

2 Zielstellung

Das duktales Pankreasadenokarzinom ist durch eine hohe Prävalenz genetischer und chromosomaler Veränderungen gekennzeichnet. Es stellt eine der therapieresistentesten Tumorerkrankungen dar. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, die Rolle verschiedener genetischer Variationen bei der Entstehung und Progression des Pankreaskarzinoms näher zu charakterisieren.

Hierfür sollten das Proto-Onkoprotein K-Ras und der Tumorsuppressor p53 in ihren Funktionen während der Tumorprogression des Pankreaskarzinoms untersucht werden. Die Inhibierung der onkogenen K-Ras-Aktivität sollte durch Verbindung des induzierbaren Systems mit der siRNA-Technologie erfolgen. Die Funktionalität des Tumorsuppressors p53 sollte über die Expression des Wildtyp-Proteins in den Zelllinien rekonstruiert werden. Zur Klärung dieses Sachverhaltes sollten zunächst humane Pankreasadenokarzinom-Zelllinien mit einem Tetrazyklin regulierten Expressionssystem etabliert werden. Diese generierten Pankreaskarzinom-Zelllinien mit induzierbarem K-Ras-Knockdown bzw. wt p53-Reexpression sollten *in vitro* auf Funktionalität untersucht werden. Anschließend sollten diese etablierten, induzierbaren Zelllinien im orthotopen Mausmodell des Pankreaskarzinoms angewendet werden.

Das orthotope Mausmodell, bei dem humane Tumorzellen direkt in den Pankreaskopf der Maus implantiert werden, verhält sich ähnlich dem menschlichen Tumor. Mit dieser Kombination sollte *in vivo* zu verschiedenen Zeitpunkten der Einfluss der Inhibierung des mutierten K-Ras bzw. der wt-p53-Rekonstitution auf das Tumorverhalten untersucht werden. In diesem Kontext sollten die Auswirkungen auf Tumorprogression, Tumorigenität, Vaskularisierungs- und Metastasierungsverhalten ermittelt werden.