

Stephan Thiel

Dr. med.

Die Bedeutung des N-Acetyltransferase2-Polymorphismus bei der Bronchialkarzinom-entstehung

Geboren am 14.02.1973 in Saarbrücken

Reifeprüfung am 16.06.1992 in Saarbrücken

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis WS 2000/01

Physikum am 21.03.1996 der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Thoraxklinik Heidelberg/Rohrbach, Ludolf-Krehl-Klinik und Chirurgische Klinik der Universität Heidelberg

Staatsexamen am 21.11.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin / Deutsches Krebsforschungszentrum

Doktorvater: Prof. Dr. med. P. Drings

Lungenkrebs ist die weltweit häufigste Krebsart. Im Kampf gegen sie spielt neben der Früherkennung, die durch eine lange Latenzzeit von bis zu 30 Jahren erschwert wird, die Prävention eine wesentliche Rolle. Da die erhöhte Lungenkrebsanfälligkeit einzelner Personen bei gleicher Schadstoffbelastung durch eine Reihe verschiedener genetischer und physiologischer Faktoren bestimmt wird, ist es notwendig, außer unterschiedlichen Lebensgewohnheiten auch individuelle Unterschiede in der DNA-Reparatur, in der Expression von Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen, aber auch im Fremdstoffmetabolismus als Risiko- oder protektive Faktoren zu identifizieren. Polymorphismen fremdstoffmetabolisierender Enzyme, die bei der Aktivierung bzw. Deaktivierung von Karzinogenen von Bedeutung sind, können bis über 50% einer Population betreffen.

Besonders kontrovers werden z.Z. die Auswirkungen des Polymorphismus des Enzyms N-acetyltransferase2 (NAT2) auf das Lungenkrebsrisiko diskutiert. NAT2 ist ein Phase-II-Enzym des Fremdstoffmetabolismus, das v.a. am Stoffwechsel von aromatischen Aminen (z.B. in Tabakrauch) beteiligt ist, und dessen Polymorphismus seit den 50-er Jahren untersucht wird. Durch bestimmte Punktmutationen wird die Enzymaktivität von NAT2 vermindert, so daß man phänotypisch langsame ("slow") und schnelle ("fast") Acetylierer unterscheiden kann. Das dominante "wild"-Typ-Allel (*4) codiert für den schnellen NAT2-Acetylierer, so daß dieser in einen homozygot schnellen (FF) und einen heterozygot schnellen (FS) Acetylierer eingeteilt werden kann.

Heute weiß man, daß der langsame NAT2-Acetylierertyp einen möglichen Risikofaktor für Blasenkrebs, der schnelle NAT2-Acetylierer einen möglichen Risikofaktor für Dickdarmkrebs darstellt. Bzgl. der Bedeutung des NAT2-Polymorphismus bei der Entstehung von Lungenkrebs kamen die bisherigen Untersuchungen jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen. Die vorliegende Arbeit als Teil der Studie "Die Bedeutung der polymorphen Enzyme CYP2A6, GSTT1 und NAT2 bei der Entstehung von Lungenkrebs" untersucht daher die Relevanz der NAT2-Polymorphismen für das Erkrankungsrisiko an Bronchialkarzinomen.

Dazu wurde ein für diese und weitere Studien geeigneter umfangreicher Proben- und Datenbestand durch Sammeln und Auswerten von Blutproben und Anamnesen von chirurgischen Lungenkrebs- und internistischen Kontrollpatienten der Thoraxklinik Heidelberg-Rohrbach aufgebaut. Es wurden 6 NAT2-Allele (*4, *5A, *5B, *5C, *6A, *7B) von 237 Lungenkrebspatienten und 213 Krankenhauskontrollen ohne Krebsbefund mittels auf Polymerasekettenreaktion (PCR) basierendem Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus (RFLP) bestimmt und somit im Vergleich zu bisherigen Arbeiten eine deutlich größere Anzahl von Fallpatienten untersucht.

Auf dieser Grundlage wurde dann das relative Risiko eines untersuchten Individuums mit dem NAT2-Genotyp "fast" oder "slow", an Lungenkrebs bzw. an einem Lungenkrebssubtyp zu erkranken, unter Berücksichtigung der Parameter Alter, Geschlecht, berufliche Schadstoffexposition und Rauchgewohnheiten mit Hilfe der Odds Ratio (OR) quantifiziert.

Die statistische Auswertung liefert das Ergebnis, daß kein signifikanter Zusammenhang zwischen NAT2-Polymorphismus und der Entstehung von Lungenkrebs (Odds Ratio von 1.15 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0.75 bis 1.76) bzw. den Lungenkrebssubtypen (z.B.

Plattenepithelkarzinom mit einer Odds Ratio von *1.2* bei einem 95%-Konfidenzintervall von *0.6* bis *2.1*) besteht.

In einer zweiten statistischen Auswertung wurde die feinere Einteilung der Acetylierer in homozygot schnelle (FF), heterozygot schnelle (FS) und homozygot langsame (SS) Acetylierer berücksichtigt. In dieser Auswertung erscheint bei einer Odds Ratio von *0.35* und einem 95%-Konfidenzintervall von *0.15* bis zu *0.80* der FF-Genotyp als protektiver Faktor bzgl. des Lungenkrebs- bzw. des Plattenepithelkarzinomrisikos. Allerdings ist die Anzahl der homozygot schnellen Acetylierer in der Fallgruppe gering, so daß das Ergebnis bzgl. der Repräsentativität durch Untersuchungen an weiteren Testpersonen bestätigt werden muß.

Eine allgemeine Interpretation der erzielten Ergebnisse im Zusammenhang mit anderen Studien wird durch Unterschiede in den Patientenkollektiven (z.B. ethnische Zugehörigkeiten) erschwert. Aufgrund dieser Resultate zeigt sich die Notwendigkeit von Studien, die mehrere Enzym polymorphismen oder Gendefekte parallel berücksichtigen. Ein erster Schritt, um das Zusammenspiel anderer Enzyme mit NAT2 in der Gen-Gen-Interaktion verstehen zu lernen, ist die Heidelberger Studie, die basierend auf der hier vorliegenden Arbeit den Zusammenhang zwischen weiteren polymorphen fremdstoffmetabolisierenden Enzymen, meßbaren DNA-Reparaturparametern und dem Bronchialkarzinomrisiko betrachten wird.