

DNA-Reparatur: Von den Mechanismen zur Bedeutung in der arbeitsmedizinischen Forschung

DNA Repair: From the Mechanisms to the Impact on Occupational Research

Autoren

H.-P. Rihs, F. Hoffmeyer, T. Brüning

Institut

BGFA-Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV),
Institut der Ruhr-Universität Bochum

eingereicht 17. 2. 2009
akzeptiert 23. 3. 2009

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0029-1214671
Online-Publikation: 19. 5. 2009
Pneumologie 2009; 63:
319–324 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. Hans-Peter Rihs
BGFA-Forschungsinstitut für
Arbeitsmedizin der Deutschen
Gesetzlichen Unfallversicherung,
Institut der Ruhr-Universität
Bochum,
Abt. Molekulare Genetik
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
rihs@bgfa.de

Zusammenfassung

Die menschliche DNA besteht aus mehr als drei Milliarden Basenpaaren und ist unter anderem auch für die Steuerung der Zellvermehrung zuständig. Durch verschiedene innere und äußere Einflüsse hervorgerufene Schädigungen der DNA können unter Umständen diese Steuerung der Zellvermehrung beeinflussen und dann zu schwerwiegenden Erkrankungen führen. Um solche schädlichen Prozesse zu unterbinden, verfügt der menschliche Körper über eine Reihe von Reparaturenzymen, die in der Regel dafür sorgen, dass diese DNA-Schädigungen schnell eliminiert werden. Da jeder Mensch unterschiedliche Varianten eines Gens mit geringfügig anderen Eigenschaften besitzt, ergibt sich für jeden Menschen auch ein individuelles Spektrum an Reparaturgenvarianten. Daher gilt es zunächst festzustellen, welche Rolle diese Varianten bezogen auf bestimmte berufsbedingte Expositionen spielen, um dann in einem zweiten Schritt mit Hilfe epidemiologischer Modelle abschätzen zu können, in welchem Ausmaß diese Enzymvarianten in der Lage sind, die DNA-Adduktbildung oder Biomonitoring-Parameter zu modulieren.

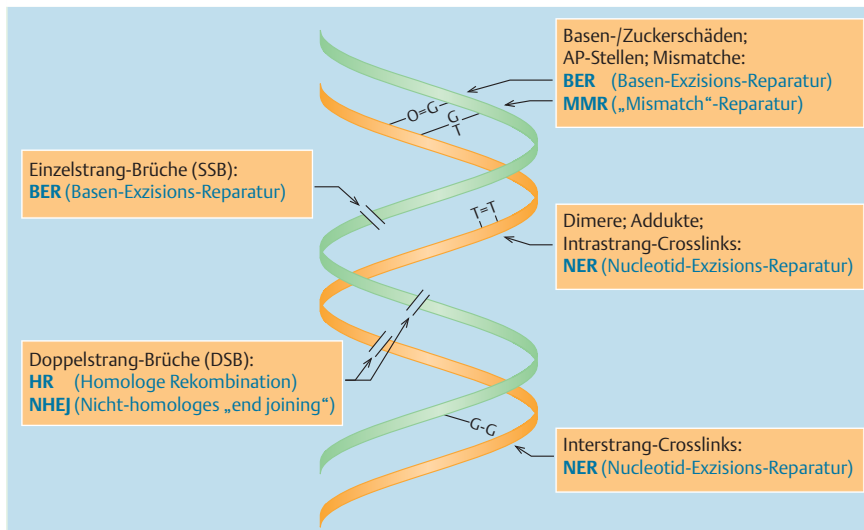
DNA-Schäden: Ursachen und ihre Folgen

Die Zellvermehrung im Körper ist genetisch gesteuert und funktioniert nur so lange richtig, wie entsprechende Programme im Erbgut, der DNA, intakt sind. Wird die DNA durch Schädigungen verändert, so kann die Zellteilung gestört sein und außer Kontrolle geraten. Ursachen für exogen verursachte DNA-Schäden sind z. B. Chemikalien, die UV-Strahlung der Sonne, ionisierende Strahlen, aber auch, aufgrund seiner hohen chemischen Reaktivität, der von uns allen eingeatmete Sauerstoff. Endogen werden DNA-Schäden dagegen meistens durch Stoffwechselfvorgänge verursacht.

Abstract

The human genome comprises more than three billion base pairs and a part of this information is responsible for the control of cell proliferation. Different internal and external factors are able to affect DNA and could influence the proliferation process. As a consequence critical diseases may occur. To prevent such harmful occurrences, the human body contains multiple repair enzymes that allow for the immediate elimination of DNA damage. Since each individual exhibits a set of gene variants with different properties, each person possesses his/her individual spectrum of DNA repair gene variants. For this reason, the first step of current studies is to obtain more information about the impact of DNA variants in repair enzymes in connection with certain occupational exposures with the aim to use this information in epidemiological models to calculate in which manner such variants are able to modulate DNA adducts or biomonitoring parameters.

