

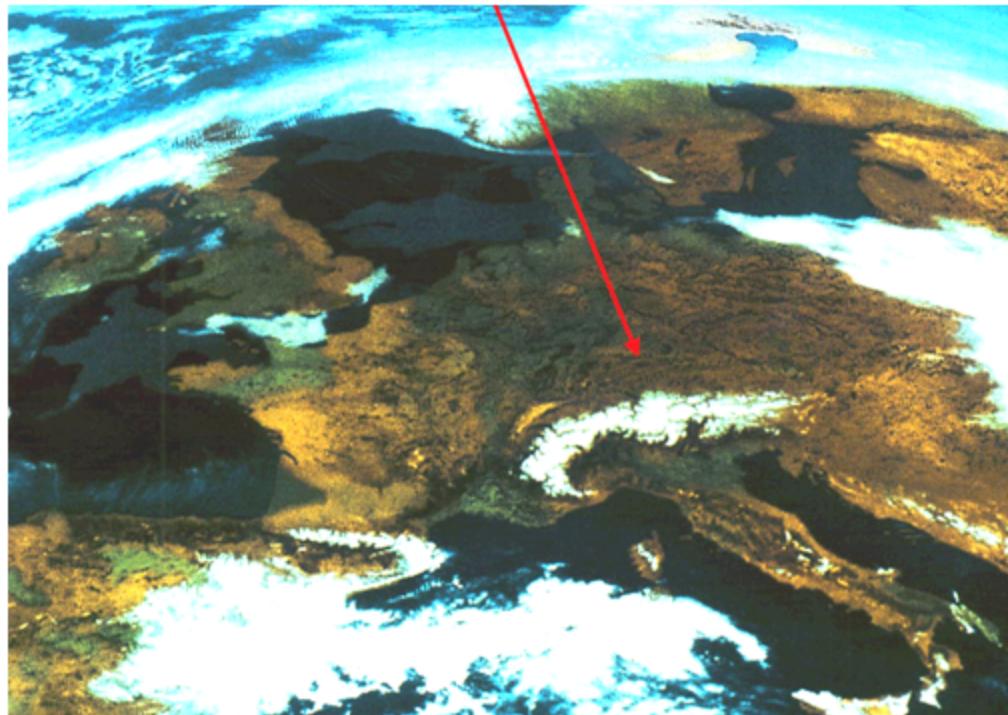


# Radiobiologische Aspekte der Bestrahlung hyperproliferativer Prozesse

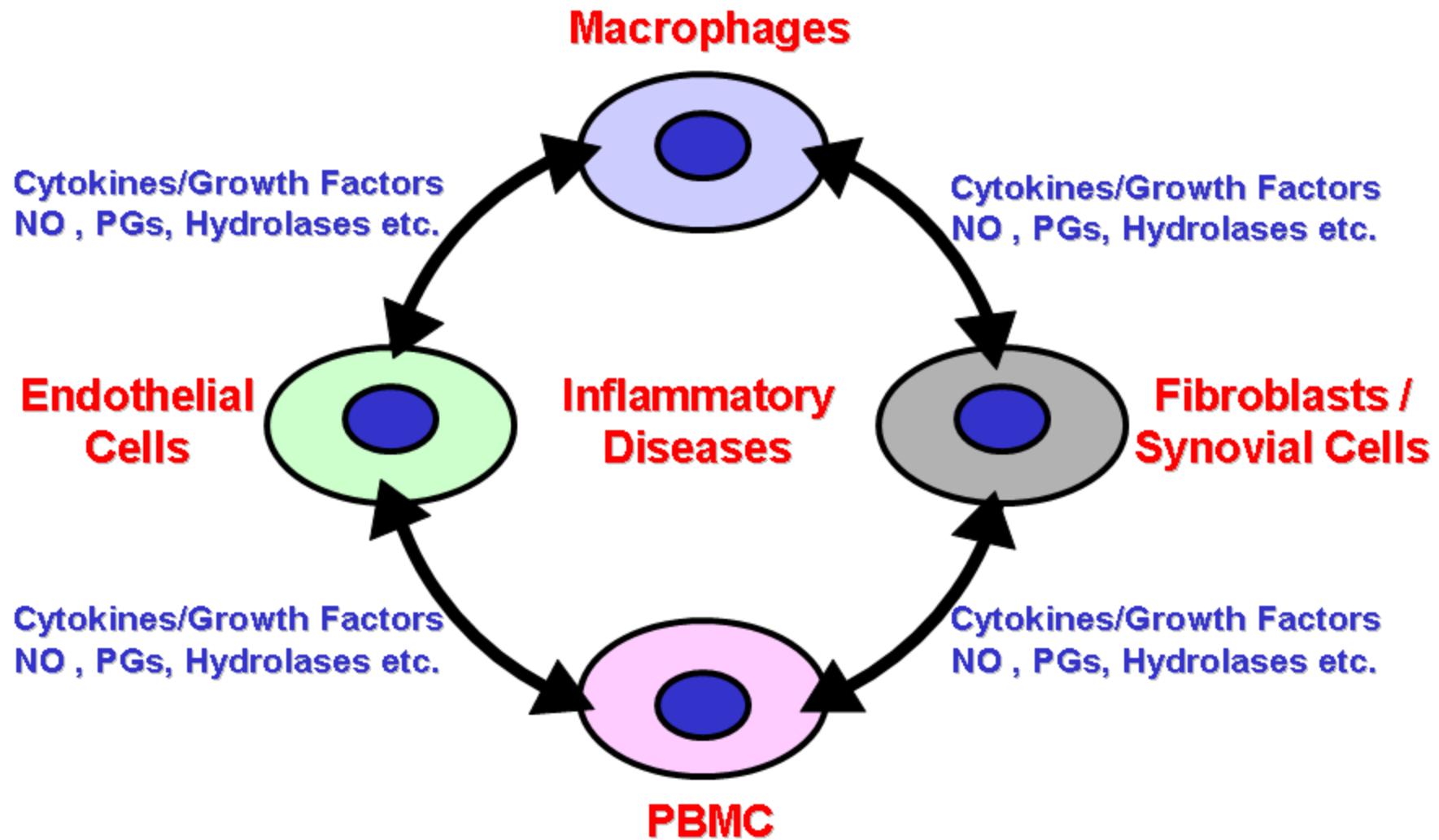
Marcel Bläse

H. Peter Rodemann

Division of Radiobiology & Molecular Environmental Research  
Dept. of Radiation Oncology  
Eberhard-Karls-University Tübingen

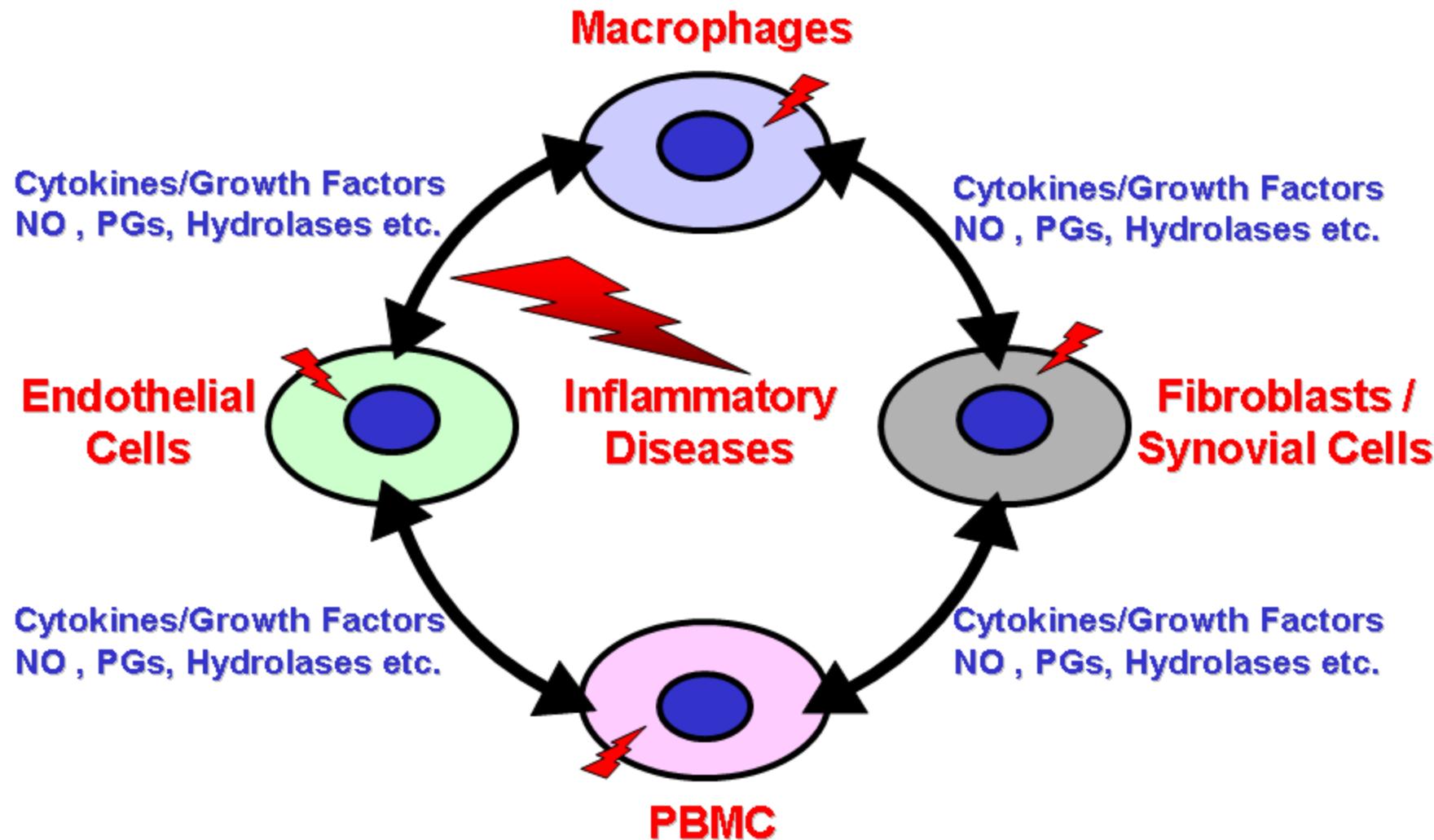


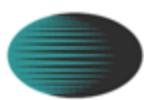
# Inflammatorische Erkrankungen sind das Ergebnis komplexer, multizellulärer Interaktionen



