

Petra Beuter-Winkler
Dr. med.

Kinetik der Jodid Aufnahme und Dosimetrie nach Transfer des humanen Natrium-/Jodid-Symporter Gens in Schilddrüsenkarzinomzellen der Ratte

Geboren am 03.08.1973 in Karlsruhe
(Staats-)Examen am 12.11.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Nuklearmedizin Doktorvater: Prof. Dr. med. U. Haberkorn

Studienhintergrund

Der Gentransfer des humanen Natrium/Jodid Symporters wurde als neues Therapieprinzip im Rahmen der Gentherapie bei Krebs angesehen. Im Rahmen dieser Arbeit soll daher die Jodkinetik und die Dosimetrie in hNIS exprimierenden Schilddrüsenkarzinomzellen unter optimierten Bedingungen untersucht werden.

Methoden

Unter Verwendung eines bicistronischen, retroviralen Vektors zum Gentransfer des hNIS und der Hygromycinresistenzgenes, wurden hNIS exprimierende Schilddrüsen-karzinomzelllinien der Ratte generiert. Danach wurden der Na¹²⁵I- Uptake und Efflux bestimmt, sowohl in der genetisch veränderten Zelllinie als auch in der Wildtypzelllinie. Diese Versuche wurden ergänzt durch Experimente mit Zugabe von Modulatoren des Jodidtransportes. Zusätzlich wurde die ¹³¹I Verteilung in nu/nu Mäusen im Zustand nach Schilddrüsenablation gemessen. Die Mäuse trugen sowohl Wildtyp als auch genetisch modifizierte Schilddrüsenkarzinome und die Messung erfolgte nach intraperitonealer Applikation von ¹³¹I wiederum modifiziert mit und ohne zusätzlicher Gabe von Lithium.

Ergebnisse

In den I-Uptake Versuchen zeigte sich bei den genetisch modifizierten Schilddrüsenkarzinomzelllinien eine bis zu 49-mal höhere Jodaufnahme im Vergleich zu den Wildtyp Zelllinien. Die maximale Jodaufnahme stellte sich nach 30 min. Inkubationszeit ein. Allerdings zeigte sich ein 90%-iger Efflux 20 min. nach Mediumwechsel. Im Mausmodell zeigte sich in den hNIS exprimierenden Tumoren eine bis zu 23 mal bzw. 19,5 mal höhere Jodanreicherung im Vergleich zu den Wildtyp Tumoren, sowohl in der Lithiumgruppe als auch in der Kontrollgruppe. Allerdings wurde auch hier ein Efflux analog zum in vitro Versuch gesehen. Nach 24 h hatten die hNIS modifizierten Tumore 82% und 80,4% ihrer Aktivität verloren. Die dosimetrischen Berechnungen ergaben für 1,650 MBq ¹³¹I pro m² eine Aktivität von 5,4 und 5,2 Gy in den hNIS exprimierenden Tumoren im Vergleich zu 0,24 und 0,26 in den Wildtyp Tumoren. Die Transduktion des hNIS Genes in Schilddrüsenkarzinomzellen der Ratte induziert den Jodtransport in die Tumorzelle, ist aber mit einem raschen Efflux assoziiert. Die Applikation von klinisch relevanten Dosierungen führte nicht zu therapeutisch sinnvollen Absorptionsmengen in den hNIS exprimierenden Tumoren auch unter optimalen Bedingungen im Zustand nach Schilddrüsenablation und unter Lithiumgabe