Laut aktuellem Stand der Forschung enthält das menschliche Genom rund 30 000 Gene. Etwa 130 dieser Gene sind wiederum in enzymatische Prozesse involviert, die das Ziel haben, die ursprüngliche Struktur der DNA in der Zelle wiederherzustellen. Diese Prozesse werden unter dem Begriff DNA-Reparatur zusammengefasst. Jeder Mensch besitzt unterschiedliche Ausführungen (Varianten) eines Gens mit geringfügig anderen Eigenschaften und damit auch sein individuelles Spektrum an DNA-Reparaturgenvarianten. Theoretisch können so im menschlichen Körper 10^{16} bis 10^{18} DNA-Reparaturprozesse pro Tag (10^{12} Zellen pro Erwachsener $\times 10^4$ – 10^6 DNA-Schäden pro Zelle und Tag) bearbeitet werden [1]. Damit wird



UV-induzierte Vernetzungen lassen z. B. Thymidindimere entstehen, die genauso wie DNA-Addukte (kovalente Bindung zwischen einzelnen Basen in der DNA und einem elektrophilen Molekül) einen Crosslink innerhalb eines DNA-Stranges darstellen (sog. Intrastrang-Crosslink) und zusammen mit den „Interstrang-Crosslinks“ via Nucleotid-Exzisions-Reparatur (NER) repariert werden. Doppelstrangbrüche (DSB) entstehen durch Sauerstoffradikale, ionisierende Strahlung, verschiedene Chemikalien und durch die Vermehrung (Replikation) von DNA mit SSB. Sie werden bevorzugt durch nicht-homologes „end joining“ (NHEJ) repariert. Zu bestimmten Zeiten im Zellzyklus übernimmt die homologe Rekombination (HR) die Reparatur.

Abb. 1 Häufige DNA-Schäden und ihre Reparaturwege im Überblick. DNA-Schäden sind in schwarzer, die entsprechenden Reparaturwege in blauer Schrift dargestellt. Der Verlust der Methylierung, die Desaminierung von Basen sowie die thermische Depurinisierung führen zu Einzelstrangbrüchen (SSB) und werden ebenso wie Basen- oder Zuckerschäden bzw. sog. Apurin- u. Apyrimidin (AP)-Stellen, die u. a. durch spontane Hydrolyse oder DNA-schädigende Agenzien entstehen, mit Hilfe der Basen-Exzisions-Reparatur (BER) repariert. Zufällige Mutationen (Deletionen und Insertionen), die ein sog. „Mismatch“ (falsch zugeordnete Base) verursachen, werden durch die Mismatch-Reparatur (MMR) entfernt.

klar, dass effiziente Reparaturmechanismen notwendig sind, da Defekte sonst mit erhöhten Mutationsraten, genetischer Instabilität und erhöhtem Krebsrisiko einhergehen. Bei einem erblichen Defekt in einem Reparatorenzym, wie er z. B. bei der Krankheit Xeroderma pigmentosum vorliegt, die ein vermehrtes Auftreten von Hautkrebs nach UV-Strahlung aufweist, lässt erkennen, wie wichtig DNA-Reparatur ist, die normalerweise ständig im Hintergrund abläuft [2]. Aus diesem Grund stehen Reparaturmechanismen in vielen Forschungslabors im Fokus. Aus arbeitsmedizinischer Sicht sind dabei vor allem die Auswirkungen verschiedener Gefahrstoffe (Quarzstaub, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe [PAK], Dämpfe und Aerosole aus Bitumen, bestimmte Metallverbindungen) auf die DNA und ihre Reparaturmechanismen von Interesse.

Die DNA-Reparatur im Überblick

Die einfachste Form von DNA-Reparatur stellt die sogenannte „Umkehr“ eines DNA-Schadens dar. Sie beruht darauf, dass ein spezifisches Enzym (O^6 -Alkylguanintransferase) durch den Transfer der Alkylgruppe einen Abbau von O^6 -Alkylguanin-DNA-Addukten bewirkt [3]. Wesentlich komplizierter läuft das „Herausschneiden (Exzision)“ von einem DNA-Schaden ab. Dieser Vorgang unterscheidet zwischen „Mismatch“-Reparatur, z. B. einer Basenfehlpaarung und der Exzisionsreparatur, wobei im letzten Fall noch einmal zwischen „Basen-Exzisionsreparatur“ (BER) und „Nucleotid-Exzisionsreparatur“ (NER) unterschieden wird. Die dritte Form ist schließlich die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSB), welche im menschlichen Organismus bevorzugt als sogenanntes „nicht-homologes end joining (NHEJ)“ in allen Phasen des Zellzyklus abläuft. Bei diesem Vorgang erfolgt die Ligation von DNA-Bruchstücken ohne Sequenzhomologie unter Beteiligung spezifischer Gene bzw. deren Produkten. Ein weiterer Mechanismus, die sog. „Homologe Rekombination (HR)“ ist bevorzugt in der S- und G₂-Phase des Zellzyklus aktiv, also zu einem Zeitpunkt, wenn homologe Schwesterchromosomen bzw. -chromatiden für eine Reparatur zur Verfügung stehen. Eine Zu-

sammenfassung häufiger DNA-Schäden zeigt **Abb. 1**. Hier wird ersichtlich, dass in den meisten Fällen mehrere Wege für eine DNA-Reparatur zur Verfügung stehen. Wann und wie die einzelnen Reparaturwege beim Menschen funktionieren, wird nachfolgend kurz zusammengefasst.

Die verschiedenen Mechanismen der DNA-Reparatur

Die enzymvermittelte Umkehr eines DNA-Schadens

Ein Beispiel für die direkte Schadenumkehr ist die Reparatur von Alkylierungsschäden, wie z. B. O^6 -Methylguanin-Resten, die durch die O^6 -Alkylguanin-DNA-Transferase repariert werden [3]. Dieses Enzym entfernt einen seltenen, hochmutagenen DNA-Schaden durch den irreversiblen Transfer der Methylgruppe von der DNA (**Abb. 2**). Induziert wird die O^6 -DNA-Alkylguanintransferase durch Glucocorticoide, durch Aktivatoren der Proteinkinase C sowie mit Hilfe des Tumorsuppressors P53.

