniki determinujące poziom endogennych uszkodzeń DNA

Mgr Marta Włodarczyk
Zakład Biochemii i Farmakogenomiki
Promotor: Prof. dr hab. Grażyna Nowicka
Promotor pomocniczy: dr Wioletta Olejarsz

Streszczenie

Otyłość jest istotnym problem zdrowotnym, który zwiększa ryzyko chorób przewlekłych, takich jak miażdżyca, zespół metaboliczny, cukrzyca oraz nowotwory. Chroniczny stan zapalny, ciągle uwalnianie mediatorów zapalnych, a także nadmierny stres oksydacyjny i zwiększona produkcja reaktywnych form tlenu może powodować uszkodzenia DNA i innych składników komórki. Dodatkowo, polimorfizmy w genach kodujących białka zaangażowane w naprawę uszkodzeń DNA oraz reakcje detoksykacji są odpowiedzialne za indywidualne różnice w podatności na endogenne i środowiskowe czynniki genotoksyczne. Nagromadzenie uszkodzeń DNA zwiększa ryzyko mutacji oraz wpływa na zmianę poziomu ekspresji genów, powodując zaburzenia metabolizmu komórkowego i może być związane z indukcją procesu nowotworowego.

Celem pracy była ocena wpływu czynników antropometrycznych, biochemicznych, nawyków żywieniowych oraz polimorfizmów w genach kodujących białka uczestniczące w detoksykacji związków genotoksycznych i w naprawie uszkodzeń DNA na poziom endogennych uszkodzeń DNA.

Grupa badana składała się ze zdrowych mężczyzn i kobiet oraz otyłych kobiet ($BMI \geq 30$ kg/m^2). Uszkodzenia DNA oceniano w limfocytach krwi obwodowej za pomocą elektroforezy żelowej pojedynczych komórek (test kometkowy). Test immunoenzymatyczny (ELISA) o wysokiej czułości został wykorzystany do określenia stężenia białka C-reaktywnego w surowicy (CRP-hs) jako markera stanu zapalnego. Polimorfizmy w genach *CYP1A1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *XPD* i *TNF- α* oceniano za pomocą PCR. Spożycie składników pokarmowych z dietą analizowano na podstawie 3-dniowych wywiadów żywieniowych.

W grupie otyłych kobiet stwierdzono ponad dwukrotnie wyższy poziom uszkodzeń DNA w porównaniu do grupy kobiet bez otyłości ($BMI < 30$ kg/m^2). Wykazano istotną, dodatnią korelację pomiędzy poziomem CRP-hs w surowicy a poziomem uszkodzeń DNA. Zaobserwowano również niekorzystny wpływ zwiększonej masy tkanki tłuszczowej i masy ciała na integralność DNA. Spośród badanych czynników, wskaźnik masy ciała (BMI), dzienne spożycie energii (kCal/dzień) i witaminy C (mg/dzień) były istotnymi predyktorami poziomu endogennych uszkodzeń DNA. U kobiet z genotypem GG w genie *TNF- α* stwierdzono wyższe stężenie białka C-reaktywnego w surowicy a także więcej uszkodzeń w DNA w porównaniu do kobiet z allelem A. Jednakże czynnikiem, który niezależnie wpływał na zmienność poziomu

uszkodzeń DNA była otyłość. U palących obserwowano wyższy poziom uszkodzeń DNA w porównaniu do osób niepalących, niezależnie od genotypu *XPD*. Wykazano, że obecność zarówno genotypu AA w genie *XPD*, jak i wariantu *GSTM1(-)* predysponuje do występowania wyższych uszkodzeń DNA w porównaniu do innych ocenianych wariantów genetycznych.

Uzyskane wyniki wskazują, że otyłość jest kluczowym czynnikiem determinującym ilość uszkodzeń DNA. Poziom DNA u osób otyłych może być modyfikowany poprzez zwiększone spożycie witamin antyoksydacyjnych z diety, głównie witaminy C.