

Uwe Müller-Vogt  
Dr. med.

## **DNA-Reparaturkapazität in peripheren Lymphozyten als Biomarker zur Erfassung von Strahlensensitivität**

Geboren am 22.09.1972 in Karlsruhe  
Reifeprüfung am 18.05.1992 in Karlsruhe  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/1994 bis SS 2000  
Physikum am 24.08.1995 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 30.05.2000 an der Universität Heidelberg

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

Bei der Behandlung von Tumorpatienten in der Strahlentherapie spielt die Gesamtbestrahlungsdosis eine wichtige Rolle. Mit steigender Bestrahlungsdosis steigt die Sterberate des Tumorgewebes. Die Gesamtbestrahlungsdosis wird jedoch durch die toxischen Schäden im gesunden Gewebe, welches in das Bestrahlungszielvolumen fällt, begrenzt. Aus diesem Grund werden Bestrahlungspläne so aufgestellt, daß die maximale Dosis der Bestrahlung in einem Patientenkollektiv ein akzeptables Maß an Nebenwirkungen verursacht. Die Reaktion des gesunden Gewebes kann dabei individuell sehr unterschiedlich ausfallen. Dieser Unterschied wird hauptsächlich der individuellen Strahlensensitivität der Patienten zugeschrieben. Eine Vorhersage der individuellen Strahlensensitivität vor Therapie birgt deshalb die Hoffnung, Bestrahlungspläne individueller gestalten zu können. Somit könnte nicht nur die Tumorreduktion bzw. Heilung verbessert werden, auch die Rate des Auftretens katastrophaler Nebenwirkungen durch die Bestrahlung ließe sich auf diese Weise senken. Aus diesem Grunde wurden Lymphozyten von Patienten, die aufgrund eines Tumorleidens strahlentherapiert wurden, bei  $-80^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren und anschließend die jeweilige DNA-Reparaturkapazität anhand der Mikrogelelektrophorese getestet.

Dazu wurde zunächst in Vorversuchen mit Lymphozyten gesunder Spender die Messung der DNA-Reparaturkapazität etabliert. Auch Einflüsse der Kryokonservierung auf die DNA-Reparatur der Lymphozyten wurden untersucht. Dazu wurden Lymphozyten von vier gesunden Spendern eingefroren und die DNA-Reparaturkapazität an fünf Zeitpunkten innerhalb eines Jahres bestimmt. Durch Lagerung der Lymphozyten bei  $-80^{\circ}\text{C}$  ergab sich hierbei keine statistisch signifikante Änderung der DNA-Reparaturkapazität der Lymphozyten.

Die so in dieser Arbeit etablierte Messung der DNA-Reparaturkapazität erfolgte an kryokonservierten Lymphozyten von 19 Patienten. Bei einem Teil der Patienten ( $n=9$ ) konnten auch Fibroblastenkulturzellen auf ihre DNA-Reparaturkapazität untersucht werden. Die so gemessenen Fibroblasten reparierten jedoch so homogen und schnell den gesamten Strahlen-induzierten DNA-Schaden, daß ein Vergleich der Reparatur mit der Reparatur der Lymphozyten (die sich als strahlensensitiver erwiesen) bzw. den klinischen Parametern der Patienten auf die Bestrahlung nicht sinnvoll erscheint. Die Messung der Reparaturkapazität der Lymphozyten erfolgte wiederholt und unter codierten Bedingungen („doppelt blind“). Die Messungen erwiesen sich als reproduzierbar.

Die Mittelwerte der DNA-Reparaturkapazität der Lymphozyten wurden mit den Reaktionen der jeweiligen Patienten auf die Strahlentherapie verglichen. Bei dem Vergleich der

Korrelation mit den Akutreaktionen der Haut ergab sich dabei keine statistische Signifikanz. Auch die Spätreaktionen der Patienten in Form der radiogenen Fibrose und dem radiogenen chronischen Larynxödem zeigten keine statistische Signifikanz mit den DNA-Reparaturkapazitätswerten der Lymphozyten. Weder bei den Akutreaktionen der Haut noch bei den Spätreaktionen wurde eine extreme Reaktion auf die Bestrahlung bei den Patienten festgestellt.

Bei den Akutreaktionen der Mucosa zeigte ein Patient eine Grad 1 Schädigung, ein Patient eine Grad 4 Schädigung und 17 Patienten Schädigungen der Grade 2 und 3 nach WHO. Die DNA-Reparaturkapazitätswerte der Lymphozyten des Patienten mit der extremen Grad 4 Schädigung zeigen dabei unterdurchschnittliche Werte, die Lymphozyten des Patienten mit der geringsten Schädigung die besten im Kollektiv. Aufgrund der hohen Zahl an Patienten mit mittlerer Mucosaschädigung ist auch hier keine statistische Korrelation nachweisbar, jedoch ist ein Trend erkennbar. Gerade bei extremen Nebenwirkungen auf eine Strahlentherapie mehrten sich auch in der Literatur die Hinweise auf eine Korrelation mit *in vitro* gemessenen DNA-Reparaturdefiziten.