Das Herausschneiden eines DNA-Schadens

Die Mismatch-Reparatur

Die Mismatch-Reparatur (MMR, **Abb. 3**) ist für die Entfernung nicht korrekt gepaarter, normaler Nucleotide verantwortlich. Diese können durch Fehler (Einbau nichtkomplementärer Nucleotide, Insertionen, Deletionen) bei der Vermehrung (Replikation) in der DNA auftreten. Die Fehlerrate bei der DNA-Replikation beträgt ca. 1 Fehler auf 10^{10} Nucleotide. Das Ablaufschema einer MMR zeigt **Abb. 3**.

Die Basen-Exzisionsreparatur (BER)

Die BER ist primär für die Reparatur von durch Stoffwechselprozesse im Körper entstandenen, endogenen DNA-Schäden zuständig. Hierzu gehören modifizierte Basen, AP-Stellen sowie hauptsächlich Einzelstrangbrüche. Initiiert wird die BER durch Glykosylasen, eine sehr spezifische Enzymgruppe, die die Basenschädigung initial detektiert. Handelt es sich dabei um eine monofunktionale Glykosylase, welche doppelsträngige (ds) DNA erkennt, wie z. B. die 8-Oxo-Guanin DNA Glykosylase 1 (**OGG1**),

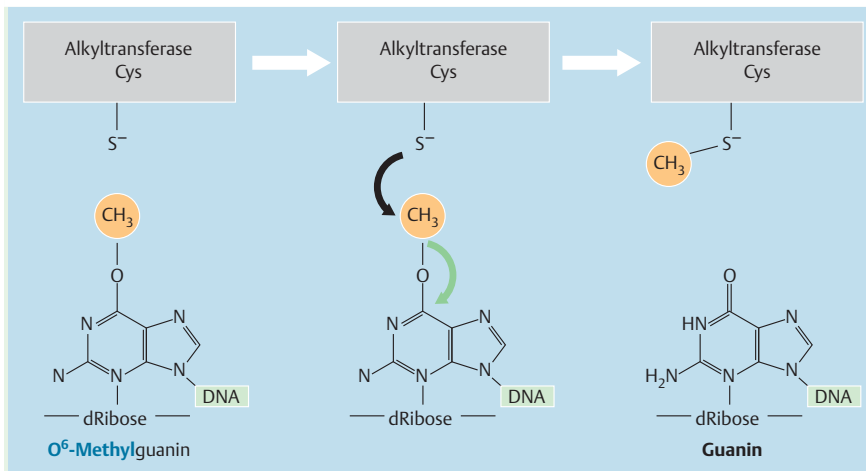


Abb. 2 Umkehr eines Alkylierungsschadens am Beispiel des O⁶-Methylguanins durch direkte Reparatur mit der O⁶-Alkylguanintransferase. Die Methylgruppe des O⁶-Methylguanins wird mit Hilfe der Transferase irreversibel auf einen aktiven Cysteinsteinrest übertragen und entfernt. Zurück bleibt das reparierte Guanin.

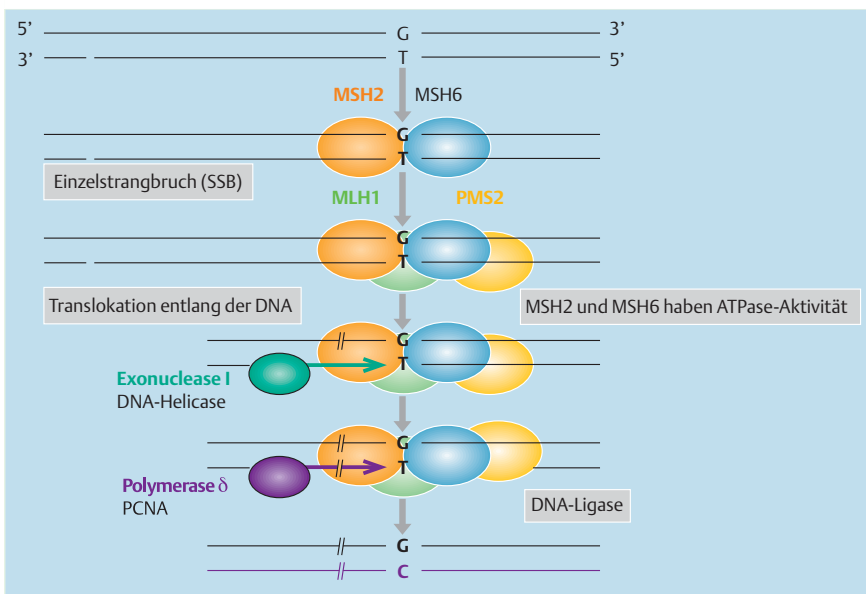


Abb. 3 Der Mechanismus der Mismatch-Reparatur (MMR). Als Folge eines Fehlers während der Replikation liegt z. B. eine Basenfehlpaarung (G-T) vor. Diese wird von einem Proteinkomplex, dem Heterodimer MSH2/MSH6, erkannt. Energiezufuhr in Form von ATP ermöglicht das bidirektionale Einfädeln eines erweiterten Protein-Komplexes, bestehend aus den beiden Komponenten MSH2/MSH6 (orange/blau) und MLH1/PMS2 (grün/gelb). Die nachfolgend aktivierten Exonukleasen und Helicasen bauen den fehlerhaften Strang ab. Der Prozessivitätsfaktor PCNA beeinflusst anschließend die Replikation so, dass die Lücke mittels Polymerase δ aufgefüllt und mit DNA-Ligase I wieder verschlossen wird.

