

Ferdinand Eisenberger-Stipendiat 2024, Fördernummer: HaM1/FE-24

Heimatklinik: Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Johannes Gutenberg-Universitätsmedizin Mainz

Projekt: „Etablierung eines mikrofluidischen 3D-Zellkulturmodells zur Simulation und Inhibition einer ossären Metastasierung über die Antagonisierung des CXCR4/CXCL12 Signalweges beim Prostatakarzinom.“

Betreuer und Gastlabor:

Univ.-Prof. Dr.-Ing. Andreas Blaeser, Institut für Druckmaschinen und Druckverfahren (IDD),
Fachgebiet für Biomedizinische Drucktechnologie, Technische Universität Darmstadt

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste maligne Tumorerkrankung bei Männern über 50 Jahren. Im metastasierten Stadium weisen 70-80 % der Patienten ossäre Metastasen auf, was die Therapie aufgrund von Schmerzen und einem erhöhten Frakturrisiko erschwert. Bei der Invasion disseminierter PCa-Zellen in den Knochen spielt die Wechselwirkung der Tumorzellen mit Osteoblasten über CXCR4/CXCL12 eine entscheidende Rolle. Verschiedene CXCR4-Antagonisten zeigen Potenzial zur Hemmung der Tumorzellinvasion, wurden aber für das ossär metastasierte PCa bislang kaum untersucht.

Ziel dieses Projektes ist die Entwicklung eines mikrofluidischen in-vitro 3D-Zellkulturmodells, mit dem die Tumorzellinvasion in menschliches Knochengewebe realitätsnah simuliert werden kann (*Cancer-on-Chip*). Damit sollen die frühen Phasen der ossären Metastasierung sowie die Wirksamkeit verschiedener CXCR4-Antagonisten zur Inhibition einer Tumorzellinvasion untersucht werden.

Im ersten Schritt erfolgt die Charakterisierung der PCa-Zelllinien PC3, DU145 und LNCaP sowie primärer humaner Osteoblasten (hOB) hinsichtlich ihres CXCR4-Rezeptorstatus und der CXCL12-Expression. Bei ubiquitärer CXCR4-Oberflächenexpression der PCa-Zelllinien und hOB sollen siRNA-Knockout-Varianten etabliert werden. Anschließend wird ein 3D-Zellkulturmodell mit hOB auf einem zytokompatiblen Polylactidsäure-Bioglas-*Scaffold* entwickelt, welches durch eine kontinuierliche Kalziumsekretion des Komposit-Filaments osteomimetische Eigenschaften aufweist. Für eine physiologische Extrazellulärmatrix soll das 3D-*Scaffold* zudem mit Typ I Kollagen beschichtet werden. Dieses 3D-Knochengewebemodell wird anschließend in einen Mikrofluidikchip überführt, um die Tumorzellinvasion in Interaktion mit den hOB unter Perfusionsbedingungen zu analysieren. Die Effektivität von CXCR4-Antagonisten zur Hemmung der Tumorzelleinnistung wird durch fluoreszenzmikroskopische Analysen und immunhistochemische Färbungen überprüft. CXCR4-negative oder CXCR4-Knockout Zelllinien dienen als Negativkontrollen zur Validierung der Wirksamkeit der CXCR4-Antagonisten. Wir erwarten, dass die ossäre Tumorzellinvasion durch die Antagonisierung des CXCR4/CXCL12 Signalweges signifikant reduziert werden kann. Dies könnte ein neuartiger, präventiver Therapieansatz zur Vermeidung von PCa-Knochenmetastasen im (neo-)adjuvanten Setting darstellen. Darüber hinaus könnte das etablierte 3D-Knochengewebemodell auch für die Erforschung von ossären Metastasen anderer Tumorentitäten eingesetzt werden. Solche *Cancer-on-Chip* Modelle bieten aufgrund der biologischen Komplexität und wirtschaftlichen Skalierbarkeit zudem ein großes Potenzial für die Reduktion von Tierversuchen und hohen Kosten in der Arzneimittelforschung.