

6 Zusammenfassung

Das Pankreaskarzinom ist eine der aggressivsten Tumorarten. Die einzelnen Krankheitsstadien mit Initiation und Progression sind von aktivierenden Mutationen in Proto-Onkogenen (z.B. *K-Ras*) und funktionellen Inaktivierungen von Tumorsuppressorgenen wie *p16*, *p53* und *DPC4* charakterisiert. Mindestens eins dieser vier Gene ist im Pankreasadenokarzinom verändert. Das Zusammenwirken dieser genetischen Veränderungen führt zur Inaktivierung wesentlicher zellulärer Regulations- und Kontrollmechanismen und ermöglicht die maligne Transformation duktaler Pankreaszellen. Dabei spielen Veränderungen im Proto-Onkogen *K-Ras* und im Tumorsuppressorgen *p53* eine große Rolle und die Auswirkungen auf Tumorprogression, -invasivität, Angiogenese- und Metastasierungsverhalten konnten für das Pankreasadenokarzinom noch nicht vollständig geklärt werden. In dieser Arbeit wurde mit Hilfe der Kombination eines Tetrazyklin induzierbaren Systems mit dem orthotopen Mausmodell ein neuer Ansatz zur Untersuchung der biologischen Bedeutung bestimmter genetischer Veränderungen für die komplexen Aspekte der Tumorbilogie des Pankreaskarzinoms aufgezeigt. Im ersten Teil der Arbeit wurden zwei Pankreasadenokarzinom-Zelllinien mit gut induzierbarer Expression des Tumorsuppressors *p53* (wt *p53*) etabliert. Nach Induktion von wt *p53* durch Doxyzyklin (Dox) konnte in den beiden Zelllinien, MiaPaCa-2 und DanG, nicht nur die Expression, sondern auch wesentliche biologische Funktionen des Tumorsuppressors *in vitro* bestätigt werden. So war eine ausgeprägte Induktion des CDK-Inhibitors *p21* mit begleitendem G1-Zellzyklusarrest zu beobachten. Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden MiaPaCa-2-Zellen mit induzierbarer wt *p53*-Expression in orthotoper Lokalisation zur Induktion von Tumoren in Nacktmäusen implantiert, um die biologische Funktion von wt *p53* *in vivo* für komplexe Aspekte der Tumorbilogie des Pankreaskarzinoms zu untersuchen. Sowohl bei Behandlungsbeginn mit dem Zeitpunkt der Zellimplantation als auch bei spätem Behandlungsbeginn in bereits etablierten Tumoren konnte durch die wt *p53*-Induktion das Tumorwachstum hochsignifikant reduziert werden. Des Weiteren verringerte sich die Anzahl makroskopisch erkennbarer intraabdomineller Tumorzell-Auflagerungen in den mit Dox behandelten Tieren zu beiden Induktionszeitpunkten. Allerdings verursachte die induzierte wt *p53*-Expression zu einem frühen Zeitpunkt des Tumorwachstums eine signifikante Erhöhung der CD31 und Lyve-1 dargestellten Gefäße in Bezug auf die Kontrolltumore, was eine gesteigerte Angiogeneserate bedeutete. Diese vermehrte Gefäßbildung könnte Grund für die erhöhte Metastasierung, festgestellt in den Leberhilus-Lymphknoten in den mit Dox behandelten Tieren, gewesen sein. In den bereits etablierten Tumoren konnte nach wt *p53*-Induktion eine nicht signifikante Reduktion der CD31 und CD34 dargestellten Gefäße und eine signifikant erhöhte Lymphgefäßrate festgestellt werden. Die Daten an den orthotopen MiaPaCa-2-Tumoren lassen mit der Wachstumsinhibition des Primärtumors Effekte erkennen, die mit der bekannten biologischen Funktion des Tumorsuppressors gut vereinbar sind. Erstmalig deutet das vorliegende Modell aber die Möglichkeit der Begünstigung von Lymphangiogenese und lymphogener Metastasierung an. Diese Untersuchungen liefern einen interessanten Beitrag zum vertieftenden Verständnis der Pathobiologie des Pankreaskarzinoms.