dann wird ein kurzer Reparaturweg („short patch“) eingeschlagen. Dagegen folgen die bifunktionalen Glykosylasen, die sowohl einzel(ss)- als auch doppelsträngige (ds)-DNA erkennen, wie z. B. die Uracil-DNA-Glykosylase (UDG) einem längeren Reparaturweg („long patch“).

Im Fall von OGG1 handelt es sich um eines von mehreren Enzymen, zu denen auch die Apurin/Apyrimidin (AP) Endonuclease 1 (APE1) gehört, welche DNA-Teile reparieren, die von toxischen Sauerstoffradikalen, wie sie z. B. im Tabakrauch vorkommen, geschädigt werden. Zwei Studien haben gezeigt, dass eine niedrige OGG1-Aktivität mit einer erhöhten Krebshäufigkeit assoziiert ist [4, 5]. Sie weisen ein „odds ratio“ (OR) von 1,1 [4] bzw. ein „incidence rate ratio“ (IRR) von 1,5 [5] auf. Rauchen steigert dieses Risiko, da mehr Schäden verursacht werden, als die Enzyme incl. OGG1 reparieren können. Auch hier ist für die beiden Varianten OGG1 326 Ser/Cys (OR:1,7, CI = 1,1–2,8) bzw. OGG1 326 Cys/Cys (OR: 4,9, CI = 1,5–16,1) bei permanenten Rauchern ein Zusammenhang mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko hergestellt worden [6], während andere Studien diese Assoziation nicht bestätigen konnten [7, 8].

Die Apurin/Apyrimidin (AP) Endonuclease APE1 entfernt beschädigte Basen an sog. AP-Stellen, in dem es die Phosphodiesterbindung unter Bildung einer winzigen Öffnung (Nick) an der 5'-Posi-

tion zur abasischen AP-Stelle hydrolysiert. Solche AP-Stellen stellen promutagene Schäden (Läsionen) dar. Auch für dieses Reparaturenzym wurde kürzlich sowohl eine signifikante Assoziation (OR: 2,67, CI = 1,00–7,68; p = 0,049) zwischen den Varianten von APE1 Asp148Glu und leichtem Rauchen [9] als auch einem erhöhten Lungenkrebsrisiko bei aktuellen Rauchern (adjustiertes OR: 3,59, CI = 1,28–10,12; p = 0,015 für den Glu/Glu-Genotyp) beschrieben [10]. Andere Studien fanden dagegen keine signifikanten Assoziationen [11, 12].

Das Protein „X-ray Repair Cross-Complementing Protein 1“ (XRCC1) ist in die effiziente Reparatur von Einzelstrangbrüchen (ss-DNA) involviert, die z. B. durch ionisierende Strahlung oder alkylierende Substanzen entstehen können. Das Protein interagiert dabei mit der DNA-Ligase III, der Polymerase β und der Poly(ADP)-Ribose-Polymerase und ist daher ein wichtiger Bestandteil im Metabolismus der BER. In einer chinesischen Fall-Kontroll Studie zeigten Arbeiter mit chronischer Benzolvergiftung, die Träger der XRCC1 194Trp-Variante waren, ein 1,67-fach erniedrigtes, signifikantes (p = 0,041) Erkrankungsrisiko im Vergleich zu Trägern der XRCC1 194ArgArg-Variante. Im Gegensatz dazu war in der Gruppe mit chronischer Benzolvergiftung zu beobachten, dass Träger der XRCC1 280His-Variante ein signifikant (p = 0,009) erhöhtes Risiko (OR: 1,91) gegenüber exponierten

