

– Zusammenfassung –

Katharina Marie Marstaller

Dr. med.

Einfluss der Kollagenase des Bakteriums *Clostridium Histolyticum* auf Triple-Negative-Brustkrebszellen *in vitro* und *in vivo*

Fach/Einrichtung: Chirurgie, DKFZ

Doktorvater: PD Dr. med. Sebastian Fischer

Die Kapsel­fibrose ist die häufigste Langzeit­komplika­tion nach Im­plan­tat-basierter Brustre­kon­struk­tion oder -aug­men­ta­tion. Verursacht durch eine Fremd­kör­per­reak­tion kommt es zu einer ex­zessiven Kollagen­pro­duk­tion, die sich klinisch durch Schmer­zen, Ver­här­tu­ngen und Ver­for­mungen der Brust, bis hin zu Be­we­gungs­ein­schrän­kungen der oberen Extremität prä­sen­tiert. Thera­peu­tischer Gold­stan­dard ist die operative Ent­fernung der Kapsel in Kombi­na­tion mit einem Aus­tausch und *Pocket*-Wech­sel des Im­plan­tats. Eine CCH-Injek­tionstherapie ist eine mögliche, minimal-invasive Thera­pie­al­ter­na­tive der Kapsel­fibrose, die sich bereits im Rahmen von ex­per­i­men­tel­len Studien als effektiv erwiesen hat. Ziel dieser Dis­ser­ta­tions­ar­beit war es, den Effekt der CCH auf Brustkrebszellen des TNBC-Sub­ty­ps zu charak­te­ri­sieren. Ori­en­tie­rend an den Ker­neigenschaf­ten von Tu­mor­zellen wurden ver­schiedene *in vitro* Ver­suche durch­ge­führt, anhand welcher der Ein­fluss der CCH auf diese „Hallmarks of cancer“ ana­lysiert wurde. In Bezug auf die Auf­rechterhaltung der Zellpro­li­feration wurde durch die CCH *in vitro* eine Reduktion der Zellvi­a­bi­li­tät, sowie eine Inhi­bi­tion der Kolonie­bil­dung beobachtet. Eine För­derung des Zellwachstums konnte nicht nach­ge­wiesen werden. Der Ein­fluss der CCH auf den pro­gram­mierten Zell­tod wurde sowohl durch fluo­reszenz­mi­kro­sko­pische Dar­stellung der Zellkern­mor­phologie, sowie mittels durch­fluss­zytometrischer Aus­zählung apoptotischer bzw. nekrotischer Zellen quan­ti­fiert. Es ließ sich so weder eine In­duk­tion noch eine Inhi­bi­tion der Apoptose durch die Be­handlung mit CCH fest­stellen. Invasi­on und Me­ta­sta­sie­rung spielen prognostisch beim ag­gressiven TNBC eine ent­scheidende Rolle, weshalb der Ein­fluss der CCH auf diese Pa­ra­meter nicht nur in der Zellkultur, sondern auch *in vivo* un­ter­sucht wurde. Im Rahmen der *in vitro* Ver­suche zeigte sich je nach an­ge­wandter Methode ent­weder kein Effekt oder eine inhi­bi­to­rische Wirkung der CCH auf die

Migrationsfähigkeit der Zellen. Eine Stimulation der Zellmigration konnte nicht nachgewiesen werden. Analog dazu konnte auch im Mausmodell keine Förderung der Metastasierung nachgewiesen werden. Anhand der Ergebnisse aus BLI-Messungen, pathologischer Diagnostik und Genexpressionsanalyse ist eine Erhöhung des Metastasierungspotentials durch die CCH als äußerst unwahrscheinlich anzusehen. Auch das Tumorwachstum zeigte sich durch die Behandlung mit CCH unbeeinflusst.

Zusammenfassend lässt sich anhand der in dieser Dissertationsarbeit gesammelten Daten durch die CCH kein signifikanter Einfluss auf TNBC-Zellen feststellen, der maßgeblich zu einer Tumorprogression beitragen würde. Um langfristig den Einsatz der CCH klinisch testen zu können, sind weitere experimentelle Studien erforderlich, um die Sicherheit der Applikation auch im Rahmen anderer assoziierter Tumorerkrankungen sicherzustellen.