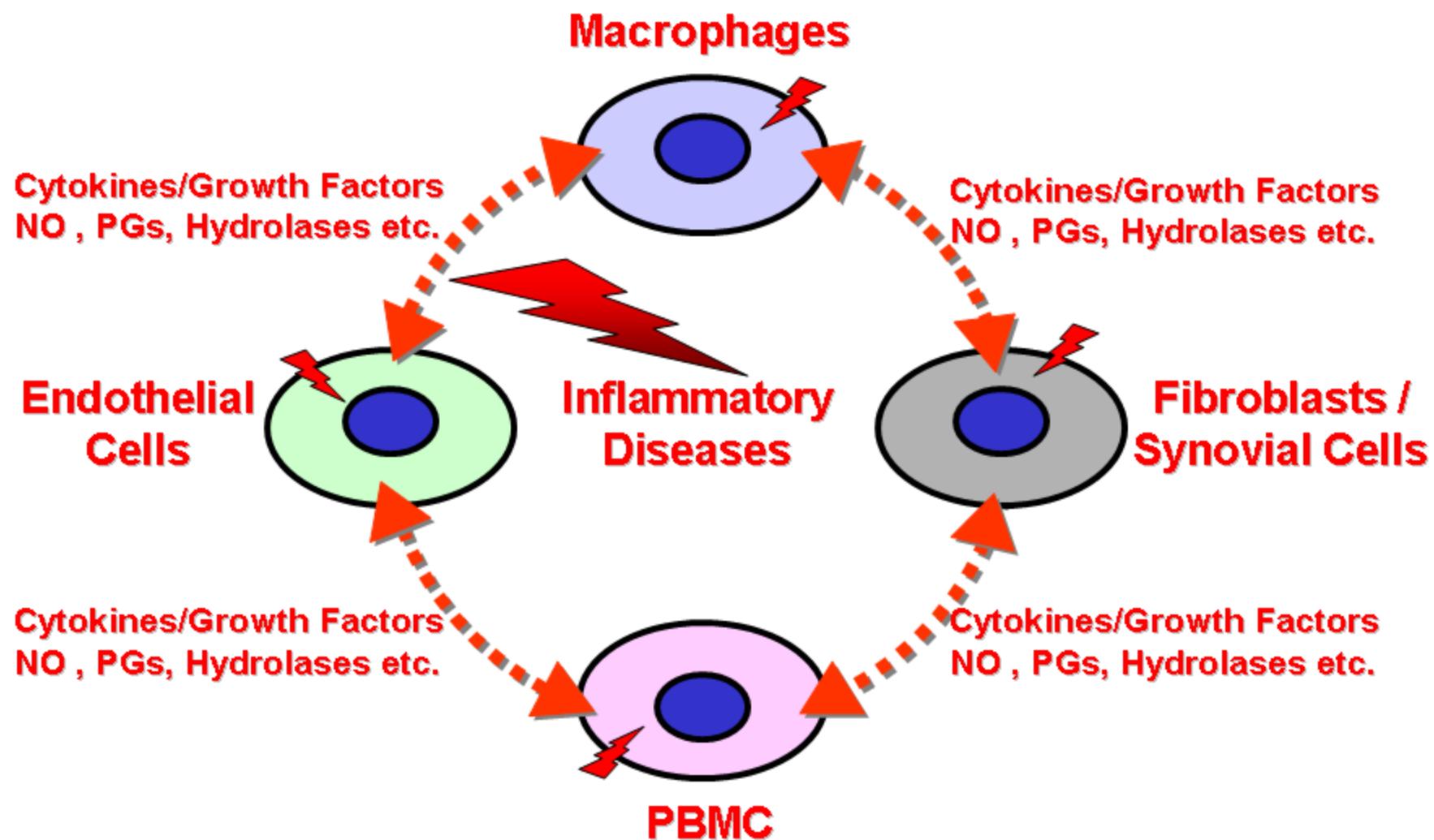


# Niederdosierte RT moduliert die komplexen multizellulären Interaktionen





# Niederdosierte RT moduliert die komplexen multizellulären Interaktionen

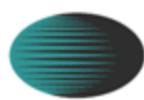




## Zwei Beispiele ....

---

- Arthritis
- Morbus Dupuytren



## Strahlenreaktion von Makrophagen

Hildebrandt et al. Int. J. Radiat. Biol. 74, 1998

Irradiation of activated macrophages leads to dose dependent effects on *iNOS* and NO-production :

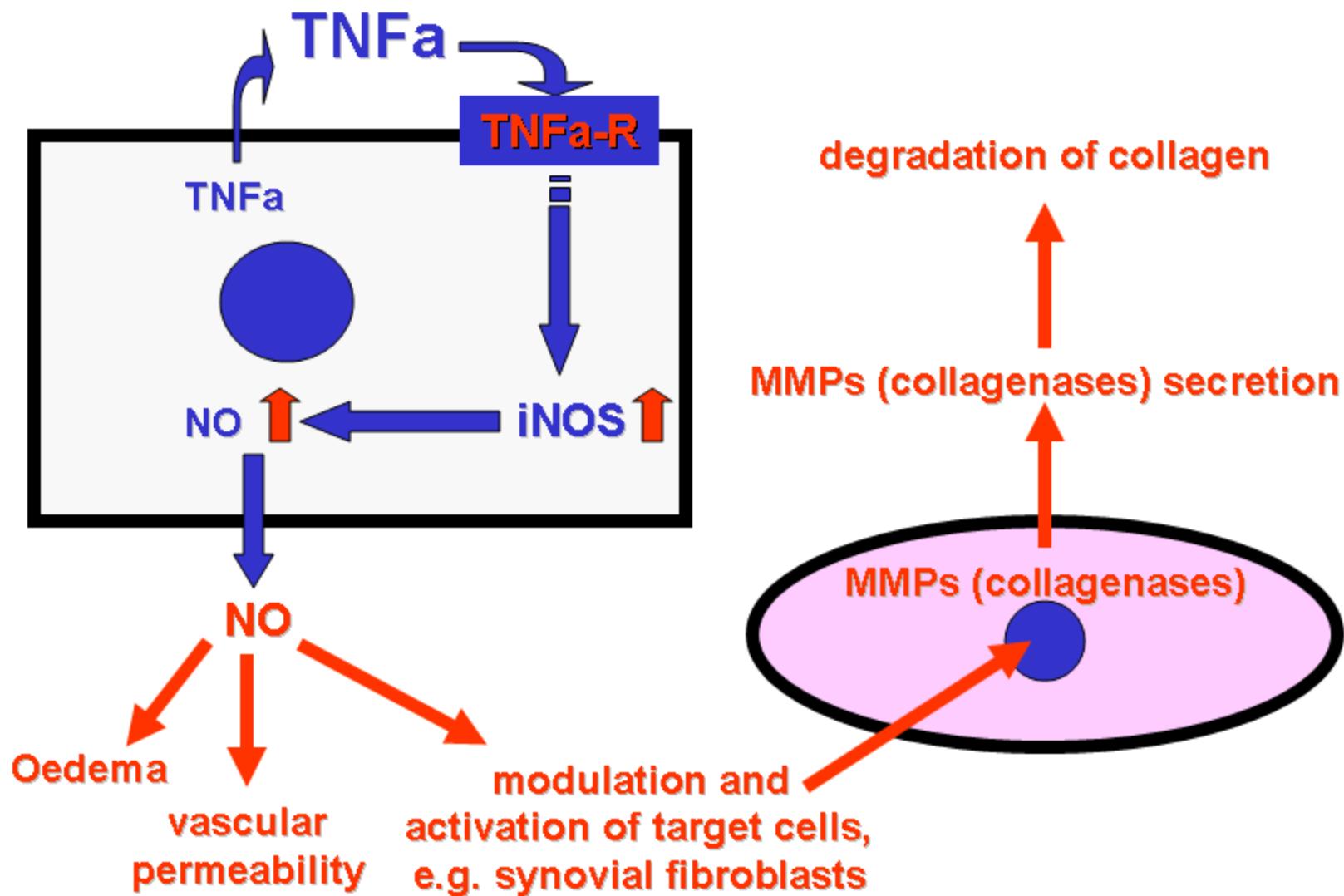
0.6 – 1.25 Gy : significant down-regulation of *iNOS* and consequently reduced production of NO

5.0 – 10.0 Gy : upregulation of *iNOS* but no significant effect on NO production

