

## ÜBERSICHT

Bernd Kaina, Mainz

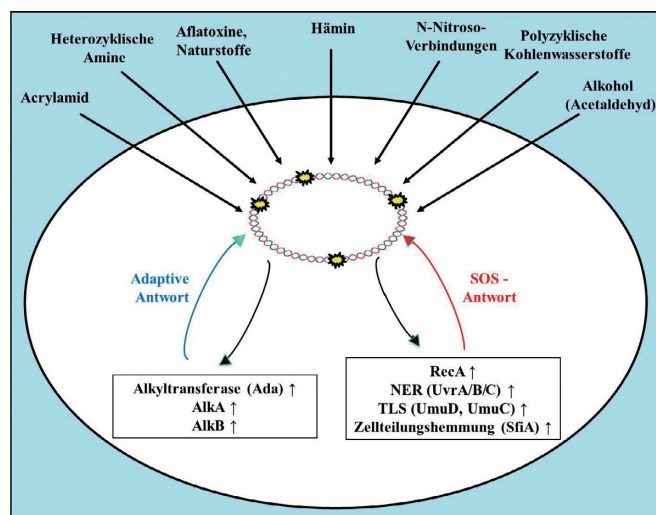
# DNA-Reparatur und Darmkrebs

## Wie *Escherichia coli* und Darmzellen sich vor Gentoxinen schützen

Unser Darmbakterium *Escherichia coli* verfügt über hocheffiziente Systeme zur Reparatur von DNA-Schäden. Dies ist eine Anpassung an gentoxische Stoffe, die unsere Nahrung enthält und die bei der Verstoffwechslung von Nahrungsinhaltsstoffen im Darm entstehen. Mit einem adaptiven Reparaturmechanismus schützt es sich vor der toxischen und mutagenen Wirkung insbesondere DNA-methylierender Gentoxine, während mit der „SOS-Antwort“ ein Schutz gegenüber vielen anderen Gentoxinen aufgebaut wird, der allerdings auf das Konto von Mutationen im Bakterium geht. Die Kenntnis der Komplexität der DNA-Reparatur in *E. coli* hat die Forschung an menschlichen Zellen stark beeinflusst. Etwa 130 DNA-Reparaturenzyme sind inzwischen beim Menschen bekannt. Obwohl hier die DNA-Reparatur komplexer ist als in *E. coli*, so scheint doch das Bakterium hinsichtlich der Adaptationsfähigkeit unseren Darm-Epithelzellen, die mit genau den gleichen schädlichen Stoffen zurechtkommen müssen, überlegen zu sein. Die ausgeklügelten Reparaturmechanismen weisen darauf hin, wie stark unsere Belastung mit Gentoxinen ist. Wenn auch durch DNA-Reparatur genetische Schäden im Darmepithel ständig beseitigt werden, so können sich doch während unseres langen Lebens Mutationen in Zellen des Darmepithels anhäufen, die eine maligne Entartung auslösen.

Unser Darmbakterium *Escherichia coli* lebt gefährlich. Es lebt vorwiegend im Dickdarm in einer Welt, in der gentoxische, d.h. erbgutschädigende Substanzen vorkommen, denen auch die Zellen unseres Darms ausgesetzt sind [1]. Es ist daher nicht verwunderlich, dass *E. coli* bestückt ist mit einer Vielzahl von DNA-Reparatursystemen. Das Bakterium ist ein Meister der DNA-Reparatur. Es besitzt sogar

Reparatursysteme, die durch gentoxischen Stress moduliert werden können, d. h. sie werden bei Bedarf verstärkt exprimiert. Diese sind das adaptive Antwort-System („adaptive response“) und das SOS-Reparatur- und Schadentoleranz-System („SOS-response“) (Abb. 1). Die Entdeckung dieser induzierbaren DNA-Reparatursysteme in *E. coli* hat die Forschung an Eukaryoten stark beeinflusst, wobei die Suche nach vergleichbaren durch gentoxischen Stress induzierbaren DNA-Reparatursystemen gerade an menschlichen Zellen und Geweben, so auch am Darmepithel und an Tumorzellen, bis heute anhält. Die DNA-Reparatursysteme bei *E. coli* werfen die Frage auf, weshalb das



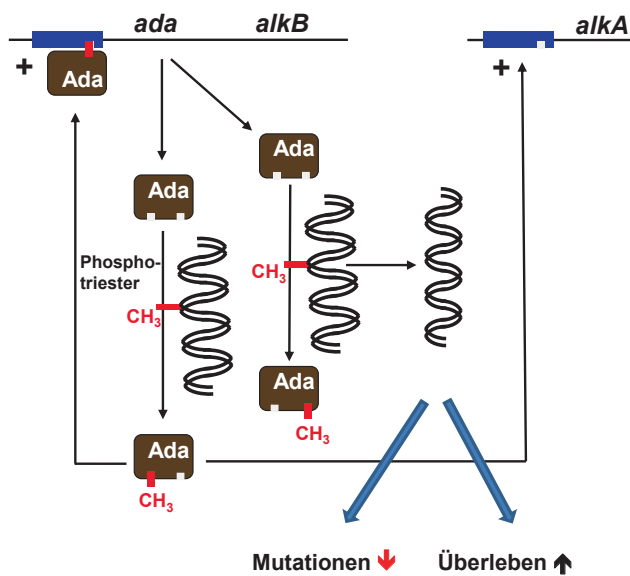
**Abb. 1.** Gentoxine (auch Genotoxine, DNA-schädigende Substanzen), die auf *E. coli* einwirken können, und wichtige induzierbare DNA-Reparaturwege. Im Zusammenhang mit der „Adaptiven Antwort“ (adaptive response) werden die Alkyltransferase Ada, das AlkB-Protein und die DNA-Glykosylase AlkA verstärkt synthetisiert. Die erhöhte Menge an AlkA forciert die Basenexzisions-Reparatur von DNA-Alkylierungsschäden. Im Zusammenhang mit der „SOS-Antwort“ werden das Protein RecA, das an der Rekombinations-Reparatur beteiligt ist (auf diese wird nicht weiter eingegangen), die Proteine UvrA, UvrB und UvrC, die in der Nucleotid-Exzisionsreparatur (NER) eine Rolle spielen, das zellteilungsregulierende Protein SfiA und die Transläsionssynthese (TLS)-Polymerase-Proteine UmuD und UmuC verstärkt exprimiert.

**Kaina: DNA-Reparatur und Darmkrebs**

Darmbakterium so ausgeklügelte Schutzmechanismen gegenüber DNA-schädigenden Substanzen aufweist und woher die Gentoxine im Darm kommen.

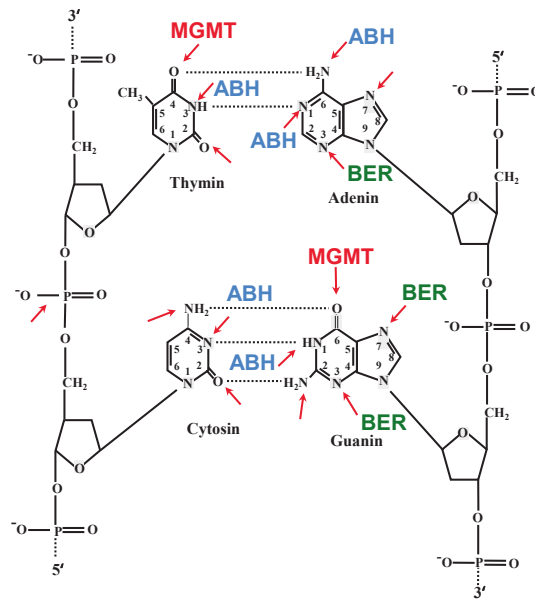
**Die Adaptive Antwort schützt vor Mutationen und Zelltod**

Kultiviert man *E. coli* in einem Medium, das die DNA-methylierende Substanz N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidin enthält, so entwickeln die Zellen innerhalb von weniger als einer Stunde Resistenz gegenüber der mutagenen und toxischen Wirkung des hochpotenten Gentoxins [2]. Diese als „Adaptive Antwort“ bezeichnete Reaktion des Bakteriums ist zurückzuführen auf eine Induktion (d.h. eine transkriptionelle Aktivierung) der Gene *ada*, *alkB* und *alkA* (Abb. 2), was zu einer verstärkten Expression der entsprechenden Proteine führt.