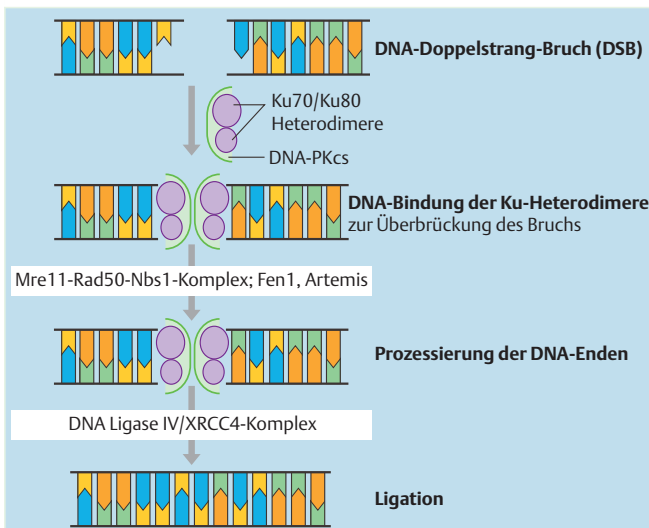


Abb. 4 DSB-Reparatur durch nicht-homologes „end joining“. Dieser Reparaturmechanismus beruht auf der koordinierten Verknüpfung gebrochener DNA-Enden ohne bzw. mit sehr kurzen homologen Regionen. Nach der Schadenentstehung wird der DNA-Doppelstrangbruch (DSB) von einem spezifischen Protein-Komplex (Mre11-Rad50-Nbs1) erkannt. Nach der Aktivierung und Phosphorylierung weiterer Proteine um den Bruch herum binden dann zwei Ku-Heterodimere (Ku70 und Ku80) an die DNA und überbrücken den Bruch. Im Anschluss rekrutiert der Ku70/80-Komplex Untereinheiten der DNA-abhängigen Proteinkinasen (DNA-PKcs) zu den Enden des Doppelstrangbruchs. Dort phosphorylieren die DNA-PKcs u. a. das Artemis-Protein, welches als Exonuklease fungiert, während das Protein Fen1 als Endonuklease tätig wird. Schließlich dirigiert Ku einen Komplex aus den Proteinen XRCC4 und DNA-Ligase IV zu den Bruchenden, der dafür sorgt, dass der DSB geschlossen wird. Die Reparatur ist damit abgeschlossen. Es kommt jedoch häufig zum Verlust von DNA.

Trägern mit dem *XRCC1 280ArgArg*-Genotyp aufwiesen [13]. Eine weitere Studie deutet daraufhin, dass die Assoziation zwischen *XRCC1*- und *ERCC2*-Polymorphismen und Lungenkrebsrisiko entscheidend vom Rauchverhalten hinsichtlich der Größenordnung und der Richtung abhängt [14].

Die Nukleotid-Exzisionsreparatur (NER)

Die NER repariert in erster Linie großräumige DNA-Addukte, wie z. B. Pyrimidindimere, und zeichnet sich darüber hinaus durch eine breite Substratspezifität aus. Die notwendige Regulation der NER ist ein aufwendiger Prozess, der jedoch von den Körperzellen durchaus ökonomisch durchgeführt wird. Die NER bevorzugt v. a. transkribierende Gene bzw. promotogene Schäden (Läsionen) in aktiven Regionen des Genoms, die schnell und effizient repariert werden müssen. Dieser Mechanismus wird deshalb als „transkriptionskontrollierte Reparatur“ bezeichnet und verläuft im Gegensatz zu der sogenannten „globalen genomischen Reparatur“ zeitlich sehr viel schneller.

Mechanistisch erfolgt die Schadenserkenkung durch einen Komplex aus ca. 30 körpereigenen Proteinen, der dafür sorgt, dass die DNA-Helix geöffnet und der DNA-Schaden verifiziert wird. Anschließend sorgen spezielle Enzyme dafür, dass ein Bereich von ca. 24–32 Nukleotiden um den Schaden herum entfernt wird. Polymerasen und Ligasen sind schließlich dafür verantwortlich, dass die Nukleotide in der richtigen Reihenfolge mit Hilfe des komplementären Stranges wieder in die DNA-Helix eingebaut werden.

Ein wichtiges Protein aus dieser Gruppe ist zum Beispiel das „Excision Repair Cross-Complementary, Group 1“-Protein (**ERCC1**), das zusammen mit dem Protein **ERCC4** (synonym: XPF) einen Komplex bildet, welcher als Endonuklease fungiert, die für den Einschnitt (Inzision) am 5'-Ende der DNA während der NER zuständig ist. Das ERCC1-Protein wird laut einer Studie im Tumorgewebe mit einer Frequenz von 44% angetroffen [15]. Die Gegenwart von ERCC1 bewirkt offenbar, dass Patienten mit „Non-Small-Cell-Lung“ (NSCL)-Tumoren, die keine Cisplatin-basierte Chemotherapie erhalten haben, eine erhöhte Überlebensrate gegenüber den gleichen Tumorpatienten aufweisen, die sich einer solchen Chemotherapie unterzogen haben ($p=0,009$). Andererseits profitieren die ERCC1-negativen Patienten signifikant ($p=0,002$) von einer Chemotherapie im Vergleich zu ERCC1-positiven Patienten [15]. Obwohl von ERCC1-Varianten keine Aminosäureaustausche bekannt sind, konnte in einer norwegischen Population gezeigt werden, dass die CC-Variante im Codon 118 (T19007C; rs11615) des *ERCC1*-Gens eine signifikante Erniedrigung (OR: 0,32, CI = 0,19–0,55; $p=0,009$) des Lungenkrebsrisikos zur Folge hatte [8]. Diese Beobachtung konnte in einer dänischen, amerikanischen und einer europäischen Studie jedoch nicht bestätigt werden [16–18].

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der NER ist das Protein **ERCC2**, das als Untereinheit des basalen Transkriptionsfaktors TFIIF fungiert und aufgrund seiner 5'-3'-ATP-abhängigen Helicase-Aktivität unverzichtbar ist. ERCC2 erkennt und repariert ein breites Spektrum von Läsionen, wie z. B. Thymidindimere und sogenannte „bulky adducts“. Das Gen beinhaltet eine größere Anzahl von Polymorphismen. Neben einer Reihe von seltenen Vertretern treten Polymorphismen häufig in den Codons 154, 312, 711 und 751 auf und haben dort Aminosäureaustausche zur Folge. So wurde z. B. für die Asp312Asn-Variante (rs1799793) in mehreren Studien eine höhere Adduktbildung bei Trägern der Asn-Variante beschrieben und mit einer reduzierten DNA-Reparaturkapazität interpretiert [19, 20]. Gleiches gilt für die Gln-Träger der Variante Lys751Gln [19]. Darüber hinaus wurde in einer amerikanischen Studie ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko (OR: 1,50, CI = 1,1–2,0) für Träger der 312Asn/Asn-Variante im Vergleich zu Trägern der 312Asp/Asp-Variante beschrieben [21]. Dagegen konnten zwei Studien aus Schweden [22] bzw. Finnland [23] keine signifikanten Risiken detektieren, wobei die zuletzt genannte aus männlichen Rauchern bestand.