0.6 – 10 Gy : undulating pattern of TNFa-production

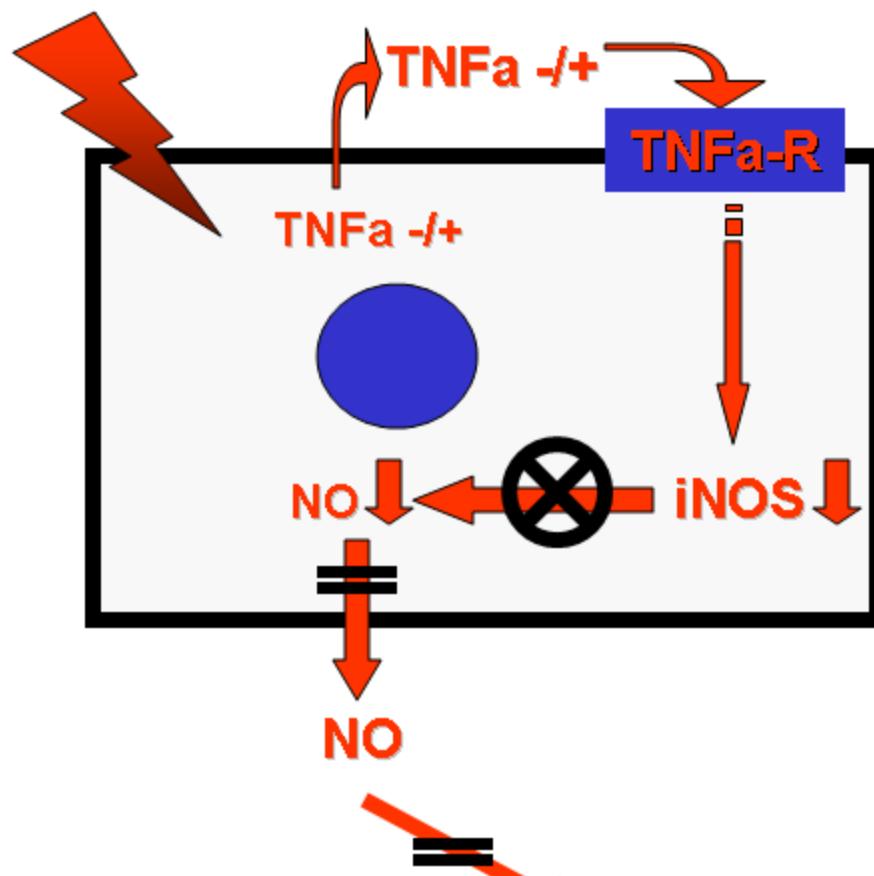


# Rolle aktiverter Makrophagen im Arthritisprozess

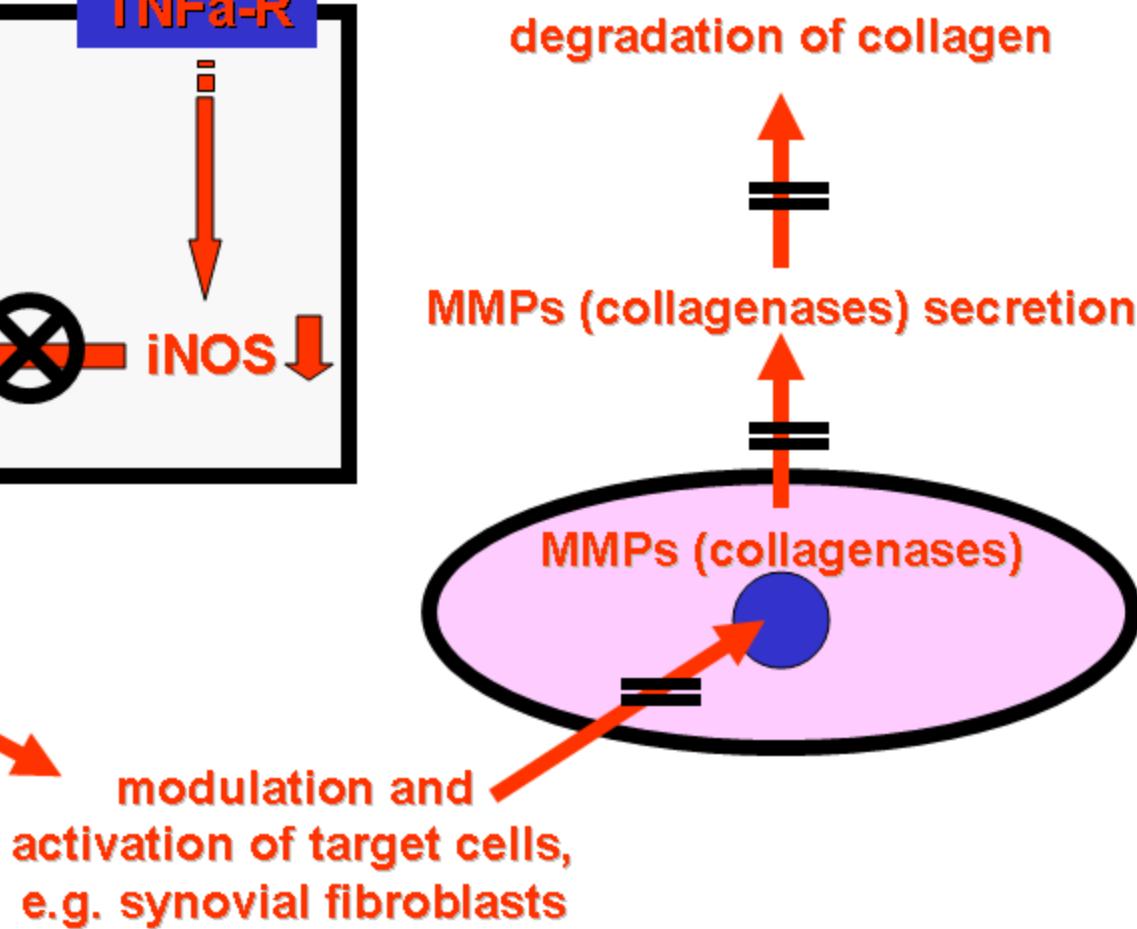




# Konsequenzen niederdosierter RT auf Makrophagenaktivität in der Arthritis



Hildebrandt et al. IJRB 74, 1998





## Morbus Dupuytren

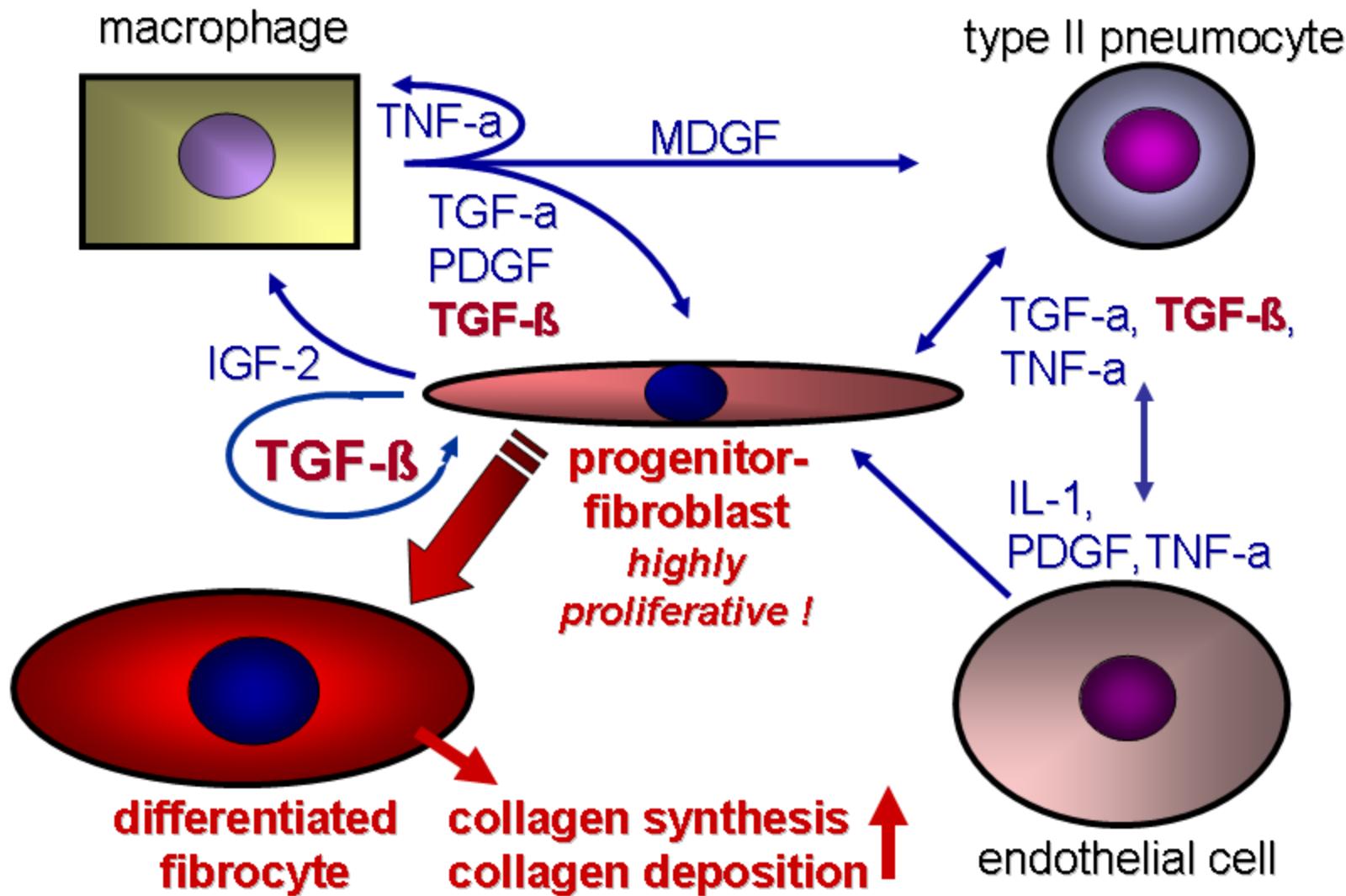
Morbus Dupuytren ist eine fibro-proliferative Erkrankung des Bindegewebes mit massiven Kontraktilitätsstörungen !

