

Toxikologische und funktionelle Bewertung von ultrafeinen Partikeln

Prof. Dr. Stephan Hackenberg¹, Dr. Till Meyer¹, PD Dr. Agmal Scherzad¹

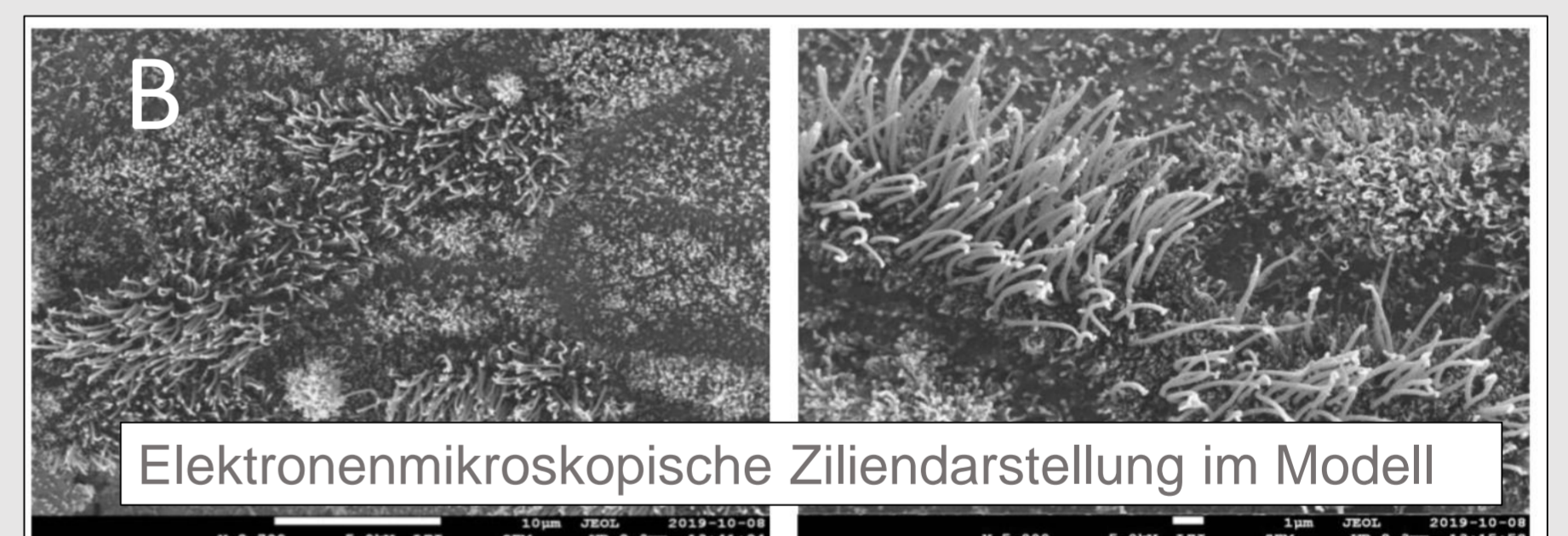
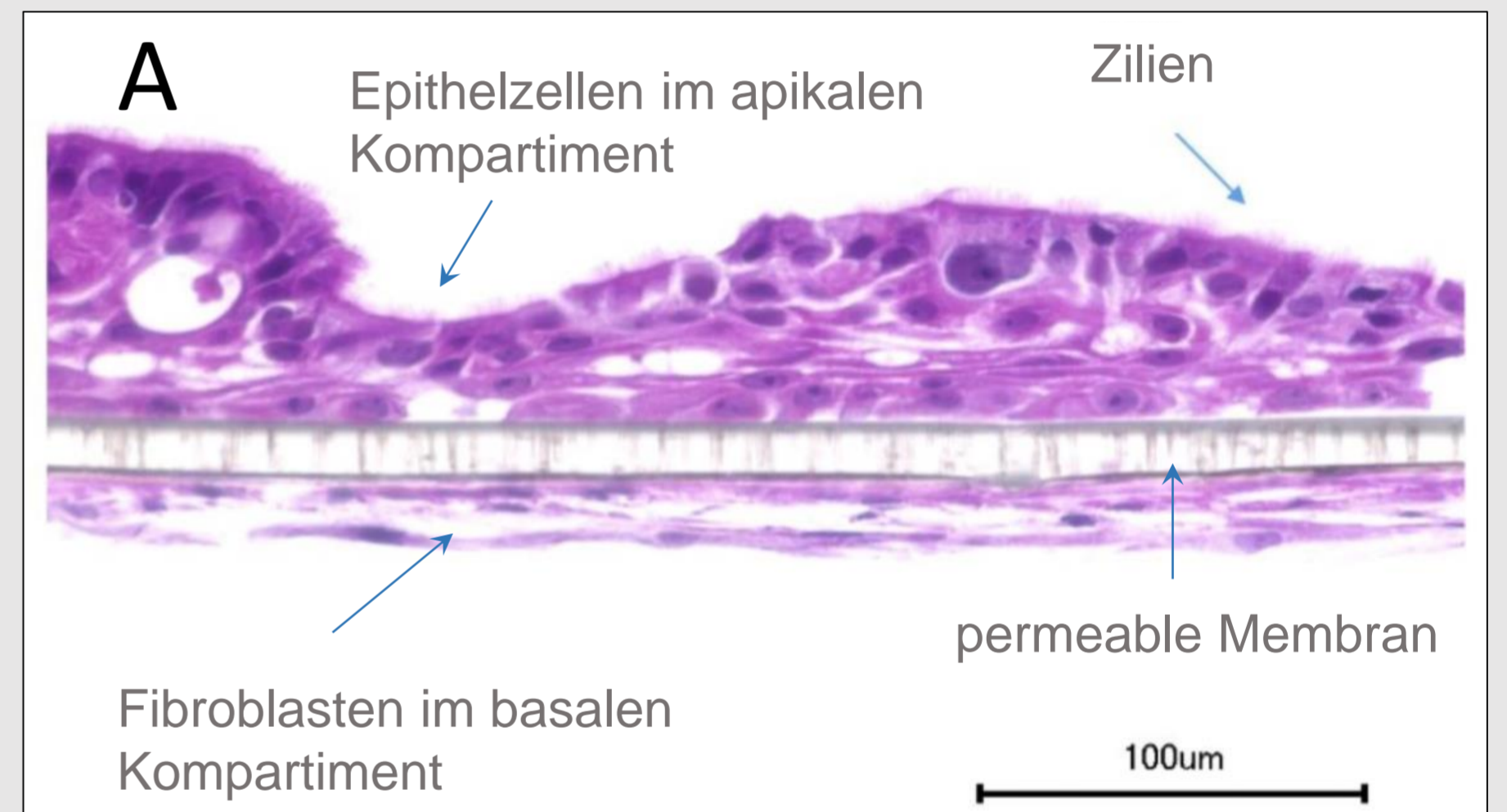
¹Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen, Universitätsklinikum Würzburg