Die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen

DNA-Doppelstrangbrüche (DSB) entstehen durch Sauerstoffradikale, ionisierende Strahlung, verschiedene Chemikalien und die Replikation von DNA mit Einzelstrangbrüchen (SSB). Die Folgen für den Organismus sind vielfältig und reichen vom Zellzyklusstopp über den Zelltod oder eine veränderte Genexpression bis hin zur Rekombination oder einer Gen-, Chromosomen- oder Genommutation. • **Abb. 4** skizziert die Reparatur eines DSB durch das im menschlichen Körper bevorzugt durchgeführte nicht-homologe „end joining“, das solche Folgeschäden unterbindet.

Ein wichtiges Protein ist zum Beispiel das „X-ray Repair Cross-Complementing Protein 3“ **XRCC3**, das für die effiziente Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSB) innerhalb der homologen Rekombination, für die korrekte Trennung der Chromosomen bei der Reifeteilung (Meiose) und für die Reparatur von „DNA-crosslinks“ benötigt wird. XRCC3 formt einen Komplex mit dem Protein Rad51C, welches wiederum früh nach der DNA-Schädigung gebildet wird. Der am häufigsten vorkommende SNP ist eine Substitution der Aminosäure Threonin (Thr) zu

Methionin (Met) in der Aminosäure-Position 241 von XRCC3. Obwohl bisher keine Krankheit beim Menschen mit einer XRCC3-Inaktivierung gefunden wurde, zeigte die XRCC3-241Met-Variante in zwei Studien Assoziationen mit einem moderat erhöhten (OR: 1,29, CI = 0,85 – 1,98) Krebsrisiko [24, 25]. Außerdem zeigten Träger der Met-Variante höhere DNA-Adduktzahlen in der Lymphozyten-DNA im Vergleich zu homozygoten Thr-Trägern [26]. Andere Studien lieferten dagegen keine Anhaltspunkte dafür, dass XRCC3-Varianten einen Einfluss auf das Lungenkrebsrisiko haben [27, 28].

Die Reparatur eines DSB kann aber auch durch den Mechanismus der homologen Rekombination (HR) erfolgen (Abb. 1). Dabei wird das intakte homologe Chromosom bzw. das Schwesterchromatid zur Wiederherstellung des defekten DNA-Stranges verwendet.

Die Bestimmung von DNA-Varianten ausgesuchter Reparaturenzyme für arbeitsmedizinische Fragestellungen

Viele der hier angesprochenen Proteine fungieren beim Auftreten einer DNA-Schädigung als „Sensoren“ in der Zelle zur Aktivierung von Kontrollpunkten im Zellzyklus und kommen, wie eingangs erwähnt, in unterschiedlichen Varianten vor. D.h. sie bewirken über Veränderungen in der Proteinphosphorylierung und der Genexpression eine Blockade an den Kontrollpunkten der G1-, S-, und G2-Phase des Zellzyklus. Dadurch wird erreicht, dass mehr Zeit für die DNA-Reparatur gewonnen wird.

Berufsbedingte Atemwegs- und Lungenerkrankungen weisen nach wie vor hohe Fallzahlen auf. So entfielen beispielsweise im Jahr 2005 39% aller anerkannten Fälle im deutschen Berufskrankheiten (BK)-Geschehen auf diese Krankheitsform [29].

In diesem Zusammenhang und vor dem Hintergrund des geplanten Gendiagnostikgesetz-GenDG, in dem die Verwendung genetischer Marker u.a. im Arbeitsschutz geregelt werden sollen, kommt der Erforschung des Zusammenwirkens zwischen anlagebedingten Faktoren, Lebensstil und beruflichen Faktoren zukünftig eine besondere Rolle zu.

Um nun Zusammenhänge zwischen verschiedenen DNA-Varianten von Reparaturenzymen (v.a. Glykosylasen, Endonukleasen, ERCC- und XRCC-Enzyme) und Effekten, wie oxidativen Schädigungen, die mittels Adduktmessungen erfasst werden, besser untersuchen zu können, werden zur Zeit eine Reihe von DNA-Nachweisverfahren auf der Basis von Real-time PCR-Methoden für verschiedene DNA-Varianten dieser Reparaturenzyme etabliert [30]. Dadurch sollen robuste und schnelle Analyseverfahren zur Verfügung stehen, die es erlauben, gezielt den Einfluss dieser Varianten unter Expositionsbedingungen zu untersuchen, bei denen in der Vergangenheit entsprechende Endpunkte der DNA-Schädigung (z.B. DNA-Strangbrüche oder DNA-Addukte) bestimmt wurden (z.B. nach Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen) oder aktuell bestimmt werden (z.B. nach Exposition gegenüber Dämpfen aus Bitumen oder Schweißrauch). Unabhängig davon kann beim Vorliegen geeigneter Daten (Fragebogenangaben oder besser mittels Bestimmung des Cotininwerts im Urin) der Confounder Rauchen in die Auswertung einbezogen bzw. separat untersucht werden.

