

## Hitzeschockproteinanstieg durch statische Magnetfelder

Die Genexpression des Hitzeschockproteins Hsp70 ist in nicht-linearer Weise abhängig von der Dauer, der Feldstärke und dem Zeitpunkt der Exposition. Die Experimente mit Ratten-Fibroblasten ergaben einen Anstieg bis zum 3,5-Fachen bei 1–440 mT innerhalb von 96 Stunden. Die Methode kann möglicherweise als Ergänzung zur medikamentösen Tumortherapie eingesetzt werden.

Frühere Experimente mit niederfrequenten elektrischen Feldern (10 Hz) hatten einen bis zu 3,5-fachen Anstieg der HSP70-Expression ergeben. Da elektrische Felder nicht tief in das Gewebe eindringen, können sie keine Wirkung haben auf Tumorzellen, die tiefer im Gewebe liegen. Statische Magnetfelder hingegen dringen fast ungehindert durch das Gewebe hindurch und können daher überall im Körper genau eingestellt werden. Hitzeschockproteine sind eine Gruppe von Chaperonen, die für die Proteinfaltung sorgen. Sie dienen als Marker für Zellstress, der durch verschiedene Quellen entsteht, auch durch elektromagnetische Felder. Vor allem die HSP70-Familie, eine in der Evolution höchstkonservierte Proteingruppe mit 8 Mitgliedern, spielt zudem eine wichtige Rolle bei anderen Zellprozessen. Ein Protein davon, HSP70-1, scheint ursächlich an der Initiation von Krebs beteiligt zu sein. Eine entartete Zelle bedient sich des HSP70-Proteins, indem sie es veranlasst, die Apoptose und andere Signalwege zu hemmen, wodurch sie einen Überlebensvorteil erhält. Diese krebsfördernden Aktivitäten und die Überexpression von HSP70-1 sind ein guter Ansatzpunkt für die Krebstherapie; Magnetfelder könnten das Gen für HSP-1 in Krebszellen hemmen und sie dadurch für ionisierende Strahlung empfindlicher machen. Das HSP70-1-Gen und sein Promoter reagieren unter Stress innerhalb von Minuten. In ungestressten Zellen sind sie nur in geringen Konzentrationen enthalten und werden durch den Zellzyklus reguliert.

Die primären Zellkulturen von Ratten-Fibroblasten wurden statischen Magnetfeldern von 1, 10, 100 und 440 mT zweimal im Abstand von 24 Stunden für 16, 24 und 48 Stunden ausgesetzt. Gemessen wurden das Zellwachstum und die Genexpression von HSP70 nach Magnetfeldbehandlung. 3 Faktoren waren dabei maßgebend: Flussdichte, Expositionsdauer (zweimal 48 Stunden) und Startzeit der Exposition. Die 2. Befeldung wurde 24 Stunden nach Beginn der 1. vorgenommen. Als negative Kontrollen dienten Zellen mit Scheinbefeldung und die positive Kontrolle wurde durch Hitze erzeugt. Man fand keine signifikanten Unterschiede im Zellwachstum, aber signifikante Stressreaktionen bei den befeldeten Zellen, sichtbar an erhöhter Expression von HSP70, bis zum 3,5-Fachen. Die stärksten Reaktionen erfolgten 48 Stunden nach der 2. Befeldung bei 10 und 100 mT. Der 2- bis 3-fache Anstieg ist relativ gering gegenüber der positiven Kontrolle, entspricht jedoch den Ergebnissen, die mit elektrischen Feldern von 10 Hz erzielt wurden. Die Hochregulation von HSP70 sorgt für eine Verminderung der DNA-Reparatur in den Krebszellen, wodurch diese empfindlicher für die Radiotherapie werden. Somit bieten sich statische Magnetfelder an, in der klinischen Anwendung eine Sensibilisierung der Krebszellen zu ermöglichen, im Vergleich zu Chemikalien oder thermischen Behandlungen.

**Quelle:** Laramée CB, Frisch P, McLeod K, Li GC (2014): Elevation of Heat Shock Gene Expression from Static Magnetic Field Exposure In Vitro. *Bioelectromagnetics* DOI: 10.1002/bem.21857

## Magnetfelder stärken Medikamente gegen Pilzinfektionen

Patienten mit geschwächtem Immunsystem haben ein hohes Risiko für schwer zu bekämpfende Pilzinfektionen. Durch zusätzliche Anwendung von gepulsten Magnetfeldern kann die Wirksamkeit von Medikamenten gegen Schimmel- und Sprosspilze (Antimykotika) erhöht und die Toxizität der Wirkstoffe vermindert werden.