..... niedrig dosierte RT reduziert die klinischen Symptome des M. Dupuytren !!

# Warum ?

# Fibroblasten sind als akzessorische Zellen Interaktionspartner für verschiedene Zellsysteme

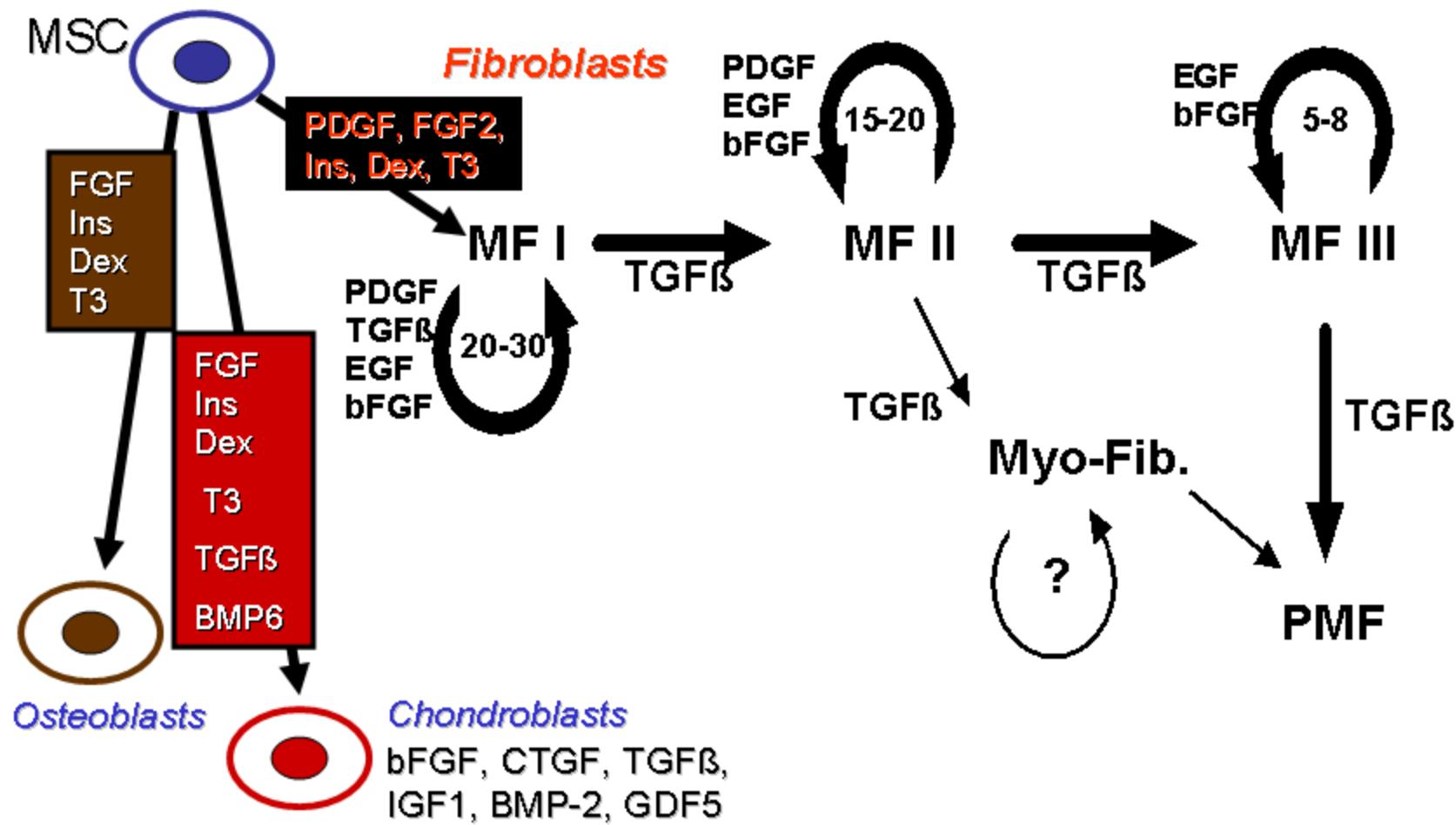
Rodemann et al. Radiother. Oncol. 1995





# Das Fibroblasten/Fibrozyten-Zellsystem als Teil des mesenchymalen Stammzellsystems

Proliferation and differentiation factors of the mesenchymal stem cell system





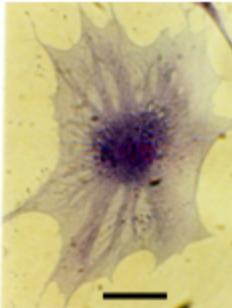
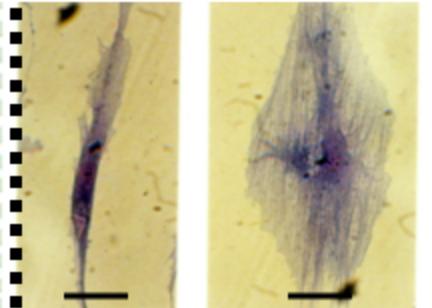
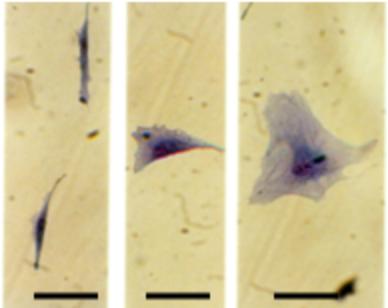
# Differenzierungssequenz und Differenzierungsmarker des Fibroblasten/Fibrozytenzellsystems

Rodemann *Differentiation* 1989

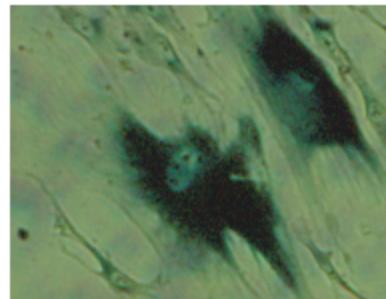
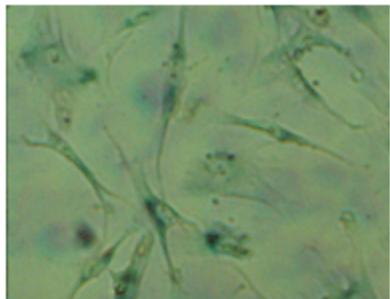
Rodemann et al. *Exp. Cell Res.* 1989

Burger et al. *Int.J.Radiat.Biol.* 1998

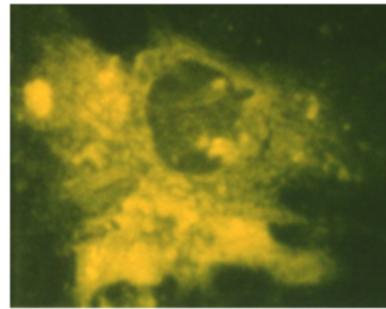
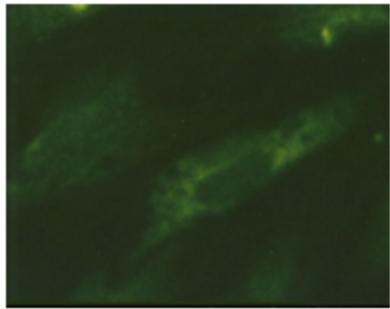
**MSC → MF I → MF II → MF III → PMF IV → PMF V → PMF VI**



**Differentiation  
lineage**



**Biochemical Markers**



**pH6  $\beta$ -Gal-activity**

**Type I collagen  
synthesis**



# Aufbau des Fibroblastenzellsystems

Bayreuther et al. J.Cell Sci. 1992

Rodemann et al. Kidney Int. 1996

Hakenjos et al. Int.J.Radiat.Biol.2000

Progenitor-Fibroblasten

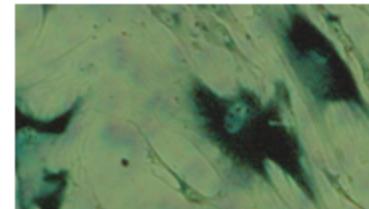
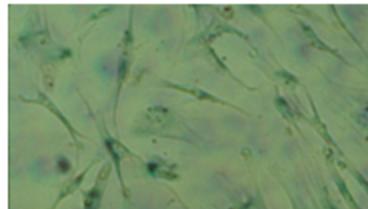
Funktions-Fibrozyten

MF I → MF II → MF III → PMFIV → PMFV → PMFVI  
in vitro Zellteilungskapazität

20-30

15-20

5-8



in vivo-Verhältnis

2

:

