



Untersuchung der Hemmung des zellulären Todesprogramms durch Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B für das Weltraumexperiment CERASP

Christine E. Hellweg, Claudia Schmitz, Andrea Arenz, Patrick Lau, Christa Baumstark-Khan, Günther Reitz

Institut für Luft- und Raumfahrtmedizin, Strahlenbiologie, Linder Höhe, D-51147
Köln, Germany, christine.hellweg@dlr.de



Deutsches Zentrum
für Luft- und Raumfahrt e.V.
in der Helmholtz-Gemeinschaft

Strahlen-/Astrobiologie-Statusseminar 2008

Inhalt

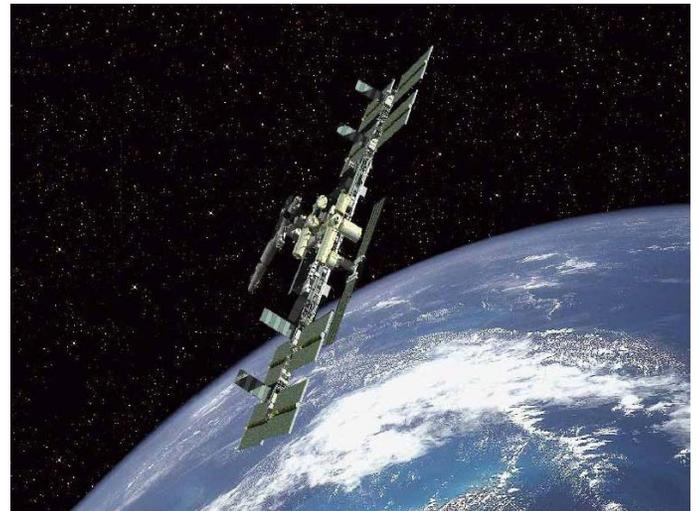
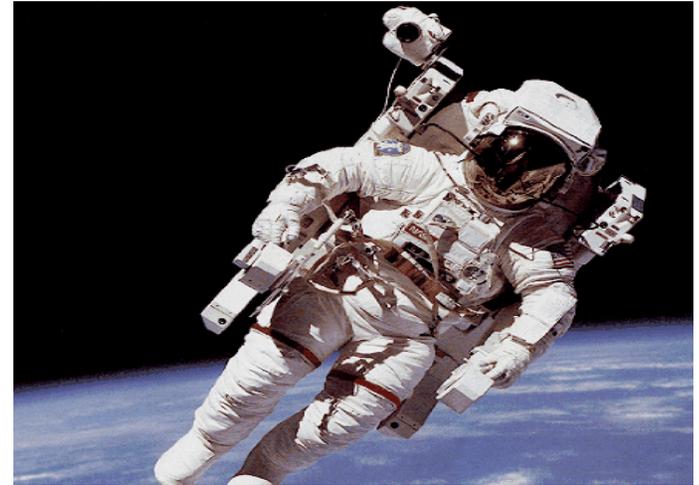
Einleitung

- CERASP
- NF- κ B in der zellulären Strahlenantwort
- Schwerionen - Komponente der kosmischen Strahlung

Experimente am GANIL

- Überleben
- NF- κ B-Aktivierung
- Inhibitoren des NF- κ B-Signalwegs

NF- κ B in der zellulären Strahlenantwort



Ausblick

Deutsches Zentrum
für Luft- und Raumfahrt e.V.
in der Helmholtz-Gemeinschaft

“Cellular Responses to Radiation in Space (CERASP)“

Die Effekte einzelner und kombinierter Raumflugbedingungen auf Säugerzellen

- Vorgeschlagen 1998 auf:
“NASA Research Opportunities In Space Life Sciences,
Gravitational Biology and Ecology and Biomedical Research and
Countermeasures Programs (NRA 98-HEDS-02)”

- DLR Strahlenbiologie
 - PI: Baumstark-Khan
 - Co-I: C. Hellweg, G. Reitz
- RWTH Aachen
 - Co-I: C. Panitz
- Universität Essen
 - Co-I: Johannes

