

Florian Michael Simon

Dr. med.

## **Mechanismen radiogener und genomischer Modifikation der Motilität prämaligener Zellen am Beispiel von Meningeomzellen und zervikalen Keratinozyten**

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Jürgen Debus

Die Zellmigration ist in der Entwicklung des Menschen ein wichtiger physiologischer Mechanismus. Im reifen Organismus ist die Migration jedoch auch ein typisches Phänomen maligner Zellen. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, welche unterschiedlichen Einflussgrößen die Migration stimulieren können. Durch Integration des HPV 16-Genoms in die zelluläre DNA wird zellintrinsisch die Migration stimuliert. Ferner ist dies durch Stimulation der Zellen mit physiologischen Bestandteilen des Serums möglich. Auch externe therapeutische Einflussgrößen, wie z.B. Photonenbestrahlung in subletaler Dosis, lösen eine verstärkte Migration von (prä-)malignen Zellen aus.

Die Bestrahlung mit Photonen ist eine typische Therapie maligner Tumore. Die Erkenntnisse dieser Arbeit lassen darauf rückschließen, dass die Strahlentherapie die Migration der Tumorzellen fördert, die mit subletalen Dosen bestrahlt wurden. Das betrifft vor allem Tumorzellen in der Peripherie der therapeutischen Zielvolumina und im Rahmen der (hyper-)fraktionierten Bestrahlung alle Zellen im Bereich des Zielvolumens.

Die molekularbiologische Analyse in dieser Arbeit konnte weiterhin zeigen, dass sowohl die Integration des HPV-Genoms, die Stimulation der Zellen durch Serum als auch die Bestrahlung mit Photonen eine Erhöhung der Integrin-Expression der Zellen hervorruft. Eine erhöhte Integrin-Expression führt zu geringerer Zelladhäsion und verstärkter Migration. Obwohl die Migrationsfähigkeit (prä-)maligner Zellen unter den beschriebenen Einflussfaktoren steigt, konnte die Analyse der Matrix-Metalloproteinasen zeigen, dass die Invasionsfähigkeit dieser hypermotilen Zellen unverändert bleibt. Da Matrix-Metalloproteinasen die extrazelluläre Matrix degradieren, würde eine erhöhte Expression eine dem invasiven Wachstum dienende Migration der Tumorzellen anzeigen.

Somit lässt sich feststellen, dass es sowohl genomisch als auch radiogen stimulierte Migrationsprozesse gibt. Diese sind zwar relativ gering, müssen jedoch bei der klinischen Zielvolumendefinition beachtet werden. Eine pharmakologische Blockierung der Migrationsmechanismen auf molekularer Ebene wäre möglich, jedoch scheitert dies bisher an der klinischen Verfügbarkeit von Integrin-Antagonisten bzw. am Mangel an klinischen Daten zu ihrer Sicherheit und Effektivität.

Führt man die Bestrahlung mit Kohlenstoffionen durch, so konnte hier gezeigt werden, dass diese weder die Migration der Tumorzellen noch deren Invasivität steigert. Die therapeutische Bestrahlung mit Kohlenstoffionen kommt bereits unter anderem bei Tumoren des ZNS zum Einsatz. Damit bietet die Kohlenstoffionenbestrahlung die momentan einzige verfügbare Alternative zur „klassischen“ Strahlentherapie mit Photonen, um den befürchteten radiogenen Migrationsprozess, der für lokale Rezidive verantwortlich gemacht wird, zu umgehen.