

Ellen Bettina Keßler, geb. Hagenlocher

Dr. med.

### **Einfluß der Linolsäureaufnahme auf die Bildung promutagener Etheno-DNA Addukte.**

Geboren am 16.02.1969 in Heidelberg

Reifeprüfung am 17.05.1988 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis SS 2001

Physikum am 18.09.1995 an der Humboldt Universität Berlin

Klinisches Studium in Lausanne, Schweiz (1. Jahr), anschließend in Heidelberg/Mannheim

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 25.10.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

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

Exozyklische DNA-Addukte sind vielversprechende Biomarker, um die Hypothese zu untersuchen, ob Zusammenhänge zwischen erhöhter Zufuhr mehrfach ungesättigter Fettsäuren ( $\omega$ -6) in der Nahrung, DNA-Veränderungen, Mangel an antioxidativen Stoffen und einem erhöhten Risiko, an Brust- Kolon- und Prostatakrebs zu erkranken, bestehen.

Diese Arbeit untersuchte den Einfluss von Linolsäurezufuhr ( $\omega$ -6-MUFS) in der Nahrung auf die Bildung von promutagenen Ethenoaddukten in den Leukozyten von 42 weiblichen Testpersonen aus der Heidelberger Bevölkerung. Die Ernährungsgewohnheiten sowie

weiterführende Angaben wurden durch eine Befragung ermittelt, die im Rahmen einer multizentrischen Studie zu Ernährung und Krebs (EPIC) von der WHO/IARC in Lyon durchgeführt wurde. Diese Organisation stellte auch das Untersuchungsmaterial (Leukozyten und Serum) zur Verfügung. Die Auswahl der Probanden wurde anhand folgender Kriterien vorgenommen: 1. Die Probanden sollten sich nicht unter festgelegten Studienbedingungen ernähren, was durch die Konzeption der Befragung im Rahmen des EPIC-Programmes gewährleistet war. 2. Die Probanden sollten weiblich sein und sich noch vor der Menopause befinden. 3. Der tägliche Linolsäureverzehr sollte entweder unter 5g oder über 15g betragen. Anhand ihres Linolsäurekonsums wurden die Frauen in 2 Gruppen mit niedriger (G5) bzw. hoher (G15) Zufuhr eingeteilt.

Mit Hilfe einer hochempfindlichen  $^{32}\text{P}$ -Postlabeling Methode konnten die durch LPO gebildeten exozyklischen DNA-Addukte, 1,N<sup>6</sup>-Ethenodeoxyadenosin ( $\epsilon\text{dA}$ ) und 3,N<sup>4</sup>-Ethenodeoxycytidin ( $\epsilon\text{dC}$ ), in den peripheren Leukozyten quantitativ bestimmt werden. Die gemessenen Addukte wurde dann mit dem unterschiedlichen Linolsäureverzehr in Beziehung gesetzt. Der Fettsäuregehalt des Serum wurde bestimmt, um anschließend ein biologisches Korrelat mit den aus der Befragung errechneten Werten vergleichen zu können.

In den Proben (n=42) konnte zwischen beiden Gruppen G5 und G15 und der  $\epsilon$ -Adduktbildung kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Auch die Berücksichtigung weiterer Einfluss- und Risikofaktoren wie Rauchen, Alter, BMI, Höhe und Art der Fettzufuhr u.a. zeigte keine positive Korrelation in bezug auf die DNA-Adduktspiegel. Die großen Schwankungen der Adduktmenge in den Proben bestätigt die Vielfalt möglicher Einflüsse. Einzig eine reichhaltige Gemüse- und Vitamin E-Zufuhr war mit geringeren Adduktspiegeln vergesellschaftet, ohne Auswirkung blieben der Verzehr von Früchten, Saft und Kartoffeln.

Ein Trend zwischen den aus dem Interview berechneten Angaben zum Linolsäureverzehr und den tatsächlich im Serum gemessenen Werten, der an die statistische Signifikanz heranreicht, ließ sich für die jeweilige Gruppe (G5, G15) herstellen; der Rückschluß auf die Signifikanz der individuellen Werte kann daraus jedoch nicht gezogen werden.

Der unterschiedliche Quotient von Linolsäure zu Ölsäure, der bei Testpersonen unter Studienbedingungen sehr viel höher ist, wird als ein entscheidender Faktor herangezogen, um die fehlende Korrelation von Linolsäurezufuhr und Adduktbildung in dieser Arbeit zu erklären.

Verschiedene direkte und indirekte Mechanismen werden als Bindeglied zwischen Fett in der Nahrung und erhöhtem Krebsrisiko vermutet, wie z. B. durch oxidativen Stress (Lipidperoxidation-induzierte DNA-Schädigung und NO-Überproduktion), Effekte auf die Signalübertragung und Zellproliferation, sowie Wachstumkontrolle durch hormonelle Effekte (Östrogenhaushalt).

In zukünftigen Studien sollte der Analyse des Hormonhaushalts mehr Bedeutung zukommen, z.B. in Form von Messung der Östrogenspiegel und seiner Metaboliten im Blut. In dieser Arbeit konnte zwischen den Frauen vor bzw. nach der Menopause kein Unterschied die Adduktrate betreffend festgestellt werden, was möglicherweise durch die kleine Stichprobenzahl bedingt ist.

Unter Berücksichtigung der verschiedenen Studien an Tier und Mensch, scheint die Linolsäure in bezug auf die Krebsinduktion und Metastasierung eine Schlüsselrolle zu spielen, wohingegen ein hoher Anteil an  $\omega$ -9 EUFS bzw.  $\omega$ -3 MUFS (insbesondere ein niedriges Verhältnis von  $\omega$ -6: $\omega$ -3) die Krebsentstehung nicht vorantreibt, sondern höchstwahrscheinlich protektive Effekte besitzt. Somit scheint es zum jetzigen Zeitpunkt sinnvoll, die  $\omega$ -6: $\omega$ -3 Rate auf 5:1 zu reduzieren und Margarine und andere Pflanzenöle, wie beispielsweise das an  $\omega$ -6 reiche Sonnenblumenöl, durch Olivenöl zu ersetzen. Die adäquate Zufuhr antioxidativ wirksamer Substanzen wie Vitamin E, Phenole und andere chemoprotektive Stoffe, die man im Olivenöl und in Gemüse findet, wären darüber hinaus als möglicherweise schützender Effekt von Vorteil.

Schlußfolgernd aus den Ergebnissen dieser Arbeit kann dann kein signifikanter Zusammenhang zwischen Ethenoadduktbildung und Linolsäureverzehr festgestellt werden, wenn die Testpersonen aus einer sich im normalen Rahmen ernährenden deutschen Durchschnittsbevölkerung stammen. Jedoch waren bereits bei kleinen Probandenzahlen Schutzeffekte von Vitamin E und Gemüseverzehr gegen DNA-Schädigung erkennbar. Ergebnisse dieser Pilotstudie sollen nun in einer großangelegten Untersuchung innerhalb der EPIC-Multizenterstudie weiter abgesichert werden.