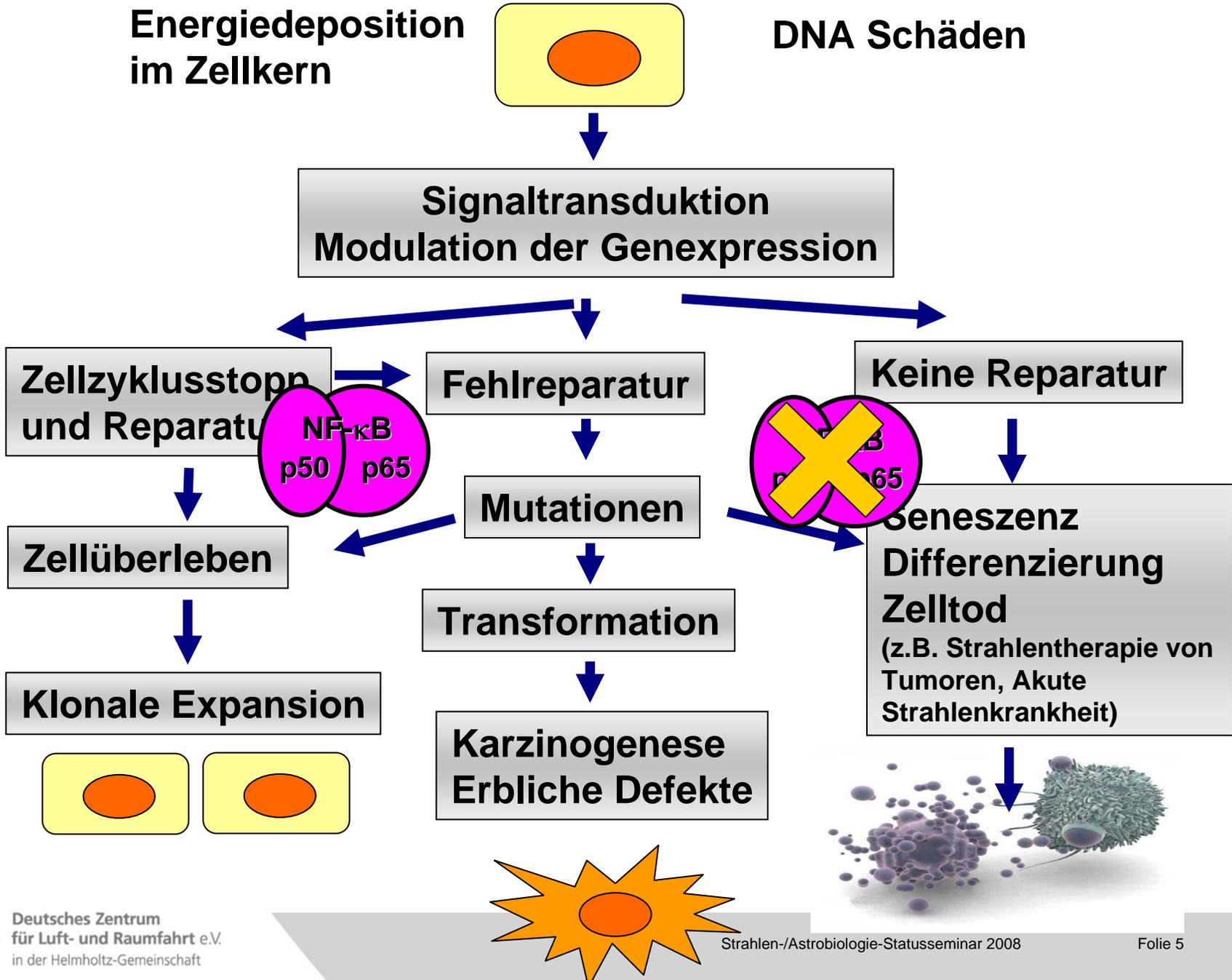


CERASP

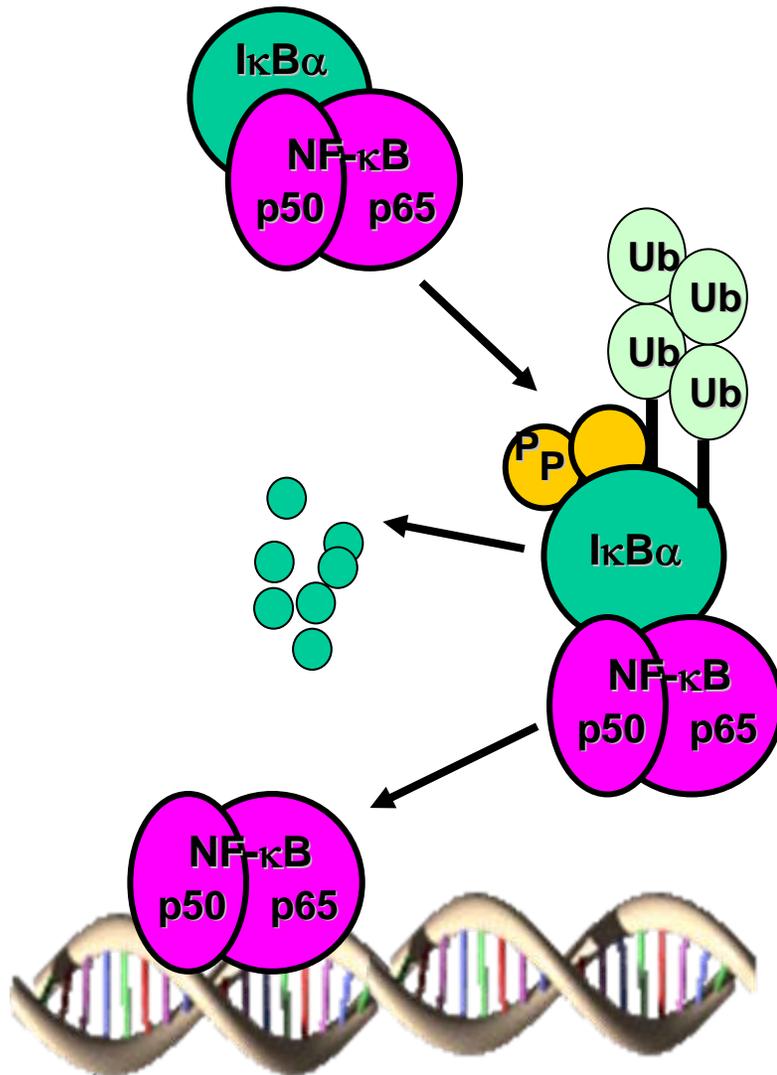
Zu untersuchende biologische Antworten

- **DNA-Schäden und ihre Reparatur**
- **Chromosomenaberrationen**
- **Expressionprofil durch DNA-Schäden induzierbarer Gene**
- **Aktivierung des NF- κ B-Signalwegs**
- **Lebensfähigkeit**
- **Zelltod**
- **Chromosomale Instabilität in der Nachkommen bestrahlter Zellen**

Strahlung - Gezielte Effekte



Nuclear Factor kappa B (NF- κ B/Rel)



NF- κ B-Zielgene

- Entzündung
 - Zytokine, Chemokine
- Zellmigration
 - Adhäsionsmoleküle
 - Matrixmetalloproteinasen
- Zellzyklusveränderungen
- Hemmung der Apoptose
- NF- κ B-Regulation

Auf dem Weg zu Mond und Mars wird der Astronaut mit einem anderen Strahlenfeld als auf der Erde konfrontiert

