

Mgr farm. Donata Deka-Pawlik

Streszczenie pracy doktorskiej pt. „Analiza polimorfizmów i ekspresji genów syntazy metioniny (MTR) i reduktazy syntazy metioniny (MTRR) w patogenezie stanu przedrzucawkowego”

Stan przedrzucawkowy (PE – *preeclampsia*) jest chorobą wieloczynnikową stanowiącą jedną z głównych przyczyn zwiększonej zachorowalności i umieralności matek, płodów i noworodków. Pomimo licznych badań nad mechanizmem powstawania stanu przedrzucawkowego podłoże tej choroby nadal nie zostało w pełni poznane. Kluczowymi elementami w patogenezie PE wydają się być: niewłaściwa adaptacja układu immunologicznego matki, niedokrwienie i niedotlenie łożyska oraz uszkodzenie śródbłonna naczyniowego. Hiperhomocysteinemia obserwowana we wczesnym etapie ciąży powikłanej później PE wskazuje na możliwe znaczenie zaburzeń cyklu przemian folianów w patogenezie choroby. Wyniki analiz sugerują również udział czynników genetycznych w etiologii PE. Sugeruje się znaczenie polimorfizmów genów kodujących enzymy metabolizmu folianów w cyklu metioninowym, niezbędne do przemiany homocysteiny - syntaza metioniny (MTR - *methionine synthase*) i reduktaza syntazy metioniny (MTRR - *methionine synthase reductase*).

Celem pracy była analiza częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu 2756A>G genu *MTR* oraz 66A>G genu *MTRR* w grupie kobiet ze stanem przedrzucawkowym z uwzględnieniem podziału na postać umiarkowaną i ciężką choroby oraz w grupie zdrowych ciężarnych z regionu Wielkopolski. Porównano poziom łożyskowej ekspresji genów *MTR* i *MTRR* pomiędzy grupą z PE a grupą zdrowych pacjentek. Podjęto próbę określenia znaczenia polimorfizmów 2756A>G *MTR* i 66A>G *MTRR* w etiologii stanu przedrzucawkowego z uwzględnieniem poziomu ekspresji w łożysku.

Analizie została poddana grupa 98 kobiet z PE oraz grupa 120 zdrowych pacjentek ciężarnych. Oznaczanie badanych polimorfizmów przeprowadzono metodą PCR/RFLP. Poziom łożyskowej ekspresji genów *MTR* i *MTRR* został określony za pomocą metody real-time PCR.

W pracy nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania genotypów i alleli polimorfizmu 2756A>G genu *MTR*. W odniesieniu do polimorfizmu 66A>G genu *MTRR* zaobserwowano istotny statystycznie wzrost częstości występowania genotypu GG oraz allela G w grupie kobiet z PE w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto

wykazano wzrost ekspresji mRNA genu *MTR* oraz spadek ekspresji mRNA genu *MTRR* w łożysku u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym w porównaniu do zdrowych ciężarnych.

Uzyskane wyniki dotyczące polimorfizmu *66A>G* genu *MTRR* sugerują predyspozycję do wystąpienia stanu przedrzucawkowego u kobiet ciężarnych będących nosicielkami zmutowanego genotypu *66GG* oraz zmutowanego allelela *66G*. Analiza poszczególnych genotypów oraz alleli polimorfizmu *2756A>G* genu *MTR* nie wskazała bezpośredniego wpływu tego wariantu genetycznego na rozwój stanu przedrzucawkowego. W badanej grupie kobiet ze stanem przedrzucawkowym z populacji polskiej polimorfizmy *2756A>G* genu *MTR* oraz *66A>G* genu *MTRR* nie wykazują korelacji z analizowanymi parametrami klinicznymi i biochemicznymi. Przeprowadzone obserwacje sugerują wpływ wariantów zawierających co najmniej jeden zmutowany allel polimorfizmu *66A>G* genu *MTRR* na obniżenie poziomu jego ekspresji mRNA w łożysku u ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym. Zwiększona ekspresja mRNA genu *MTR* w połączeniu ze zmniejszoną ekspresją mRNA genu *MTRR* może sugerować istotną rolę zaburzeń szlaku metabolizmu folianów w kompartmentcie łożyskowym w etiologii stanu przedrzucawkowego.