

## 5 Zusammenfassung

NF1-Patienten werden durch gutartige und bösartige periphere Nervenscheiden Tumore gekennzeichnet. Bisher ist wenig bekannt über die zellbiologischen Eigenschaften von Schwannzellen aus Neurofibromen, dem einzigen neoplastischen Zelltyp in diesen Tumoren.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden in bisher größtem Umfang Schwannzellen in Kultur gewonnen und charakterisiert. Dabei konnten neben den bereits bekannten klassischen *in vitro* Eigenschaften dieser Zellen auch erstmalig morphologische Unterschiede zwischen Schwannzellen aus kutanen und plexiformen Neurofibromen beobachtet werden. Auffallend war, daß Schwannzellen aus plexiformen Neurofibromen eine veränderte Adhäsion im Zusammenhang mit einer Ausbreitung des Zytoskeletts aufzeigten.

Auf genetischer Ebene konnte eine höhere Anzahl von somatischen NF1-Allelverlusten in plexiformen als in kutanen Neurofibromen gefunden werden. Dagegen gab es keinen Zusammenhang zwischen den *NF1*-Allelverlusten und dem Wachstumsverhalten sowie den verschiedenen beobachteten Morphologie-Typen von Schwannzellen. Weiterhin wurde hier die entscheidende Rolle von Schwannzellen bei der Entstehung von plexiformen Neurofibromen durch den genetischen Nachweis einer somatischen Deletion nachgewiesen.

NF1-Patienten tragen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von MPNSTs. Bis heute sind keine MPNST-Zelllinien von klinisch und genetisch charakterisierten NF1-Patienten erhältlich. In dieser Arbeit wurden vier stabile MPNST-Zellkulturen etabliert und genetisch charakterisiert. Die LOH-Analyse verschiedener Tumorsuppressorgene ergab, daß nicht alle Zellen in Kulturen aus MPNSTs die gleichen somatischen Deletionen wie ihre Ursprungstumoren aufwiesen - womit gezeigt wäre, daß die hier erstmalig angewendete genetische Analyse effektiv und essentiell für die Verifizierung von primär kultivierten MPNST-Zellen ist.

Zellen aus den meisten MPNSTs zeigten nicht die typischen genetischen und phänotypischen Eigenschaften von  $NF1^{-/-}$  Schwannzellen auf, obwohl bekannt ist, daß diese malignen Tumoren aus plexiformen Neurofibromen heraus entstehen. Jedoch konnte die Expression eines Gens, dessen Genprodukt während der Myelinisierung in Schwannzellen nachgewiesen wurde, in MPNST- wie in Schwannzellen induziert werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit geben einen Hinweis darauf, daß MPNST-Zellen ursprünglich aus Schwannzellen stammen und während der Malignisierung einen Prozeß der Entdifferenzierung durchlaufen, in dem ihnen die klassischen Eigenschaften von Schwannzellen verloren gehen.

Weiterhin wurde die antineoplastische Wirkung der neuen chemopräventiven Substanzen Sulindac Sulfid und Sulindac Sulfon an zwei MPNST-Kulturen untersucht. Diese Wirkstoffe zeigten einen deutlichen Zeit- und Dosis-abhängigen, Wachstums-hemmenden Effekt der mit der Einleitung der Apoptose korrelierte. Dabei konnte eine Mitwirkung der Ras- und JNK-Signaltransduktionswege gezeigt werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, daß diese Substanzen therapeutisch wertvoll für NF1-Patienten mit MPNSTs sein können.

Die hier erstmalig etablierten MPNST-Zellen stellen ein unverzichtbares Instrument für weitere Untersuchungen der Biologie und der Pathogenese dieser Neoplasie dar. Wenngleich zusätzliche pharmakologische Studien für die Entwicklung neuer Therapien erforderlich sind, könnten die benutzten Apoptose-einleitenden Substanzen für einen Heilversuch bereits genutzt werden.