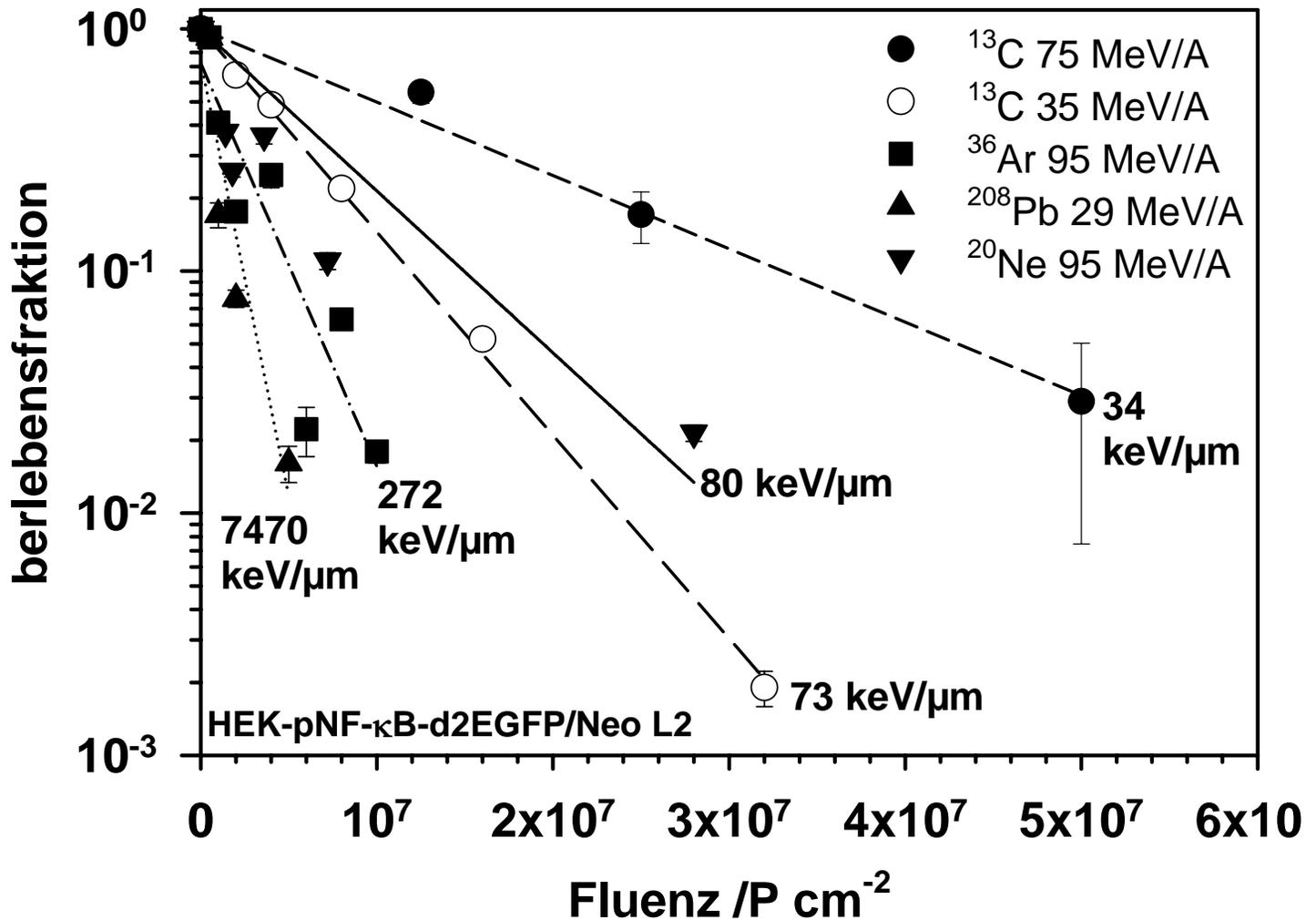
947 Tage Marsmission:

Ein Zellkern (Fläche $100 \mu\text{m}^2$) würde hinter einer Wasser und Aluminiumabschirmung (4 g/cm^2) im Durchschnitt getroffen von (Schätzungen von Setlow) :

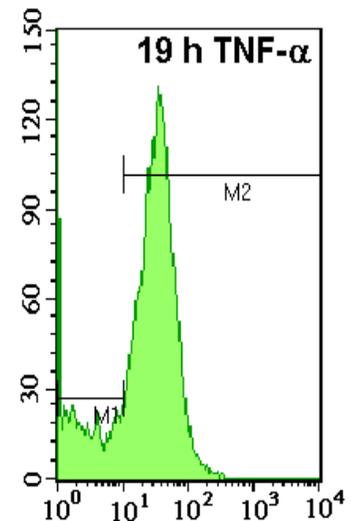
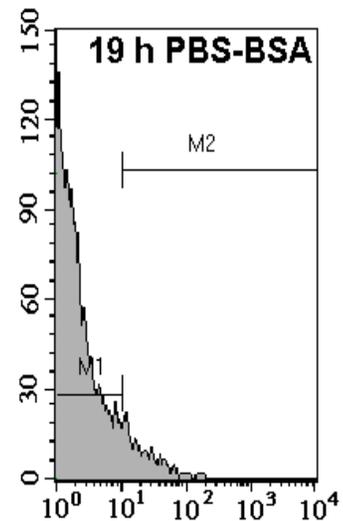
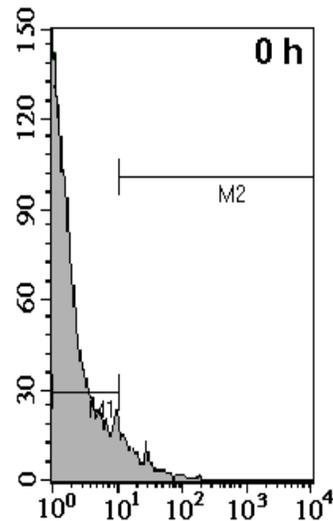
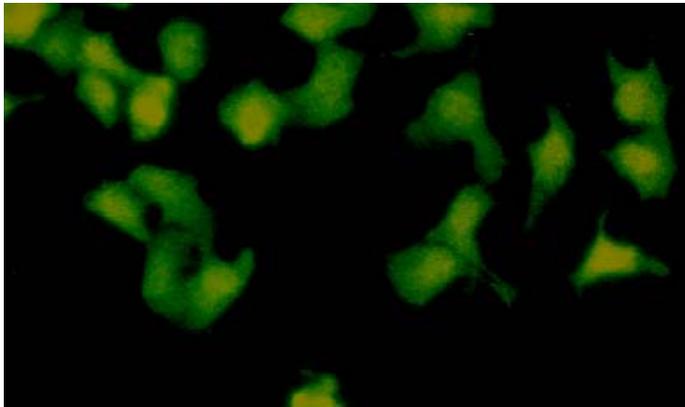
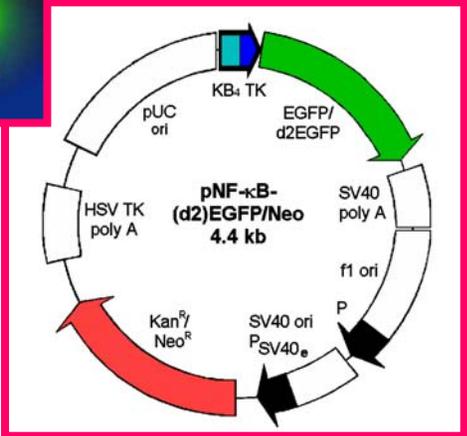
- 400 Protonen
- 30 α -Partikeln
- 0.6 Kohlenstoffionen
- 0.03 Eisenionen → 3 % der Körperzellen