**Abb. 2.** Die induzierbare Adaptive Antwort bei *E. coli*. Das Gen *ada* codiert für das Protein Ada. Dieses hat mehrere Funktionen: Es ist Sensor für Alkylierungsschäden, indem es diese an Methyl-Phosphotriester der DNA erkennt und entfernt. Dadurch wird es zum Transkriptionsaktivator seines eigenen Gens sowie für die Gene *alkB* und *alkA*. Die verstärkte Synthese von Ada ermöglicht nun die Reparatur von Methylierungen in der *O*<sup>6</sup>-Position des Guanins und der *O*<sup>4</sup>-Position des Thymins, wodurch Mutationen vermieden werden. *alkB* codiert eine Dioxygenase, die über eine direkte enzymatische Reaktion u.a *N1*-Methyladenin und *N1*-Methylguanin aus der DNA entfernt und mithin weitere Alkylierungsschäden repariert (siehe auch Abb. 3); das Gen *alkA* codiert eine DNA-Glykosylase, die als erster Schritt in der Basenexzisions-Reparatur u.a. die Schäden *N3*-Methyladenin und *N3*-Methylguanin aus der DNA entfernt. Die menschlichen Homologe von Ada, AlkB und AlkA sind MGMT, ALKBH und die N-Methylpurin-DNA-Glykosylase (MPG).

Die Funktion von Ada wurde nach der Entdeckung der Adaptiven Antwort bald aufgeklärt [3, 4]. Das Protein repariert den DNA-Schaden *O*<sup>6</sup>-Methylguanin, welcher einer von 16 Alkylierungsprodukten an der DNA darstellt, die durch Alkylanzien induziert werden können (Abb. 3). *O*<sup>6</sup>-Methylguanin ist eine sogenannte Minor-Läsion, da sie in Abhängigkeit von den chemischen Eigenschaften der alkylierenden Substanz anteilmäßig nur 0,3 bis maximal 8% der Gesamt-DNA-Methylierungen

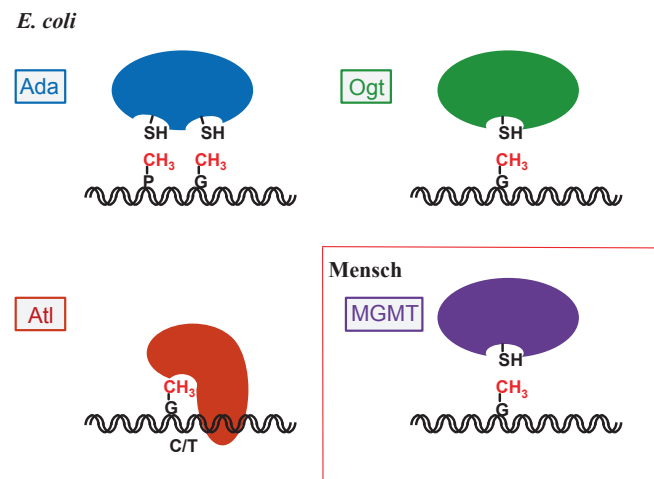


**Abb. 3.** DNA-Alkylierungsschäden und deren Reparatur durch MGMT, das ALKBH2-Protein (hier ABH genannt) und Basen-Exzisionsreparatur (BER). Die Pfeile weisen auf die Stellen im DNA-Molekül hin, die alkyliert werden können.

ausmacht. Dennoch ist *O*<sup>6</sup>-Methylguanin ein folgenschwerer DNA-Schaden, da die Base während der Replikation nicht mit Cytosin, sondern mit Thymin paart und somit Basenaustausch-Mutationen hervorruft [5]. Dieser mutagene Mechanismus betrifft *E. coli* genauso wie den Menschen, und schon frühzeitig wurde postuliert, dass *O*<sup>6</sup>-Methylguanin beim Menschen eines der wichtigsten Tumor-initiiierenden Ereignisse nach DNA-Alkylierung darstellt [6]. Eines der Hauptargumente zur Unterstützung dieses Postulats beruht auf der Beobachtung, dass die Fähigkeit von monofunktionellen alkylierenden Verbindungen, *O*<sup>6</sup>-Alkylguanin zu bilden, mit deren mutagener und karzinogener Potenz korreliert [6]. Auch wurde beobachtet, dass nach Gabe von N-Methyl-N-Nitrosoguanidin an Ratten *O*<sup>6</sup>-Methylguanin im Gehirn im Gegensatz zu anderen Geweben persistiert und dass dies mit der Ausbildung von Hirntumoren verbunden ist [7]. Diese Befunde rückten die Erforschung der Reparatur gerade dieses DNA-Schadens in den Mittelpunkt des Interesses.

Eine Untersuchung von Mutanten von *E. coli* führte zu der überraschenden Erkenntnis, dass das Bakterium zur Beseitigung von *O*<sup>6</sup>-Methylguanin gleich über zwei Reparatursysteme verfügt. Diese sind das auf niedriger Ebene ständig (konstitutiv) exprimierte Ogt-Protein sowie das durch methylierende Verbindungen induzierbare Ada-Protein (Abb. 4). Ogt und Ada sind DNA-Alkyltransferasen. Diese erkennen Alkylgruppen (mit einer Präferenz für Methylgruppen) in der *O*<sup>6</sup>-Position des Guanins wie auch in der *O*<sup>4</sup>-Position des Thymins (eine mutagene Methylierung, die allerdings sehr selten vorkommt) und übertragen diese auf einen Cysteinrest im eigenen Protein. Durch diese Reaktion wird Guanin (und Thymin) in der DNA wieder hergestellt und das Protein inaktiviert und anschließend abgebaut. Es handelt sich folglich um ein Suizid-Enzym, das nur einmal eine Reaktion durchführen kann [8]. Obwohl die

## Übersicht



**Abb. 4.**  $O^6$ -Methylguanin-bindende Proteine von *E. coli* und Mensch. Ada, Ogt und MGMT sind Alkyltransferasen, die Methylgruppen (und andere Alkylierungen) auf einen internen Cysteinrest (angedeutet mit der SH-Gruppe) übertragen. Diese Reparaturreaktion führt zur Inaktivierung des Enzyms („Suizidenzym“). Die Reparaturkapazität der Zelle ist folglich direkt abhängig von der Zahl der Methyltransferase-Moleküle pro Zelle. Atl erkennt nur die Alkylgruppe in der  $O^6$ -Position des Guanins, entfernt sie jedoch nicht. Durch Bindung an den Schaden werden andere Reparatursysteme zum Schaden geleitet und entfernen diesen.