Der Stellenwert von Reparaturenzymvarianten in der arbeitsmedizinischen Forschung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Erforschung des Einflusses von individuellen Varianten verschiedener Reparaturenzyme in Gegenwart bestimmter Arbeitsplatzexpositionen erst begonnen hat und die vorliegenden Ergebnisse zum Teil noch recht widersprüchliche Interpretationen zur Folge haben. Die Gründe hierfür sind vielfältig und beinhalten zum Beispiel Unterschiede im Studiendesign, in den Fallgrößen sowie in der Zusammensetzung, Intensität und Dauer der Exposition.

Aktuell lässt sich aus den bisher vorliegenden Studienergebnissen folgender Kenntnisstand ablesen:

1. Polymorphismen in Genen, die für Reparaturenzyme kodieren oder sich in deren regulatorischen Bereichen befinden, sind in die Funktion der DNA-Reparatur involviert.
2. Relative Risiken > 2 tauchen selten auf, daher handelt es sich bei der DNA-Reparatur offenbar um einen komplexen Mechanismus, der auf der Interaktion vieler Komponenten beruht. Diese Aussage wird durch vorliegende *In-vitro*-Studien untermauert.
3. Confounder, wie zum Beispiel das Rauchen, sollten messtechnisch unbedingt berücksichtigt werden. Insbesondere deshalb, weil es Hinweise gibt, dass das Rauchen unabhängig von der eigentlichen Exposition bestimmte Reparaturenzyme aktivieren kann, die unabhängig von der Exposition agieren.

Zukünftig wird es deshalb notwendig sein, in Abhängigkeit von der bzw. den Expositionsnoxe(n) möglichst viele der beteiligten metabolisch wirksamen Gene zu kennen, um auf diese Art und Weise mehr über den Metabolismus und die Interaktionen der beteiligten Proteine zu erfahren. So können schließlich die Ergebnisse in ihrer Gesamtheit nicht nur zu einem weitergehenden Verständnis beitragen, sondern lassen dann auch eine bessere Beurteilung zu, inwieweit Varianten von Reparaturenzymen ein diagnostischer Wert bei der Entstehung verschiedener berufsbedingter Erkrankungen zukommt.

Literatur

- 1 Friedberg EC, Walker GC, Siede W. DNA repair and mutagenesis. Washington: American Society for Microbiology, 1995
- 2 Sugawara K. Xeroderma pigmentosum genes: functions inside and outside DNA repair. *Carcinogenesis* 2008; 29: 455 – 465
- 3 Schärer OD. Chemie und Biologie der DNA-Reparatur. *Angew Chem* 2003; 115: 3052 – 3082
- 4 Le Marchand L, Donion T, Lum-Jones A et al. Association of the hOGG1 Ser326Cys polymorphism with lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 409 – 412
- 5 Hatt L, Loft S, Risom L et al. OGG1 Expression and OGG1 Ser326Cys polymorphism and risk of lung cancer in a prospective study. *Mutat Res* 2008; 639: 45 – 54
- 6 Park J, Chen L, Tockman MS et al. The human 8-oxoguanine DNA N-glycosylase 1 (hOGG1) DNA repair enzyme and its association with lung cancer risk. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 103 – 109
- 7 Vogel U, Nexø BA, Wallin H et al. No association between base excision repair gene polymorphisms and risk of lung cancer. *Biochem Genet* 2004; 42: 453 – 460
- 8 Zienoldiny S, Campa D, Lind H et al. Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis* 2006; 27: 560 – 567
- 9 Ito H, Matsuo K, Hamaajima N et al. Gene-environment interactions between the smoking habit and polymorphisms in the DNA repair genes APE1 Asp148Glu and XRCC1 Arg399Gln, in Japanese lung cancer risk. *Carcinogenesis* 2004; 25: 1395 – 1401
- 10 De Ruyck K, Szaumkessel M, De Rudder I et al. Polymorphism in base-excision repair and nucleotide-excision repair genes in relation to lung cancer risk. *Mutat Res* 2007; 631: 1101 – 1110

