

## PROJEKTENTWURF

### Bestimmung von modifizierten DNA-Basen (Zusammenarbeit mit Prof. M. Rajewsky, Essen)

Autor: G. Scherer

Datum: Juni 1992

---

#### 1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Kovalente Basenmodifikationen an der DNA werden allgemein als Indikator für eine gentoxische Wirkung einer Substanz gewertet. Die Bildung von DNA-Addukten wird derzeit als erster Schritt bei der chemischen Cancerogenese angesehen (1). Der Bestimmung von DNA-Addukten als Biomarker für Belastungen mit cancerogenen Substanzen aus exogenen und endogenen Quellen kommt deshalb eine erhebliche Bedeutung zu.

Die bislang im Labor München durchgeführte  $^{32}\text{P}$ -Postlabelling-Methode (2) zur DNA-Addukt-Bestimmung hat einerseits den Vorteil sehr sensitiv zu sein (1 Addukt auf  $10^{10}$  Nucleotide) und keine Information zur Struktur der auftretenden Addukte zu benötigen (3). Andererseits werden mit dieser Sensitivität nur großvolumige ('bulky') Addukte erfaßt. Gegenwärtig kann nicht gesagt werden, welche Addukte generell für die Cancerogenese eine Rolle spielen und welche Addukte speziell bei der Tabakrauchexposition von Bedeutung sind. Neuere Untersuchungen zeigen, daß nach dem Rauchen vermehrt methylierte und ethylierte Basen (vornehmlich als 3-Alkyladenin) im Urin ausgeschieden werden sollen (4,5). Zunehmendes Interesse gewinnt auch die Bildung von 8-Hydroxy-desoxy-guanosin (8-OH-dGua), das durch Einwirkung von Sauerstoffradikalen ('oxidativer Streß') auf die DNA entstehen kann (6-12).

Zur Bestimmung der genannten modifizierten Basen werden

2028528391