Schadensbeseitigung auf Kosten des Reparaturproteins geht, so ist die Reparaturreaktion selbst schnell und höchst ökonomisch, da die DNA nicht wie bei anderen Reparaturmechanismen im Strang, der den Schaden trägt, geschnitten und unter Beteiligung vieler anderer Enzyme zum Teil neu synthetisiert werden muss. Man spricht von einem Schadensreversions-Mechanismus.

Ein Protein, das sehr viel später als Ogt und Ada entdeckt worden ist und im aktiven Zentrum Ogt und Ada ähnelt, wurde Atl benannt (Atl = alkyltransferase-like). Dies ist ein weiteres Protein, das an  $O^6$ -Alkylguanin bindet. Damit bietet es einem anderen Reparatursystem, der Nucleotid-Exzisionsreparatur (NER), eine Erkennung, hier einzugreifen, um den Schaden zu entfernen [9]. Die relativ komplexe NER ist als Reparaturmechanismus eigentlich nur zuständig für größere DNA-Schäden, d.h. größere Moleküle, die mit Basen der DNA reagiert haben. Diese werden über NER ausgeschnitten. Basenschäden mit einer geringen räumlichen Ausdehnung wie  $O^6$ -Methylguanin und  $O^6$ -Ethylguanin erkennt das NER-Reparatursystem nicht. Bindet allerdings Atl an der Läsion, so stellt dies ein Erkennungssignal für NER-Enzyme dar, und  $O^6$ -Alkylguanin kann über NER entfernt werden. Atl im Zusammenwirken mit der NER stellt also ein Backup-System für die Reparatur von Alkylierungen in der  $O^6$ -Position des Guanins in *E. coli* dar. Dies betrifft insbesondere größere  $O^6$ -Alkylguanin-Addukte. Gegen diese wirkt Atl in *E. coli* protektiv [10].

Wie aus Abbildung 2 hervorgeht, wird nach Exposition von *E. coli* mit methylierenden Substanzen nicht nur das *ada*-Gen induziert, sondern auch die Gene *alkB* und *alkA*. Es handelt sich folglich um ein komplexes induzierbares System von Genen [11]. *alkB* bildet zusammen mit *ada* ein Operon, d.h., beide Gene stehen unter Kontrolle derselben regulatorischen Einheit,

des Promotors. Die entsprechenden Genprodukte sind die Proteine Ada, AlkB und AlkA. Das Ada-Protein hat zwei aktive Zentren. Eines von ihnen erkennt Methylierungen im Phosphat-Rückgrat der DNA und entfernt diese durch Selbstmethylierung. Das so entstandene hemi-methylierte Ada-Protein wird zum Transkriptionsfaktor, das seine eigene Synthese sowie die von AlkB und AlkA stimuliert. Die Menge von Ada kann bis auf 1000 Moleküle pro Zelle ansteigen, worauf durch Ada  $O^6$ -Methylguanin effizient aus der DNA entfernt wird. Da Methylierungen am Phosphat-Rückgrat der DNA häufiger vorkommen als an den DNA-Basen, stellt das System einen äußerst empfindlichen Indikator für das Vorhandensein von DNA-Schäden dar.

Bald nach Ada wurde die Funktion von AlkA aufgeklärt [11]. Es handelt sich um eine DNA-Glykosylase, die  $N^3$ -Methyladenin und  $N^3$ -Methylguanin (vgl. Abb. 3) aus der DNA entfernt. Beides sind replikationsblockende und damit potentiell toxische DNA-Schäden. Die Hochregulation von AlkA wirkt also der Toxizität von DNA-schädigenden methylierenden Substanzen entgegen.

Das AlkB-Protein gab, was seine Funktion betrifft, für eine lange Zeit Rätsel auf. Näheres erfuhr man erst, als eine neue Gruppe von DNA-Reparaturenzymen entdeckt worden ist: die Alpha-Ketoglutarat-abhängigen Dioxygenasen [12]. Diese Enzyme reparieren u.a.  $N^1$ -Methyladenin,  $N^3$ -Methylcytosin,  $N^1$ -Methylguanin und  $N^3$ -Methylthymin (Abb. 3) durch eine oxidative Demethylierung. Hierbei muss die DNA nicht geschnitten werden, d.h., weitere Enzyme werden zur Reparatur nicht benötigt. Es handelt sich folglich, wie bei den Alkyltransferasen, um einen schnell ablaufenden und effizienten DNA-Reparaturmechanismus. Mutanten von *E. coli*, die kein AlkB exprimieren, sind sehr empfindlich gegenüber methylierenden Substanzen, was darauf hinweist, dass die Schäden, die durch AlkB repariert werden, ein toxisches Potential haben.

Die Reparaturproteine Ogt und Atl von *E. coli* werden auf niedrigem Niveau konstitutiv exprimiert, während Ada induzierbar ist. Die konstitutive Expression von Ogt (etwa 10 Moleküle pro Zelle) erlaubt eine schnelle und stetige Schadensbeseitigung, die induzierbare Expression von Ada eine Schadensbeseitigung in Stresssituationen. Das Alkyltransferase-ähnliche Protein Atl, das an  $O^6$ -Alkylguanin bindet und damit dessen Reparatur über einen Ausschneidemechanismus forciert, kommt hinzu. Es übernimmt die Reparatur für spezielle  $O^6$ -Alkylierungsläsionen, die chemisch dem  $O^6$ -Methylguanin ähnlich sind, nicht aber von den Alkyltransferasen Ogt und Ada durch Alkylgruppentransfer repariert werden können.

Die Induktion von Ada, AlkB und AlkA hat adaptiven Charakter, d.h., in Gegenwart von alkylierenden (insbesondere methylierenden) Substanzen wird die DNA-Reparatur verstärkt, und das Bakterium erwirbt Resistenz gegenüber den mutagenen und toxischen Wirkungen der Substanzen. Das adaptive DNA-Reparatursystem von *E. coli* stellt einen komplexen Regelkreis dar, in dem das Ada-Protein nicht nur ein DNA-Reparaturprotein, sondern auch ein Sensor für geringste Mengen von DNA-Alkylierungsschäden darstellt.

Insgesamt ist es ein großer Aufwand, den sich *E. coli* leistet, um DNA-Alkylierungsschäden zu beseitigen. Die Induzierbarkeit der DNA-Reparaturgene in *E. coli* weist darauf hin, dass

die Mengen von alkylierenden genotoxischen Substanzen im Darm starken Schwankungen unterliegt und mithin *E. coli* sein DNA-Reparatursystem dem Bedarf entsprechend anpasst. Dies ist im Sinne des Energieverbrauchs des Bakteriums zur DNA-Reparatur höchst ökonomisch.

