

2. Zielsetzung

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war die Identifikation von potentiellen Tumorsuppressor Kandidatengenen in Prostata Tumoren auf Grund ihrer differentiellen Expression. Unter der Annahme, dass Tumore und Normalgewebe sich in der Expression ihrer Gene unterscheiden und Gene mit einer Tumor supprimierenden Wirkung in den Tumoren geringer exprimiert sein können, wurde nach Genen mit einer Herunterregulation der Expression in Tumoren gesucht.

Zu diesem Zweck sollte das Expressionsprofil korrespondierender Normal- und Tumorproben von Patienten mit Prostata Tumoren durch Chip-basierte Expressionsstudien untersucht werden. Zur Untersuchung der Expressionsprofile der Prostata Patienten standen von Affymetrix Inc. (Santa Clara, USA) speziell angefertigte Oligochips zur Verfügung. Der Chip wurde nach Sequenzangaben von metaGen Pharmaceuticals GmbH hergestellt und trug eine Auswahl von knapp 4000 Genen, welche durch bioinformatische Voruntersuchungen als tumorassoziiert eingestuft worden waren.

Zur Identifikation differentiell exprimierten Gene wurden diese Chips mit mikrodisseziertem Normal- und Tumorgewebe aus Prostata Tumoren hybridisiert. Einzelne Gene wurden durch unabhängige Methoden auf RNA- und Proteinebene für eine weitere Bestätigung der Expressionsunterschiede untersucht. Gene von besonderem Interesse für eine weiterführende Untersuchung waren Mitglieder von Signaltransduktionswegen, für die eine Rolle in Tumoren bekannt ist, und Gene aus bekannten chromosomal instabilen Regionen.

Die in Prostata Tumoren differentiell exprimierten Gene sollten zusätzlich auf eine mögliche Regulation der Expression in weiteren Geweben, wie der Harnblase, untersucht werden.

Zusätzlich sollte das Expressionsprofil der untersuchten Prostata Tumoren zur Suche nach einem Satz molekularer Marker zur Unterscheidung von Normal- und Tumorgeweben genutzt werden. Eine weiterführende Analyse sollte die Möglichkeit einer Unterscheidung nicht nur von Tumor und Normalgewebe, sondern auch von Tumoren unterschiedlichen Grades oder Stadiums untereinander untersuchen. Als Mittel zur Unterscheidung von Expressionsprofilen mehrerer tausend Gene in über 100 Versuchen sollte die Clusteranalyse eingesetzt werden.