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

Charakterisierung eines In-vitro Fibroblastenmodells für strahleninduzierte Fibrose bezüglich Zellinaktivierung, Differenzierung und Migration

Autor: Claudia Kettner

Institut / Klinik: Strahlentherapie und Radioonkologie

Doktorvater: Prof. Dr. Frederik Wenz, PD Dr. Carsten Herskind

Die Strahlentherapie ist fundamentaler Bestandteil der kurativen wie auch palliativen Tumortherapie. Bei der Anwendung ionischer Strahlung limitieren Nebenwirkungen das therapeutische Spektrum. Fibrose ist ein deterministischer Spätfolgeschaden und wurde in bisherigen Studien vor allem im Rahmen der gastrointestinalen Organfibrose untersucht. Im Rahmen dieser Arbeit steht die dermale Fibrose im Vordergrund. Basierend auf in-vitro Koloniebildungstests (6 MV Röntgenstrahlung) sind GS4 Fibroblasten in exponentieller Kultur strahlensensibler als in konfluenter Kultur, begründet in dem Zusammenhang zwischen Zellzyklusstadium und Radiosensibilität. Frühzeitige strahleninduzierte Differenzierung von Fibroblasten wird als wichtiger Schritt für die radiogene Fibrose angesehen. Die Aktivierung zu postradiogenen Myofibroblasten spielt für die Wundheilung eine zentrale Rolle, α-sma (α-smooth muscle actin) dient als molekularbiologischer Marker. In Immunoblot und Fluoreszenzmikroskopie ergaben sich Hinweise für eine vermehrte Differenzierung zu Myofibroblasten und Formation zu Zellkomplexen. Für die Regulation dieser Prozesse wird dem Zytokin TGF-β1 eine zentrale Rolle zugeschrieben. TGF-β1 induziert Zelldifferenzierung, fördert die Synthese und Ablagerung von extrazellulären Matrixproteinen (z.B. CTGF über den TGF-β1/SMAD3-Pathway) und stimuliert die Proliferation und Migration von Fibroblasten. In Proliferationsassays mit quantitativer lichtmikroskopischer Auswertung zeigte sich eine signifikante Steigerung der Proliferation bestrahlter GS4 Fibroblasten. Weiterhin ergaben sich Hinweise, dass dieser proliferationssteigernde Effekt von TGF-β1 konzentrationsabhängig steigerungsfähig ist. In Migrationsassays (Scratch Assays) konnte ebenfalls eine konzentrationsabhängige Steigerung der Migration bestrahlter GS4 Fibroblasten durch TGF-β1 gezeigt werden. Unter Hochdosisbestrahlung und dem Einfluss hoher TGF-β1 Konzentrationen war der migrationssteigernde Effekt besonders deutlich.