

Alexander Frank

Dr. med.

Immunhistochemisch nachgewiesene promutagene Etheno-DNA-Addukte in humanen Leberbiopsien korrelieren mit pathologischen Veränderungen

Geboren am 03.09.1976 in Heidelberg

Staatsexamen am 14.06.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: DKFZ

Doktorvater: Prof. Dr. H. Bartsch

Ziel dieser Arbeit war es, festzustellen, inwieweit fortschreitende Lebererkrankungen auf Grund vermehrten Alkoholkonsums auf die Bildung exozyklischer Etheno-DNA-Addukte Einfluss nehmen. Diese Klasse von DNA-Addukten wird durch exogene Agenzien, wie z.B. Vinylchlorid, als auch endogen über den Weg der Lipidperoxidation gebildet. In humanen Leberbiopsien wurde immunhistochemisch die Menge an ϵ dA in der Zellkern-DNA semiquantitativ bestimmt. Des Weiteren wurde untersucht, ob die ϵ dA-Spiegel mit der pathologischen Ausprägung des Lebergewebes zusammenhängen.

In dieser Arbeit wurden humane Leberbiopsien in Form von Feinnadelbiopsien gesammelt und aufgrund unterschiedlicher histologischer Befunde in sechs Gruppen aufgeteilt: Kontrollgruppe, Hepatitis, Fettleber, Fibrose/Zirrhose, primäre Hämochromatose und Morbus Wilson.

Die Gewebeproben wurden mit dem für ϵ dA spezifischen Antikörper EM-A-1 immunhistochemisch gefärbt und mit Hilfe einer Bildbearbeitungssoftware ausgewertet. Diese Methode war für die Bestimmung von ϵ dA in der Rattenleber etabliert und konnte mit einigen Modifikationen auf humanes Gewebe übertragen werden. Nach der semiquantitativen Bestimmung des Ethenoadduktspiegels wurden die Proben der verschiedenen Gruppen miteinander verglichen, und die Korrelation zwischen den Prozent angefärbter Kerne und dem pathologischen Bild des Gewebes ermittelt.

Damit konnte deutlich gezeigt werden, dass der Anteil positiv gefärbter Kerne in der Kontrollgruppe am niedrigsten ist, in den Gruppen mit Hepatitis, Fettleber bis hin zur Gruppe mit Fibrose oder Zirrhose ansteigt. Auch in den Lebergewebeproben von Patienten mit hereditären Metallspeichererkrankungen waren extrem hohe Ethenoaddukt-Spiegel nachweisbar, bei Morbus Wilson noch höher als bei der primären Hämochromatose.

Ein Zusammenhang zwischen Geschlecht, Alter, Alkohol- oder Nikotinkonsum der Patienten und dem Adduktspiegel konnte in diesem Probenkollektiv nicht festgestellt werden, da die Fallzahl der Proben zu gering war.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass es mit dieser verbesserten Methode möglich ist, in 1mm^3 großen Gewebeproben Ethenoaddukte nachzuweisen. Somit ergibt sich die Möglichkeit, aus Feinnadelbiopsien Erkenntnisse über pathologisch relevante DNA-Schädigungen von Leberproben zu gewinnen. Dadurch sind Rückschlüsse auf die Rolle von oxidativem Stress und Lipidperoxidationsprodukten bei der Pathogenese alkoholbedingter Lebererkrankungen möglich.