

VÝBĚR Z TISKU A ZPRÁVY O KNIHÁCH

Nové poznatky o mechanismech opravy DNA po poškození alkoholem

Chew E, Roberts A.

Complexity of DNA Repair From Alcohol Damage Revealed. *The Hematologist ASH News and Reports* 2018;15:2 (March-April).

Hematologům jsou již dlouho známy negativní účinky alkoholu na krevní buňky a hematopoézu, jež byly považovány za reverzibilní [1, 2]. Jsou však opravdu reverzibilní? Zatímco alkohol není běžně uváděn mezi látkami způsobujícími hematologické malignity, je metabolizován na acetaldehyd, karcinogen poškozující DNA a chronický abúzus alkoholu je určitě asociovaný s častějším výskytem solidních nádorů, včetně karcinomu prsu, jater, tlustého střeva a jícnu [3]. Účinek alkoholu na kostní dřeň byl prokázán u japonských pacientů s Fanconiho anémií (FA), kteří měli v důsledku deficitu aldehyddehydrogenázy 2 (ALDH2) zvýšené hodnoty acetaldehydu a akcelerované selhání kostní dřeně [4]. Nicméně, až doposud nebyly vztahy mezi alkoholem, acetaldehydem, poškozením DNA a její následnou opravou v krvetvorných buňkách (KB) dostatečně objasněny.

V článku publikovaném v časopisu *Nature*, dr. Garaycoechea s kolegy zjistili, že acetaldehyd poškozují DNA myších KB a její oprava vyžaduje zapojení různých mechanismů [5]. Z předchozího výzkumu víme, že proti kumulativnímu poškození DNA působí protektivně dráha FA opravy (FA repair pathway). Studium pacientů s FA a experimenty s řadou FA genů potvrdily, že dráha FA opravy je velmi složitá a zahrnuje velmi odlišné mechanismy oprav DNA včetně homologní rekombinace, odstranění poškozených nukleotidů a „translesion synthesis“. Autoři v minulosti zkoumali myši s výrazným FA fenotypem [6]. Těmto myším chyběl důležitý FA protein FANCD2, účastní se v „recruitment of downstream DNA repair“. Pokud byly tyto myši deficitní také pro aldehyddehydrogenázu 2 (*Aldh2^{-/-}Fancd2^{-/-}*), byly jejich KB více citlivé na acetaldehyd.

Nyní autoři pomocí série elegantních experimentů s použitím postupných delecí genů zjistili, které z mechanismů DNA opravy jsou nezbytné k prevenci poškození DNA acetaldehydem. Prokázali, že *Aldh2^{-/-}Fancd2^{-/-}* chromozomy myších KB mají zvýšený reciproční přenos genetického materiálu mezi sesterskými chromatidami. Tento fenomén, známý jako výměna sesterských chromatid, je často užíván jako náhradní marker pro homologní rekombinace. Četnost výměn sesterských chromatid je potencovaná alkoholem a ukazuje, že acetaldehyd indukuje DNA opravu pomocí homologní rekombinace. Následně autoři použili mikrojádra v enukleovaných erytrocytech a multiplex FISH

jako markery poškození DNA. U *Aldh2^{-/-}Fancd2^{-/-}* myši prokázali častější bazální poškození DNA, které se po expozici etanolu zvýšilo čtyřnásobně. To ukazuje, že v přítomnosti normální fungující opravy pomocí homologní rekombinace je k opravě zlomů chromozomů nezbytná také FA dráha. Autoři dále studovali myši s chybějícím genem FA opravy *Fanca* a chybějícím proteinem *Ku70* odpovědným za opravu „nonhomologous end-joining repair“ (NHEJ). Tyto myši byly anemické, měly méně KB, větší poškození DNA a byly více citlivé k acetaldehydu. To znamená, že oprava NHEJ je také důležitá k nápravě poškození DNA způsobené acetaldehydem, přinejmenším při poruše FA dráhy.

Konečně, experimenty se sériovou transplantací jedné nebo pěti KB ukázaly, že *Aldh2^{-/-}Fancd2^{-/-}* myši mají KB s menší schopností přijetí a menším přispěním krvetvorbě myším, kterým byl transplantát přenesen. Sekvenováním buněk kostní dřeně myšího příjemce štěpu autoři ukázali, že acetaldehyd způsobuje specifická poškození struktury DNA zahrnující inserce, delece, translokace a přeskupení („rearrangements“). *Aldh2^{-/-}Fancd2^{-/-}* myši mají také hematopoetické a progenitorové kmenové buňky se zvýšenou expresí p53 a špatné přijetí kostní dřeně zlepšené při p53 nulovém pozadí.

Souhrnem, Dr. Garaycoechea s kolegy nám poskytl další poznatky o jednotlivých typech poškození DNA alkoholem a různých mechanismech nezbytných k jejich opravě. Pokud k opravě z nějakých důvodů nedojde, poškození DNA vyvolaná alkoholem mají dlouhodobé škodlivé účinky na funkci krvetvorby u myší, zejména pokud jsou přítomny poruchy opravy DNA. Toto vysvětluje klinické nálezy u pacientů s FA nesoucích negativní varianty ALDH2. Má to také širší důsledky pro pochopení toxických účinků alkoholu jak na nehemopoetické buňky, tak na KB a pro 540 miliónů osob na celém světě deficitních na aldehyddehydrogenázu [3].

LITERATURA

- Ballard HS. The hematological complications of alcoholism. *Alcohol Health Res World*. 1997;21:42-52.
- Nakao S, Harada M, Kondo K, et al. Reversible bone marrow hypoplasia induced by alcohol. *Am J Hematol*. 1991;37:120-123.