LET – linearer Energietransfer

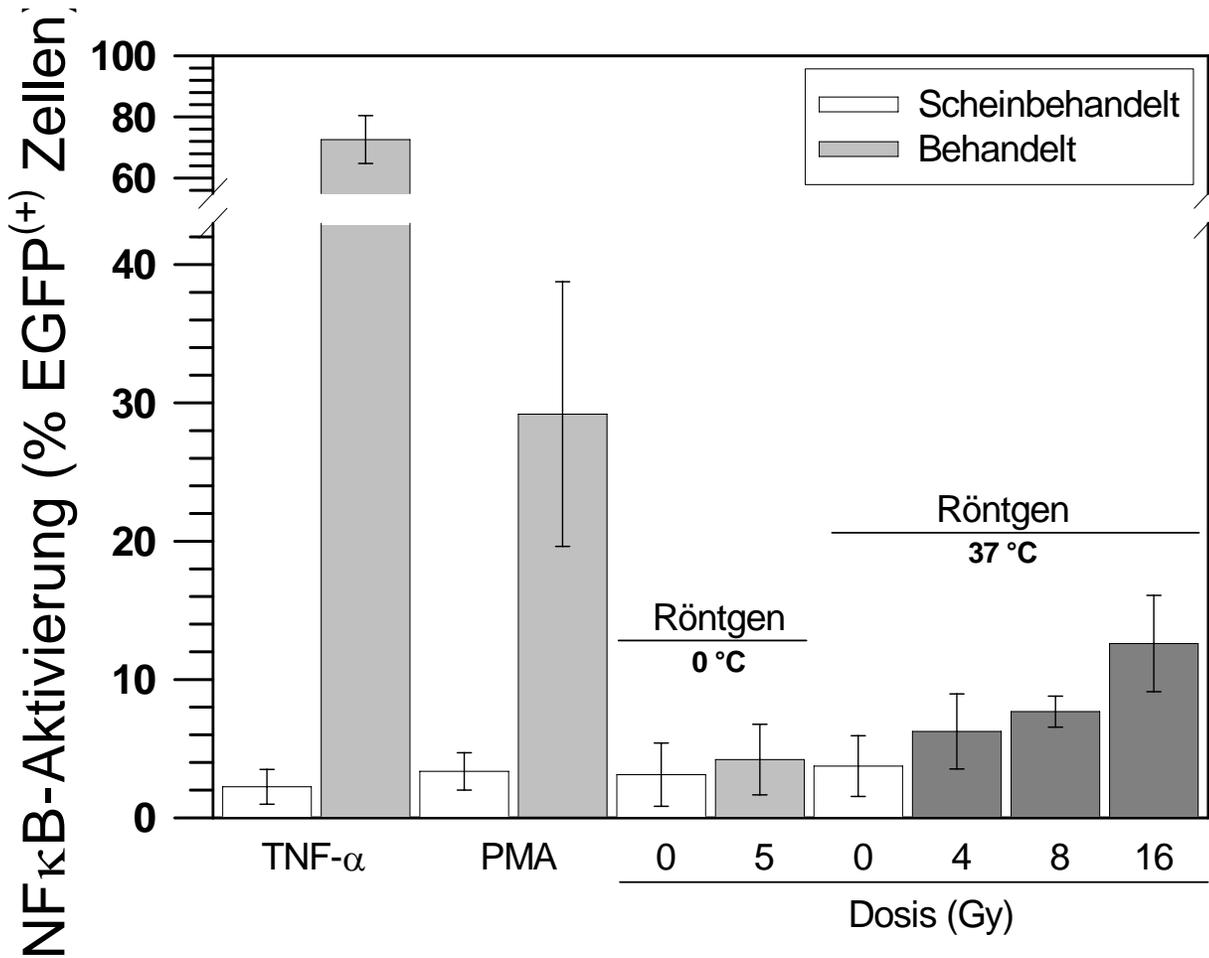
Überleben von humanen Zellen nach Schwerionen-Bestrahlung



Quantifizierung der NF- κ B-Aktivierung in humanen embryonalen Nierenzellen

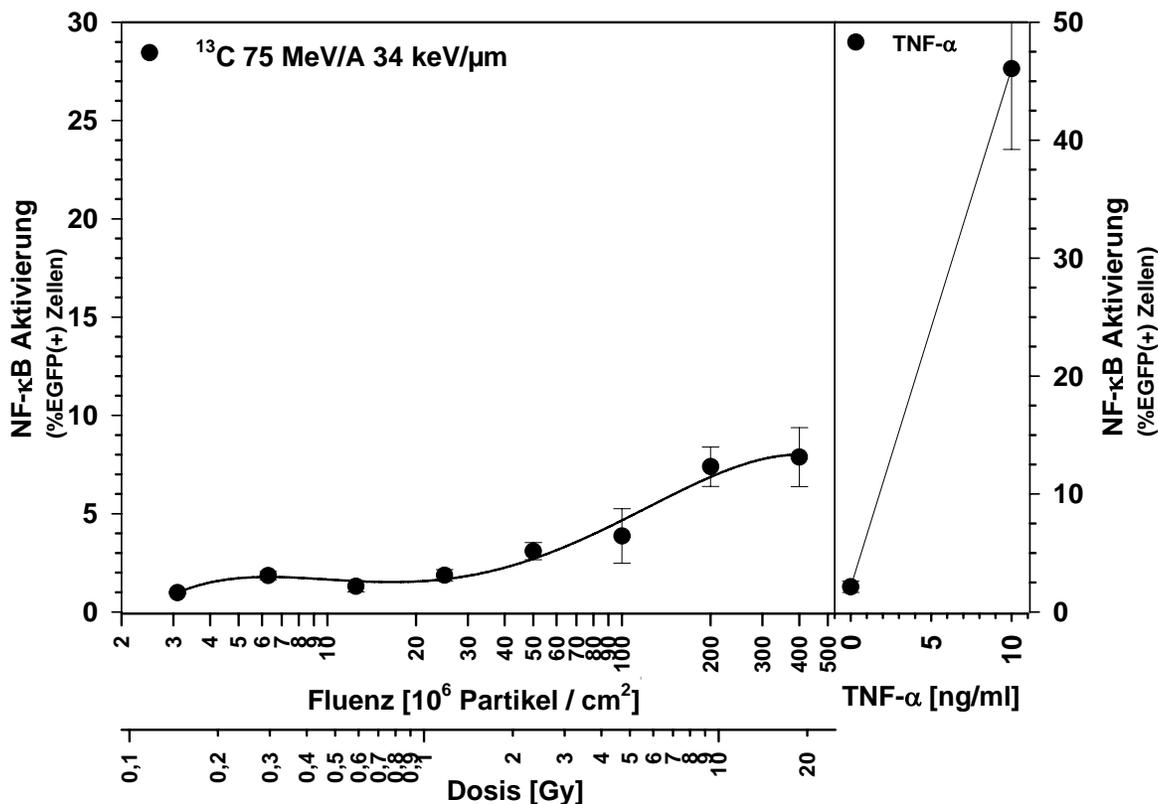


NF- κ B-Aktivierung durch dünn-ionisierende Strahlung (150 kV Röntgenstrahlung)