1

Progenitor-Kompartiment

Funktions-Kompartiment



## In-vivo-Ratio von Progenitorfibroblasten (MF) und postmitotischen Fibrozyten (PMF)

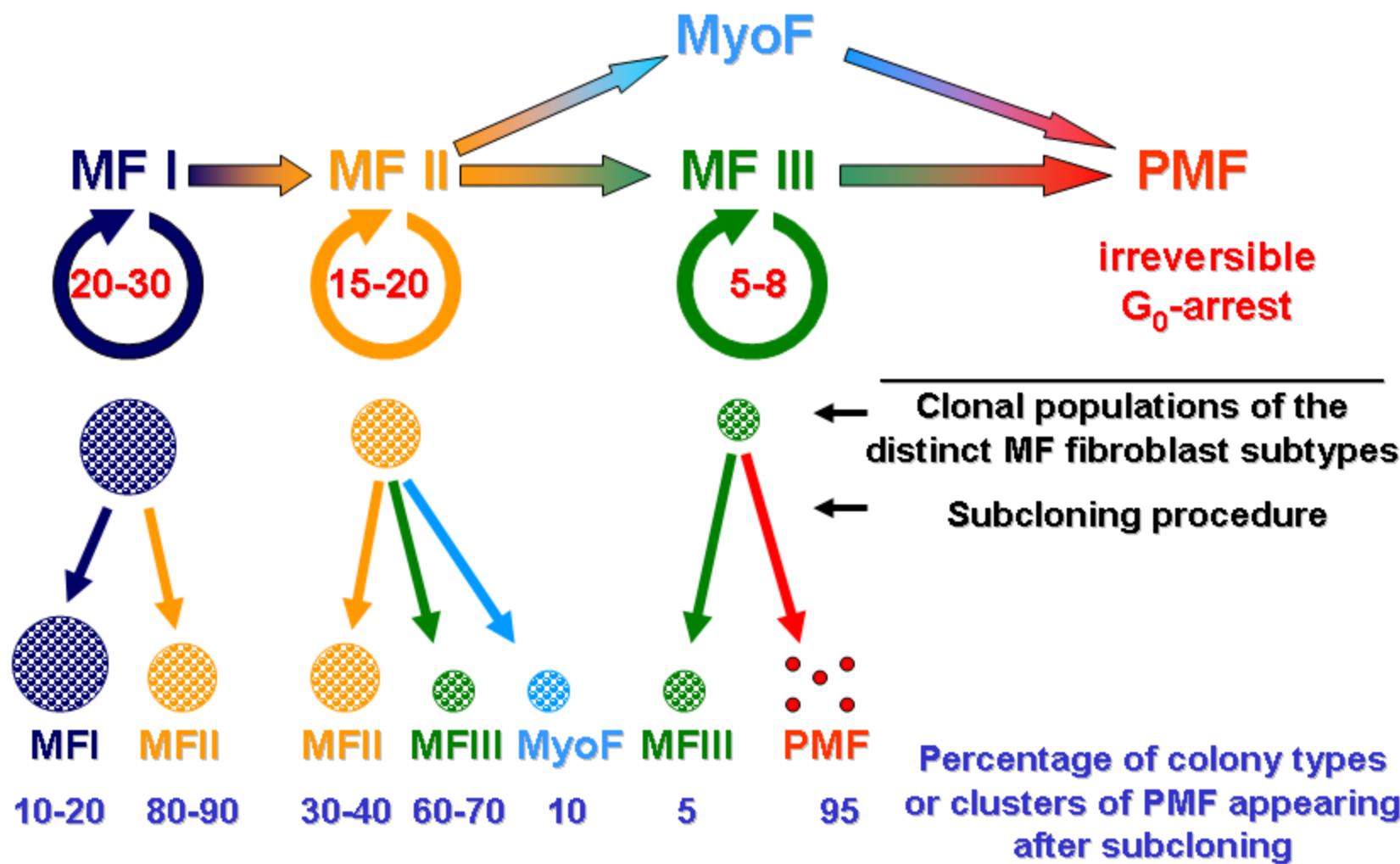
*Bayreuther et al. J. Cell Sci. 1992*  
*Rodemann et al. Kidney Int. 1996*

Source:	skin biopsies of 25 female donors in the age range 20-80 years		
Method:	collagenase digest; single cells in primary culture		
Classification:	2000 cells of each donor specific primary culture were classified		
Results:	<u>Mean</u>	<u>Percentage</u>	<u>Ratio</u>
MF	1306 +/- 272	65 %	2
PMF	685 +/- 275	35 %	1



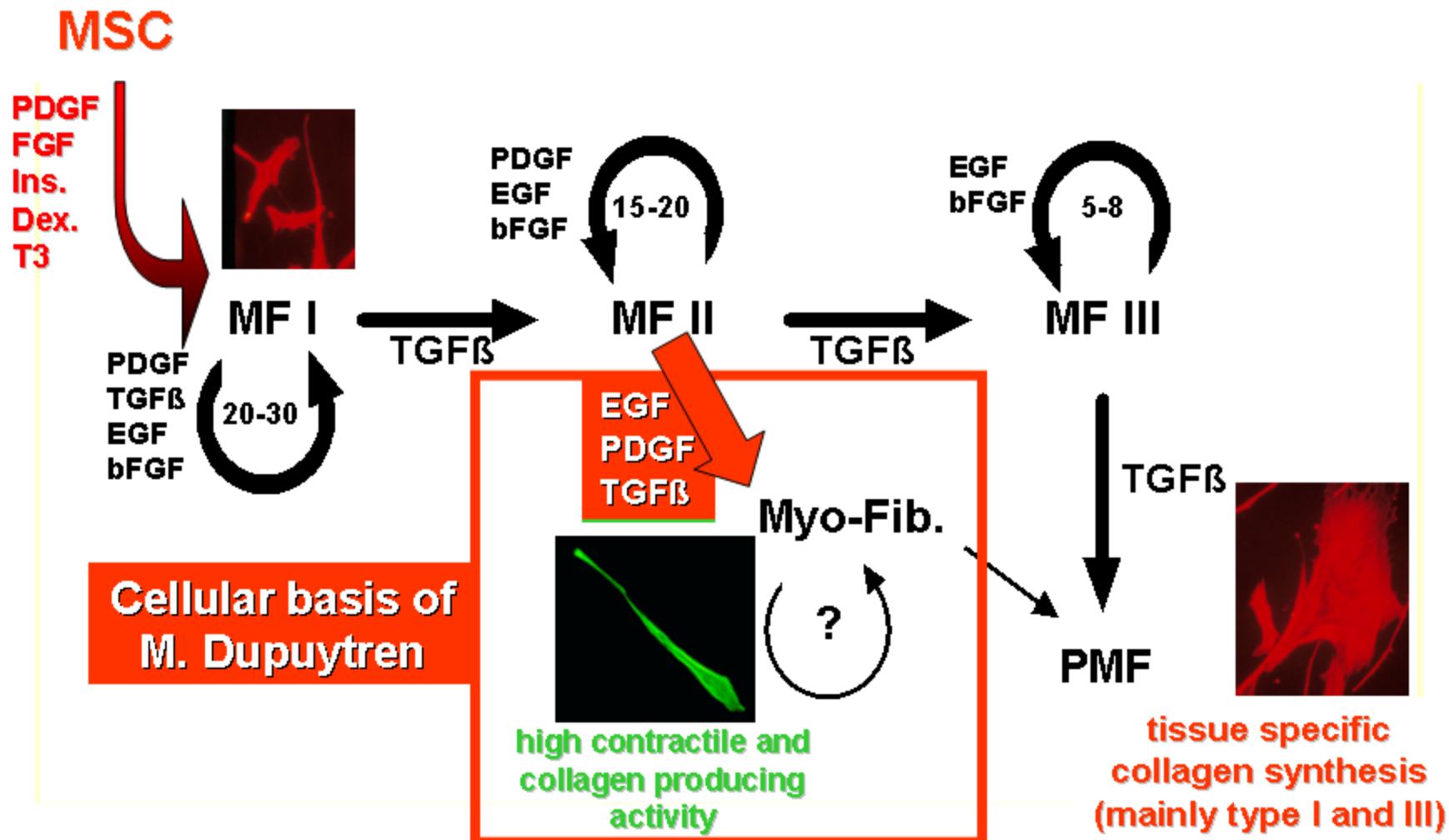
# Proliferation- und Differenzierungsverhalten der Fibroblastensubtypen

