

## **1 Einleitung**

Das kolorektale Karzinom gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen der Welt, mit steigender Inzidenz. Die Leber ist aufgrund des venösen Abflusses der häufigste Ort der Fernmetastasierung, gefolgt von der Lunge. Mit dem Auftreten von Lebermetastasen verringert sich das Überleben der Patienten signifikant. Die bisher einzige kurative (heilende) Therapie der Lebermetastasen, wenn früh genug erkannt, ist die chirurgische Intervention. Dieser Eingriff ist jedoch primär abhängig vom Stadium der Erkrankung und nicht bei jedem Patienten indiziert. Remissionen treten relativ häufig auf.

Chemotherapeutische Behandlungsversuche, die adjuvant (unterstützend) zur Operation oder unter palliativer (lindernder) Zielstellung vorgenommen werden, beeinflussen das progressive Tumorwachstum häufig nicht im notwendigen Maße. Die Gefahr starker Nebenwirkungen ist nach wie vor groß, auch wenn inzwischen lokoregionär über einen Katheter direkt in die den Tumor versorgenden Gefäße appliziert wird.

Eine alternative Therapie von Lebermetastasen mit kurativer Option stellt der gentherapeutische Ansatz unter Verwendung des Herpes-Simplex-Thymidinkinasegens als Suizidgen dar. Diese Therapieform beruht auf der Transfektion der tumorösen Zellen mit dem Thymidinkinasegen des Herpes-Simplex-Virus I und einer nachfolgenden Behandlung mit einem Prodrug. Dieses kann von den transfizierten Zellen durch die eingebrachte Thymidinkinase in einen toxischen Metaboliten konvertiert werden. Damit begeht die Tumorzelle „Selbstmord“.

Die Übertragung des Gens erfolgt mittels geeigneter sogenannter Vektoren, die maßgeblich auch die Effizienz des Systems bestimmen. Gegenwärtig werden hauptsächlich virale Vektoren genutzt. Im Jahre 1999 verstarb ein Patient, der an einer Stoffwechselerkrankung litt und sich einer gentherapeutischen Studie unterzog. Die Todesursache war vermutlich eine überschießende Immunreaktion. Diese Studie nutzte Adenoviren als Transportvesikel für das therapeutische Gen.

Die Arbeitsgruppe Drug Targeting am Max-Delbrück-Centrum (MDC) in Berlin konzentriert sich deshalb im Rahmen präklinischer Untersuchungen auf sichere "Gentaxis", die nichtviraler Natur sind: Liposomen. Sie sind kaum immunogen und einfach herzustellen. Auf dieser Basis wurde eine Suizidgenstrategie zur Behandlung von CC531-Lebermetastasen am Stamm der WAG-Ratten entwickelt. Erste Ergebnisse zeigen in einem präklinischen „Proof of Concept“ die prinzipielle Eignung dieser Therapie. Der vitale Randsaum des Tumors wurde erfolgreich transfiziert und nach anschließender Behandlung eine Wachstumshemmung und sogar Tumorregressionen erreicht.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Optimierung des toxisierenden Agens nach Transfektion der Tumorzellen mit dem HSV-*tk*-Gen an experimentellen Tumormodellen, die Beurteilung des Behandlungserfolges und der auftretenden Nebenwirkungen an *in-vivo*-Tumormodellen. Die Motivation der Arbeit war der Wunsch nach einem effektiven und dabei nebenwirkungsarmen Prodrug, das hinsichtlich der späteren Anwendung am Patienten nicht über 14-tägige Infusionsbehandlungen sondern auch oral applizierbar wäre und zu einer Verbesserung der Lebensqualität des Patienten (Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes, Ersparen einer Infusionstherapie) sowie zu einer Reduktion der Behandlungskosten führt.