- 11 Hung RJ, Hall J, Brennan P *et al.* Genetic polymorphisms in the base excision repair pathway and cancer risk: a HUGE review. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 925–942
- 12 Ryk C, Kumar B, Thirumaran RK *et al.* Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1, APEX1, XRCC3 and NBS1, and the risk for lung cancer in never- and ever smokers. *Lung Cancer* 2006; 54: 285–295
- 13 Zhang Z, Wan J, Jin X *et al.* Genetic polymorphisms in XRCC1, APE1, ADPRT, XRCC2, and XRCC3 and risk of chronic benzene poisoning in a Chinese occupational population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention* 2005; 14: 2614–2619
- 14 Zhou W, Liu G, Miller DP *et al.* Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2, smoking and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention* 2003; 12: 359–365
- 15 Olausson KA, Dunant A, Fouret P *et al.* DNA repair by ERCC1 in non-small cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J* 2006; 355: 983–991
- 16 Vogel U, Laros I, Jacobsen NR *et al.* Two regions in chromosome 19q13.2–3 are associated with risk of lung cancer. *Mutat Res* 2004; 546: 65–74
- 17 Zhou W, Liu G, Park S *et al.* Gene-smoking interaction associations for the ERCC1 polymorphisms in the risk of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 491–496
- 18 Matullo G, Dunning AM, Guarerra *et al.* DNA repair polymorphisms and cancer risk in non-smokers in a cohort study. *Carcinogenesis* 2006; 27: 997–1007
- 19 Kiyohara C, Yoshimasu K. Genetic polymorphisms in the nucleotide excision repair pathway and lung cancer risk: A meta-analysis. *Int J Med Sci* 2007; 4: 59–68
- 20 Benhamou S, Sarasin A. ERCC2/XPD gene polymorphisms and lung cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 1–14
- 21 Zhou W, Liu G, Miller DP *et al.* Gene-environment interaction for the ERCC2 polymorphisms and cumulative cigarette smoking exposure in lung cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 1377–1381
- 22 Hou SM, Falt S, Angelini S *et al.* The XPD variant alleles are associated with increased aromatic DNA adduct level and lung cancer risk. *Carcinogenesis* 2002; 23: 599–603
- 23 Misra R, Ratnasinghe D, Tangra JA *et al.* Polymorphisms in the DNA repair genes XPD, XRCC1, XRCC3, and APE1/ref-1 and the risk of lung cancer among male smokers in Finland. *Cancer Lett* 2003; 191: 171–178
- 24 Popanda O, Schattenberg T, Phong CT *et al.* Specific combinations of DNA repair gene variants and increased risk for non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis* 2004; 25: 2433–2441
- 25 Improta G, Sgambato A, Bianchino G *et al.* Polymorphism of the DNA repair genes XRCC1 and XRCC3 and risk of lung and colorectal cancer: a case-control study in a Southern Italian population. *Anticancer Res* 2008; 28: 2941–2946
- 26 Matullo G, Palli D, Peluso M *et al.* XRCC1, XRCC3, XPD gene polymorphisms, smoking and (32)P-DNA adducts in a sample of healthy subjects. *Carcinogenesis* 2001; 22: 1437–1445
- 27 David-Beabes GL, Lunn RM, London SJ. No association between the XPD (Lys751Gln) polymorphism or the XRCC3 (Thr241Met) polymorphism and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 911–912
- 28 López-Cima MF, González-Arriaga P, Garcia-Castro L *et al.* Polymorphisms in XPC, XPD, XRCC1, and XRCC3 DNA repair genes and lung cancer risk in a population of northern Spain. *BMC Cancer* 2007; 7: 162
- 29 van Kampen V, Merget R, Butz M *et al.* Trends in suspected and recognized occupational respiratory diseases in Germany between 1970 and 2005. *Am J Ind Med* 2008; 51: 492–502
- 30 Rihs HP, Marczyński B, Rabstein S *et al.* Rapid detection of the hOGG1 Ser326Cys polymorphism using LightCycler technology. *J Toxicol Environ Health, Part A* 2008; 71: 877–880

Gutachtenseminare 2009

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die wissenschaftlichen Autoren des Kursbuches Gutachtenseminare mit den Curriculum-Bausteinen:

- ▶ Grundseminar
- ▶ Aufbauseminar I
- ▶ Aufbauseminar II und
- ▶ Spezialseminar

haben sich angesichts der starken Nachfrage der in der begonnenen Curriculumsfortbildung stehenden Pneumologinnen und Pneumologen entschlossen, diesen Kolleginnen und Kollegen den erfolgreichen Abschluss der Seminarfortbildung mit einem Doppelseminar am 22./23.8.2009 im Knappschaftskrankenhaus Dortmund zum Selbstkostenpreis zu ermöglichen, da ein Sponsor derzeit nicht zur Verfügung steht.

Damit erhalten diejenigen Kolleginnen und Kollegen, die bereits 2 Seminarbausteine erfolgreich absolviert haben, in 2009 die Gelegenheit, die Zertifizierung als pneumologische Gutachterin (Gutachter) durch die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) zu erhalten.

Vorgesehen sind die Seminarblöcke:

- ▶ Aufbauseminar II (22.8.2009) und
- ▶ Spezialseminar (23.8.2009).

Das Krankenhaus bietet während der Seminare eine Beköstigung zum Haustarif an. Zur Organisation, Vorbereitung und Honorierung der Referenten ist ein Teilnahmebeitrag von EUR 250,00 vorgesehen.

Die Autoren bitten die interessierten Kolleginnen und Kollegen, sich umgehend über die Geschäftsstelle der DGP – Frau Heidrun Lunemann, Telefax: 02389/527522 oder E-mail: info@pneumologie.de zu melden, damit die Seminarblockauswahl entsprechend Ihren Wünschen getroffen werden kann. Bitte geben Sie daher Ihre bereits schon abgeleiteten Seminarbausteine an.

Die Veranstaltungen werden – wie üblich – mit der maximalen Punktezahl (12 Punkte) von der Landesärztekammer via Barcode bewertet.

Um den Abschluss der Fortbildung für die Nachzügler aus 2008 zu ermöglichen, benötigen wir Ihre Angaben unmittelbar nach Erscheinen.

Über die Neuauflage der Curriculum-Seminare mit Beginn im Oktober 2009 werden alle Pneumologen(innen) rechtzeitig informiert.

Die Autoren:

Otto Blome, Köln

Prof. Dr. jur. Stefan Brandenburg, Hamburg

Prof. Dr. med. Ulrich Hüttemann, Göttingen

Prof. Dr. med. Dennis Nowak, München

Prof. Dr. med. Helmut Teschler, Essen