Bayreuther et al. J. Cell Sci. 1992



# Das Fibroblasten/Fibrozyten-Zellsystem als Teil des mesenchymalen Stammzellsystems

## Bedeutung für M. Dupuytren



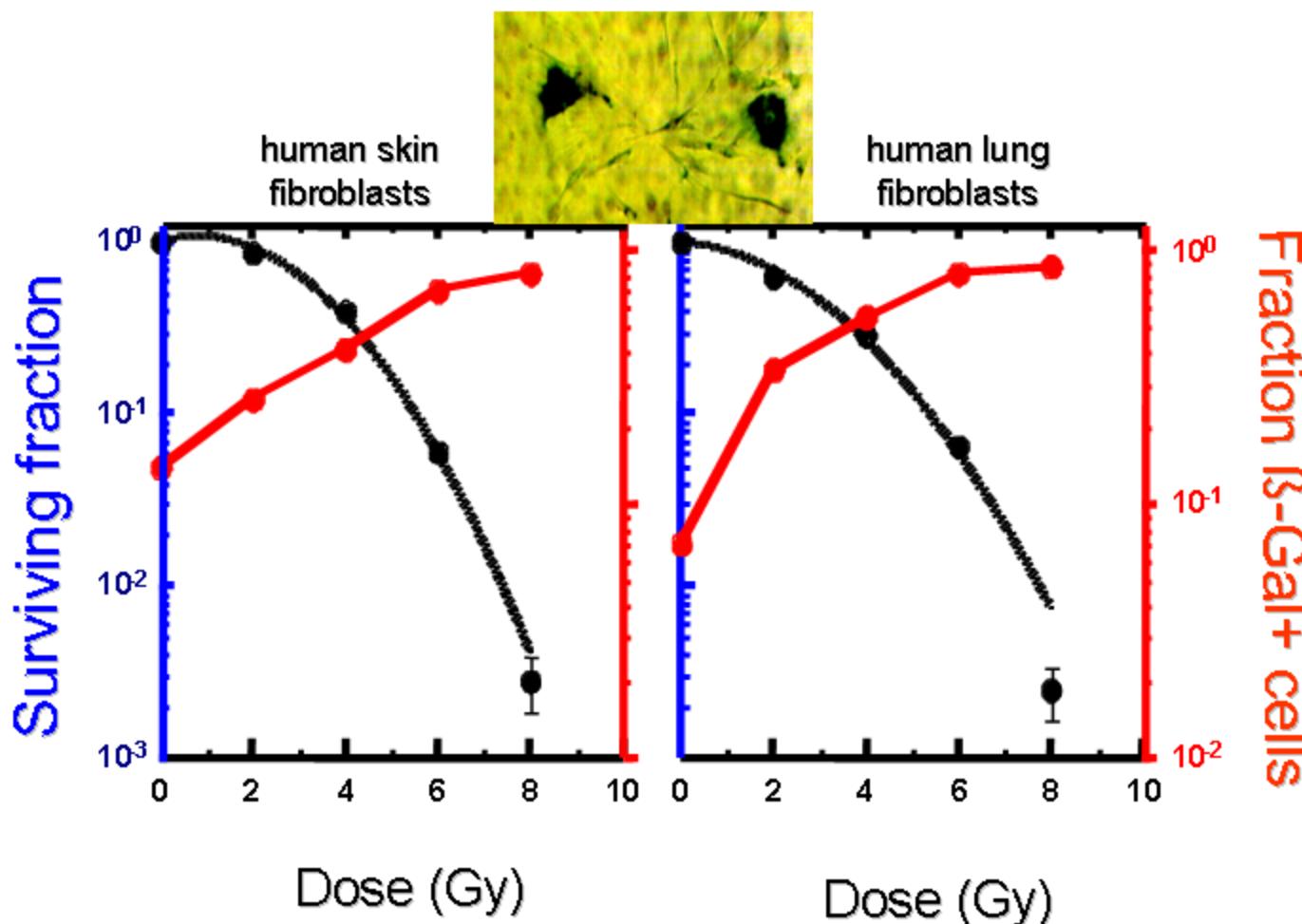


# Zusammenhang von klonogenem Überleben und strahleninduzierter terminaler Differenzierung

Rodemann et al. Scann. Microsc. 1991

Rodemann et al. Kidney Int. 1996

Hakenjos et al. 2000

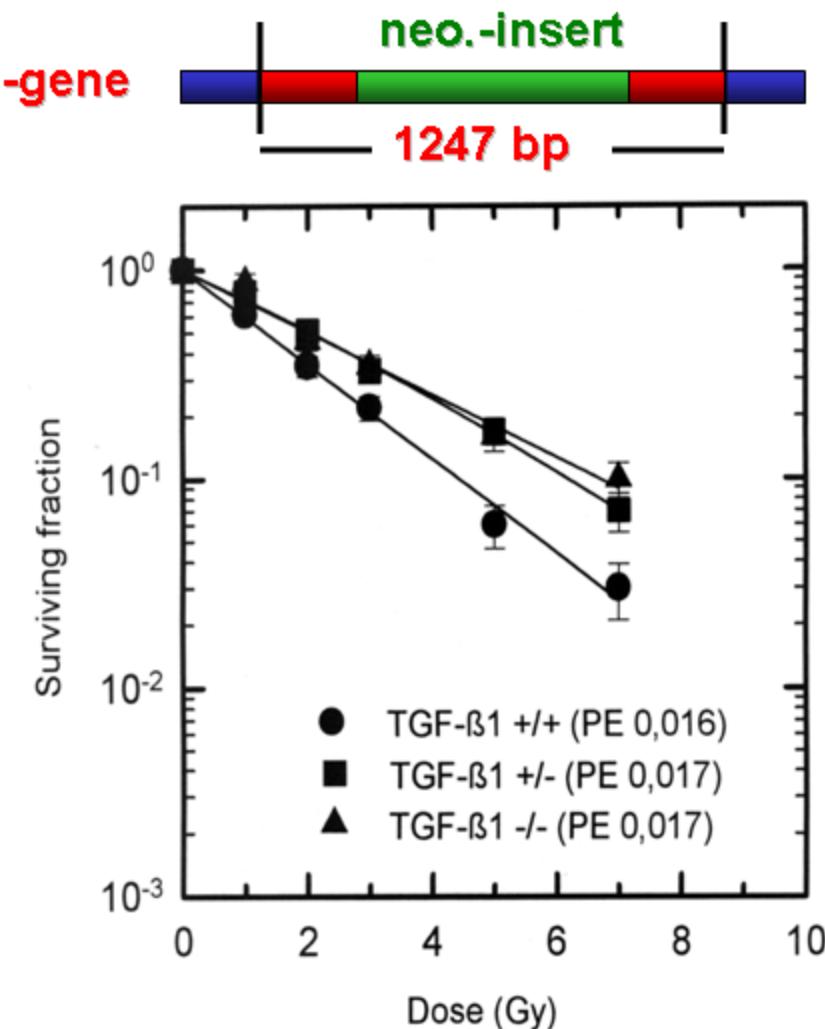
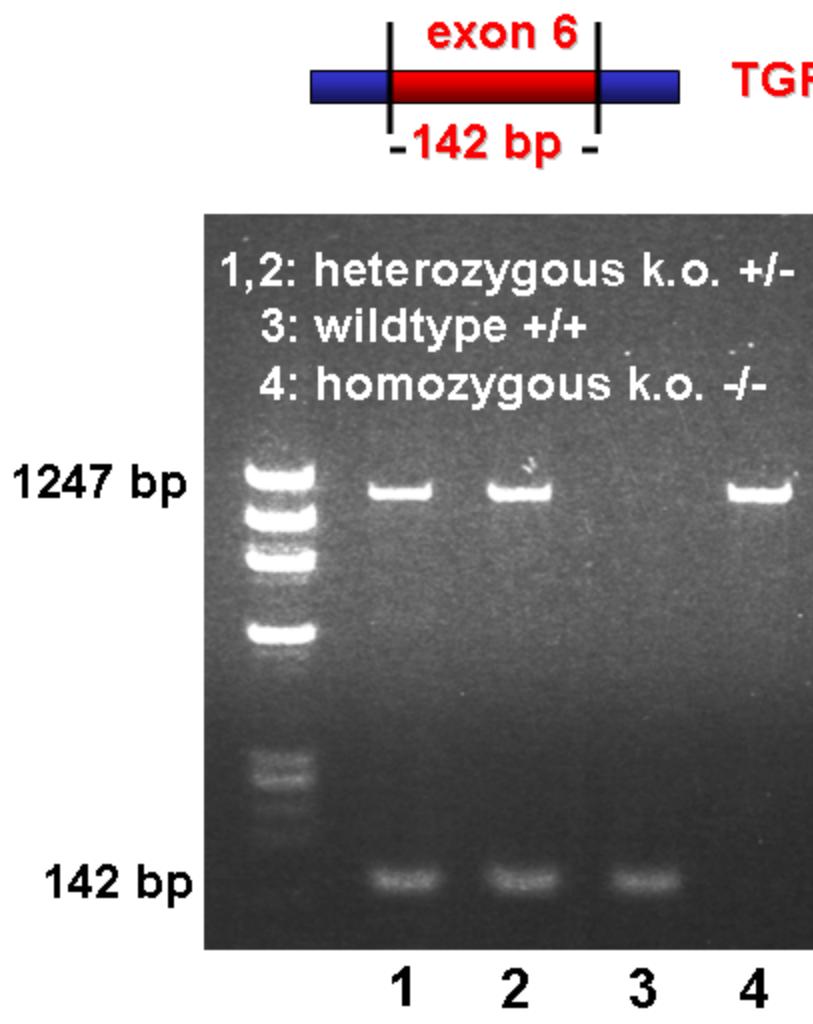