### Das SOS-Reparatursystem in *E. coli*

Zur Reparatur von großen DNA-Addukten, die z.B. durch polyzyklische Kohlenwasserstoffe und heterozyklische Amine gebildet werden, gibt es bei *E. coli* ein induzierbares, als „SOS-Antwort“ bezeichnetes Reparatur- und Schadentoleranz-System [13]. Dieses umfasst etwa 30 Gene, man spricht daher auch von einem Regulon. Das Reparatursystem beruht auf der Wirkung von Endonucleasen (codiert von den Genen *uvrA*, *uvrB*, *uvrC*), die die DNA links und rechts vom Schaden schneiden, und weiteren Enzymen, die das den Schaden enthaltende DNA-Fragment (etwa 20 Nucleotide) entfernen und die entstandene Lücke im reparierten DNA-Strang durch Reparatur-DNA-Synthese schließen. Dieses Nucleotid-Exzisionssystem ist bei *E. coli* in genotoxischen Stress-Situationen induzierbar, daher die Bezeichnung SOS-Reparatur (akute Notsituation für *E. coli*). Es wird über ein Repressorprotein (LexA) reguliert, das im Normalzustand, d.h. bei Abwesenheit von DNA-Schäden, durch Promotor-Bindung die Transkription der SOS-Gene unterbindet. Nach DNA-Schädigung wird LexA abgebaut, woraufhin Gene der Nucleotid-Exzisionsreparatur aktiviert werden. Außerdem wird ein Protein namens RecA verstärkt synthetisiert. Dies ist ein Filamentprotein mit Proteaseaktivität, das durch Spaltung des Repressors die SOS-Antwort „ankurbelt“, gleichzeitig aber auch bei der postreplikativen Reparatur von Schäden (der homologen Rekombination) eine Schlüsselrolle spielt [14]. Des Weiteren wird ein Protein verstärkt synthetisiert (SfiA, Abb. 1), das die Zellteilung hemmt und somit der Zelle mehr Zeit für die Reparatur der DNA gibt.

Bei hoher Schadensbelastung werden im Rahmen der SOS-Antwort zwei Gene aktiviert, die für die Synthese von UmuD und UmuC verantwortlich sind [15]. Diese sind keine eigentlichen Reparaturproteine, sondern bilden im Komplex eine DNA-Polymerase (Pol V), welche die Eigenschaft hat, über fehlerhafte Stellen in der DNA hinwegzulesen. Der Schaden wird also toleriert. In diesem Fall überlebt *E. coli* einen potentiell toxischen DNA-Schaden, allerdings wird dies mit einer hohen Mutationsrate erkauft [16]. Nahezu alle Mutationen, die durch replikationsblockende Läsionen induziert werden, gehen bei *E. coli* auf das Konto von UmuD/UmuC (Abb. 1: Transläsionssynthese-Polymerase). Derartige unter Stressbedingungen gehäuft auftretenden Mutationen erhöhen die genetische Variabilität von *E. coli*, können also durchaus vorteilhaft für die überlebende Population unter fluktuierenden Lebensbedingungen sein.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass *E. coli* im Darm des Menschen sowohl konstitutiv exprimierte als auch zwei durch genotoxischen Stress induzierbare DNA-Reparatursysteme aufweist. Die Tatsache, dass sich *E. coli* auf raffinierte Weise gegen hochpotente karzinogene Substanzen, die offenbar in den Darm gelangen oder dort gebildet werden, zu schützen weiß, führt zur Frage, wie das „Gefäß“, der Dickdarm, in dem

*E. coli* sein Zuhause hat, selbst geschützt ist. Tatsächlich haben Darm-Epithelzellen des Menschen nahezu alle DNA-Reparatursysteme, die *E. coli* aufweist [17]. Obwohl die Schadensantwort menschlicher Zellen wesentlich komplexer als in *E. coli* ist, so scheinen diese doch, insbesondere was die Adaptive Antwort betrifft, nicht so anpassungsfähig gegenüber fluktuierenden genotoxischen Expositionen wie *E. coli* zu sein.

### Alkyltransferase und Basenexzisionsreparatur in menschlichen Zellen als Schutz vor Mutationen und Zelltod

Zunächst zu den alkylierenden Substanzen, denen das Darmepithel ebenso wie *E. coli* ausgesetzt ist. Man wird vermuten, dass es vergleichbare Schutzsysteme gegen alkylierende Substanzen gibt, und tatsächlich sind in menschlichen Zellen Homologe der Proteine Ada, AlkA und AlkB gefunden worden. Das menschliche Pendant der *E. coli*-Alkyltransferasen ist ein Reparaturprotein namens *O*<sup>6</sup>-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT), ein Reparatur-Suizidenzym, das wie Ada und Ogt *O*<sup>6</sup>-Methylguanin und *O*<sup>4</sup>-Methylthymine durch Methylgruppen-transfer repariert. Es ist dem Ogt-Protein ähnlich, da es nur ein aktives Zentrum aufweist (Abb. 4). MGMT ist ein wichtiger zellulärer Schutzfaktor gegen Mutationen und Krebs [18]. Menschliche Zellen enthalten auch das Pendant von AlkA, eine N-Methylpurin-DNA-Glykosylase (MPG), die N-Methylpurine, u.a. das toxische N<sup>3</sup>-Methyladenin, aus der DNA entfernt.

Lange hat man nach dem Gegenstück von AlkB gesucht, bis man fündig wurde. Das Enzym wird folgerichtig ALKBH (für AlkB-Homolog; mitunter auch ABH abgekürzt, Abb. 3) genannt. Inzwischen kennt man beim Menschen 8 Gene, die für unterschiedliche ALKBH-Proteine (ALKBH1 bis ALKBH8) codieren. Sie reparieren Alkylierungsschäden nicht nur in einzel- und doppelsträngiger DNA, sondern auch in der RNA. Zellen, denen ALKBH2 fehlt, sind besonders empfindlich gegenüber Methylantien, woraus man schlussfolgert, dass insbesondere ALKBH2 für die DNA-Reparatur beim Menschen wichtig ist.

Obwohl Darmepithelzellen wie auch andere menschliche Zellen mehr DNA-Reparaturenzyme als *E. coli* aufweisen und die DNA-Reparatur hier sehr viel komplexer abläuft [17], so scheint doch *E. coli* in der Effizienz der Reparatur von DNA-Methylierungsschäden dem Menschen überlegen zu sein. Beim Menschen gibt es nur ein Enzym, das für die Reparatur von *O*<sup>6</sup>-Methylguanin zuständig ist, MGMT. Ein Atl-Protein ist in menschlichen Zellen bisher nicht gefunden worden, obwohl das Protein aus *E. coli* – nach Gentransfer in Säugerzellen zur Expression gebracht – durchaus protektive Wirkung entfaltet [19]. Das menschliche MGMT-Protein hat zudem nur ein aktives Zentrum, das *O*<sup>6</sup>-Alkylierungen repariert. Es kann also nicht Phospho-Triester erkennen, die als Signal für die Induktion der Adaptiven Antwort in *E. coli* fungieren. Trotz intensiver Forschung gelang es nicht, zweifelsfrei nachzuweisen, dass MGMT in menschlichen Zellen, wie in *E. coli*, induzierbar ist. Tatsächlich sind nach gegenwärtiger Kenntnis auch MPG und ALKBH2 nicht durch DNA-Schädigung induzierbar, sondern gehören zum konstitutiven Abwehrsystem. Allerdings weisen Zellen des Darms, insbesondere das Darmepithel, das die äußere Schicht

## Übersicht

zum Darmlumen bildet, viel MGMT konstitutiv auf (>10 000 Moleküle/Zelle). Sie sind daher vor dem gentoxischen Angriff von Substanzen relativ gut und dauerhaft geschützt.

