

Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 1): „Dermopharmazeutische Technologie und Dermatopharmakologie“

Modelle der Mundschleimhaut in der präklinischen Entwicklung von Zytostatika

Prof. Dr. Monika Schäfer-Korting

Institut für Pharmazie (Pharmakologie und Toxikologie)

Freie Universität Berlin

Plattenepithelkarzinome in der Mundhöhle stellen die häufigste Form der Kopf-Hals-Karzinome (Head-and-neck squamous cell carcinoma, HNSCC) dar. Mit jährlich 650.000 neu erkrankten Patienten und 350.000 Toten zählen Kopf-Hals-Karzinome insgesamt zu den sechs häufigsten Tumoren des Menschen (Agiris et al., 2008). Sie sind vielfach auf Alkohol- und Tabakkonsum sowie auf Infektionen mit humanen Papillomviren zurückzuführen (Kim et al., 2010; Leemans et al., 2011). Anders als Plattenepithelkarzinome der Haut metastasieren Kopf-Hals-Karzinome allerdings sehr rasch, und die Überlebenserwartung ist, insbesondere bei metastasierenden und wiederkehrenden Krankheitsverläufen, begrenzt. Für den Einsatz in der modernen translationalen Medizin haben wir ein 3D-Modell des Tumors etabliert.

Zur Rekonstruktion der Mundschleimhaut kultivieren wir primäre humane orale Keratinozyten auf einer Collagenmatrix, in die primäre humane Fibroblasten eingebettet sind. Das Modell der Tumor-tragenden Maus (patient-derived xenograft model; Klinghammer et al., 2015) ermöglicht uns die Isolierung und Kultur von Zellen der HNSCC einzelner Patienten. Zum Vergleich verwenden wir die SCC-25 Tumorzelllinie (Rheinwald et al., 1981). Am Ende der Kulturzeit kann frisch gewonnener Speichel auf die Oberfläche der Konstrukte appliziert werden, um die Penetration von Substanzen realitätsnah zu testen. Zudem untersuchten wir die Penetration von dendritischen Kernmultischale Nanotransportern sowie von Nilrot in die Konstrukte (Radowski et al., 2007; Alnsaif et al., 2014).

Mundschleimhautmodelle zeigen morphologisch das gleiche Tumorgrading wie die Karzinome der Patienten. Die immunfluoreszenzbasierte Analyse von Strukturproteinen ergab Unterschiede zwischen den SCC-25 Tumormodellen und den Konstrukten aus patientenindividuellen Tumoren. Dendritische Kernmultischale Nanotransporter verbleiben in den äußersten Zellschichten der normalen Konstrukte. Der Fluoreszenzfarbstoff Nilrot, ein Arzneistoffsurrogat (Mr 318, logP 3.5), penetriert in die Tumormodelle stärker als in Konstrukte normaler Mundschleimhaut. Das Vorhandensein von Speichel auf der Konstruktoberfläche verstärkt diesen Effekt zusätzlich.

Unsere Mundschleimhauttumormodelle vereinen die Vorteile von patient-derived



xenografts in Mäusen und humanzell-basierten organähnlichen Mundschleimhautmodellen. Wir werden die Konstrukte für die Testung von Zytostatika einsetzen und somit die Anzahl der benötigten Tierversuche für diese Fragestellung senken.

Referenzen

ARGIRIS, A., KARAMOUZIS, M. V., RABEN, D. & FERRIS, R. L. 2008. Head and neck cancer. *Lancet*, 371, 1695-709.

ALNASIF, N., ZOSCHKE, C., FLEIGE, E., BRODWOLF, R., BOREHAM, A., RÜHL, E., ECKL, K. M., MERK, H. F., HENNIES, H. C., ALEXIEV, U., HAAG, R., KÜCHLER, S. & SCHÄFER-KORTING, M. 2014. Penetration of normal, damaged and diseased skin - An in vitro study on dendritic core-multishell nanotransporters. *J Control Release*, 185c, 45-50.

KIM, L., KING, T. & AGULNIK, M. 2010. Head and neck cancer: changing epidemiology and public health implications. *Oncology*, 24, 915-9, 924.

KLINGHAMMER, K., RAGUSE, J. D., PLATH, T., ALBERS, A. E., JOEHRENS, K., ZAKARNEH, A., BRZEZICHA, B., WULF-GOLDENBERG, A., KEILHOLZ, U., HOFFMANN, J. & FICHTNER, I. 2015. A comprehensively characterized large panel of head and neck cancer patient-derived xenografts identifies the mTOR inhibitor everolimus as potential new treatment option. *Int J Cancer*, 136, 2940-8.

LEEMANS, C. R., BRAAKHUIS, B. J. & BRAKENHOFF, R. H. 2011. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*, 11, 9-22.

RADOWSKI, M. R., SHUKLA, A., VON BERLEPSCH, H., BÖTTCHER, C., PICKAERT, G., REHAGE, H. & HAAG, R. 2007. Supramolecular aggregates of dendritic multishell architectures as universal nanocarriers. *Angew Chem Int* 46, 1265-9.

RHEINWALD, J. G. & BECKETT, M. A. 1981. Tumorigenic keratinocyte lines requiring anchorage and fibroblast support cultures from human squamous cell carcinomas. *Cancer Res*, 41, 1657-63.

Die Arbeit ist ein Kooperationsprojekt mit Prof. Dr. Ulrich Keilholz (Charité Universitätsmedizin Berlin) und wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (Berlin-Brandenburger Forschungsplattform BB3R, Förderkennzeichen 031A262A) finanziell unterstützt.

