

## 1. EINLEITUNG

Genetisch veränderte humane Adenoviren (Ad), die als Vektoren für Fremdgene dienen, werden seit mehreren Jahren verstärkt im Rahmen gentherapeutisch relevanter Fragestellungen sowohl bei der experimentellen Forschung *in vitro* und *in vivo* als auch in ausgewählten klinischen Fragestellungen am Menschen eingesetzt. Dabei stellt das Herz ein wichtiges Zielorgan des adenoviralen Gentransfers dar. Für die Bindung des Vektors an die Zelloberfläche ist der Coxsackie-Adenovirus-Rezeptor (CAR) verantwortlich, ein Transmembranprotein, das in die Superfamilie der Immunglobuline eingeordnet wurde. Es konnten zwei CAR-Isoformen isoliert werden, die sich lediglich in ihrer intrazellulären Domäne unterscheiden und die beide Rezeptorfunktion besitzen. Die CAR-Expression variiert zwischen verschiedenen Zellen und Geweben, wobei in einigen Geweben eine Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad bzw. Entwicklungszeitpunkt beschrieben wurde. Die physiologische Rolle von CAR ist weitgehend unbekannt, es wird jedoch eine Beteiligung an Adhäsionsprozessen vermutet. Ausgehend von der Bedeutung des CAR für den adenoviralen Gentransfer und den begrenzten Kenntnissen über die physiologische Funktion des CAR, untersuchte diese Arbeit die folgenden Fragestellungen.

### **I. rCAR-mRNA-Expression während der Organogenese**

Die Untersuchungen sollten zeigen, ob organ- und entwicklungsspezifische Unterschiede in der rCAR-mRNA-Expression während der peripartalen Phase und im Vergleich zu juvenilen und adulten Individuen auftreten. Dazu wurden verschiedene Organe von Rattenfetten sowie Organe von neugeborenen, juvenilen und adulten Ratten entnommen und mit Hilfe einer quantitativen kompetitiven RT-PCR auf ihre rCAR-mRNA-Expression untersucht, wobei beide CAR-Isoformen getrennt auf ihr Expressionsverhalten untersucht werden konnten.

### **II. Regulation der rCAR-mRNA-Expression in Rattenkardiomyozytenkulturen**

Hinweise über die Bedeutung und Funktion von CAR in Kardiomyozyten sollten durch die Untersuchung der rCAR-mRNA-Expression in neonatalen Rattenkardiomyozyten *in vitro* in Abhängigkeit von spezifischen Kultivierungsbedingungen erhalten werden.

### **III. Bedeutung der CAR-Expression für den adenoviralen Gentransfers in Rattenkardiomyozytenkulturen**

Diese Untersuchungen erfolgten mit Hilfe eines hCAR-exprimierenden Adenovektors (AdV) in Zellkulturexperimenten, indem die Auswirkungen einer CAR-Überexpression auf die AdV-Bindung, die AdV-Aufnahme und die Transgenexpression eines zweiten Adenovektors untersucht wurden.