

2. Zielsetzung

Die vorliegende Dissertation wurde im Rahmen des BMBF-geförderten Projektes „*Genetische Basis Gynäkologischer Tumore – Molekulare Analyse und Validierung von 600 Kandidatengenen, die mit sporadischen Tumoren von Brust, Eierstock und Endometrium assoziiert sind*“ durchgeführt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Validierung von potentiellen Tumorsuppressorgenen, die durch *in silico* Analysen als differentiell exprimiert identifiziert worden waren. Zu Grunde lag die Annahme, dass Gene mit tumorsuppressiver Wirkung möglicherweise im Tumorgewebe im Vergleich zum Normalgewebe reduziert exprimiert oder verloren sind. Entsprechend dem Projekt-Thema konzentrierte sich die Auswahl der Kandidatengene für diese Arbeit auf Gene, die eine reduzierte Expression in gynäkologischen Tumoren zeigten. Weitere Kriterien für die Kandidatengen-Auswahl waren, soweit bekannt, die chromosomale Lokalisation und die Funktion dieser Gene. Wie in der Einleitung dargestellt, sind die ausgewählten Kandidatengene Komponenten von Signaltransduktionskaskaden und ihr Verlust könnte von funktioneller Bedeutung in der Brusttumorgenese sein.

Zur Bestätigung der *in silico* Expressionsdaten sollten die Kandidatengene zunächst mit zwei unabhängigen Labor-Methoden (Northern Blot und quantitative PCR) auf RNA-Ebene analysiert werden. Das zelluläre Expressionsmuster der Kandidatengene im Normal- und Tumor-Gewebe sollte ferner durch RNA *in situ* Hybridisierung bestimmt werden. Anschließend sollten LoH- und Mutationsanalysen mit genomischer DNA aus Tumorproben durchgeführt werden. Auf diese Weise lassen sich mögliche Sequenzveränderungen der Gene identifizieren, die zu einem Funktionsverlust im Tumor führen könnten. Eine zusätzliche Validierung der Kandidatengene sollte auf der Protein-Ebene durchgeführt werden. Hierfür mussten polyklonale Antikörper gegen die Zielproteine generiert werden. Die Bedeutung der Kandidatengene als neue prognostische Faktoren in der Tumordiagnostik kann mit Hilfe der Immunhistochemie an Großschnitten oder Gewebe-Mikroarrays (TMA) in größeren Tumorkollektiven untersucht werden. Die Expression der Kandidatengene sollte hierzu mit pathologischen Parametern und den Überlebensdaten der Patienten korreliert werden. Eine weiterführende Analyse der Kandidatengene in Bezug auf ihre Funktion in Brustepithelzellen ermöglichen Zellkultur-Experimente. Die Zellkultur-Daten sollten außerdem Aufschluss über die Tumorrelevanz der Kandidatengene geben.

Tumorsuppressorgene sind mögliche Indikatoren, die in der frühen Tumordiagnostik eingesetzt werden könnten und evtl. Kandidaten für gentherapeutische Ansätze in der

Tumorthherapie darstellen. Weitere klinische Anwendungen könnten im Einsatz eines Tumorsuppressorgens bzw. des kodierten Proteins als prognostischer Marker liegen, beispielsweise für die Einschätzung des Patientenüberlebens oder zur Unterstützung der Therapie-Entscheidung