Hintergrund

Das respiratorische Epithel kleidet sowohl die Nasenhaut- und -nebenhöhlen, Teile des Rachens und einen großen Teil der Lungenoberfläche aus. Damit stellt es ein wesentliches Kontaktorgan für volatile Xenobiotika dar. Die Integrität der Barrierefunktion des respiratorischen Epithels ist entscheidend für die Widerstandskraft gegenüber Allergenen und Krankheitserregern. Barrierestörungen sind zudem Kennzeichen von chronisch inflammatorischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale oder chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen. Aus diesen Gründen ist für eine detaillierte Risikobewertung von ultrafeinen Partikeln (UFP) die Untersuchung des toxischen, funktionseinschränkenden und barriereschädigenden Potenzials auf das respiratorische Epithel ein entscheidender Baustein.

Lösungsansatz

- Es werden Testmodelle aus humanen Nasenschleimhautzellen im Co-Kulturverfahren mit Fibroblasten als dreidimensionales Konstrukt angelegt
- Eine Kultivierung im Air-Liquid Interface (ALI, siehe Abb. A) mit Mediumversorgung von unten und Luftexposition von oben ermöglicht eine Kultivierung der Zellen an der Luft-Flüssigkeits-Grenze, wodurch es zu einer besonders hohen Differenzierung der Modelle kommt
- Charakteristisch sind: Ausbildung eines mehrreihigen Epithels, von schlagenden Zilien auf der Zelloberfläche (Abb. B), von Mukusproduzierenden Becherzellen und eines physiologischen Zytokinportfolios



Ziele

- Orientierende Erfassung der Toxizität und Genotoxizität von UFP im *ex vivo* Co-Kulturmodell
- Untersuchung der UFP-induzierten Störung der Epithelbarriere, der Rolle von Mukus in der Partikelprozessierung und des mukoziliären Transports
- Analyse des Transkriptoms sowie pro-inflammatorischer Prozesse durch Zytokin-Messungen

Stufenweise Projektplanung

- Stufe 1: Modellvalidierung, offline Exposition mit Standardpartikeln, Charakterisierung der Endpunkte, Mukusmanagement
- Stufe 2: Online-Versuch mit individuell generierten und charakterisierten UFP, Barriermessungen, Zytokindynamik, Analyse des Transkriptoms, Regenerationspotential, Regulatorische Funktion von Mukus