



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Expression der Paired Box-Gene *PAX1-PAX9* in soliden Tumoren
des Kindesalters**

Autorin: Kristina Reitz
Institut / Klinik: Kinderklinik
Doktorvater: Prof. Dr. W. Scheurlen

Die zeitliche und räumliche Kontrolle des zellulären Wachstums stellt einen Schlüsselfaktor der embryonalen Entwicklung und Differenzierung dar, deren Dysregulation in der Entstehung von Tumoren resultieren kann. Zahlreiche Gene, die während der Embryonalentwicklung den Zellzyklus regulieren, erlangen in neoplastischen Zellen erneut Bedeutung. Die Familie der Paired Box (PAX)-Gene kodiert für Transkriptionsfaktoren, die wichtige Schritte der Entwicklung des zentralen Nervensystems und anderer Organe regulieren. Somit stellen sie interessante Kandidatengene für die Entstehung kindlicher Tumoren dar. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit die Expression der Gene PAX1 bis PAX9 in verschiedenen soliden Tumoren des Kindesalters untersucht.

Dazu wurde aus drei Medulloblastom- und sechs Neuroblastomzelllinien, 14 Neuroblastomen, elf Ewing Sarkom- und acht Osteosarkomzelllinien sowie zehn primären Wilms Tumoren RNA extrahiert und mittels Northern Blot bzw. nach reverser Transkription in cDNA mittels PCR die Expression der neun PAX-Gene analysiert.

Es konnte eine tumorspezifische Überexpression von Genen der PAX-Familie in verschiedenen kindlichen Tumoren nachgewiesen werden, die, soweit bekannt, der PAX-Gen-Expression in den jeweiligen embryonalen Ursprungsgeweben dieser Tumoren entspricht. Dabei exprimierten Neuroblastome als einzige der untersuchten Tumoren *PAX4*, weiterhin wurden *PAX5*, *PAX6* und *PAX7* exprimiert. Medulloblastome exprimierten vorwiegend *PAX5* und *PAX6*, die bei der Kleinhirnentwicklung eine wichtige Rolle spielen. Ewing Sarkome zeigten eine starke Expression der Neuralleistmarker *PAX3*, *PAX6* und *PAX7*, was deren neuralen Ursprung weiter bestätigt. Osteosarkome exprimierten lediglich *PAX6*. Die während der Skelettentwicklung bedeutsamen Gene *PAX1* und *PAX9* wurden nicht oder nur schwach in Ewing Sarkomen und Osteosarkomen exprimiert. In Wilms Tumoren wurden die die Nierenentwicklung regulierenden Gene *PAX2* und *PAX8* exprimiert.

Diese Ergebnisse zeigen, daß PAX-Gene in verschiedenen Malignomen des Kindesalters direkt oder indirekt an der Tumorpheriferation beteiligt sind. Wir vermuten, daß die Zellen in einem undifferenzierten Vorläuferstadium arretiert werden und so empfänglich für weitere Proliferationsreize sind. PAX-Gene könnten die physiologische Apoptose in den Tumorzellen unterdrücken oder direkt das Tumorsuppressorgen p53 beeinflussen. Möglicherweise stellen die in den Tumoren exprimierten PAX-Gen-Transkripte alternative Spleißvarianten mit gesteigerter transkriptioneller Aktivität dar. Nach Untersuchung einer größeren Anzahl von klinisch gut charakterisierten Primärtumoren könnten PAX-Gene künftig als diagnostische und prognostische Marker eingesetzt werden und als Zielgene von Antisense-Behandlungen therapeutisch neue Ansätze ermöglichen.