

Karen Ursula Schmid
Dr. med.

Bestimmung promutagener Etheno-DNA-Adduktspiegel in Patienten mit Darmkrebs und Familiärer Adenomatosis Polyposis

Geboren am 27.07.1973 in Bretten
Reifeprüfung 19.05.1993 in Bruchsal
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis SS 2000
Physikum am 28.08.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Bruchsal und Zürich (Schweiz)
Staatsexamen am 16.05.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. H. Bartsch

FAP gilt als gut untersuchtes Beispiel einer erblichen Basis für die Adenom-Karzinom-Sequenz, wie sie derzeit auch auf den sporadisch auftretenden Darmkrebs übertragbar ist. Es wird angenommen, daß sich bei FAP-Patienten im Bereich der Adenome permanente entzündliche Reaktionen abspielen, woraus man schließen kann, daß Entzündung bei der Entwicklung der malignen Läsion eine Rolle spielt. Sowohl Überproduktion von Stickstoffmonoxid (NO), welches ein Schlüsselmolekül in entzündetem Gewebe ist, als auch erhöhte metabolische Aktivität von Cyclooxygenase2 (COX2) können zu erhöhter Lipidperoxidation (LPO) in adenomatös verändertem Gewebe führen.

In einer Pilotstudie wurden 7 Gewebeproben von FAP-Patienten, 8 Proben von karzinomnahem-, 16 von karzinomfernem- und 12 von Karzinomgewebe analysiert.

Für die Isolierung wurde eine geeignete Methode adaptiert, die die Elimination der sich im Darm befindlichen Bakterienflora durch mehrere Waschschriffe und Inkubation mit Antibiotika ermöglicht.

Mit Hilfe einer hochempfindlichen ³²P-postlabeling Methode konnte in den Epithelzellen des Darmes die durch LPO gebildeten exozyklischen DNA-Addukte, 1,N⁶-Ethenodesoxyadenosin (εdA) und 3,N⁴-Ethenodesoxycytidin, in FAP-Patienten und Karzinompatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen quantitativ bestimmt werden. Trotz kleiner Fallzahlen wiesen FAP-Patienten gegenüber Karzinom- und Kontrollpatienten sowohl für εdA als auch für εdC signifikant höhere Werte auf.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht und der Höhe der Ethenoaddukte hergestellt werden. Allein bei FAP-Patienten konnte mit steigendem Entzündungsgrad des Gewebes eine nicht signifikante Tendenz im Anstieg der mittleren Adduktspiegel beobachtet werden. Bei FAP-Darmproben war zwischen εdA und εdC mit $r=0,91$ ($p=0,05$) eine fast lineare und bei den Darmproben mit $r=0,64$ ($p=0,05$) eine schwach signifikante Korrelation festzustellen, was ein relativ konstantes Verhältnis der beiden Addukte zueinander zeigt und auf einen ähnlichen Bildungsmechanismus hinweist. Jedoch waren die εdA-Spiegel gegenüber den εdC-Spiegeln insgesamt höher, was vermuten läßt, daß die Addukte nicht in gleichem Maße repariert werden.

Die Darmproben enthielten sehr unterschiedliche Mengen an Ethenoaddukten und zeigten eine 3- bis 156-fache Variabilität innerhalb der einzelnen Gruppen. Die Erforschung der Ursache dieser großen Schwankungen könnte Hinweise auf krebsauslösende oder protektive Faktoren liefern.

Im Vergleich zur gesunden menschlichen Leber lagen die Adduktwerte im Darm für ϵ DA im Schnitt höher und für ϵ DC mit Ausnahme der FAP-Patienten niedriger. Beim Vergleich mit Werten aus chronisch entzündetem Gewebe von Patienten mit Morbus Wilson und primärer Hämochromatose nähern sich die Adduktspiegel in der Leber denen im Darm bei FAP-Patienten, die um das Zweifache gegenüber Kontrollen erhöht sind.

Die Ergebnisse der Pilotstudie im Rahmen dieser Dissertation zeigen zum ersten Mal, daß die Bildung von Ethenoaddukten in FAP-Patienten und karzinomnahem Gewebe von Karzinompatienten gegenüber gesunden Kontrollen erhöht ist.

Somit könnten Ethenoaddukte als Biomarker für permanenten oxidativen Streß genutzt werden. In ihrer Funktion als promutagene DNA-Läsionen tragen sie zu genetischer Instabilität und damit zur Umwandlung prämaligener in maligne Zellen bei. Über die Bestimmung von Ethenoaddukten könnte in Zukunft die Möglichkeit zur Intervention und Überprüfung der Effizienz von Nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) und Antioxidantien in chemopräventiven Ansätzen geboten werden.