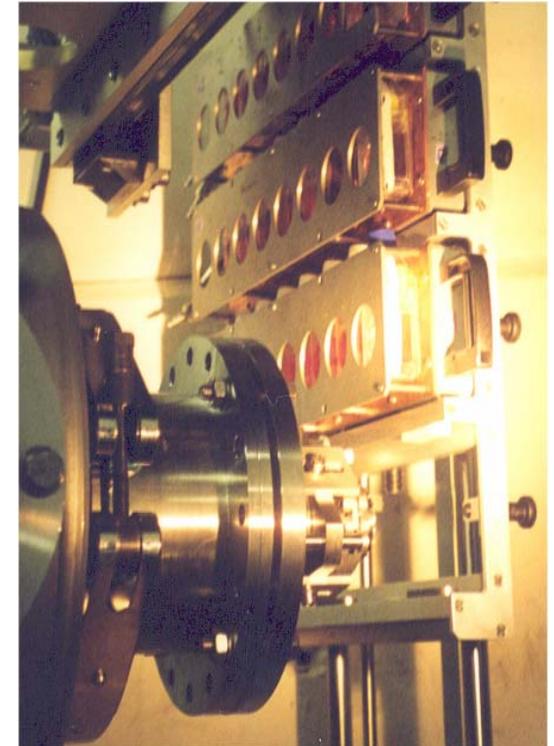
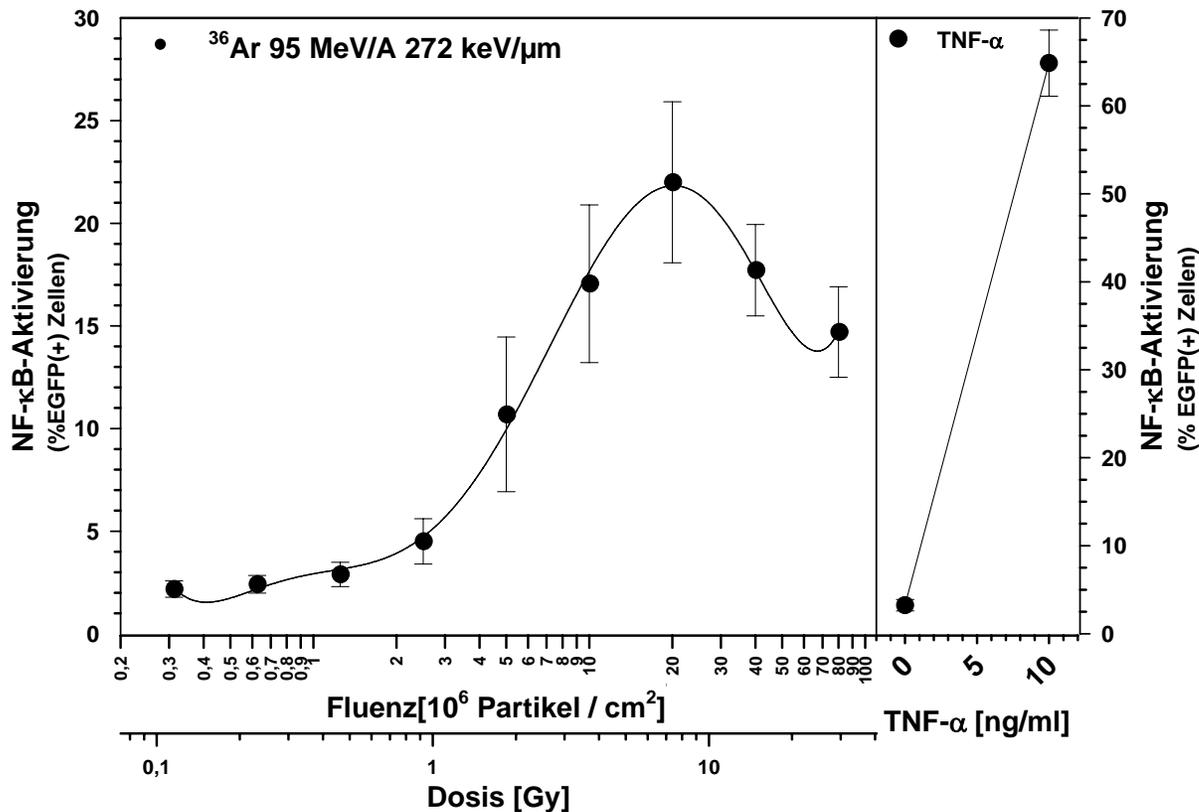
NF-κB-Aktivierung durch 34 keV/μm Kohlenstoffionen

