

Constanze Geiger
Dr.med.

Vergleichende Analyse der strahleninduzierten chromosomalen Schädigung in V79 - Sphäroid- und Monolayerzellen

Geboren am 11.04.1969 in Reutlingen
Reifeprüfung am 20.05.1988 in Mössingen
Studiengang der Fachrichtung der Medizin vom SS1989 bis WS 1995/96
Physikum am 06.09.1991 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Boston USA, Würzburg
Staatsexamen am 21.03.1996 an der Universität Würzburg

Promotionsfach: Radiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Flentje

Im Hinblick auf die große Bedeutung der Strahlentherapie in der Onkologie, ist die Aufklärung der biologischen und biophysikalischen Grundlagen der Wirkungsweise ionisierender Strahlen auf Zellen und Zellverbände von besonderer Wichtigkeit. Die Entschlüsselung der Prozesse, die von den initialen molekularen Veränderungen an Biomolekülen zum beobachteten Phänotyp – wie etwa dem Zelltod – führen, stellt daher eine große Herausforderung dar.

In diesem Zusammenhang erlangen DNA-Doppelstrangbrüche beziehungsweise ihre Reparatur besondere Aufmerksamkeit, denn aus ihnen entwickeln sich im Verlauf der Reparatur chromosomale (Austausch-) Aberrationen, die für die betroffene Zelle zum Verlust der Klonogenität führen und damit letal sind. In Abhängigkeit der Häufigkeit ihrer Induktion bestimmen die Prozesse der DNA-Schadensreparatur und –fixierung die zelluläre Strahlensensitivität.

In einer vergleichenden Untersuchung an zwei unterschiedlichen Wachstumsformen von V79-Zellen – als Monolayerzellen und als multizelluläre Aggregate (Sphäroide) – konnte das für die Sphäroide bekannte Resistenzphänomen, der sogenannte „Kontakt-Effekt“, sowohl in seiner molekularen als auch zellulären Ausprägung verfolgt und nachgewiesen werden.

Unter Verwendung der Pulsfeld-Gel-Elektrophorese konnten weder für die DNA-Doppelstrangbruch-Induktion noch für das „rejoining“ der Doppelstrangbrüche Unterschiede ermittelt werden. Dies bedeutet, daß der Kontakt-Effekt in dieser Reparaturphase noch nicht ausgeprägt ist, und sich somit noch nicht auf die Strahlensensibilität der Zelle auswirken kann. Auf zellulärer Ebene war es möglich, durch lichtmikroskopische Analyse die Aberrationen nach Art und Häufigkeit zu differenzieren und eine Poissonverteilte Schadensdispersion nachzuweisen. Hier konnte nun ein ausgeprägter Kontakt-Effekt gefunden werden, welcher sich für Chromosomenbrüche wesentlich stärker auswirkt, als dies für Austausch-Aberrationen gezeigt werden konnte.

Das läßt die Schlußfolgerung zu, daß der Kontakt-Effekt erst im zeitlichen Fenster der langsamen Reparaturphase ausgeprägt wird und zu diesem späteren Zeitpunkt mittels der Methode der Pulsfeld-Gel-Elektrophorese nicht mehr detektierbar ist.