

Abstract

Bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms gibt es gegenwärtig in der Klinik keine kurative Therapie. Die zurzeit verfügbaren Behandlungsmethoden sind nur palliativ wirksam, und die Fünfjahresüberlebensrate ist die niedrigste von allen humanen Neoplasien. Im Rahmen dieser Dissertation wurde die Wirksamkeit alternativer Behandlung durch adenoviralen Gentransfer von Apoptose-induzierenden und immunstimulierenden Genen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* untersucht.

Die Wirksamkeit des bekanntesten Tumorsuppressors, p53, wurde bei der Behandlung von Pankreastumorzellen *in vitro* mit der von p73, einem weiteren p53-Familienmitglied, verglichen, da p73 auch unabhängig von p53 Apoptose induzieren kann. Somit können eventuell bestehende p53-Resistenzen umgangen werden. Es zeigte sich, dass p53 zwar im überwiegenden Teil der untersuchten Zelllinien wirksam war, in seiner Wirkung jedoch von p73 bei weitem übertroffen wurde. Denn p73 war auch in Zellen, die gegenüber p53-vermittelter Apoptose resistent waren, in der Lage, effektiv Apoptose zu induzieren. Die Resistenz dieser Zellen gegenüber p53-vermittelter Apoptose konnte auf fehlende post-translationale Modifikation von p53 zurückgeführt werden.

Ein anderes Apoptose-induzierendes Protein, der Transkriptionsfaktor E2F1, wurde ebenso wie das in der Klinik verwendete Chemotherapeutikum Gemcitabine auf seine Wirksamkeit in den Pankreastumorzellen hin getestet. Dabei zeigte sich, dass die Behandlung mit E2F1 in Kombination mit Gemcitabine in allen Fällen wirksamer war als die jeweilige Monotherapie. Dabei korrelierte die hervorgerufene Apoptose-Induktion mit der Aktivierung von p73. Die *in vitro* erhaltenen Ergebnisse konnten zudem *in vivo* bestätigt werden. Hier bewirkte Gemcitabine zusammen mit einem E2F1 exprimierendem Ad-Vektor eine Verbesserung der antitumoralen Wirksamkeit in einem Nacktmausmodell. Allerdings konnte keine vollständige Tumorregression erreicht werden.

Für die beim Pankreaskarzinom ebenfalls durchgeführte Immuntherapie wurde ein Ad-Vektor verwendet, der das Zytokin IL-12 und den Costimulator B7.1 gemeinsam exprimiert. Dieser wurde in etablierte Pankreastumoren injiziert, wodurch es mit der höchsten Vektordosis in über 80% der Tiere zu einer kompletten Tumorrückbildung kam. Zudem kam es in ungefähr zwei Drittel dieser geheilten Tiere zur Bildung einer protektiven Immunität gegenüber parentalen Tumorzellen. Die beobachtete Immunantwort beruhte dabei sowohl auf der Hochregulierung von CD4⁺- und CD8⁺-Lymphozyten als auch auf der Induktion von IFN- γ . Zudem wurde in Nacktmausexperimenten nachgewiesen, dass auch NK-Zellen an der Immunantwort beteiligt sind. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es in den Tumoren zu einer Hochregulierung des Antigen-Präsentations-Mechanismus kam.

Abschließend wurde im Murmeltiermodell gezeigt, dass AdIL-12/B7.1 auch in klinisch relevanten primären hepatozellulären Karzinomen einen deutlichen therapeutischen Effekt hat. Ein unter MRI-Kontrolle injizierter großer Tumor konnte dabei innerhalb von 7 Wochen fast komplett zurückgebildet werden. Die Tumorrückbildung war auch hier mit einer starken intratumoralen Lymphozyten-Infiltration und erhöhten IFN- γ -Werten verbunden. Die Daten unterstützen daher die Anwendung der Ad-Vektor-vermittelten Immuntherapie für die *in vivo* Behandlung von primären Tumoren.