

2 Zielsetzung

Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob die ektopische Überexpression des Chemokinrezeptors CCR7 auf Mammakarzinomzellen die organspezifische Metastasenbildung in den drainierenden Lymphknoten bzw. in der Lunge beeinflusst. Dazu sollte ein Metastasierungsmodell mit niedrig-metastasierenden humanen Mammakarzinomzellen entwickelt werden, in dem die Funktionen von humanem CCR7 und seiner Liganden, CCL19 und CCL21, analysiert werden können. Verglichen wurden niedrig-metastasierende untransfizierte und ektopisch CCR7-exprimierende Mammakarzinomzellen, die in Nacktmäusen einen Primärtumor bilden können. Ausgehend von der Vermutung, daß sich metastasierende Tumorzellen über Blut- und Lymphsystem im Körper verteilen und sich spezifisch in Organe einnisten, war es interessant zu untersuchen, ob die Lokalisation der Metastasen durch die ektopische Expression von CCR7 auf Brustkrebszellen beeinflusst wird, insofern Organe befallen werden, die entsprechende Liganden von CCR7 exprimieren. Unter der Annahme, daß eine autokrine Stimulierung über CCR7 die migratorische Aktivität der Tumorzellen zu und innerhalb der Gewebe beeinflusst und damit das Metastasierungspotential dieser Zellen erhöht, wurden CCR7-CCL19- bzw. CCR7-CCL21-koexprimierenden Tumorzellen in immundefizienten Mäusen appliziert und deren Metastasierungspotentiale untersucht.

Als eine weitere Fragestellung wurde untersucht, inwieweit der Einfluß der immunmodulatorischen Substanz FTY720 auf das CCR7- oder CXCR5-vermittelte *homing* zurückzuführen ist. Durch den Vergleich von FTY720-behandelten CCR7^{-/-}-, Wildtyp- und CXCR5^{-/-}-Mäusen sollte festgestellt werden, ob FTY720 den Migrationsdefekt von Chemokinrezeptordefizienten Lymphozyten in bestimmte lymphatische Organe komplementieren kann. Dazu sollte untersucht werden, inwieweit sich der Anteil verschiedener Subpopulationen von Lymphozyten im Blut und in verschiedenen sekundären lymphatischen Organen nach oraler FTY720-Gabe verändert.