



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Radioprotektion durch lentiviral vermittelten Gentransfer der
Superoxid Dismutase**

Autor: Julian Michael Trah
Institut / Klinik: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Doktorvater: Prof. Dr. F. Wenz

Die Radiotherapie ist heute ein wichtiges Element in der multimodalen Therapie von Tumoren. Eine Dosisescalation führt normalerweise zu einer Verbesserung der Tumorkontrolle, kann jedoch ebenfalls zu erheblichen Nebenwirkungen am Normalgewebe führen. Eine vielversprechende Möglichkeit die therapeutische Breite zu steigern, ist die gentherapeutisch vermittelte Radioprotektion der Normalgewebszellen. Hierbei werden mittels Gentransfervektoren Nukleinsäuren in Normalgewebszellen eingeschleust, die diese nach Expression phänotypisch resistenter gegenüber Radiotherapie machen.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die strahlenmodulierenden Effekte von lentiviral vermitteltem Gentransfer der Superoxiddismutase (SOD) auf TK6 Zellen und in primären humanen Fibroblasten getestet. Hier konnte zum ersten Mal eine stabile Transduktion und dauerhafte Expression der SOD in TK6-Zellen und in primären humanen Fibroblasten mittels lentiviral vermittelten Gentransfers nachgewiesen werden.

In den TK6-Zellen, wie auch in primären humanen Fibroblasten, konnte mittels Western Blot und eines SOD-Aktivitätsassays eine signifikante Überexpression der SOD auf Proteinebene und auch auf Aktivitätsebene des Enzyms gezeigt werden. In den TK6-Zellen konnte dabei eine vier bis sechsfache Überaktivität nachgewiesen werden. Für die primären Fibroblasten konnte eine zehn- bis 22-fache Überaktivität der SOD bestimmt werden. Zusätzlich konnten in den TK6-Zellen eine fast vierfache Reduktion der Apoptose für die Mangan-SOD transduzierten Zellen nach Bestrahlung mit zwei Gray demonstriert werden, wohingegen die Kupfer-Zink-SOD keinen Effekt auf die Apoptose der transduzierten Zellen hatte.

Trotz der erhöhten Aktivität der CuZn-SOD und der Mn-SOD in beiden Zellmodellen und der Mn-SOD induzierten verringerten Apoptose in TK6-Zellen, konnte in beiden Modellen kein Effekt auf das klonogene Überleben nach Bestrahlung gegenüber den Kontrollen gezeigt werden.

Obwohl in der hier gezeigten Studie kein Vorteil der SOD transduzierten Zellen für das klonogene Überleben nach Bestrahlung gezeigt werden konnte, deuten die bisherigen Daten aus der Literatur und die verminderte Apoptose nach Bestrahlung der Mn-SOD transduzierten TK6-Zellen auf einen protektiven Effekt der SOD hin. Somit bleiben diese weiterhin potentiell interessante Kandidaten für gentechnische Ansätze zur Verbesserung der therapeutischen Breite in der Radiotherapie.