

Friederike Sophie Fritzsche  
Dr. med.

## **Untersuchungen zur Hemmung der Adhäsion von Mammakarzinomzellen an Endothelzellen durch Acetylsalicylsäure und Dexamethason**

Promotionsfach: Frauenheilkunde  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M. Eichbaum

Das metastasierte Mammakarzinom gilt heute trotz großer wissenschaftlicher Bemühungen noch immer als unheilbar. Vorangegangene Arbeiten haben gezeigt, dass es gewisse Parallelen zwischen den Vorgängen am peripheren Endothel während der hämatogenen Metastasierung von Mammakarzinomzellen und verschiedenen Adhäsionsprozessen von Leukozyten bei der vaskulären Entzündungsreaktion gibt. Hier ist vor allem das Adhäsionsmolekül E-Selectin in der Vergangenheit untersucht worden. Wissenschaftliche Erkenntnisse deuten darauf hin, dass zirkulierende Tumorzellen über die gleichen Mechanismen an Endothelzellen adhären und in das umliegende Gewebe extravadiieren, wie Entzündungszellen im Rahmen inflammatorischer Prozesse. Diese Überlegung beinhaltet die theoretische Möglichkeit einer Hemmung der in Adhärenz begriffenen Tumorzellen durch antiinflammatorische Substanzen, da diese Einfluss auf das proinflammatorische Mikromilieu nehmen. Die Hemmung einer so vermittelten Tumorzelladhäsion könnte möglicherweise therapeutische Ansätze bieten.

Ziel dieser Arbeit war es, die Wirkung zweier spezifischer antiinflammatorischer Medikamentenwirkstoffe unterschiedlicher Substanzklassen, Acetylsalicylsäure und Dexamethason, auf ihren Einfluss während des Vorganges der Tumorzelladhäsion von Mammakarzinomzellen an Endothelzellen hin zu explorieren. In den Experimenten wurden humane Umbilikalvenenendothelzellen (HUVECs) im etablierten HUVEC-Monolayer-Modell eingesetzt. Die untersuchte, charakterisierte Mammakarzinomzelllinie KM22 wurde aus Patientenbiopsaten der UFK Heidelberg kultiviert. Die Tumorzelladhärenz wurde mittels CMFDA-fluoreszenzmarkierten Mammakarzinomzellen unter Einsatz eines Fluoreszenzmikroskopes detektiert.

In einem ersten Schritt erfolgten umfangreiche Vorversuche zur Dosisfindung und Optimierung der Einwirkzeit der zu untersuchenden antiinflammatorischen Substanzen Acetylsalicylsäure und Dexamethason. In einem zweiten Schritt wurde in den Hauptversuchen mit jeweils  $n=24$  eine signifikante, reproduzierbare Hemmung der Tumorzelladhäsion an den Endothelzellen wiederholt dargestellt. Fluoreszenzmikroskopisch ließ sich bei sechsstündiger Behandlung der HUVECs mit  $0,4 \text{ mg/ml}$  Dexamethason eine Hemmung der Tumorzelladhärenz von 25% ( $n=24$ ) ( $p<0,05$ ) zeigen. Im Falle der über vier Stunden mit  $0,4 \text{ mg/ml}$  Acetylsalicylsäure behandelten HUVECs resultierte eine Hemmung von 20,3% ( $n=24$ ) ( $p<0,0001$ ).

Dass die Tumorzelladhäsion an aktiviertem Endothel durch antiinflammatorische Medikamente in proinflammatorischem Milieu merklich reduziert wird, konnte durch die Ergebnisse der vorliegenden Versuche nachgewiesen werden. Dass dieser Effekt auf Blockadereaktionen an den Adhäsionsmolekülen und ihren Mechanismen zurückzuführen sein könnte, ist zu vermuten, aber nicht bewiesen. Auf welcher Ebene der molekularen Prozesse die Medikamente tatsächlich ansetzen, wurde mit dieser Arbeit nicht untersucht. Hierzu sind weitere Analysen nötig.

Am vorliegenden Beispiel der Substanzen Acetylsalicylsäure und Dexamethason wird deutlich, dass antiinflammatorische Medikamente möglicherweise interessante Therapieansätze für das metastasierte Mammakarzinom darstellen. Weitere *in-vitro*- und gegebenenfalls in Folge auch *in vivo*-Studien sollten dieses Potential weiter untersuchen.