Warum aber ist ein Schutz gegen DNA-Alkylierungsschäden, insbesondere gegen  $O^6$ -Methylguanin, so wichtig? Das Darmepithel hat eine hohe Proliferationsrate. Während der DNA-Replikation paart  $O^6$ -Methylguanin nicht, wie es sein sollte, mit Cytosin, sondern mit Thymin und führt somit zu GC-→AT-Mutationen. Man geht davon aus, dass die meisten Mutationen, die durch alkylierende Substanzen in menschlichen Geweben induziert werden, auf diesen DNA-Schaden zurückzuführen sind. Die Reparatur von  $O^6$ -Methylguanin bewirkt folglich, dass proliferierende Zellen dem durch diesen DNA-Schaden erzeugten Mutationsdruck entgegenwirken. Mutationen aber stehen am Ausgangspunkt der Ursachenkette, die zur malignen Entartung von Zellen führt. Damit ist MGMT ein wichtiger Faktor im körpereigenen Schutzsystem gerichtet gegen Darmkrebs (und andere Erkrankungen, die eine genetische Ursache haben). Dies ist eindrucksvoll im Tierexperiment untermauert worden: Mäuse, in denen das MGMT-Gen inaktiviert wurde und die folglich das Enzym nicht aufweisen, reagieren ausgesprochen sensibel auf das methylierende Darm-Karzinogen Azoxymethan und zeigen eine verstärkte Tumorbildung im Kolon (Grimmdarm, Hauptanteil des Dickdarms) [20]. Hervorzuheben ist, dass in diesen Experimenten eine Schwellendosis ausgemacht werden konnte, unterhalb welcher keine nachweisbare Karzinogenität erkennbar war. Diese war durch MGMT bestimmt [21]. Die Ergebnisse geben Anlass darüber nachzudenken, ob es bedingt durch DNA-Reparatur Schwellendosen für Karzinogene gibt [22].

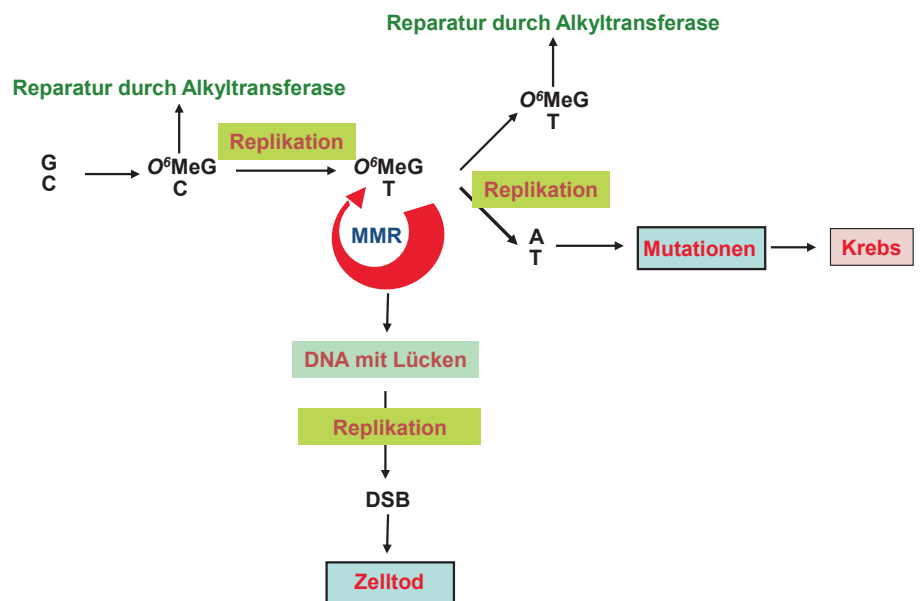
In menschlichen Zellen ist  $O^6$ -Methylguanin nicht nur ein potenter mutagener, sondern auch ein toxischer DNA-Schaden, nämlich dann, wenn es während der Replikation zur Fehlpaar-

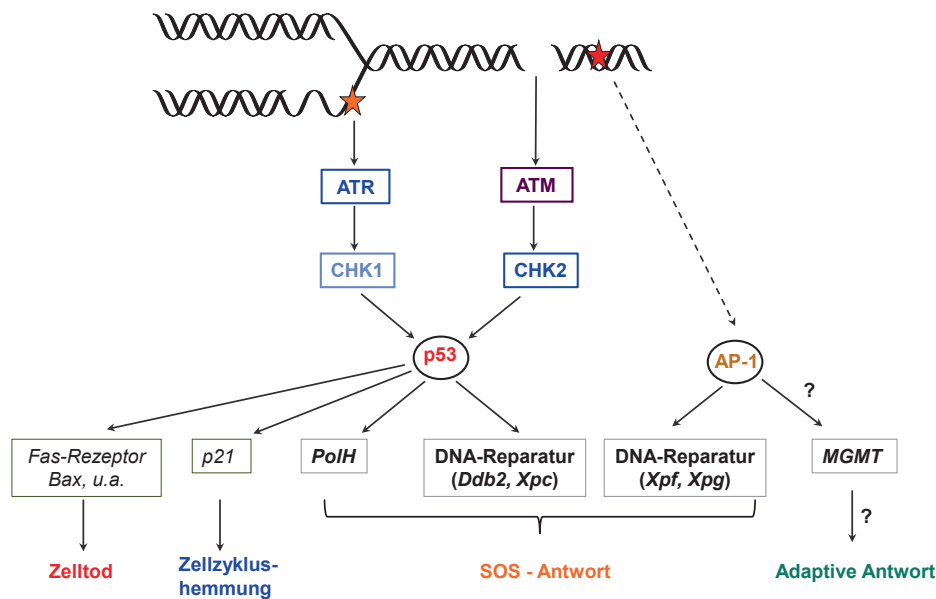
ung von  $O^6$ -Methylguanin mit Thymin kommt (Abb. 5). Kurioserweise ist zur Toxizität ein anderes DNA-Reparatursystem erforderlich, die Mismatch-Reparatur. Dieses Reparatursystem erkennt mit den Proteinen MSH2 und MSH6 die Fehlpaarung  $O^6$ -Methylguanin:Thymin und versucht diese zusammen mit weiteren Reparaturproteinen (MLH1, PMS2) zu reparieren. Hierbei wird allerdings ein fehlerhafter Mismatch-Reparaturzyklus eingeleitet, was zu Brüchen in der DNA führt, die im Zusammenhang mit weiterer DNA-Synthese den programmierten Zelltod (Apoptose) einleiten [23] (Abb. 5). Es liegt nahe anzunehmen, dass sich dieses Suizid-Programm herausgebildet hat, um Zellen, in denen  $O^6$ -Methylguanin nicht vollständig durch MGMT entfernt werden konnte, aus dem Gewebe zu eliminieren. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die oben genannten Mismatch-Reparaturproteine durch Mutationen inaktiviert werden können, was zur genomischen Instabilität und Darmkrebs mit hoher Frequenz in den betroffenen Personen führt. Obwohl das Krankheitsbild „Lynch-Syndrom“ selten ist, so weisen doch etwa 5% der Kolon-Karzinome Veränderungen in der Expression der MMR-Proteine auf. Dies könnte als Hinweis dafür gewertet werden, dass in solchen Patienten Zellen mit  $O^6$ -Methylguanin in der DNA nicht durch Apoptose aus dem Gewebeverband entfernt wurden.