# Rolle von TGF $\beta$ 1 in der Strahlenreaktion von Fibroblasten

TGF- $\beta$ 1 Status determines radiation response of mouse lung fibroblasts

von Pfeil et al. Int.J.Radiat.Biol. 2002

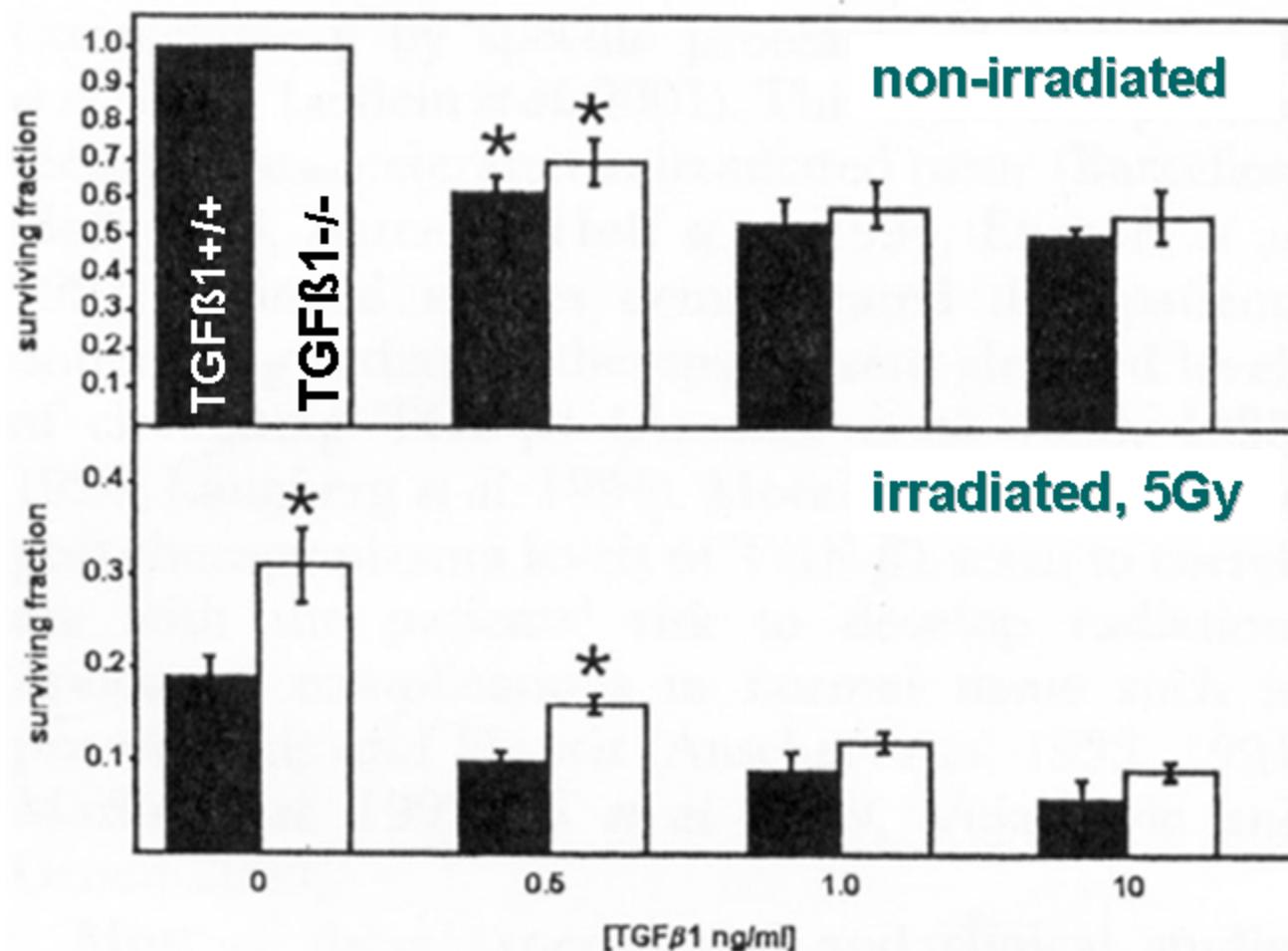




# Rolle von TGF $\beta$ 1 für die Klonogenität von Fibroblasten

Effect of TGF $\beta$ 1 on clonogenic activity and radiation sensitivity of TGF- $\beta$ 1 ko fibroblasts

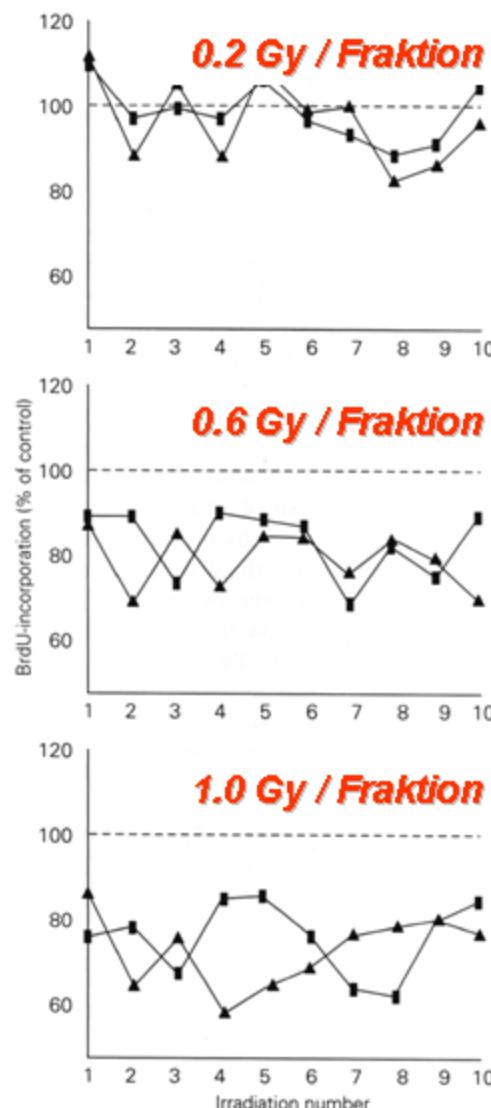
von Pfeil et al. Int.J.Radiat.Biol. 2002





# Fibroblastenproliferation und niedrig dosierte Radiatio

(Bumann et al. Strahlenther. Onkol. 1995 )



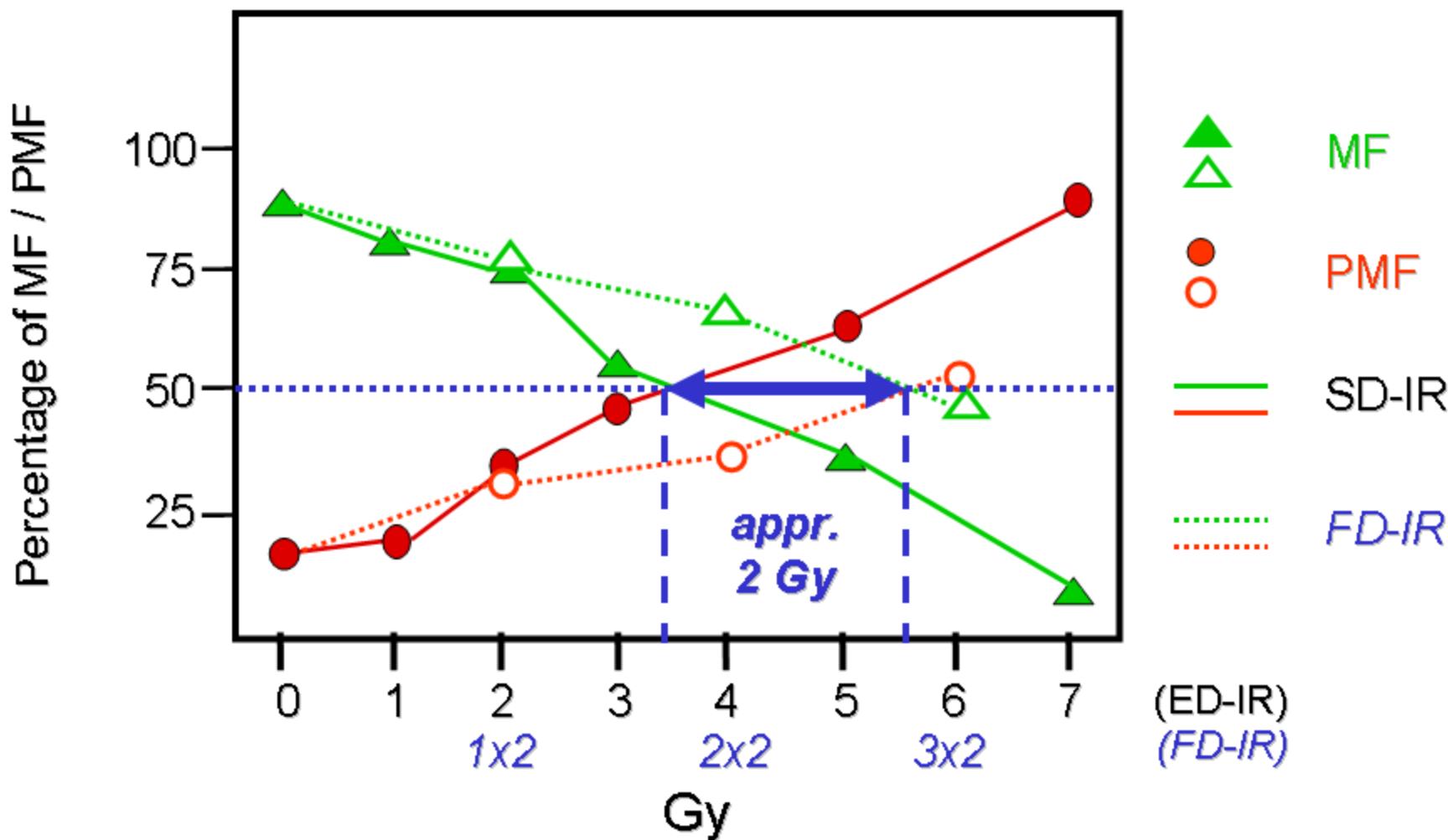
Humane Hautfibroblasten wurden zwischen Passage 4 und 14 einmal wöchentlich über 10 Wochen mit der angegebenen Einzeldosis bestrahlt.

