

Das Neuroblastom (NB) ist der häufigste extrakranielle Tumor des Kindesalters¹. Es deuten viele Hinweise darauf hin, dass das NB aus Neuralleistenvorläuferzellen (NLVZ) entsteht. In dieser Arbeit wurde eine durch c-Myc immortalisierte NLVZ-Linie genutzt, um die initiale Pathogenese des NB zu untersuchen. Durch Transfektion der NLVZ-Linie JoMa1 mit MYCN, LIN28b, FOXR1, ALK-WT ALK[F1174L] und ALK[R1275Q] konnte gezeigt werden, dass NLVZ durch potentielle Onkogene des NB *in vitro* transformiert werden können. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass JoMa1 Zellen durch MYCN und ALK[F1174L] derart transformiert werden, dass sie *in vivo* NB ähnliche Tumore bilden. Darüber hinaus zeigten die durch JoMa1-MYCN entstandenen Tumoren, spezifische chromosomale Aberrationen, die homolog zu denen des humanen NB sind. Außerdem wiesen die Tumoren mikroskopische Strukturen auf, die typisch für neuroendokrine Tumoren sind. Es wurde jedoch auch deutlich, dass nicht die Überexpression jedes x-beliebigen Gens zur Transformierung von NLVZ *in vitro* und *in vivo* führt. Die Gene TrkA, *miR-17-92*, MLL-FOXR1 und GFP lösten keine Transformierung in JoMa1-Zellen aus. Zusammengefasst zeigen diese Resultate, dass sich JoMa1 als Modell für die funktionelle Untersuchung NB-relevanter Onkogene eignet.

Gestützt von *in vitro* Daten und Hochdurchsatzanalysen wurde LIN28b als wichtiges Onkogen im NB identifiziert. LIN28b ist häufig genomisch amplifiziert und hoch exprimiert. Molenaar et al. zeigten, dass LIN28b in humanen NB Zelllinien entscheidend für die Viabilität ist. Darüber hinaus wurde deutlich, dass LIN28b in humanen NB Zelllinien miRNAs der *let-7* Familie reprimierte, was zu De-Reprimierung von MYCN führte und die Viabilität steigerte. Diese LIN28b-*let-7-Mycn* regulatorische Achse ließ sich auch in JoMa1 Zellen, die mit LIN28b transfiziert wurden, nachweisen. Mittels der in dieser Arbeit etablierten und charakterisierten transgenen LSL-*Lin28b* (Lox-Stop-Lox-*Lin28b*-IRES-*FLuc*) Maus sollte die neuralleistenspezifische Expression von Lin28b näher untersucht werden. Dafür wurden die LSL-*Lin28b* Mäuse mit *Dbh-iCre* Mäusen verpaart. LSL-*Lin28b*;*Dbh-iCre* doppelt transgene Mäuse exprimieren konditional Lin28b in der Neuralleiste und in Neuralleistenderivaten. 35% dieser doppelt transgenen Mäuse entwickelten mit einem durchschnittlichen Altern von 65 Tagen tastbare Tumoren. Die Tumoren entstanden aus den Neuralleistenderivaten, aus denen sie auch beim humanen NB entstehen (z.B. Nebennierenmark). Mittels Luciferase-Aktivitäts-Bestimmung konnte gezeigt werden, dass Lin28b in den Tumoren exprimiert wird. Die Untersuchung der

Tumoren hinsichtlich der Expression humaner NB Markergene zeigte, dass es sich bei den Tumoren um murine NB handelte. Die Tumoren exprimierten *Dbh*, *Th* und NSE. Interessanterweise wiesen diese Tumore chromosomale Aberrationen auf, die zu denen des humanen NB homolog sind. Wie in JoMa1-LIN28b, so konnte auch in den Tumoren des LSL-*Lin28b;Dbh-iCre* Mausmodells die funktionale regulatorische *Lin28b-let-7-Mycn* Achse nachgewiesen werden. Abschließend konnte gezeigt werden, dass der Bromodomänen-Inhibitor JQ1 die *Mycn* Expression und *Mycn* gesteuerte Transkription inhibiert. Dies hatte zur Folge, dass die Apoptose in den Tumoren stark erhöht war und die Proliferation stark gesenkt wurde. Das LSL-*Lin28b;Dbh-iCre* Mausmodell stellt damit ein präklinisches Modell zur Untersuchung der NB Pathogenese dar.