## SOS-Reparatur in menschlichen Zellen?

Haben menschliche Darmzellen auch eine SOS-Reparatur und das UmuD/C-Schadentoleranzsystem, d.h. DNA-Polymerasen, die über replikationsblockierende Läsionen hinweglesen können? In vielen Experimenten hat man in den 1970/80er Jahren versucht, eine SOS-Antwort in Säugerzellen nachzuweisen. Dies war zunächst erfolglos, bis entdeckt wurde, dass menschliche Zellen auf DNA-Schädigung durch die oben genannten Gentoxine (wie auch nach Bestrahlung mit UV-Licht oder ioni-

**Abb. 5.** Mutagene Sequenz und Zelltod, ausgelöst durch  $O^6$ -Methylguanin in *E. coli* und in menschlichen Zellen. Sofern  $O^6$ -Methylguanin nicht umgehend durch Alkyltransferasen repariert wird, kommt es bei der DNA-Replikation zur Fehlpaarung von  $O^6$ MeG mit Thymin. Das resultierende Basenpaar  $O^6$ MeG:T ist Substrat von Mismatch-Reparatur (MMR)-Proteinen, die Thymin in einem ca. 1000 DNA-Basen umfassenden Ausschneideverfahren entfernen und im Zuge der Reparatursynthese Thymin gegenüber von  $O^6$ -Methylguanin wieder einsetzen (die richtige Base an dieser Stelle wäre Cytosin). Anschließend beginnt der Reparaturzyklus erneut, da die Fehlpaarung  $O^6$ MeG:T nach wie vor in der DNA enthalten ist. Durch diesen repetitiven, fehlerhaften Ausschneidezyklus unter Bildung von Lücken in der DNA wird die nachfolgende DNA-Replikation empfindlich gestört, und es entstehen DNA-Doppelstrangbrüche (DSB), die Vorgänge aktivieren (die „DNA-Schadensantwort“), die schließlich zum programmierten Zelltod (Apoptose) führen.





**Abb. 6.** DNA-Schadensantwort menschlicher Zellen. Durch DNA-Schäden geblockte Replikationsgabeln aktivieren die Kinase ATR, während DNA-Doppelstrangbrüche die Kinase ATM aktivieren. Diese wiederum aktivieren (phosphorylieren) die Checkpoint-Kinasen CHK1 und CHK2, wodurch das „Signal“ verstärkt und p53 an verschiedenen Stellen des Moleküls phosphoryliert wird. Dadurch wird p53 zum Transkriptionsfaktor. Als Tetramer bindet p53 an die Regulationseinheit (Promotor) verschiedener in der Abbildung aufgeführter Gene und stimuliert deren Aktivität. Über den Todesrezeptor Fas wie auch über das in der Mitochondrienmembran vorliegende Protein Bax wird die Apoptose nach DNA-Schädigung reguliert. Der Transkriptionsfaktor AP-1 besteht u.a. aus den Proteinen Fos und Jun. Diese unterliegen regulatorisch einem anderen Signalweg. Dennoch werden sie nach DNA-Schädigung verstärkt exprimiert. Da der Promotor von MGMT Bindestellen für AP-1 aufweist, ist es möglich, dass MGMT über AP-1 induzierbar ist.

sierender Strahlung) mit einem komplexen Programm antworten: der DNA-Schadensantwort (DNA damage response, kurz DDR). Der DNA-Schaden wird erkannt, und über eine Kette von Kinasen wird das „Signal“ weitergeleitet, wobei die Kinasen ATR und ATM sowie das Protein p53, das als Tumorsuppressor weit hin bekannt wurde, eine zentrale Rolle spielen [24]. Die DNA-schadensabhängigen Kinasen ATM und ATR phosphorylieren eine Vielzahl von Proteinen (es sind über 500 „Targets“ beschrieben worden), so auch die sogenannten Checkpoint-Kinasen CHK1 und CHK2, die wiederum das erwähnte p53-Protein phosphorylieren (Abb. 6). Dieses wird dadurch stabilisiert; es reichert sich in der Zelle an und wird in den Zellkern transloziert. Hier wirkt es als Transkriptionsfaktor für eine Reihe von Genen, die im Zuge der DDR induziert werden, so auch ein Gen (*p21*), dessen Produkt die geschädigten Zellen am Durchlaufen durch den Zellzyklus hemmt. Damit wird zwangsläufig Zeit für die DNA-Reparatur gegeben, bevor der DNA-Schaden im Zuge der DNA-Replikation als Mutation „fixiert“ wird. Es werden auch einige DNA-Reparaturgene durch p53 kontrolliert und unter genotoxischen Stressbedingungen verstärkt abgelesen (Abb. 6). Dies ist kürzlich für das in der Nahrung und im Tabakrauch enthaltene Benzo[a]pyren gezeigt worden, wobei die DNA-Reparatur durch gesteigerte Synthese der in die NER involvierten Proteine DDB2 und XPC verstärkt wurde [25]. Die Gene für die Reparaturproteine XPF und XPG werden über den Transkriptionsfaktor AP-1 reguliert. Hier ist gezeigt worden,

dass die Zelle Mechanismen entwickelt hat, keine übermäßig große (dies wäre schädlich), sondern eine genau den Erfordernissen entsprechende Menge dieser Proteine bereit zu stellen [26].

Haben menschliche Zellen auch eine der UmuD/C-Polymerase von *E. coli* vergleichbare Polymerase, die über replikationsblockende Läsionen hinweglesen kann? In menschlichen Zellen wurden 5 Translesionssynthese-Polymerasen entdeckt, die für unterschiedliche DNA-Schäden zuständig sind [27]. Von diesen ist die DNA-Polymerase  $\eta$  (PolH) durch genotoxischen Stress induzierbar. Dies erfolgt auch nach Einwirkung von Benzo[a]pyren, wobei gezeigt wurde, dass die Induktion von PolH über das aktivierte p53 (Abb. 6) zu einer erhöhten Mutationsrate in den überlebenden Zellen führt [25]. Ob das Reparaturprotein MGMT in menschlichen Zellen, einschließlich denen unseres Darms, im Zuge dieser komplexen DNA-Schadensantwort ebenfalls induziert wird, ist unklar. In Zellkulturexperimenten erwies sich MGMT als über den Transkriptionsfaktor

AP-1 regulierbar. Auch gibt es Hinweise für eine Involvierung von p53 in der MGMT-Regulation [28]. Doch der Nachweis einer Adaptiven Antwort in Zellen des Darmepithels vom Menschen ist schwierig zu führen, so dass diese wichtige Frage einer Adaptation bislang ungeklärt bleibt.

Die Phosphorylierung von p53 bewirkt auch, dass Gene, die den Zelltod (Apoptose) steuern, aktiv werden [24]. Folglich sind Zelltod wie auch Zellzyklushemmung, DNA-Reparatur und SOS-Mutagenese Teil des komplexen Antwortprogramms der Zelle auf DNA-Schädigung. Die Parallelen zu *E. coli* (Abb. 1) sind offensichtlich. Die Aktivierung der DDR dient, wie bei *E. coli*, dem besseren Überleben der Zelle, wobei man davon ausgeht, dass das Zelltodprogramm erst aktiviert wird, wenn die Möglichkeiten zur DNA-Reparatur ausgeschöpft sind. Obwohl noch Beweise fehlen, so ist doch naheliegend anzunehmen, dass dieser der SOS-Antwort von *E. coli* analoge Mechanismus auch zur Induktion von Mutationen im Darmepithel führt und damit zur Darmkarzinogenese beiträgt.

### Gefährliche Substanzen im Darm

Woher kommen die genotoxischen Stoffe im Darm, denen *E. coli* wie auch das Darmepithel ausgesetzt sind und die deren DNA schädigen? Sie werden durch die Nahrung aufgenommen oder im Darm gebildet. Drei Gruppen von Karzinogenen, die über die Nahrung (einschließlich Getränke) aufgenommen werden, weil sie in dieser vorhanden sind oder aber während

## Übersicht

der Zubereitung der Nahrung entstehen („food-borne“ carcinogens) sind beschrieben worden: die methylierenden N-Nitrosamine, die heterozyklischen Amine und die polyzyklischen Kohlenwasserstoffe [29].

