

Torsten Schattenberg
Dr. med.

Genetische Polymorphismen in DNA-Reparatur- und Tumorsuppressorgenen als potentielle Risikofaktoren für Lungenkrebs – Identifizierung von Risikogruppen

Geboren am 07.08.1978 in Bonn

Reifeprüfung am 11.6.1997 in Wülfrath

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1998 bis WS 2004/2005

Physikum am 6.9.2000 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 11.11.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Helmut Bartsch

Zielsetzung: DNA-Reparaturmechanismen und die Regulation des Zellzyklus nehmen eine Schlüsselstellung in der Sicherung normaler zellulärer Funktionen und genomischer Integrität ein. Defekte dieser komplexen Vorgänge gehen mit erhöhten Mutationsraten, genetischer Instabilität und erhöhtem Krebsrisiko einher. „Single-Nucleotide-Polymorphisms“ (SNP) in DNA-Reparatur- und Tumorsuppressorgenen können Krebsrisiko und DNA-Reparaturkapazität beeinflussen, die Untersuchungen sind aber bislang nicht eindeutig.

In dieser Arbeit wurde die Assoziation von vier SNPs in DNA-Reparatur- und Tumorsuppressorgenen mit dem Lungenkrebsrisiko anhand einer Fall-/Kontrollstudie untersucht. Um phänotypische Auswirkungen dieser Punktmutationen zu erfassen, wurden Daten bezüglich der Bleomycin-induzierten zellulären DNA-Reparaturkapazität (DRC) verwandt, die bereits für dieses Kollektiv vorlagen. Ein weiteres Ziel war es, ein optimiertes Protokoll zur Genotypisierung zu erarbeiten, sowie mit dem Einsatz von sequenz-spezifischen Sonden eine effiziente Methode zur Genotypisierung zu etablieren.

Methoden: Aus peripheren Blut-Lymphozyten wurde bei 172 nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom-Patienten und 146 Kontrollpatienten die DNA isoliert. Vier verschiedene SNPs wurden mit Hilfe sequenz-spezifischer Sonden, DNA-Sequenzierung nach Sanger und konventioneller Restriktions-Fragment-Längen-Analyse (RFLP-Analyse) untersucht.

Ergebnisse: Bei Korrelation der Daten zur DRC gesunder Zellen konnten weder für die SNPs des *XPD*-Gens noch die Punktmutationen des *APE1*- und *p21*-Gens signifikante Effekte auf die Bleomycin-induzierte zelluläre DNA-Reparaturkapazität nachgewiesen werden. Dagegen zeigte sich bei Tumorzellen für hetero- und homozygote Träger des varianten Ser31Arg Allels des *p21*-Gens eine signifikant erhöhte DRC ($P=0.04$), jedoch bei einer äußerst geringen Häufigkeit des varianten Allels (0.05).

Die Korrelation der SNPs mit dem Lungenkrebsrisiko ergab für die Glu-Variante des Asp148Glu SNP des *APE1*-Gens einen protektiven Einfluß, der für Adenokarzinome statistische Signifikanz besaß (OR 0.33 (0.1-0.9), $P<0.05$). Für die Asn-Variante des Asp312Asn SNP und für die Gln-Variante des Lys751Gln SNPs des *XPD*-Gens deutete sich eine Risikoerhöhung an (OR 1.74 (0.8-3.8), OR 1.59 (0.7-3.5)), jedoch waren diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant ($P=0.17$, $P=0.26$). Ähnlich verhielt es sich mit der Arg-Variante des Ser31Arg SNP des *p21*-Gens, deren mögliche schützende Wirkung nicht signifikant war (OR 0.57 (0.3-1.3), $P=0.16$).

Schlußfolgerungen: In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe der sequenz-spezifischen Sonden ein effizientes Verfahren der Genotypisierung etabliert, um Analysen an größeren Kollektiven zu ermöglichen.

Die Korrelation der DRC-Daten mit dem Genotyp zeigte, daß die Verringerung der Bleomycin-induzierten zellulären DNA-Reparatur-Kapazität in Tumorzellen nur in geringem Umfang durch die untersuchten SNPs erklärt werden konnte. Bei einer solchen Korrelation von Punktmutationen mit den Ergebnissen zellulärer Assays muß berücksichtigt werden, daß funktionelle Untersuchungen die Auswirkungen sämtlicher genetischer Varianten eines Reparaturmechanismus widerspiegeln, während unsere Studie sich auf einzelne genetische Polymorphismen beschränkt, ohne dabei mögliche Interaktionen abbilden zu können.

Weiterhin zeigt die Arbeit, daß einzelne Punktmutationen in DNA-Reparatur- und Tumorsuppressorgenen eine geringe Auswirkung auf das individuelle Lungenkrebsrisiko haben. Erste Ansätze deuten jedoch an, daß eine Kombination von Risikoallelen zu einem signifikant erhöhten Krebsrisiko führen kann. Die weitere detaillierte Erforschung von „Single-Nucleotide-Polymorphisms“ im Zusammenhang mit funktionellen Untersuchungen an repräsentativen Studienpopulationen könnte zukünftig zu einer besseren Identifizierung von Risikogruppen führen.