

Stefan Harm Greiner
Dr. med.

Interaktion von Paclitaxel (Taxol) und Bestrahlung in V79 Zellen und humanen Mammakarzinomzellen.

Geboren am 28.02.1975 in Bad Mergentheim
Reifeprüfung am 21.06.1994 in Bad Mergentheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/1996 bis SS 2002-04-22
Physikum am 10.09.1997 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium an der Universität Heidelberg und der Freien Universität Berlin
Praktisches Jahr in Berlin und Paris
Staatsexamen am 02.12.02 an der Freien Universität Berlin

Promotionsfach: Radiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. M. F. Wannemacher

Die zentralen Ergebnisse dieser Arbeit waren:

1. Die bei Paclitaxel beobachtete Radiosensibilisierung von Zellen beruht nicht allein auf dem, durch diese Substanz hervorgerufenen G2/M Block.
2. Beim Vergleich nicht verwandter Mammakarzinomzellen (TP53mut und TP53 wt) sind die Wildtypzellen sensibler gegenüber Paclitaxel. Im Gegensatz zu den Wildtypzellen zeigen die Zellen mit mutiertem TP53 keinen G2/M Peak.

Wir untersuchten die Interaktion von Paclitaxel (Taxol) und Bestrahlung bei V79 Zellen und humanen Mammakarzinomzellen (TP53 wt MCF 7 und TP53 mut MDA 436) unter besonderer Berücksichtigung der Zellzykluseffekte. Die Paclitaxelexposition dauerte jeweils 2h. Das zelluläre Überleben wurde mit klonogenen Assays bestimmt. Die Zellzyklusanalysen wurden mit der DNA Flußzytometrie durchgeführt. Die Zellen wurden mit Lovastatin oder Hungermediumexposition synchronisiert.

Bei V79 Zellen wurde eine dosisabhängige Verzögerung der Koloniebildung unter Paclitaxel-exposition beobachtet. Die LD₅₀ lag nach einer 2 stündigen Exposition bei 0.4µM. Bei exponentiell wachsenden Zellen kam es zu einer Akkumulation der Zellen mit G2/M Phasen DNA Gehalt 6h nach Beginn der Paclitaxelexposition (0.3µM), bei Zellen in der Plateau Phase wurde diese Akkumulation erst nach 14h beobachtet.

Der Dosismodifikationsfaktor lag bei 2.14 wenn exponentielle Zellen 6h nach Beginn der Paclitaxelexposition bestrahlt wurden. Die Synchronisationsexperimente mit Serumentzug und -induktion, sowie mit Lovastatinexposition zeigten, dass die Synchronisation allein nicht ausreichte um einen vergleichbaren radiosensibilisierenden Effekt zu erzielen.

Die humanen Mammakarzinomzellen mit mutiertem TP53 (MDA 436, LD 50 = 10^{-7} M) waren resistenter gegenüber Paclitaxel als die TP53 Wildtyp Zellen (MCF 7, LD50 = 2×10^{-8} M). Exponentiell wachsende MCF 7 Zellen zeigten 16h nach Beginn einer 2h 10^{-8} M Paclitaxelexposition einen G2/M Peak, exponentiell wachsende MDA 436 zeigten nach einer 2h 2×10^{-8} M Paclitaxelexposition eine geringfügige langsam ansteigende G2/M Akkumulation. Die MCF7 Zelllinie zeigte bei Bestrahlung zum Zeitpunkt der maximalen G2/M Akkumulation (16h nach Paclitaxel) keine Radiosensibilisierung, interessanterweise lag bei einer Bestrahlung 8h nach Paclitaxelexposition der Dosismodifikationsfaktor bei 1.3. Die MDA 436 Zellen zeigten kaum Schwankungen im Überleben wenn Bestrahlung mit Paclitaxelexposition kombiniert wurde.

Die Radiosensibilisierung durch Paclitaxel ist bei verschiedenen Zelllinien unterschiedlich ausgeprägt und hängt wesentlich von der zeitlichen Abfolge der Bestrahlung und der Chemotherapie ab. Der Effekt der G2/M Akkumulation nach Paclitaxel reicht nicht aus, um bei V79 die beobachtete Radiosensibilisierung zu erklären. Mammakarzinomzellen mit mutiertem TP53 sind gegenüber Paclitaxel weniger empfindlich als TP53-Wildtyp-Zellen. MCF 7 Zellen zeigen auch ohne G2/M Akkumulation zu ähnlichen Zeitpunkten wie die V79 Zellen eine erhöhte Radiosensibilität. MDA 436 Zellen mit mutiertem TP53 wurden in ihrer Radiosensibilität kaum durch vorhergehende Paclitaxelexpositionen beeinflusst. Durch die G2/M Akkumulation durch Paclitaxel kann man die bei einzelnen Zelllinien auftretende Radiosensibilisierung nicht alleine erklären. Möglicherweise spielt unter anderem TP53 in der Paclitaxelantwort eine Rolle.

