

Abstrakt

DNA opravy sú životne dôležitým procesom živých organizmov. Zárodočné alebo somatické defekty DNA opráv sú pravdepodobným, ak nie nevyhnutným javom podmieňujúcim rozvoj nádorových ochorení. DNA opravy, ako multigénne a multifaktoriálne procesy, je možné fenotypovo charakterizovať pomocou komplexného parametru DNA reparačnej kapacity (DRC). DRC reprezentuje marker s vysokou informačnou hodnotou, pretože v sebe zahŕňa všetky genetické, epigenetické a negenetické faktory, ktoré úroveň DNA opráv modulujú. DRC tak reflektuje aktuálnu kapacitu bunky, tkaniva alebo celého organizmu chrániť integritu svojej DNA.

Táto doktorská práca bola zameraná na výskum DRC bázovej a nukleotidovej excíznej dráhy v rôznych typoch ľudských populácií s odlišnými charakteristikami. Cieľom práce bolo reflektovať niektoré podstatné otázky týkajúce sa využitia DRC v ľudských epidemiologických štúdiách a tým zistiť úroveň variability DNA opráv u zdravej populácie, odhaliť genetické a negenetické faktory, ktoré túto variabilitu podmieňujú, zistiť či dochádza k adaptačnej zmene DRC v reakcii na vysokú genotoxickú záťaž a, napokon, odhaliť vzťah medzi individuálnou hladinou DRC a rizikom vzniku nádorových ochorení. Za účelom naplnenia stanovených cieľov, DRC, s ohľadom na individuálnu genetickú a environmentálnu variabilitu jedincov, bola vyšetrovaná u zdravých ľudí, u pracovníkov chronicky exponovaných karcinogénom a u pacientov s novodiagnostikovaným sporadickým karcinómom. Z metodického hľadiska mala práca ďalší cieľ, ktorým bolo modifikovať a optimalizovať metódu kométového testu na meranie DRC v pevných tkanivách a pre jej širšie využitie vo veľkých epidemiologických štúdiách.

Hlavnými prínosmi doktorskej práce, ktorá je postavená na piatich publikáciách, sú novozískané poznatky o biologickej podstate DRC a rozšírenie metodických postupov jej stanovovania. Najdôležitejšími výstupmi sú: 1) Demonštrácia možnosti fenotypovo analyzovať DNA opravy aj vo veľkých epidemiologických štúdiách a na rôznom type a kvalite biologického materiálu, 2) Dôkaz o tom, že analýza DRC poskytuje komplexnú informáciu o aktivite DNA opráv, ktorá nie je v rovnakej komplexnosti detekovateľná analýzou jedného génu či transkriptu, 3) Zistenie významnej biologickej variability v DRC u zdravých ľudí, ktorá je ovplyvnená genetickou variabilitou v DNA reparačných génoch,

intersexuálnymi rozdielmi a faktormi životného štýlu, 4) Pozorovanie nevýznamného rozdielu v DRC u ľudí chronicky exponovaných karcinogénom v porovnaní s kontrolnou populáciou, 5) Odhalenie nízkej opravnej aktivity a vysokého DNA poškodenia u pacientov s rakovinou, poukazujúceho na význam DRC v individuálnej vnímavosti na nádorové ochorenia a napokon 6) Aktualizácia kométového testu na meranie DRC v pevných tkanivách s 6-násobne vyššou výťažnosťou počtu vzoriek na analýzu nasledovaná 7) Vypracovaním prvej štúdie pojednávajúcej o DRC priamo v nádorovom tkanive.