- 76 Treffer / Zellkern ~2x
- Sättigung bei 450 Partikeln / Zellkern

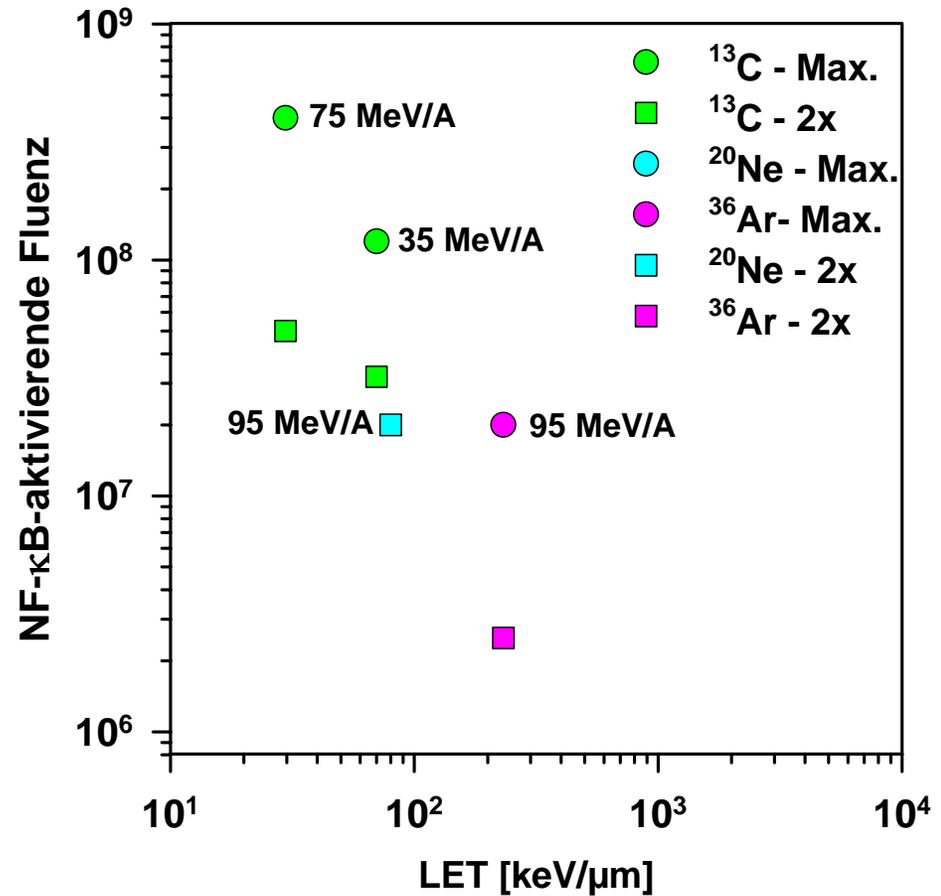
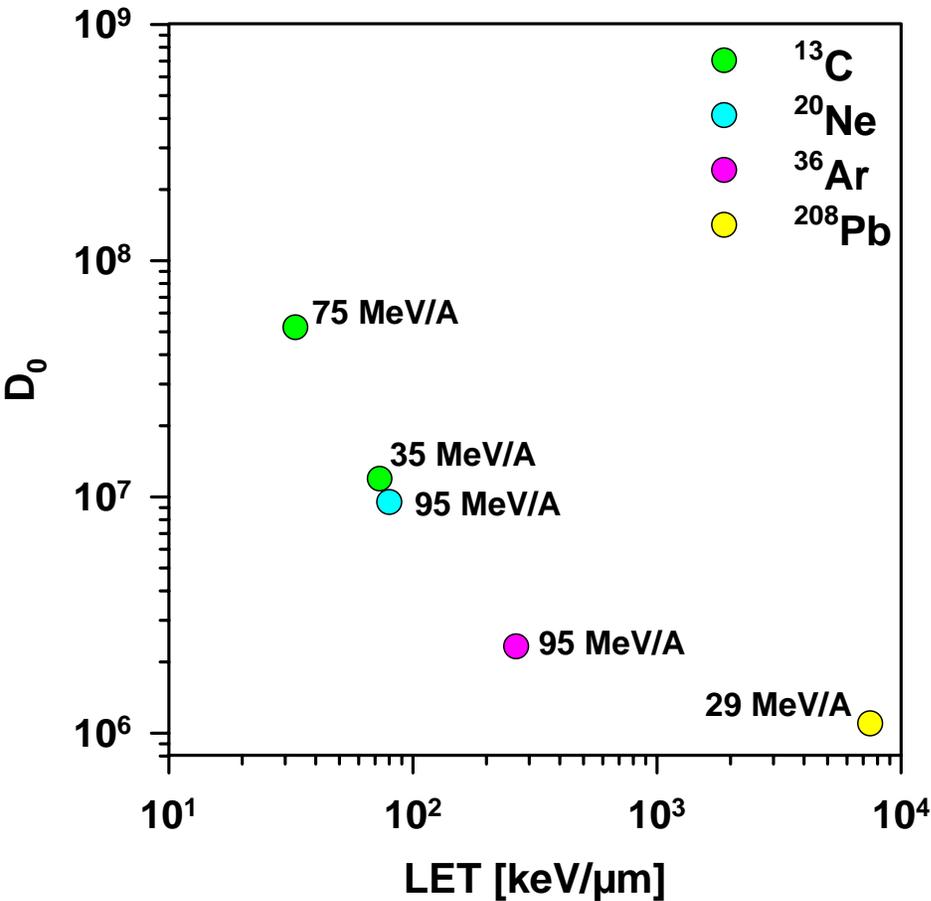


