



Deutsche Gesellschaft für Luft- und Raumfahrtmedizin e.V.



55. wissenschaftliche Jahrestagung

14. - 17. September 2017 in Köln

Vorträge und Poster werden am 15./16.9.2017 präsentiert

VORTRAGS- und/oder POSTERANMELDUNG

Abgabe Anmeldung und Abstract bis zum 31. März 2017!

Vortrag

Poster

INTRAZELLULÄRE SIGNALWEGE UND DIE REISE ZUM MARS

CHRISTINE E. HELLWEG, K. KOCH, ARIF A. CHISHTI, LUIS F. SPITTA, SEBASTIAN DIEGELER, BERND HENSCHENMACHER, BIKASH KONDA, SEBASTIAN FELES, CLAUDIA SCHMITZ UND CHRISTA BAUMSTARK-KHAN

Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V. (DLR),
Institut für Luft- und Raumfahrtmedizin, Strahlenbiologie
Linder Höhe, 51147 Köln

Einleitung: Bevor wir die lange Reise zum Mars antreten, müssen wir die kleinsten Wege, die Signalwege in den Körperzellen, die durch Weltraumstrahlung moduliert werden, verstehen. Diese frühen Ereignisse können den Weg für spätere Erkrankungen wie Krebs oder Katarakt bereiten. Die Schwerionenkomponente der Weltraumstrahlung zeichnet sich durch einen mittleren bis hohen linearen Energietransfer (LET) und eine hohe biologische Wirksamkeit aus. Die DNA-Schadensantwort als Schalter zwischen Zelltod oder –überleben steht im Zentrum der Strahlenantwort. Der *Nuclear Factor* κ B (NF- κ B) Signalweg kann Teil der Reaktion auf durch ionisierende Strahlung induzierten zellulären Antwort sein und steuert Immun-, Entzündungs- und Überlebensreaktionen.

Fragestellung: Welche Rolle spielt der NF- κ B-Signalweg in der Reaktion auf verschiedene, Weltraum-relevante Strahlenarten?

Methodik: Die Aktivierung von NF- κ B wurde in eine NF- κ B-Reporterzelllinie (HEK-pNF- κ B-d2EGFP/Neo L2) untersucht. Die NF- κ B-abhängige Reporterexpression (d2EGFP) nach Exposition mit ionisierender Strahlung (Röntgenstrahlen und schwere Ionen im breiten Bereich von LET: 0,3 - 9674 keV/ μ m) wurde im Durchflusszytometer gemessen. Die Rolle einzelner Komponenten des Pathways wurde durch Verwendung von ATM- oder Proteasom-Inhibitoren aufgeklärt. Des Weiteren wurde der Signalweg durch stabile Transfektion der Zellen mit einem kurzen Haarnadel-RNA-(shRNA) Plasmid ausgeschaltet, welches den Knockdown der NF- κ B-Untereinheit p65/RelA bewirkt. Das Überleben wurde mit dem Koloniebildungstest bestimmt. Die biologische Wirksamkeit (RBE) für die NF- κ B-Aktivierung und die Reduktion des zellulären Überlebens wurden für jede Strahlungsqualität berechnet. Der Einfluss des LET der untersuchten Schwerionen auf die NF- κ B-Zielgenexpression wurde durch Reverse Transkriptase quantitative *real time* PCR (RT-qPCR) analysiert.

Ergebnisse:

Experimente mit chemischen Inhibitoren zeigten, dass der DNA-Schadenssensor ATM und das Proteasom für die NF- κ B-Aktivierung als Reaktion auf Röntgenstrahlen und schwere Ionen essentiell sind. Der stabile Knockdown von RelA führte zu einer höheren Empfindlichkeit gegenüber Röntgenstrahlen, aber nicht gegenüber schweren Ionen. Es wurden keine Unterschiede zwischen untransfizierten und RelA-Knockdown-Zellen beim Durchschreiten des Zellzyklus unter physiologischen Bedingungen beobachtet, mit Ausnahme einer verlängerten lag-Phase bei RelA Knockdown-Zellen. Ein dosis- und strahlungsqualitätsabhängiger Stopp in der G2-Phase des Zellzyklus trat sowohl bei untransfizierten als auch bei RelA-Knockdown-Zellen auf. Die NF- κ B-Aktivierung und die NF- κ B-abhängige Genexpression traten als früher Schritt in der zellulären Strahlenantwort auf. NF- κ B-Aktivierung und NF- κ B-abhängige Genexpression durch schwere Ionen waren im LET-Bereich von 50-300 keV/ μ m am höchsten. Die Expression von mehreren Chemokinen und Zytokinen (CXCL1, CXCL2, CXCL10, IL-8 und TNF) wurde hochreguliert, dabei hing das Ausmaß der Hochregulation vom LET ab.

Schlussfolgerungen: Ein Überlebensvorteil durch NF- κ B-Aktivierung wurde nur nach Röntgenbestrahlung und nicht nach Exposition mit schweren Ionen beobachtet. Die hochregulierten Chemokine und Zytokine könnten für die interzelluläre Kommunikation zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Zellen (Bystander-Effekt) wichtig sein. Ihre Rolle in der Zell- und Gewebereaktion auf ionisierende Strahlung muss weiter untersucht werden, da sie proinflammatorische Effekte hervorrufen können.

Ich bin Mitglied bei: z.B. DGLRM

Vortragsanmeldung und Abstract per E-Mail an: Frau Christine Gens <christine.gens@dglrm.de>