

Alexandra Désirée Jensen

Dr. med.

## **Untersuchung von DNA Doppelstrangbrüchen und Zellzyklus unter dFdC (Gemcitabine) an humanen WIDR-Colon Carcinom Zellen**

Geboren am 10.03.1976 in Heidelberg

Staatsexamen am 03.06.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Klinische Radiologie

Doktorvater: Prof.Dr.rer.nat. K.-J. Weber

Gemcitabine ist ein neues Chemotherapeutikum, das bereits in der Klinik gegen viele solide Tumore erfolgreich eingesetzt wird.

Es gehört zur Klasse der Antimetabolite, wird in die DNA anstelle des normalen Nucleotids eingebaut und führt dort zum maskierten Kettenabbruch. Gemcitabine hat neben der potenten Inhibition der DNA- und RNA-Synthese, Depletion der zellulären dNTP-Pools und Induktion von Apoptose beträchtliche Zellzyklusverschiebungen der behandelten Zellen zur Folge.

Außerdem besitzt Gemcitabine einen strahlensensibilisierenden Effekt, der am ausgeprägtesten bei S-Phasen-Zellen nachzuweisen ist. Die Ursache dieses radiosensibilisierenden Effektes bleibt bisher noch ungeklärt.

In der vorliegenden Arbeit wurde durchflußzytometrisch die Zellzyklusverteilungen in WIDR-Colon-Carcinom Zellen nach Gemcitabine-Exposition in verschiedenen Zyklusphasen untersucht, da diese für die Beurteilung der Pulsfeldgelelektrophorese von entscheidender Bedeutung sind. Es konnte hierbei eine Akkumulation der behandelten Zellen in der S-Phase des Zellzyklus sowie ein verlangsamter Progreß durch diese Zellzyklusphase unter Gemcitabine nachgewiesen werden.

Ferner konnte mittels Pulsfeldgelelektrophorese gezeigt werden, daß Gemcitabine in Kombination mit Bestrahlung weder in log- oder G1-Phasen-Zellen noch in S-Phasen-Zellen zu einer erhöhten DNA-Doppelstrangbruchrate führt. Ebenso wurde die DNA-Dopplestrangbruchreparatur nach Gemcitabine und Bestrahlung in den verschiedenen Zellzyklusphasen pulsfeldelektrophoretisch untersucht. Auch hier konnte kein verringertes DNA-DSB-Rejoining bei einer Reparaturzeit bis zu 6 Stunden nachgewiesen werden.

Eine Beeinflussung des NHEJ durch Gemcitabine als Ursache für die strahlensensibilisierende Wirkung dieses Chemotherapeutikums ist demnach auch unter Berücksichtigung weiterer Publikationen unwahrscheinlich.

Allerdings wäre es denkbar, daß Gemcitabine einen anderen Mechanismus der Doppelstrangbruchreparatur, die Homologe Rekombination, beeinflusst, die wie der radiosensibilisierende Effekt von Gemcitabine ihr Maximum in der S-Phase zeigt.

Andererseits besteht die Möglichkeit, daß Gemcitabine zu einem veränderten DNA-DSB-Rejoining in einem in dieser Arbeit nicht betrachteten Zeitraum von Reparationszeiten über 6 Stunden führen könnte.