NF- κ B-Aktivierung durch 272 keV/ μ m Argonionen

- 2 Treffer / Zellkern $\sim 2x$
- Sättigung bei 34 Partikeln pro Zellkern

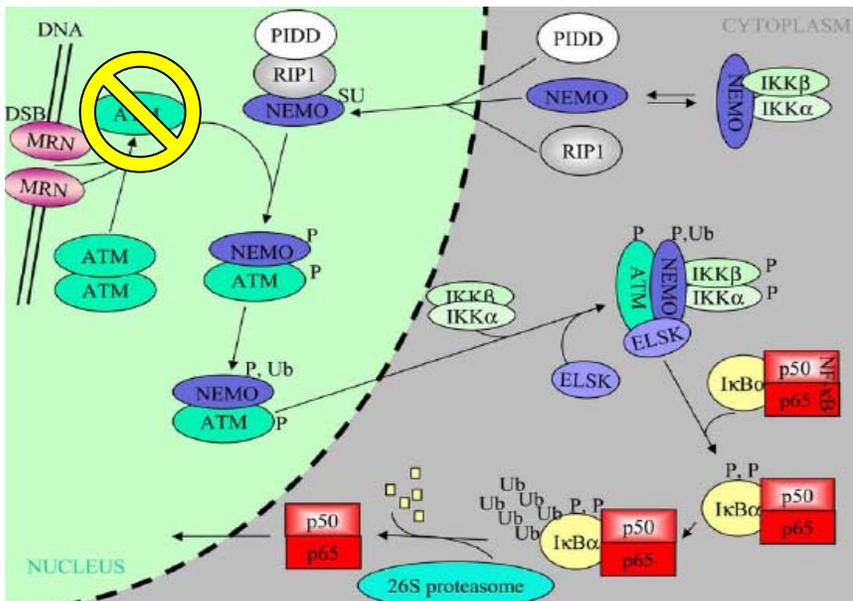


Überleben und NF-κB-Aktivierung LET-Abhängigkeit



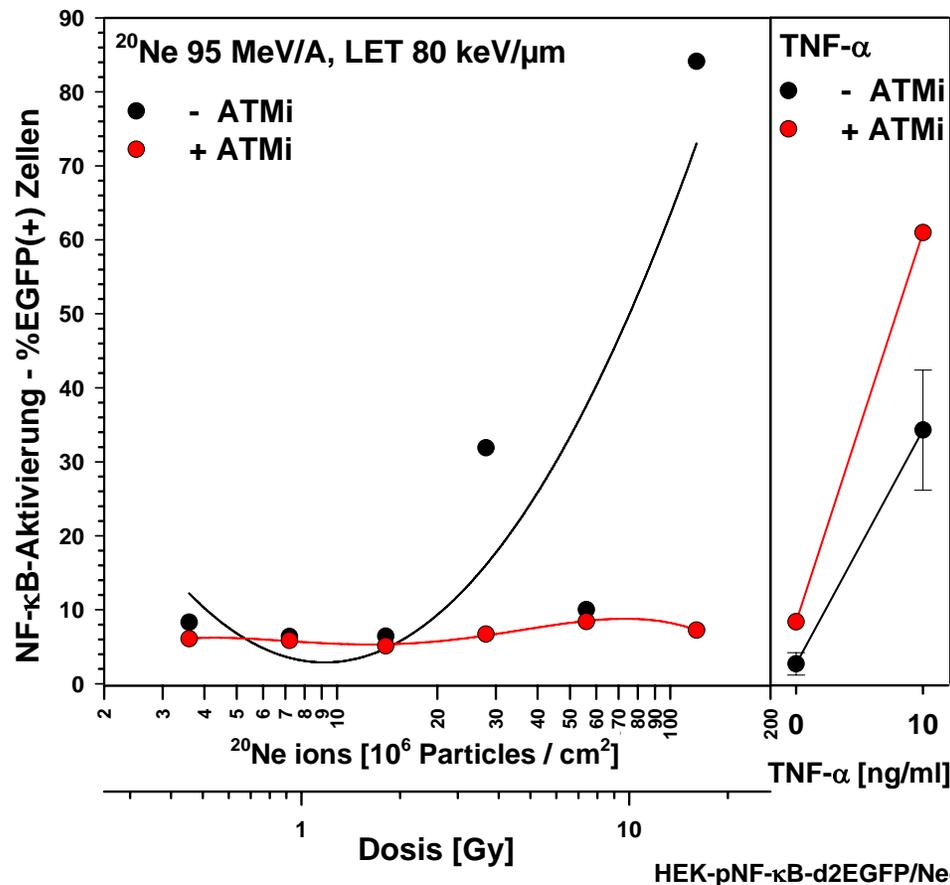
Hemmung der NF- κ B-Aktivierung Exposition mit Neonionen (LET 80 keV/ μ m)

