

7 Zusammenfassung

Nach heutigem Kenntnisstand spielen Matrixmetalloproteinasen eine entscheidende Rolle bei der hepatischen Metastasierung maligner Tumore. MMPs sind Enzyme, die für den Abbau der extrazellulären Matrix verantwortlich sind, und somit eine wichtige Rolle bei der Tumorprogression, -invasion und -metastasierung spielen. Beim kolorektalen Karzinom (des Menschen) ist eine erhöhte Expression von MMP-2 und -9 im Primärtumor mit einer vermehrten Lebermetastasierung assoziiert. Die proteolytische Aktivität dieser Enzyme lässt sich durch synthetische MMP-Inhibitoren hemmen. Diese MMP-Inhibitoren stellen somit ein potentiell onkologisches Therapieprinzip dar.

In der vorliegenden Studie wurde der synthetische MMP-Inhibitor Aktinonin in seiner Wirksamkeit auf die Metastasierung von CC 531-Tumorzellen ex vivo (Matrigel Invasionsassay) und in vivo (diffuses Lebermetastasenmodell der Ratte) überprüft.

Zur ex vivo Untersuchung des MMP-Inhibitors wurden Transwell-Filter mit Matrigel beschichtet und CC 531-Tumorzellen hinzugefügt. Anschliessend erfolgte die Zugabe von Aktinonin (in 10 %iger Ethanol-Saline-Lösung). Nach Inkubation, Fixierung und Färbung erfolgte die Auswertung durch das Auszählen der Zellen im Filter, welche durch das Matrigel diffundierten.

Als Ergebnis in Bezug auf die Frage, ob der MMP-Inhibitor Aktinonin die Invasion von CC 531-Tumorzellen ex vivo verringert, zeigte sich, dass mit steigender Konzentration von Aktinonin die Zellzahl stetig abnahm, die durch das Gel diffundierte. Bei einer Endkonzentration von 100 µg Aktinonin / ml kamen noch 28,4 % der Gesamtzellzahl durch. Aktinonin senkte also die Tumorzellinvasion der CC 531-Zellen um 71,6 %.

Zur in vivo Untersuchung des MMP-Inhibitors wurde das diffuse Lebermetastasenmodell der Ratte herangezogen. Hierbei wurden bei insgesamt 14 männlichen WAG-Ratten mittels Tumorzellsuspensionsverfahren hergestellte CC 531-Zellen portalvenös injiziert. Eine Gruppe (Behandlungsgruppe, bestehend aus 8 Tieren) wurde mit dem MMP-Inhibitor Aktinonin über 5 Tage intraperitoneal behandelt, die andere Gruppe (Kontrollgruppe, bestehend aus 6 Tieren) wurde lediglich mit der Vehikel-Lösung (NaCl, 0,9 %) über den gleichen Zeitraum intraperitoneal behandelt. 14 Tage nach der Tumorimplantation erfolgte die Auswertung anhand des Tumor replacement Modells sowie die Dokumentation des Lebergewichtes.

In Bezug auf die zweite Fragestellung, ob der MMP-Inhibitor Aktinonin die Metastasierungsrate und/oder das Wachstum hepatischer Metastasen portalvenös implantierter CC 531-Zellen in vivo ebenfalls verringert, zeigte sich, dass der Anteil des

Tumorgewebes am Lebergesamtvolumen im Mittel 6,88 % bei der Behandlungsgruppe und 52,50 % bei der Kontrollgruppe betrug. Ausserdem liess sich ein Unterschied im Lebergewicht zwischen beiden Gruppen feststellen. So betrug das relative Lebergewicht der Behandlungsgruppe im Mittel 4,12 % und das der Kontrollgruppe im Mittel 6,33 %.

Anhand dieser Arbeit wurden in einem geeigneten in vivo Lebermetastasenmodell der Ratte die Vorzüge der Behandlung mit dem MMP-Inhibitor Aktinonin verdeutlicht.

Die vorliegende Studie stellt somit einen vielversprechenden Ansatz dar, in Bezug auf einer potentiellen onkologischen Therapie maligner Lebermetastasen kolorektaler Karzinome mittels eines MMP-Inhibitors.