Das Auftreten von Pilzinfektionen wird immer problematischer. Falsche Anwendung von Antibiotika, HIV-Infektionen, verminderte Immunabwehr bei Krebsbehandlungen und Immunsuppression nach Transplantationen u. a. sind Ursachen für Pilzinfektionen im Körper. Häufige Pilze sind Aspergillus-Arten (90 %), die in den letzten 20 Jahren zu aggressiven Krankheitserregern geworden sind. Medikamente dagegen sind Amphotericin B (AmB) und weitere Wirkstoffe. Die Wirksamkeit ist begrenzt, neue Mittel sind kaum in Sicht, deshalb ist die Mortalität mit bis zu 90 % hoch. Auch Infektionen des Nagelbetts, der Haut und Schleimhaut sind problematisch, oft durch *Trichophyton rubrum* bzw. *Candida albicans* verursacht. Die Behandlung ist langwierig und ebenfalls nicht sehr wirksam, besonders, wenn Mischinfektionen vorliegen. Eine Verbesserung der Wirksamkeit von Medikamenten kann mit Elektroporation erreicht werden. Dabei werden die Zellmembranen durch ein elektrisches Feld durchlässiger und die Wirkstoffe werden gut aufgenommen. Die Behandlung mit Magnetfeldern ist dagegen wenig erforscht, deshalb wurde hier untersucht, wie sich Überlebensrate und Wachstum der Pilze unter starken gepulsten Magnetfeldern zusammen mit den Wirkstoffen verhalten.

Die Anzahl der Magnetfeld-Pulse betrug 25–200 bei einer Wiederholungsfrequenz von 35 Hz als variable Behandlungsintensität (bis  $6,1 \pm 10$  % T), Dauer 10 s bis 20 min. Die Temperaturerhöhung war ca.  $0,05$  °C, nie über 30 °C mit und ohne Medikamente. Da sich die Pilze in einem weiten Temperaturbereich vermehren können, auch bei 37 °C im menschlichen Körper, sind 30 °C ein angemessener Bereich. Die Pilze stammen aus klinischem Material, *A. fumigatus* von einem Leukämie-Patienten, *T. rubrum* und *C. albicans* von Patienten mit Nagelbettentzündungen. Als antimykotische Wirkstoffe wurden Amphotericin B (0,025 und 0,05 %), Naftifin-HCl und als Kontrollen zum Salzstress 2- und 0,9 %ige Kochsalzlösung (NaCl) sowie Kontrollen ohne Magnetfeld und mit destilliertem Wasser als Vergleich zur Magnetfeldbehandlung eingesetzt.

Man fand eine klare Korrelation zwischen Behandlungsintensität und Anzahl der Koloniebildung (cfu/ml). Je höher die Anzahl der Pulse desto geringer war die Koloniezahl. Die stärkste Verminderung von *A. fumigatus* trat bei Naftifin auf, gefolgt von Amphotericin B in der höheren Konzentration. Die Verminderung der cfu/ml in Wasser betrug  $31 \pm 10$  % mit 200 MF-Pulsen. Die Anwendung von Naftifin-HCl 1 % verbesserte die Behandlungswirksamkeit auf  $97 \pm 10$  % cfu/ml, die Abnahme der Koloniezahl mit Amphotericin B-Konzentrationen betrug  $90 \pm 10$  % bzw.  $62 \pm 10$  % bei 200 Pulsen. Die entsprechenden Kontrollen – Antimykotika ohne Magnetfelder – zeigten keine signifikanten Wachstumsvermindernungen nach geringer Expositionszeit von 10 s. Nach 20 min Expositionszeit mit Antimykotika war eine Abnahme der cfu/ml bei *A. fumigatus* um  $34 \pm 10$  % bei Naftifin zu sehen, bei Amphotericin B 29 bzw. 22 %. Die Kombination Magnetfeld mit Antimykotika ergab bei *C. albicans* 20–35 % Reduktion, die beste Reduktion bei *T. rubrum* (39, 48 und  $59 \pm 10$  %) nach 20 min Exposition.