Die alkylierenden N-Nitrosamine, wie das stabile Dimethylnitrosamin, sind hochpotente Karzinogene, die in beträchtlichen Mengen in der Nahrung vorkommen können. Sie entstehen beim Pökeln, Räuchern und der Zubereitung von Fleisch und Fisch bei hoher Temperatur (>180 °C). N-Nitrosoverbindungen entstehen auch im Magen aus der Reaktion von Nitrit (das aus Nitrat aus pflanzlicher Nahrung entstehen kann) mit sekundären Aminen. Sie können auch im Darm durch die Darmflora selbst gebildet werden, wobei als Katalysator das Hämoglobin mit seiner eisenhaltigen Häm-Gruppe ausgemacht worden ist [30]. Die endogene Nitrosierung von Substraten im Darm, befördert durch Häm, ist möglicherweise für *E. coli* problematisch und eine Herausforderung für sein Reparatursystem. Die dadurch gebildeten Gentoxine stellen eine bisher wenig beachtete und unterschätzte Gruppe der potentiellen Darm-Karzinogene dar.

Damit sind wir beim Thema „Fleischkonsum und Darmkrebs“. Hierbei ist wichtig festzustellen, dass die beste Korrelation zwischen rotem Fleisch (d. h. Fleisch mit viel Blut, das den roten Farbstoff Hämoglobin mit der Häm-Gruppe enthält) und Dickdarmkrebs ausgemacht worden ist [31]. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der Tatsache, dass Häm, ganz gleich ob in rohem oder denaturiertem Fleisch, zur Karzinogenbildung im Darm beiträgt und in experimentellen Systemen (Maus, Ratte) DNA-Schäden sowie Darmkrebs induzieren kann [32]. N-Nitrosamine und andere endogene Nitrosierungsprodukte sind potente DNA-Methylierer, die auch das mutagene *O*<sup>6</sup>-Methylguanin bilden. Angesichts der Expositionen ist es plausibel anzunehmen, dass sich das Alkyltransferase-Reparatursystem in *E. coli* als Antwort auf die Aufnahme aus pflanzlicher wie auch tierischer Nahrung sowie die endogene Bildung von Nitrosaminen evolutiv herausgebildet hat.

Warum aber ist das DNA-Reparatursystem bei *E. coli*, das gegen DNA-Alkylierungsschäden gerichtet ist, so komplex reguliert und induzierbar? Die Induktion von Ada nach DNA-Schädigung legt die Annahme nahe, dass *E. coli* fluktuierenden Mengen der Substanzen ausgesetzt ist, die *O*<sup>6</sup>-Methylguanin in der DNA erzeugen (*O*<sup>6</sup>-Alkylantien). Eine konstante endogene Bildung von alkylierenden Substanzen durch die Darmflora scheidet somit als Verursacher aus. Variable Mengen von *O*<sup>6</sup>-Alkylantien entstehen u.a. über die Bildung aus Häm oder durch die Aufnahme von N-Nitrosaminen, die bei der Zubereitung insbesondere von Fleischprodukten entstanden sind. Das führt zu der Frage, ob sich das induzierbare Alkyltransferase-System bei *E. coli* erst in jüngster Zeit unserer Evolution herausgebildet hat, als unsere Primaten-Vorfahren begannen, ihren Fleischkonsum zu erhöhen und damit zwangsläufig mehr Blut (Hämoglobin) auf dem Speiseplan stand. Es wäre daher interessant zu untersuchen, ob sich das DNA-Reparatursystem von *E. coli*-Stämmen im Kolon vegetarisch sich ernährender Primaten von dem der im menschlichen Kolon lebenden unterscheidet. Es wäre auch interessant zu erfahren, ob sich die DNA-Repara-

tur in *E. coli* (und anderen Stämmen des Mikrobioms) von Vegetariern/Veganern unter den Menschen oder von Populationen, die traditionell wenig Fleisch essen, im Vergleich zu Menschen mit hohem Fleischkonsum unterscheidet.

Die meisten Untersuchungen zur SOS-Induktion und Mutagenese an *E. coli* wurden mit kurzweiligem ultraviolettem Licht (UV-C) durchgeführt. Welche Verbindungen in der Nahrung oder welche endogen im menschlichen Körper gebildeten Metabolite in fluktuierendem Ausmaß die DNA schädigen und das SOS-System in einem „bedarfsgerechten“ Ausmaß in *E. coli* im Darm aktivieren, ist daher nicht genau bekannt. Sicher ist, dass unter den „food-borne“ Karzinogenen die heterozyklischen Amine und die polyzyklischen Kohlenwasserstoffe, die bei hohen Temperaturen während der Fleischzubereitung entstehen, größere DNA-Addukte bilden, die nicht durch die Alkyltransferase repariert werden. Von den heterozyklischen Aminen sind etwa 20 Verbindungen mit karzinogener Wirkung beschrieben worden [29]. Die bekanntesten sind wohl PhIP, MelQx und IQ. Diese sind hoch karzinogen und bilden größere Addukte an der DNA aus. Für PhIP wurde kürzlich gezeigt, dass die DNA-Schadenskinase ATR (siehe Abb. 6) eine wichtige Rolle beim Schutz gegen genomische Instabilität und Zelltod spielt [33]. Bei den polyzyklischen Kohlenwasserstoffen ist die Leitsubstanz das Benzo[a]pyren), dessen Metabolisierungsprodukte ebenfalls große Addukte ausbilden und damit das SOS-System in *E. coli* wie auch in menschlichen Zellen aktivieren.

### Weitere offene Fragen

Dickdarmkrebs (vorwiegend Tumore des Kolons, aber auch des Rektums) steht in Deutschland in der Häufigkeit des Auftretens nach Prostata-, Brust- und Lungenkrebs an vorderster Stelle [34]. Interessant ist, dass im Vergleich hierzu Dünndarmkrebs selten vorkommt. Dies gibt Anlass zur Vermutung, dass exogene alkylierende Karzinogene, wie die erwähnten N-Nitrosamine und heterozyklischen Amine keine so große Rolle bei der Darmkarzinogenese spielen, da die über die Leber und den Blutkreislauf ausgeschleusten reaktiven Metabolite der genannten Karzinogene nicht nur das Dickdarmepithel, sondern auch Zellen des Dünndarms schädigen sollten. *E. coli* bevorzugt als Wohnstätte den Kolon; im Dünndarm ist das Bakterium kaum zu finden, und im Mastdarm (Rektum) ist das Nahrungsangebot so schlecht, dass die Bakterien sterben. Nicht nur *E. coli* meidet den Dünndarm, sondern auch andere Bakterien. Hierzu gehören Spezies, von denen angenommen wird, dass sie Häm mögen und über den Häm-Metabolismus die endogene Nitrosierung bewirken. *E. coli* ist also an den Hauptbildungsort von *O*<sup>6</sup>-Alkylantien, den Dickdarm mit seiner äußerst vielfältigen und konkurrierenden Bakterienwelt, durch sein induzierbares Alkyltransferase und SOS-System perfekt angepasst. Vielleicht gibt es auch andere Bakterien, die diese induzierbaren DNA-Reparatursysteme haben. Dies ist ein weitgehend unerforschtes Gebiet.

