

Marco Verduyck

Dr. med. dent.

Vergleich strahlenbiologischer Effekte von Kohlenstoffionen mit Gammastrahlen am Beispiel einer HPV negativen Plattenepithelkarzinomzelllinie der cervix uteri

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. Katja Lindel

In dieser experimentellen Dissertationsarbeit wird die Humanes Papilloma Virus negative Plattenepithelkarzinomzelllinie C33a der cervix uteri auf zellbiologischer Ebene in ihrem strahlenbiologischen Verhalten untersucht. Hierfür wurden sowohl Photonen, als auch Kohlenstoffionen verwendet. Das Zervixkarzinom ist bei Frauen die am zweithäufigsten auftretende maligne Entartung. Auch wenn HPV eine Schlüsselrolle in der Ätiologie von Zervixkarzinomen spielt, gibt es eine Gruppe von Zervixkarzinomen in denen keine HPV Sequenzen nachgewiesen werden konnten. Bei diesen sind Mutationen von Tumorsuppressorproteinen die häufigste Ursache für die Entstehung maligner Entartungen. Ziel der Untersuchung war es, die Wirkung von C12 Schwerionenstrahlung im Bezug auf eine HPV negative Zervixkarzinomzelllinie am Beispiel von C33a, sowie das tumoronkologische Verhalten dieser Zelllinie nach Bestrahlung zu untersuchen. Es wurde analysiert wie effektiv die beiden Strahlenarten im direkten Vergleich sind und ob die angenommene Strahlenresistenz durch die Bestrahlung mit Schwerionen umgangen werden kann. Außerdem wurde mit Hilfe des Survival Assays untersucht, ob die festgelegten Dosispunkte für Kohlenstoffionen und Photonen eine vergleichbare relative biologische Wirksamkeit aufweisen, oder ob die angenommenen, äquivalenten Dosen für Plattenepithelkarzinomzelllinien der cervix uteri modifiziert werden müssen. Die Ergebnisse dieser Dissertation können einen Hinweis auf einen möglichen Vorteil der Kohlenstoffionen im Bezug auf Plattenepithelkarzinome anhand von C33a liefern. Als langfristiges Ziel ist sowohl eine Differenzierung der Therapie von Zervixkarzinomen in Bezug auf den HPV Status als auch eine Erweiterung des Therapiespektrums der Schwerionentherapie denkbar. Die Untersuchung beinhaltete eine Analyse des Zellzyklus, das Bestimmen der Proliferation und den Nachweis der Onkoproteine p53 und pRb mittels Antikörperfärbung mittels Durchflusszytometrie. Das klonogene Überleben wurde durch ein Survival Assay mit 96-well Mikrotiterplatten untersucht.

Die Ergebnisse der Zelllinie C33a in dieser Dissertation führen zu dem Schluss, dass Kohlenstoffionen gegenüber Photonen eine höhere relative biologische Effektivität aufweisen. Jedoch scheint die Bestrahlung mit Kohlenstoffionen weniger effektiv als ursprünglich angenommen. Die vermuteten Äquivalenzdosen von Photonen und Kohlenstoffionen müssen für zukünftige Versuchsreihen neu modifiziert werden. Außerdem konnte beobachtet werden, dass die Höhe der Strahlendosis Einfluss auf die relative biologische Effektivität der Strahlenarten hat. Der Faktor scheint bei hohen Dosen niedriger zu sein, als umgekehrt. C33a scheint, wie auch andere schnell proliferierende Tumorzellen eine anfänglich erhöhte Strahlensensibilität auf Photonenstrahlung zu besitzen. Die Zellzyklusanalyse zeigte, dass hohe Dosen beider Strahlenarten zu einem strahleninduzierten G2/M Block führen. Ein G1 Block wurde nicht induziert, was mit den mutierten Onkoproteinen p53 und pRb zusammenzuhängen scheint. Beide Proteine sind bei C33a mutiert und nicht richtig funktionstüchtig. Durch die Antikörperfärbung konnte gezeigt werden, dass pRb und p53 in C33a Zellen vorhanden ist. Über den Grad der Proteinschädigung und den daraus resultierenden Funktionsverlust von pRb und p53 kann mit der angewandten Methodik keine Aussage getroffen werden. Die Effektivität von Kohlenstoffionen legt nahe, dass andere Wirkmechanismen als p53 abhängige Apoptose an der Toxizität von Schwerionen beteiligt sind. Der Effekt von Kohlenstoffbestrahlung auf die Proteinexpression scheint abhängig vom HPV Status und von der Art des Proteins zu sein. Bei der Bestrahlung mit Kohlenstoffionen ist zu beachten, dass durch die inhomogene Verteilung der Energie im Bestrahlungsfeld die Vorhersage einer präzisen relativen biologischen Effektivität für verschiedene Gewebetiefen und Gewebearten, sowie der Einfluss von Sauerstoffgehalt und anatomischen Faktoren äußerst schwierig ist. Deshalb sollten Kohlenstoffionen nur dann angewandt werden, wenn sich die herkömmliche Strahlentherapie als ineffektiv erweist.