NF- κ B-Aktivierung durch DNA-Doppelstrangbrüche

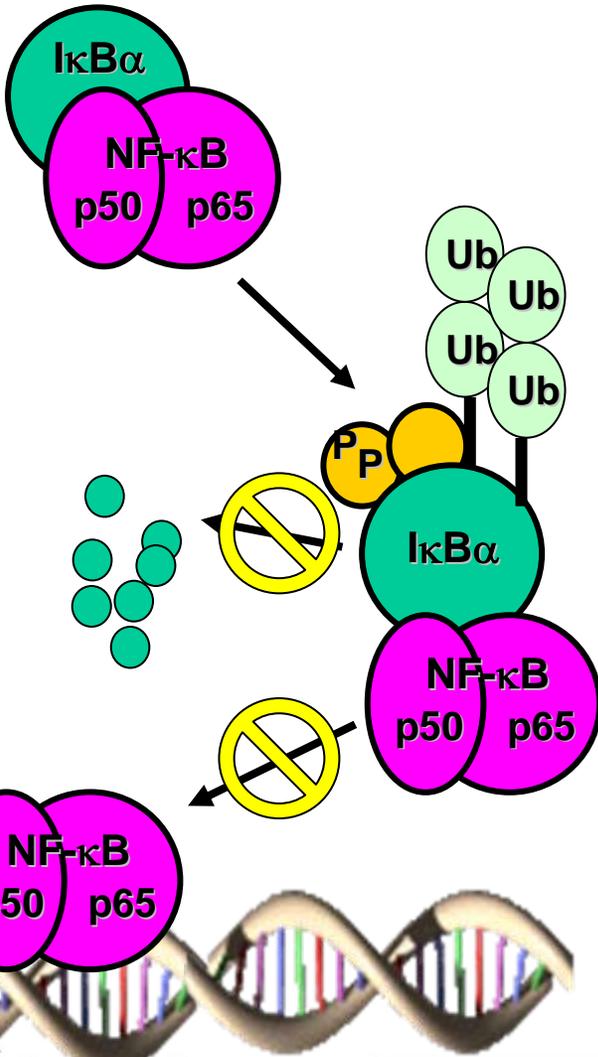


Habraken and Piette, 2006

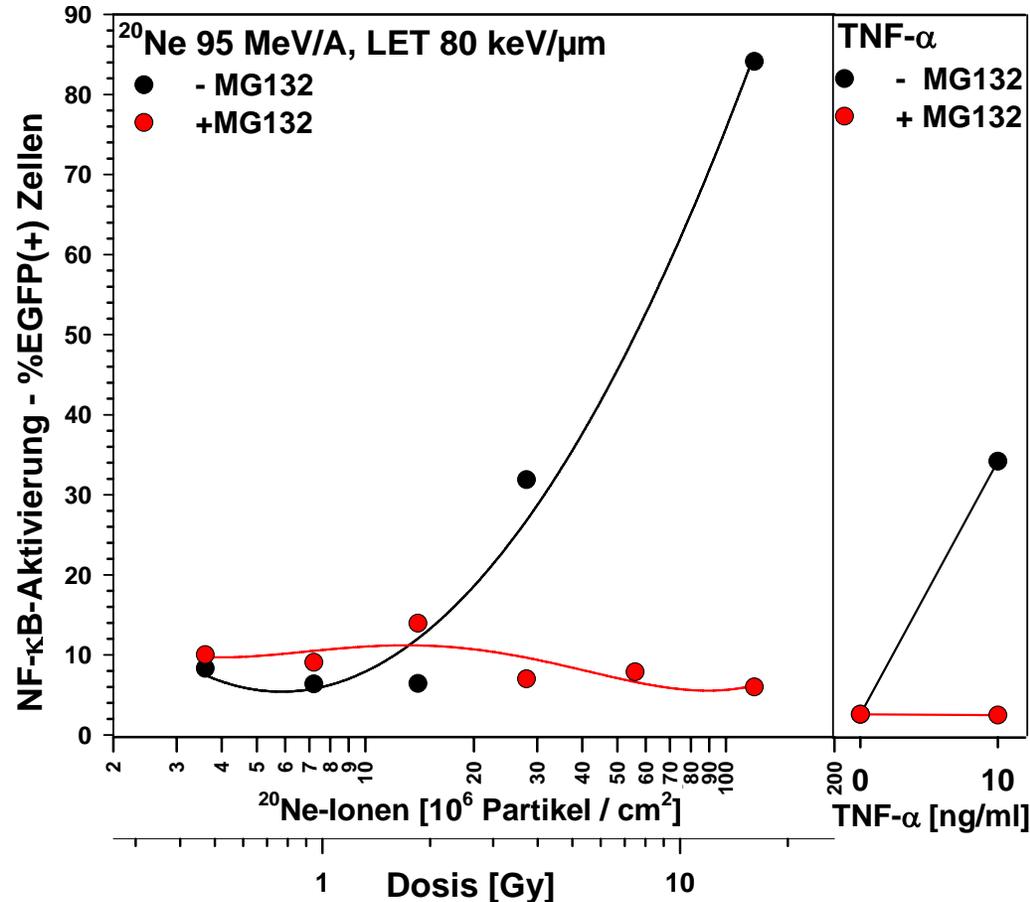
Hemmung von ATM (10 μ M KU-55933)



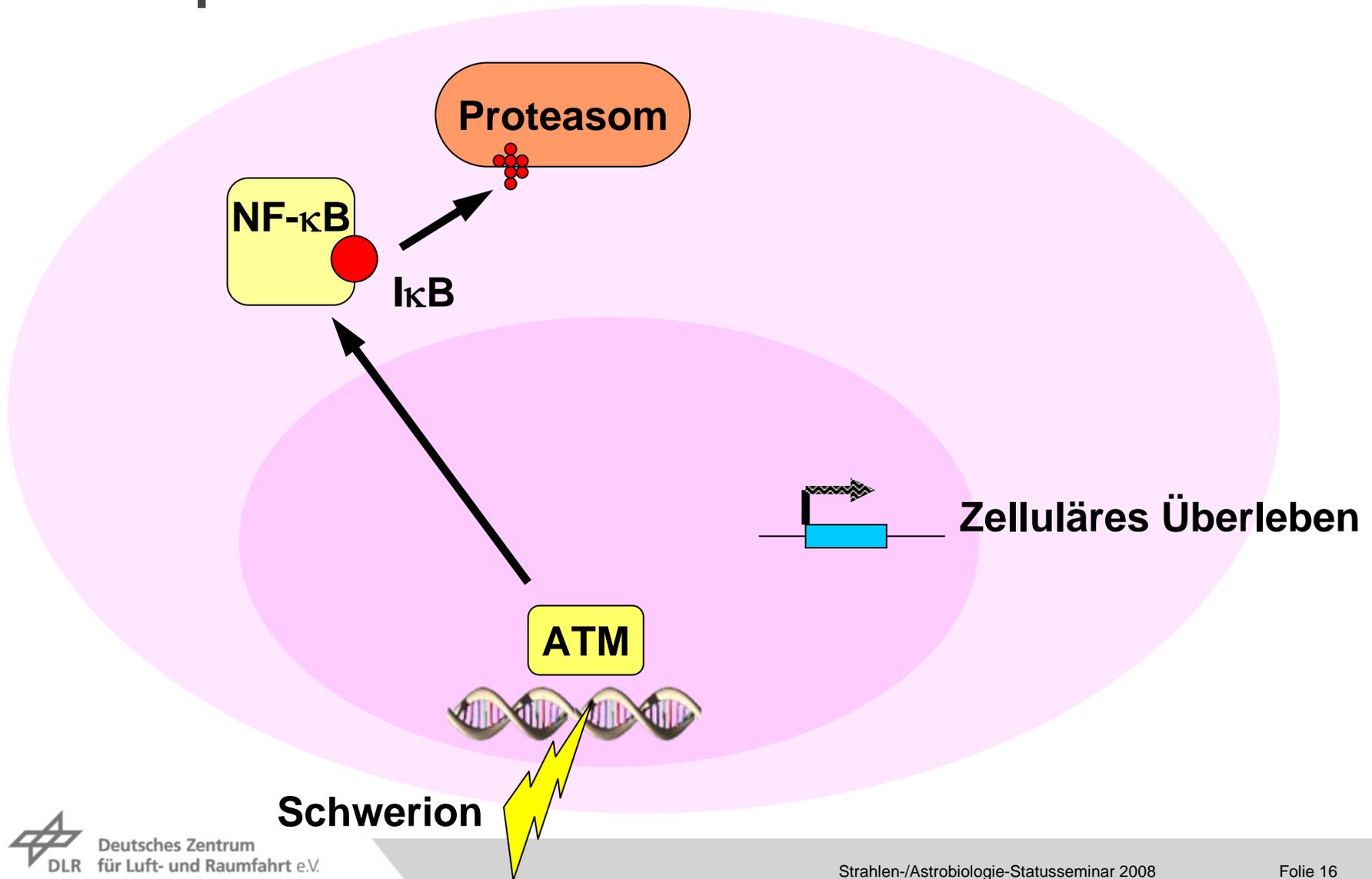
Hemmung der NF- κ B-Aktivierung Exposition mit Neonionen (LET 80 keV/ μ m)



Hemmung des Proteasoms



NF- κ B in der zellulären Strahlenantwort - Exposition mit schweren Ionen



Ausblick

NF- κ B-Signalweg als pharmakologisches Target?



- Weitere Komponenten des durch schwere Ionen aktivierten NF- κ B-Signalwegs
- NF- κ B-Zielgene
- Einfluß der NF- κ B-Hemmung auf zelluläres Überleben und Zellzyklusstopp nach Schwerionen-Bestrahlung
- Kombinierte Effekte von Strahlung und Schwerelosigkeit auf den NF- κ B-Signalweg: CERASP und Klinostatenexperimente

Danke für die Aufmerksamkeit!

