

### 3 Ziele und Aufgabenstellung

Wie durch die vorangegangenen Ausführungen deutlich wird, bleibt die Therapie sowohl der Glioblastome als auch der intrakraniellen Metastasen problematisch. Trotz intensiver Bemühungen ist es nicht gelungen, mit den konventionellen Therapiemöglichkeiten eine entscheidende Verbesserung in der Prognose der betroffenen Patienten zu erzielen. Aus diesen Gründen konzentriert sich die Forschung auf die Entwicklung neuer Therapieansätze. Neben der Entwicklung von neuen Therapiemodellen müssen gleichzeitig die Untersuchungen der molekularbiologischen Veränderungen in der Tumorgenese vorangebracht werden, um überhaupt Ansatzpunkte für eine therapeutische Intervention zu haben.

Ziel dieser Arbeit ist es, tumorassoziierte Gene zu finden, die in intrakraniellen Metastasen überexprimiert oder herunterreguliert werden.

Differentiell exprimierte Gene sind aus unterschiedlichen Gründen von Interesse. Zum einen können sie Ansatzpunkt für neue Therapiestrategien auf gentherapeutischer Grundlage sein. Zum anderen können differentiell exprimierte Gene und ihre Genprodukte als Tumormarker dienen. Mit tumorspezifischen Markern existieren Parameter, mit denen sowohl eine frühzeitige Diagnose gestellt werden als auch der weitere Krankheitsverlauf anhand von einfachen, wenig invasiven Untersuchungen kontrolliert werden kann.

Um neue tumorassoziierte Gene zu identifizieren, wurden "Human Unigene Set II"- Filter vom Deutschen Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH (RZPD) benutzt. Auf diesen Filtersets, bestehend aus je drei Filtern, sind über 72.600 humane cDNA-Klone gespottet, die insgesamt über 95% der bekannte Gensequenzen aller humanen Organe repräsentieren. Von 12000 Genen ist die molekulare Funktion geklärt. Die Filter wurden mit Proben von 15 Glioblastomen und mit Proben von Normalhirn hybridisiert und auf Expressionsauffälligkeiten hin untersucht. Die Analyse der Daten ergab eine Reihe stark hochregulierter cDNA Klone. Unter ihnen wurden einige ausgewählt, um ihre differentielle Expression in primären und sekundären Glioblastomen und in Metastasen auf mRNA-Ebene genauer zu untersuchen. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf hypoxia-inducible factor  $3\alpha$  (HIF- $3\alpha$ ). Die Ergebnisse aus den Untersuchungen mit den "Human Unigene Set"- Filtern bilden die Grundlage dieser Arbeit. Es wird untersucht, ob sich die starke Überexprimierung von HIF- $3\alpha$  auch in intrakraniellen Metastasen nachweisen lässt.

Durch den Vergleich des Expressionsprofils von Hirnmetastasen mit GBMs und Normalhirn soll eine Aussage gemacht werden, inwieweit es sich bei HIF- $3\alpha$  um einen Faktor handelt, der für die Tumorgenese der untersuchten intrakraniellen Raumforderungen (speziell GBM und Metastasen) spezifisch und von besonderer Bedeutung ist. Damit soll die Frage beantwortet werden, ob HIF-  $3\alpha$  für eine der untersuchten Tumorentitäten spezifisch ist, oder ob es sich um ein Genprodukt handelt, das im allgemeinen Zusammenhang mit der Entwicklung von Hirntumoren steht.