



Dr. Vera Luginbühl
Dozentin Pharmazeutische Technologie
vera.luginbuehl@zhaw.ch

Am 27. Oktober 2007 wurde der renommierte Synthes Forschungspreis in Lugano an ein interdisziplinäres Forschungsteam bestehend aus Dr. Martin Hefti, Neurochirurg am Kantonsspital Aarau und Christine Galia-gousis, Tea D'Angelo, Ina Albert und Prof. Dr. Angelika Viviani von der Fachgruppe Zellbiologie vergeben. Der Titel des Projektes lautete «Einfluss der Antiepileptika: Phenytoin, Levetiracetam, Lamotrigin, Phenobarbital, Carbamazepin und Chemotherapeutika: Temozolomid, Lomustin auf die Akkumulation von Protoporphyrin IX in Zellen maligner Gliome.»

Maligne Gliome gehören zu den häufigsten und aggressivsten Hirntumoren beim Erwachsenen. Leider sind die Prognosen trotz chirurgischer Entfernung des Tumorgewebes (Resektion) und einer Kombination von Strahlen- und Chemotherapie schlecht.

Zellen farblich «trennen»

Ziel bei der operativen Tumoresektion ist es, die veränderten Zellen möglichst vollständig aus dem Hirn zu entfernen. Für den Chirurgen ist es jedoch sehr schwierig, gesunde von kranken Nervenzellen zu unterscheiden. Deshalb versucht man mit neuen Methoden die Krebszellen mit fluoreszierenden Farbstoffen zu markieren, so dass sie vom Chirurgen lokalisiert und effizienter und gezielter resektiert werden können.

5-Aminolävulinsäure und seine Wirkung

5-Aminolävulinsäure ist eine Substanz, die in der Diagnostik von malignen Gliomen eingesetzt wird. Sie reichert sich in Krebszellen an und wird dort in ein fluoreszierendes Produkt, Protoporphyrin IX, umgewandelt. Protoporphyrin IX leuchtet bei Einstrahlung von blauem Licht rot.

Effekte auf Hirntumorzellen

Das Forschungsteam wurde mit dem Synthes Award 2007 für die Idee ausgezeichnet, die Effekte von 5-Aminolävulinsäure auf Hirntumor-



Jungforscherinnen Ina Albert, Christine Galia-gousis und Tea D'Angelo

zellen *in vitro* genauer zu charakterisieren (fünf verschiedene Glioblastoma-Zelllinien U373MG, U 251MG, SNB19 und U87MG werden verwendet, Abb. 1). Des Weiteren sollen Einflüsse von antiepileptischen und chemotherapeutischen Medikamenten, welche regelmässig als Begleittherapie bei Gliom-Patienten eingesetzt werden, an denselben Zellkulturmodellen untersucht werden. Diese Medikamente könnten mit der Bildung des Farbstoffes Protoporphyrin IX interagieren und zum Beispiel zu einer Verringerung der Fluoreszenzintensität und damit zur Beeinflussung der Detektion des Tumorgewebes während der Operation führen (Abb. 2).

Photodynamische Therapie

Neben dem Einsatz von 5-Aminolävulinsäure in der Diagnostik von Hirntumoren scheint auch eine Anwendung als photosensibilisierendes Agens interessant zu sein. Dazu werden die Tumorzellen nach Erreichen einer möglichst hohen Protoporphyrin IX-Konzentration intensiv mit Licht mit einer Wellenlänge von 570-720 nm bestrahlt, um die Zellen dadurch abzutöten. Man spricht in diesem Fall von einer photodynamischen Therapie. An den etablierten Zellkulturmodellen soll in einer zweiten

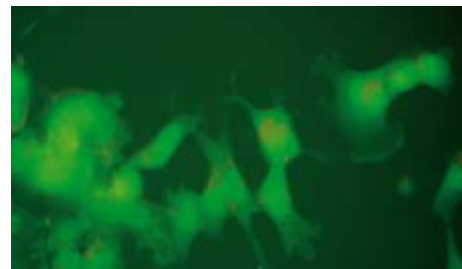


Abb. 1
Humane Glioblastoma-Zellen gefärbt mit Acridin-Orange, Fluoreszenzmikroskop

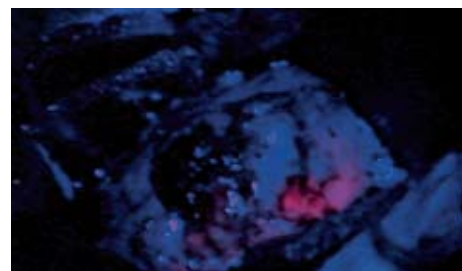


Abb. 2
Resttumor sichtbar im UV-Licht nach chirurgischer Tumorentfernung und Behandlung des Patienten mit 5-Aminolävulinsäure

Projektphase bestimmt werden, wie viel Protoporphyrin IX notwendig ist, um die Zellen zu zerstören, wie lange bestrahlt werden muss, um den gewünschten Effekt zu erzielen und ob die Anreicherung des Farbstoffes nur bei bestimmten Tumorzellen statt findet.

Erstes Fazit

Die ersten Ergebnisse sind insofern viel versprechend, als dass die verschiedenen Zelllinien unterschiedlich auf die Medikamente reagieren und das etablierte Zellkulturmodell zur weiteren Erforschung der photodynamischen Therapie verwendet werden kann.

Forschungsprojekt

Einfluss der Antiepileptika: Phenytoin, Levetiracetam, Lamotrigin, Phenobarbital, Carbamazepin und Chemotherapeutika: Temozolomid, Lomustin auf die Akkumulation von Protoporphyrin IX in Zellen maligner Gliome.

Leitung: Prof. Dr. Angelika Viviani; Dr. Vera Luginbühl
Partner: Dr. Martin Hefti, Neurochirurgische Klinik Kantonsspital Aarau