

1. Streszczenie

Grupę chorób charakteryzujących się wyraźną nadwrażliwością na promieniowanie jonizujące, zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób nowotworowych, zaburzeniami dotyczącymi ośrodkowego układu nerwowego oraz zwiększoną podatnością na złamanie podwójnej nici DNA określa się zbiorczą nazwą zespołu XCIND (ang. hypersensitivity to ionizing (X-ray) irradiation, cancer susceptibility, immunodeficiency, neurological abnormality, and double-strand DNA breakage). Zaburzenia te dziedziczone są zwykle w sposób autosomalny recesywny. Ataksja-teleangiektazja jest archetypowym zaburzeniem należącym do zespołu XCIND ponieważ pacjenci z AT wykazują zarówno kliniczną jak i komórkową nadwrażliwość na promieniowanie jonizujące [235]. Zespół Nijmegen spowodowany jest zaburzeniem produkcji nibryny, białka wchodzącego w skład kompleksu biorącego udział w naprawie podwójnych pęknięć DNA, najbardziej szkodliwych uszkodzeń DNA, skutkujących aberracjami i rearanżacjami chromosomów, prowadzącymi do śmierci komórki lub do transformacji nowotworowej [136,200,232].

Dane literaturowe dotyczące patomechanizmu zmian i objawów klinicznych występujących w AT i NBS sugerują, że stres oksydacyjny jest istotnie zaangażowany w patogenezę tych zespołów, natomiast ATM w AT można uznać za ważną część komórkowego systemu regulacji redoks [253,382,384].

Problem zaburzeń równowagi oksydoredukcyjnej organizmu jest przedmiotem wielu badań w różnych stanach klinicznych i z wykorzystaniem różnych metod badawczych, markerów stresu oksydacyjnego węglowodanów, białek, lipidów, kwasów nukleinowych oraz enzymatycznych i nieenzymatycznych mechanizmów przeciwutleniających.

Celem pracy była ocena równowagi oksydoredukcyjnej u pacjentów z AT i NBS w oparciu o wybrane parametry biochemiczne:

1. całkowity potencjał antyoksydacyjny (TAS; ang. total antioxidant status), całkowity potencjał oksydacyjny (TOS; ang. total oxidant status) i wskaźnik stresu oksydacyjnego (OSI; $OSI = TOS/TAS \times 100$)
2. stężenie witaminy A (all-trans-retinol), witaminy E (α -tokoferol) i koenzymu Q10 (Co Q10)

3. enzymatyczne i nieenzymatyczne markery antyoksydacyjne: katalaza (CAT, E.C. 1.11.1.6), dysmutaza ponadtlenkowa (SOD, E.C. 1.15.1.1), peroksydaza glutationowa (GPx, E.C. 1.11.1.9), kwas moczowy (UA)
4. markery oksydacyjnego uszkodzenia białek: zaawansowane (końcowe) produkty glikacji (AGE; ang. Advanced glycation end-products) i zawansowane (końcowe) produkty utleniania białek (AOPP; ang. Advanced oxidation protein products)
5. markery oksydacyjnego uszkodzenia lipidów: 4-Hydroxynonenalu (4-HNE) i 8-izoprostanów (8-isop)
6. 8-hydroksydeoksyguanozynę (8-OHdG) jako markera oksydacyjnego uszkodzenia DNA

Badania przeprowadzono w grupie 22 pacjentów z AT (9 płci żeńskiej, 13 męskiej), oraz 12 pacjentów z NBS (5 płci żeńskiej i 7 męskiej) z potwierdzoną mutacją w genie NBS1. Wszyscy pacjenci byli pochodzenia kaukaskiego, rodzice biologiczni pacjentów negowali spokrewnienie. Uczestnicy badania pozostają pod opieką Kliniki i Poradni Immunologii w Instytucie - Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie.

Przeprowadzone badania pozwoliły na wyciągnięcia następujących wniosków:

1. Stwierdzone zaburzenia równowagi oksydoredukcyjnej u pacjentów z AT i NBS wskazują na potrzebę monitorowania parametrów stresu oksydacyjnego w tych zespołach chorobowych .
2. Obniżony całkowity potencjał antyoksydacyjny (TAC) i podwyższony wskaźnik stresu oksydacyjnego (OSI), a w przypadku pacjentów z AT również mniejsza zdolność obniżania poziomu żelaza w osoczu (FRAP) sugerują istnienie stresu oksydacyjnego który może mieć wpływ na cechy fenotypowe i przebieg kliniczny tych zespołów.
3. Niskie stężenie koenzymu Q10 wskazuje na potrzebę jego suplementacji, ale wymaga to dalszych badań w celu oceny skuteczności takiego działania .
4. Obniżone stężenie alfa – tokoferolu u chorych z AT wymaga ustalenia dobowej podaży witaminy E w tej grupie pacjentów.

5. Stwierdzona zwiększona aktywność /stężenie enzymatycznych mechanizmów antyoksydacyjnych może stanowić mechanizm kompensacyjny zaburzeń redoks w AT i NBS.
6. Uszkodzenia oksydacyjne białek, lipidów i DNA stwierdzone u pacjentów z AT i NBS potwierdzają występowanie przewlekłego stresu oksydacyjnego w tej grupie chorych.
7. Stopień zaburzeń równowagi oksydoredukcyjnej w zakresie badanych parametrów jest porównywalny w obu zespołach.

Należy podkreślić, że powyższe badanie jest pierwszym, które porównuje zarówno enzymatyczną, jak i nieenzymatyczną obronę antyoksydacyjną, jak również podobieństwa/różnice w ocenie uszkodzeń oksydacyjnych między pacjentami z AT i NBS. Zaletą powyższej pracy jest stosunkowo duża liczebność badanych pacjentów z AT i NBS w porównaniu do wcześniej opublikowanych prac.

Badania dowodzą, że pomimo wzrostu aktywności/stężenia niektórych endogennych przeciwutleniaczy, całkowita zdolność antyoksydacyjna jest zmniejszona zarówno u pacjentów z AT jak i NBS. Stwierdzone uszkodzenia oksydacyjne mogą prowadzić do zmiany komórkowej homeostazy redoks, a tym samym wpływać na kształtowanie się charakterystycznego fenotypu AT i NBS i przebieg procesu chorobowego. Badania wykazały u pacjentów z AT i NBS znaczący spadek całkowitego statusu antyoksydacyjnego (TAS) przy wzroście wskaźnika stresu oksydacyjnego. Natomiast znaczny wzrost całkowitego poziomu oksydacyjnego (TOS) stwierdzono tylko u pacjentów z AT i jest on parametrem różniącym te jednostki chorobowe [1].

Jak wynika z przeprowadzonych badań AT i NBS charakteryzują się nie tylko zaburzeniami homeostazy redoks, ale również zwiększonymi uszkodzeniami oksydacyjnymi białek, lipidów i DNA. Nasilenie tych zmian jest porównywalne w AT i NBS, co może sugerować podobny poziom stresu oksydacyjnego w obu tych zespołach.

ⁱ Pietrucha B., Heropolitanska-Pliszka E., Maciejczyk M., Car H., Sawicka-Powierza J., Motkowski R., Karpinska J., Hryniewicka M., Zalewska A., Pac M., Wolska-Kusnierz B., Bernatowska E., Mikoluc B., Comparison of Selected Parameters of Redox Homeostasis

in Patients with Ataxia-Telangiectasia and Nijmegen Breakage Syndrome, *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6745840.