

» Forschung mit radioaktiv markierten Folsäure-Verbindungen

Mit Vitamin gegen Krebs

Täglich nehmen wir mit unserer Nahrung Folsäure auf. Dieses Vitamin ist wichtig für die Zellteilung und somit für das Wachstum. Doch in Zukunft könnte dem Vitamin noch eine weitere Rolle zukommen. Denn am PSI werden Therapien gegen Krebs entwickelt, die Folsäure nutzen.

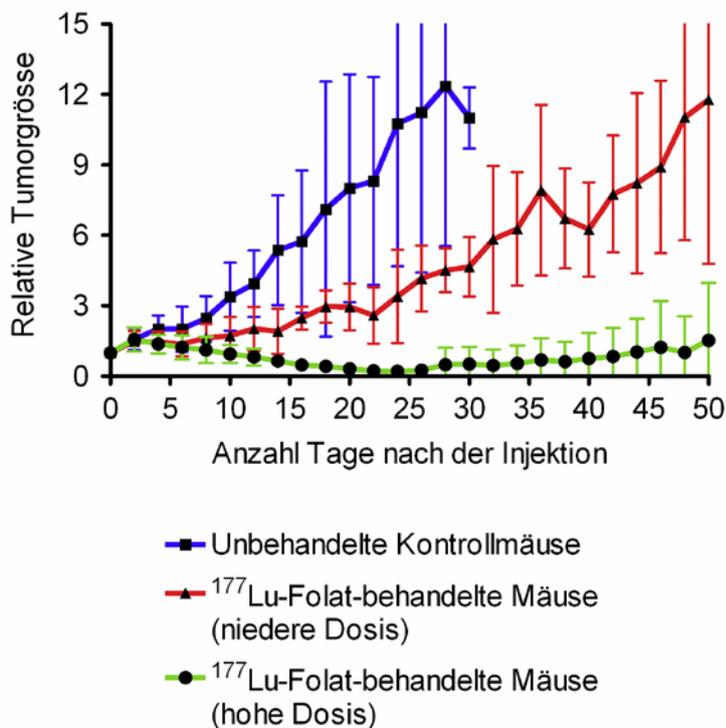


Bild: PSI

Das am PSI entwickelte Lutetium-Folat hemmt das Tumorstadium bei Mäusen. Veränderung der Tumorgroesse: blau: unbehandelt, rot: mit niedriger Dosis behandelt, grün: mit hoher Dosis behandelt.

» Simone Nägeli

Das Prinzip der Krebstherapie mittels Folsäure ist einfach. Denn Tumorgewebe wächst schnell und benötigt viel Folsäure. Darum kann das Vitamin, das über Folat-rezeptoren in die Zellen aufgenommen wird, als Transportmittel dienen, um gezielt Wirkstoffe in den Tumor zu bringen. Cristina Müller vom Zentrum für Radiopharmazeutische Wissenschaften forscht an einer entsprechenden Therapie mit radioaktiv markierten Folsäure-Verbindungen. «Diese gelangen wie ein Trojanisches Pferd ungehindert in die Zelle und

töten diese dann durch die ausgesendete Strahlung ab», erklärt sie.

Neue Idee, neue Fragen

Die Pharmazeutin hat die Methode mit den Folsäuremolekülen, den sogenannten Folaten, von Anfang an entwickelt. Als weltweit erste Gruppe hat das Team um Müller kürzlich radioaktive Folsäurederivate für die Tumorthherapie im Tierversuch getestet. Hierzu haben die Forscher eine neue Art von radioaktiven Folaten entwickelt. Diese Variante enthält neben der Folsäure, die auf den Rezeptor passt, und

der radioaktiven Einheit, die als das eigentliche Medikament dient, zusätzlich eine Bindungsstelle für ein natürliches Protein in der Blutbahn. Durch die Bindung des Dreierkonstrukts an das Protein im Blut zirkuliert dieses länger im Körper. Das erhöht die Aufnahme der Radiofolate in die Tumorzellen. «In Mäusen konnten wir damit bereits einen Rückgang der Tumore bis zu deren Verschwinden nachweisen», freut sich Cristina Müller.

Trotz erster Erfolge gibt es aber noch einige Hürden zu nehmen. «Die Herausforderung besteht darin, dass auch das Nierengewebe viele Folatrezeptoren enthält und so strahlende Radiofolate aufnimmt», sagt Müller. Dies führe langfristig zu Nierenschäden. Eine mögliche Lösung, die Müller momentan testet, besteht darin, andere Substanzen zu applizieren, welche in den Nieren die Rezeptoren sättigen, sodass die radioaktive Form nicht mehr andocken kann.

Zerfallendes Arbeitsmaterial

Dabei ist Radioaktivität etwas ganz natürliches: Beim Zerfall von instabilen Atomkernen wird Energie in Form von Strahlung frei. Und je länger ein Stoff strahlt, desto weniger bleibt davon übrig. Was bedeutet, dass das Arbeitsmaterial von Müller ständig weniger wird. «Die eigentliche Herausforderung an unserer Forschung ist deshalb die Planung der Experimente.» Die radioaktiven Stoffe werden entweder am PSI produziert oder aus dem Ausland bestellt. Lutetium beispielsweise kommt aus Deutschland hierher. Trifft die Ladung dann in einem strahlungsundurchlässigen Bleitopf ein, müssen die Experimente startklar sein – bevor die Ladung zerfallen ist.

Erst nach ausführlichen Vorversuchen mit Zellen finden Experimente im lebenden Organismus statt. Dafür wird einer Maus die zu untersuchende Radiofolat-Verbindung injiziert und das Tier mit einer sogenannten Kleintier-SPECT-Kamera gescannt. Dieses Gerät detektiert die vom Lutetium abgegebene Strahlung. Das daraus entstandene Bild macht sichtbar, wo sich die Radiofolate angereichert haben. Um herauszufinden, wie stark die Strahlung die Nieren schädigt, werden diese später entnommen und anhand von dünnen Gewebeschnitten untersucht.

Forschen für die Praxis

«Bis wir eine Strahlentherapie für die Klinik anbieten können, dauert es sicherlich noch einige Jahre», sagt Müller. Bevor es soweit ist, sucht Müller nach einer geeigneten Kombination der optimalen Aufnahme der Folate in den Tumor und dem Schutz der Nieren. Dass ihre Arbeit sehr anwendungsorientiert ist, ist Müller wichtig. «Die Aussicht, mit meiner Forschung in Zukunft Krebspatienten helfen zu können, ist eine starke Motivation.»

Originalpublikation

DOTA Conjugate with an Albumin-Binding Entity Enables the First Folic Acid-Targeted ^{177}Lu -Radionuclide Tumor Therapy in Mice

Cristina Müller, Harriet Struthers, Christian Winiger, Konstantin Zhernosekov, Roger Schibli

The Journal of Nuclear Medicine, 54, 124–131 (2013)

Kontakt



Cristina Müller
Group Folate Receptor Targeting
Paul Scherrer Institut
CH-5232 Villigen PSI
Telefon +41 (0)56 310 4454

cristina.mueller@psi.ch

www.psi.ch/zrw/folate-receptor-targeting