

1 Einleitung

Nach potentiell kurativer Resektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome des Menschen muss in 40 bis 50 % der Fälle mit einem intrahepatischen Rezidiv gerechnet werden. Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass das Trauma der Resektion und eine damit verbundene temporäre Immunsuppression einen möglichen Promotor für das Wachstum von okkulten Mikrometastasen und damit einer Rezidiventstehung in der Restleber darstellt. Tierexperimentelle Studien machen es darüber hinaus wahrscheinlich, dass die nach ausgedehnter Resektion im Rahmen der Leberregeneration vermehrt exprimierte Wachstumsfaktoren (HGF-SF: hepatocyte growth factor – scatter factor, EGF: epidermal growth factor, TGF- α : transforming growth factor- α , FGF: fibroblast growth factor) für ein beschleunigtes Wachstum von verbliebenen Tumorzellen von Bedeutung sind.

Die hepatische extrazelluläre Matrix (EZM) setzt sich im wesentlichen aus Kollagenen und strukturellen Glykoproteinen, Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen zusammen. Über ihre architekturelle Funktion als Gerüst und Leitstruktur hinaus beeinflusst die EZM multiple weitere biochemische Prozesse, wie die Proliferation, Differenzierung und das Migrationsverhalten von Zellen. Die Synthese und Degradation der EZM selbst wird durch ein kompliziertes Zusammenspiel gegensätzlicher Enzyme und Inhibitoren reguliert. Dabei wird die Degradation von EZM hauptsächlich über Matrixmetalloproteinasen (MMPs) vermittelt, welche wiederum durch spezifische Inhibitoren (Tissue Inhibitors of Matrixmetalloproteinases = TIMPs) in ihrer Aktivität gehemmt werden. Eine entscheidende Rolle spielt die differenzierte Regulation der EZM bei der Metastasierung und Invasion von Tumorzellen, wobei beispielsweise Untersuchungen an Patienten mit kolorektalem Karzinom zeigen, dass eine erhöhte mRNA Expression von MMP-1 im Tumor mit einer schlechteren Prognose in Bezug auf das Überleben assoziiert ist. Aufgrund dieser onkologischen Bedeutung der EZM wurden in jüngster Zeit verschiedene synthetische MMP-Inhibitoren entwickelt, welche bereits bei unterschiedlichen Tumorerkrankungen erfolgreich therapeutisch eingesetzt werden konnten.

Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung der Wirksamkeit des synthetischen MMP-Inhibitors (Aktinonin) ex vivo an einer kolorektalen Zelllinie (CC 531) und in vivo am diffusen Lebermetastasenmodell der Ratte.