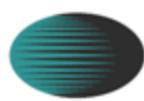
Mittels BrdU-Einbaus wurde die Proliferationsfraktion bestimmt. Die Werte der unbestrahlten Kontrolle wurden jeweils gleich 100% gesetzt.



# Fibroblasten-Differenzierung nach Einzeldosis- bzw. fraktionierter Bestrahlung

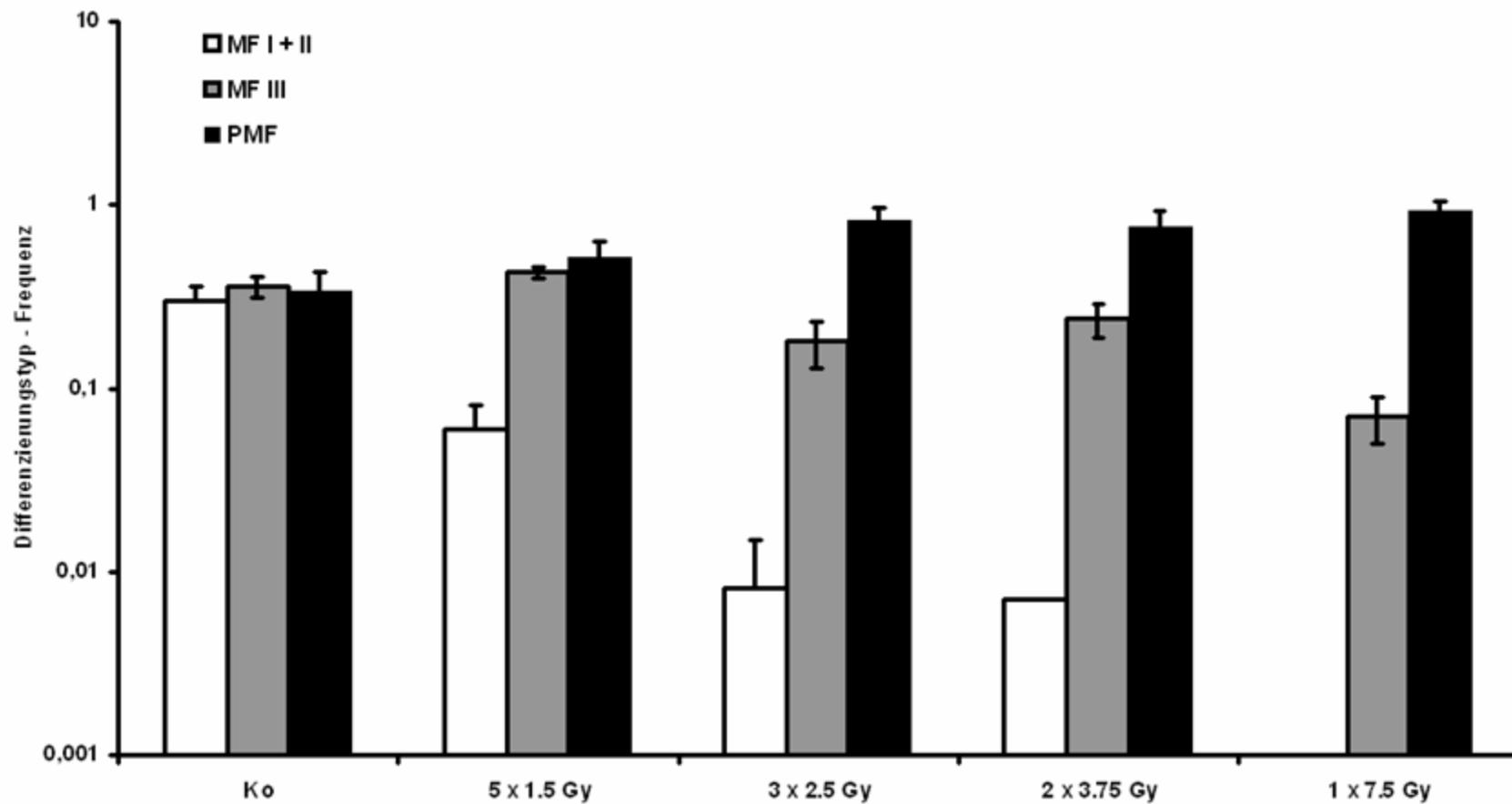
human skin fibroblasts  
passage 2, CPD 5.3, Amniomax-Medium  
*Herskind et al. unpublished*



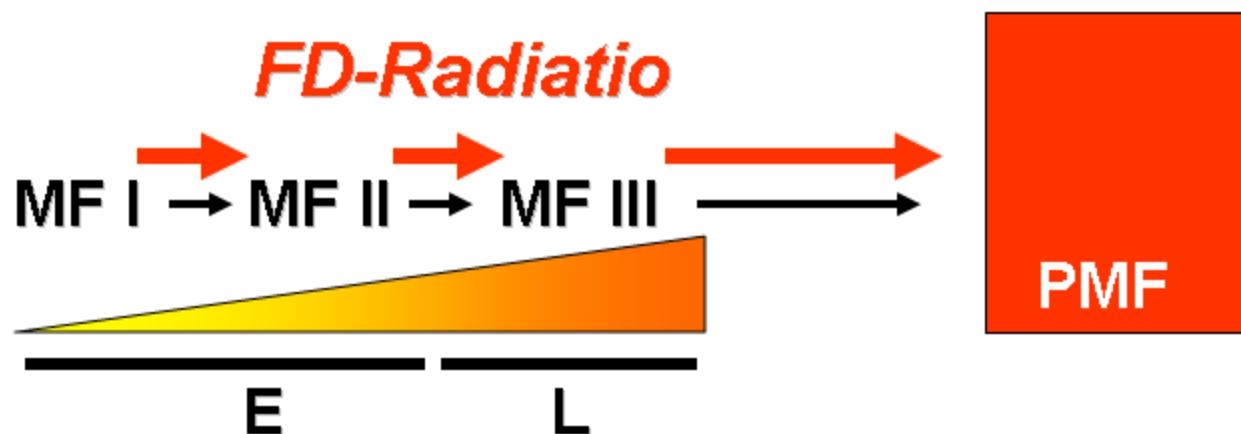
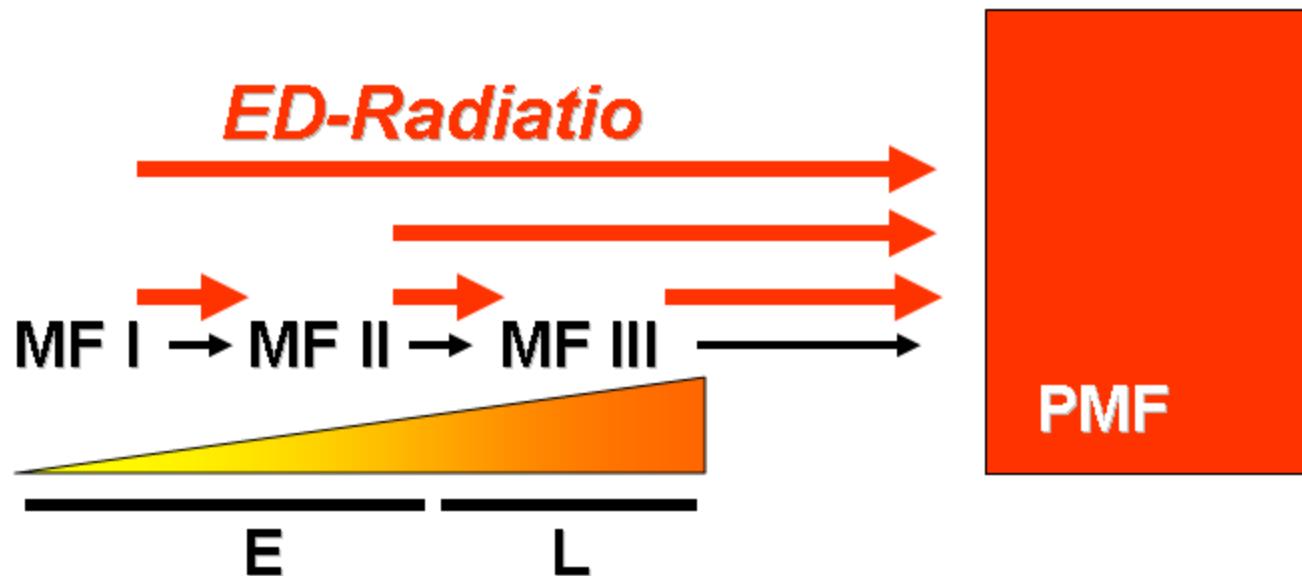


# Fibroblasten-Differenzierung nach Einzeldosis- oder fraktionierter Bestrahlung

human skin fibroblasts  
passage 6, CPD 8.52, DMEM+20% FCS  
*Löffler et al. unpublished*



# Fibroblasten-Differenzierung nach Einzeldosis- oder fraktionierter Bestrahlung





# Effekt der niederdosierten-RT beim M. Dupuytren

- niederdosierte *Radiatio unterdrückt die Akkumulation / Differenzierung sowie Proliferation von Myofibroblasten !*
- dadurch *Reduktion der kontraktilen Aktivität !*

**MSC**

