

Projektzusammenfassung Mandy Berndt-Paetz

Photodynamik und Ionisierende Strahlung – Effekte einer multimodalen Therapie zur Behandlung des Harnblasenkarzinoms

Das Harnblasenkarzinom ist der fünfthäufigste bösartige Tumor in Deutschland. Etwa 30% der Tumore sind bei der Erstdiagnose muskelinvasiv und werden einer radikalen Zystektomie mit anschließender Chemotherapie zugeführt. Radikal-chirurgische Eingriffe und Chemotherapie sind stets mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität sowie systemischen Belastungen auf den Organismus verbunden. Bei der Entwicklung neuer blasenerhaltender Behandlungsmethoden rücken zunehmend fokale Therapieansätze wie Radiotherapie und Photodynamische Therapie (PDT) in den Fokus. Das geförderte Projekt soll den Nutzen der PDT in Kombination mit Radiotherapie zur minimalinvasiven Behandlung des Harnblasenkarzinoms untersuchen. Das Vorhaben wird im Forschungslabor der Klinik und Poliklinik für Urologie, Universität Leipzig (Direktor: Prof. Dr. J.-U. Stolzenburg) unter Leitung von Prof. Dr. Jochen Neuhaus durchgeführt.

Die Abteilung Forschung der Urologie Leipzig ist Mitglied einer interdisziplinären Forschungsgruppe, welche den neuartigen Farbstoff Tetrahydroporphyrin-Tetratosylat (THPTS) für die PDT entwickelte. Die PDT mit THPTS erlaubt eine therapeutische Tiefenwirkung von ≥ 15 mm. Im orthotopen Harnblasenkarzinom-Modell der Ratte konnte die Forschungsgruppe bereits zeigen, dass das Apoptose-induzierende Verfahren bereits nach einmaliger lokaler Anwendung zu einer signifikanten Reduktion muskelinvasiver Tumore führt und dabei die Nebenwirkungen auf den Organismus gering hält. Durch Radiotherapie mit Ionisierender Strahlung (IR) kommt es hingegen hauptsächlich zu Nekrosen. Die resultierende Freisetzung von Tumorantigenen kann zu einer lokalen und systemischen Immunstimulation führen, welche eine wesentliche Rolle für den langfristigen Therapieerfolg spielt (Senkung Rezidivrate, Hemmung Metastasierungen). Das Projekt zielt auf den Nachweis von synergistischer Wirkung und Effektivität der Kombinationstherapie (PDT+IR) sowie die umfangreiche Charakterisierung der rekrutierten Immunzellen im Rattenmodell. Der zelluläre Wirkmechanismus wird in Organoidkulturen untersucht. Folgende Fragestellungen sollen analysiert werden:

Sicherheit und Effektivität: Führt die Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie zu einer signifikanten Reduktion der Tumorgroße? Führt die Therapie im Vergleich zur Scheinbehandlung zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (nach Kaplan-Meier)?

Immunstimulation: Kommt es nach Kombinationstherapie zu einer Rekrutierung und Aktivierung von T-Helferzellen und zytotoxischen T-Zellen?

Wirkmechanismus: Führt die Behandlung zu Apoptose und Nekrose? Welche Tumorantigene werden präsentiert bzw. freigesetzt?