

1. Einleitung

Bedingt replikationskompetente adenovirale Vektoren (RRCA) werden seit einigen Jahren intensiv im Rahmen der Tumorgentherapie erforscht. Sie stellen durch ihre tumorzellspezifische Induktion der Zellyse und durch die replikationsbedingte Ausbreitung im Tumorgewebe ein vielversprechendes Konzept zur Behandlung maligner Tumoren dar. Ihre Fähigkeit zur *Trans*-Komplementierung ermöglicht es zugleich, die Transgenexpression koapplizierter replikationsdefizienter adenoviraler Vektoren in ein therapeutisch wirksames Niveau anzuheben. Zwei Strategien wurden bislang grundsätzlich verfolgt, wobei zum einen Deletionen in der adenoviralen E1-Region die selektive Replikation in Tumorzellen vermitteln sollten, zum anderen wurde die E1A- oder auch die E1B-Region unter die Kontrolle eines heterologen gewebsspezifischen Promotors gesetzt, der die adenovirale Replikation auf das Zielgewebe beschränken sollte. Obwohl in verschiedenen Studien *in vitro* die selektive Replikation gezeigt und in *in vivo* Tier-Modellen eine Suppression des Tumorwachstums oder gar eine Regression des implantierten Tumorgewebes demonstriert werden konnte, blieb die Fragestellung nach der Replikation des RRCA im umliegenden Gewebe *in vivo* oft unbeantwortet.

Ausgehend von der Bedeutung der RRCA für die Tumorgentherapie und den fehlenden Kenntnissen über ein System, das es ermöglicht, die adenovirale Replikation von extern zu regulieren und zugleich eine Gewebsschädigung des tumorumgebenden Gewebes zu vermeiden, wurden im Rahmen dieser Arbeit folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Die Nutzbarmachung der positiven Eigenschaften bereits existierender replikationskompetenter Adenoviren (RCA) in der Tumorgentherapie
2. Die Entwicklung eines Systems, das es ermöglicht, die adenovirale Replikation pharmakologisch von extern zu regulieren
3. Untersuchungen zur Tumorzellyse mit Hilfe des neu generierten RRCA-Systems
4. Untersuchungen zur Protektion gesunder Zellen gegenüber einer adenoviralen Replikation und der damit verbundenen Zellyse durch die gewebsspezifische Expression des Tetrazyklin-regulierbaren transkriptionalen Silencers (tTS)