Bei *E. coli* werden Mutationen induziert durch replikationsblockende DNA-Addukte, die u.a. durch polyzyklische Kohlenwasserstoffe, heterozyklische Amine und Nahrungsgifte wie Aflatoxine hervorgerufen werden, die Folge der Wirkung

## Kaina: DNA-Reparatur und Darmkrebs

von Translänionssynthese-(TLS)-Polymerasen. Wenn dies in menschlichen Zellen ebenso ist, würde die Unterdrückung der Wirkung von TLS-Polymerasen zur Verringerung des Mutationsdrucks beitragen und damit der genomischen Instabilität und der Karzinogenese entgegenwirken. Ob bestimmte Nahrungsinhaltsstoffe TLS-Polymerasen blockieren können, ist nicht bekannt. Dies herauszufinden, wäre eine wichtige Aufgabe. Auch sind keine Medikamente beschrieben, die dies bewirken könnten.

Es ist vorstellbar, dass bestimmte Nahrungsinhaltsstoffe die Bildung genotoxischer Substanzen im Darm durch Einflussnahme auf das Mikrobiom verhindern oder das körpereigene fehlerfrei arbeitende Reparatursystem in Darmzellen verstärken. Für die Kaffee-Inhaltsstoffe Kahweol und Cafestol ist an Ratten, denen türkischer Kaffee verfüttert worden ist, gezeigt worden, dass MGMT verstärkt in der Leber exprimiert wird [35]. Der Darm wurde nicht untersucht. Möglichkeiten einer Verstärkung der DNA-Reparatur durch Pflanzeninhaltsstoffe wie auch Pharmaka herauszufinden, wäre eine spannende und wichtige Aufgabe.

Unser Darmbakterium *E. coli* zeigt uns in indirekter, doch anschaulicher Weise anhand seiner DNA-Reparatursysteme, wie stark und in welcher fluktuierendem Ausmaß unser Darm genotoxischen Stoffen ausgesetzt ist. Gegenüber den hochmutagenen methylierenden Substanzen und den Gentoxinen, die große Addukte an der DNA ausbilden, hat sich *E. coli* im Laufe seiner Evolution in seiner Überlebensstrategie perfekt angepasst. Das mag auch auf die Zellen unseres Darms zutreffen, solange sie nicht mit Stoffen in Kontakt kommen, die evolutiv für die Hominiden keine Rolle spielten, wie Alkohol, Tabakrauch und derart großer Mengen an Häm, die heute viele Menschen über das „rote Fleisch“ und den daraus hergestellten Produkten verzehren.

Zusätzlich zu diesen genotoxischen Belastungen stellt die Zunahme der Lebenserwartung eine Herausforderung für das Reparatursystem des Menschen dar, da Stammzellen, angesiedelt in der Basis der Darm-Krypten, die ständige Aufgabe haben, das Darmepithel zu erneuern. Diese Stammzellen müssen erhalten bleiben, während *E. coli* als Population sich den ständig wechselnden Bedingungen im Dickdarm auch bei starker Belastung mit Gentoxinen anpassen kann.

## Literatur

[1] J. Fahrer, B. Kaina, Food Chem. Toxicol. **106**, 583 (2017). – [2] L. Samson, J. Cairns, Nature **267**, 281 (1977). – [3] R. S. Foote, S. Mitra, B. C. Pal, Biochem. Biophys. Res. Commun. **97**, 654 (1980). – [4] M. Olsson, T. Lindahl, J. Biol.

Chem. **255**, 10569 (1980). – [5] J. S. Eadie et al., Nature **308**, 201 (1984). – [6] A. E. Pegg, Cancer Invest. **2**, 223 (1984). – [7] R. Goth, M. F. Rajewsky, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **71**, 639 (1974). – [8] A. E. Pegg, Mutation Res. **462**, 83 (2000). – [9] G. Mazon et al., DNA Repair **8**, 697 (2009). – [10] G. Mazon et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. **107**, 18050 (2010). – [11] T. Lindahl et al., Ann. Rev. Biochem. **57**, 133 (1988). – [12] G. P. Margison et al., DNA Repair **6**, 1222 (2007). – [13] M. Radman: SOS repair hypothesis: Phenomenology of an inducible DNA repair which is accompanied by mutagenesis. In: P. Hanawalt, R. B. Setlow (Hrsg.): Molecular Mechanisms for Repair of DNA. Part A. Plenum Press. New York 1975. – [14] E. M. Witkin, Biochimie **73**, 133 (1991). – [15] E. M. Witkin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **84**, 6805 (1987). – [16] M. D. Sutton et al., Annu. Rev. Genet. **34**, 479 (2000). – [17] M. Christmann et al., Toxicology **193**, 3 (2003). – [18] B. Kaina et al., DNA Repair **6**, 1079 (2007). – [19] K. H. Tomaszowski et al., DNA Repair **28**, 14 (2015). – [20] S. Wirtz et al., Carcinogenesis **31**, 2111 (2010). – [21] J. Fahrer et al., Carcinogenesis **36**, 1235 (2015). – [22] A. D. Thomas et al., Mutat. Res. Rev. Mutat. Res. **765**, 56 (2015). – [23] B. Kaina et al., Prog. Nucleic Acid. Res. Mol. Biol. **68**, 41 (2001). – [24] W. P. Roos, A. D. Thomas, B. Kaina, Nat. Rev. Cancer **16**, 20 (2016). – [25] M. Christmann et al., Nucleic Acids Res. **44**, 10727 (2016). – [26] M. Christmann et al., Nucleic Acids Res. **34**, 6530 (2006). – [27] M. F. Goodman, R. Woodgate, Cold Spring Harb Perspect Biol. **5**: a010363 (2013). – [28] M. Christmann, B. Kaina, Nucleic Acids Res **41**, 8403 (2013). – [29] J. Fahrer: Food-borne carcinogens. In: M. Schwab (Hrsg.): Encyclopedia of Cancer. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg 2016. – [30] R. L. Santarelli, F. Pierre, D. E. Corpet, Nutr. Cancer **60**, 131 (2008). – [31] N. M. Bastide, F. H. Pierre, D. E. Corpet, Cancer Prev. Res. **4**, 177 (2011). – [32] N. M. Bastide et al., Cancer Res **75**, 870 (2015). – [33] M. Mimmler et al., Nucleic Acids Res. **44**, 10259 (2016). – [34] M. Schnoor et al., Cancer Epidemiol. **36**, 417 (2012). – [35] W. W. Huber et al., Mutat. Res. **522**, 57 (2003).



Prof. Dr. **Bernd Kaina** promovierte 1977 im Fach Genetik an der Martin Luther-Universität in Halle. Danach arbeitete er als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Zentralinstitut für Genetik und Kulturpflanzenforschung der Akademie der Wissenschaften der DDR in Gatersleben. Seine Studien zur Genotoxizität von Alkylantien setzte er seit 1984 am Institut für Molekulare Biologie in Leiden, am Deutschen

Krebsforschungszentrum in Heidelberg und als Heisenberg-Stipendiat der DFG am Institut für Genetik und Toxikologie von Spaltstoffen in Karlsruhe fort. Im Jahr 1993 wurde er auf eine Professur für Molekulare und Angewandte Toxikologie am Institut für Toxikologie der Universität Mainz berufen und hier 2003 zum Direktor des Instituts bestellt. Sein Forschungsprogramm umfasst die genotoxische und karzinogene Wirkung von Alkylantien und anderen Gentoxinen, die DNA-Reparatur und das DNA-Schadenssignalisierung. Er ist Autor von mehr als 270 Originalpublikationen und einer Vielzahl von Übersichtsarbeiten und Buchbeiträgen.

Institut für Toxikologie, Universitätsmedizin Mainz, Obere Zahlbacher Str. 67, 551312 Mainz, kaina@uni-mainz.de