

7 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Dissertation war die grundlegende Charakterisierung der Effekte, die durch simulierte Schwerelosigkeit bei gutartigen und malignen Schilddrüsen-Zellen hervorgerufen werden können.

Es wurden drei Zelllinien für die Versuche verwendet: Die follikuläre Schilddrüsenkarzinomzelllinie ML-1, die papilläre Schilddrüsenkarzinomzelllinie ONCO-DG1 und die gutartige Schilddrüsenzelllinie HTU-5. Zur Simulation der Mikrogravitation wurde ein dreidimensionaler Klinostat („Random Positioning Machine“) verwendet. Die Zellen wurden bis zu 5 Tage bei Bedingungen von 1 g und simulierten 0 g kultiviert. Es wurden Auswirkungen auf die Morphologie, das Zytoskelett, die Extrazelluläre Matrix und den programmierten Zelltod untersucht. Hierzu wurden verschiedene Methoden verwendet:

Phasenkontrast-, Fluoreszenz-, Konfokale Laserscan- und Transmissionselektronenmikroskopie, Immunzytochemie, DAPI-, TUNEL- und Vitalfärbungen, sowie Durchflusszytometrie und Westernblotanalyse.

Bereits nach 12 Stunden kam es zur Bildung dreidimensionaler MCTS. Nach 24 h und 48 h Klinorotation fand sich im Vergleich zu Inkubator- und Bodenkontrollen eine vermehrte Produktion von Vimentin und Vinculin sowie ein deutlicher Anstieg extrazellulärer Matrixproteine wie Laminin, Fibronectin, Kollagen Typ I und III, Osteopontin und Chondroitinsulfat. Darüber hinaus ließ sich programmierter Zelltod nachweisen. Es zeigte sich eine vermehrte Expression von aktivierter Caspase 3, Fas, p53, PARP und Bax-Proteinen sowie eine Reduktion von Bcl-2. Es fanden sich weitere Beweise für Apoptose durch den Nachweis von DNA-Laddering sowie DAPI- und TUNEL-positiven Schilddrüsenzellen. Bereits nach 30 min konnten deutliche Veränderungen am Zytoskelett im Bereich der Mikrotubuli (Tubulin) und Intermediärfilamente (Vimentin, Cytokeratin) nachgewiesen werden. Nach 48 h zeigte das Zytoskelett eine Reorganisation.

Zusammenfassend untersuchte diese Arbeit erstmalig die Wirkung simulierter Schwerelosigkeit auf Thyreozyten. Sowohl ML-1 und ONCO-DG1 als auch HTU-5 Zellen bildeten Sphäroide. Es kam zur Induktion von Apoptose, Veränderungen der Extrazellulären Matrix und des Zytoskeletts. Dem Klinostaten kommt hiermit eine wichtige Bedeutung zu. Er könnte im Bereich Tissue Engineerings zur Herstellung und Kultivierung von Sphäroiden verwendet werden. Multizelluläre Sphäroide sind besonders im Bereich der Onkologie von großem Interesse, da sie *in vivo* Tumoren eher entsprechen als Monolayerkulturen. Darüber hinaus können Tierversuche eingespart werden. Weiterhin bietet er als so genannte ‚ground based facility‘ vielen Forschern die Möglichkeit, im Bereich der Weltraummedizin grundlegende Experimente durchzuführen.