



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Radiochemotherapie mit Paclitaxel (Taxol) – Die Rolle von Synchronisationseffekten unter besonderer Berücksichtigung des p53-Status

Autor: Karin Tina Mayer
Institut / Klinik: Institut für Klinische Radiologie, Sektion Strahlentherapie
Doktorvater: Prof. Dr. F. Wenz

In dieser Arbeit stand die Interaktion von Paclitaxel, einem Spindelgift, und Bestrahlung unter besonderer Berücksichtigung von Zellzykluseffekten und der zeitlichen Abfolge bei humanen Lymphoblasten im Mittelpunkt des Interesses. Nach der Exposition von ansteigenden Paclitaxel-Konzentrationen für 2h, zeigte sich ein dosisabhängiger Anstieg der direkten Zytotoxizität. Zellen mit funktionsfähigem p53 (TK6), welche sich für die Bestrahlung von allen Zellreihen am sensibelsten zeigten, waren gegenüber der Paclitaxel-Exposition am stärksten resistent. Nach 2h Paclitaxel-Exposition lag bei ihnen die LD 50 (Dosis, bei der 50% der Zellen letal geschädigt werden) bei 10^{-4} M (TK6E6 7×10^{-5} M, WTK1 und WTK1E6 6×10^{-5} M). Dagegen kam es in den für Paclitaxel sensiblen Zellen (alle ohne intaktes p53) in den DNA-Histogrammen über 72h zu einem kontinuierlicher Anstieg von tetraploiden Populationen, welches durch die fehlerhafte Kontrolle des p53-abhängigen Spindelkontrollpunktes erklärt werden kann.

Durch Kombination von subtoxischen Dosen von Paclitaxel und anschließender Bestrahlung zeigte sich in allen Zellreihen eine Wirkungsverstärkung, die jedoch stark zeitabhängig mit einer Bestrahlung war. Die stärkste Radiosensibilität wurde durch eine Bestrahlung 7h nach 2h Paclitaxel-Exposition erreicht, dabei wurden Dosismodifikationsfaktoren bei 10% Überleben von 1,8 bei TK6, 1,9 bei TK6E6, 1,5 bei WTK1 und 1,4 bei WTK1E6- Zellen erreicht. Wichtig bei diesen Ergebnissen, 7h nach Paclitaxel war zwar die Sensibilität für Bestrahlung bei allen Zellreihen am größten, zu diesem Zeitpunkt hatte aber der max. G2/M-Arrest noch nicht seinen Höhepunkt erreicht. Dieser stellte sich erst nach 12h ein, zu diesem Zeitpunkt zeigten jedoch alle Lymphoblastenreihen eine abgeschwächte Sensibilität. Mit Lovastatin, einem Inhibitor der β -HMG-CoA- Reduktase, war es möglich die Lymphoblasten zu synchronisieren. Dabei zeigten sich mit Paclitaxel vorbehandelte Zellen für die Bestrahlung deutlich sensibler als nur mit Lovastatin synchronisierte Zellen trotz gleichem G2/M-Anteil zum Zeitpunkt der Bestrahlung.

Diese Ergebnisse bekräftigen, dass die alleinige G2/M-Akkumulation nicht zur Erklärung der Wirkungsverstärkung durch Paclitaxel ausreicht. Es entsteht sogar der Eindruck, dass die maximale Radiosensibilisierung völlig unabhängig von Zellzykluseffekten immer zu einem relativ definierten Zeitpunkt auftritt. Dabei scheinen kleine, selbst subtoxische Dosen von Paclitaxel zur Radiosensibilisierung auszureichen.