Zellen im Tumorumfeld der Neurofibromatose: unschuldige Zaungäste oder Kollaborateure?

Martin Buess

Die Neurofibromatose Typ 1 (Morbus von Recklinghausen) ist eine autosomal dominant vererbte Krankheit mit einer Prädisposition für benigne und maligne Tumoren. Dazu gehören Neurofibrome, Neurofibrosarkome, Gliome des N. opticus und Phäochromozytome, die alle aus Zellen der Neuralleiste hervorgehen. Betroffene Patienten weisen einen Keimbahndefekt eines Allels des Tumorsuppressorgens NF1 auf. Das Genprodukt von NF1, Neurofibromin, ist ein negativer Regulator der Ras-Signaltransduktionskette, die intrazellulär Signale zur Zellteilung übermittelt. Erfährt im Laufe des Lebens eines Patienten auch das zweite, primär unmutiert geerbte NF1-Allel einen Defekt (sogenannter «second hit»), kommt es zur Tumorbildung. Neurofibrome sind komplexe embryonale Tumoren, bestehend aus Axonfortsätzen, Schwann-Zellen, Fibroblasten, Perineuralzellen und Mastzellen. Bisher war unbekannt, welche dieser Zellen einen Verlust beider NF1-Allele erfahren müssen, damit Neurofibrome entstehen. Tiermodelle zur Aufklärung scheiterten, da Mäuse mit zwei fehlenden NF1-Allelen bei der Geburt an Herzfehlern starben und heterozygote mit nur einem fehlenden NF1-Allel keine klassischen Neurofibrome bildeten. Mit einem ausgeklügelten Mausmodell ist es nun gelungen, diese Frage zu beantworten. Dazu wurde ausgehend von einem heterozygoten Mausstamm (NF1 +/– Hintergrund) eine Maus gezüchtet, bei der das funktionale NF1-Allel von zwei DNS-Rekombinationsstellen, genannt lox, flankiert wird. Werden solche lox-Sequenzen von der Rekombinase Cre erkannt, wird die dazwischenliegende Gensequenz, in diesem Fall das NF1-Gen, herausgeschnitten und die Schnittstellen neu zusammengefügt. Zudem wurde einer zweiten Maus das Gen der Rekombinase Cre unter der Kontrolle einer Genpromotorsequenz (Genschalter), die normalerweise ein für die Schwann-Zellen-Entwicklung spezifisches Gen aktiviert, eingefügt. Damit wird in diesem Tier die Rekombinase Cre nur in den Schwann-Zellen exprimiert. Durch Kreuzung dieser beiden Mäuse entstanden Nachkommen mit NF1-negativen Schwann-Zellen, da das funktionale NF1-Gen von der Rekombinase Cre eliminiert wurde, während in allen übrigen Zellen eines der beiden NF1-Allele intakt blieb. Diese Tiere bildeten nach 6 Monaten histologisch typische Neurofibrome. Zur Tumorbildung reicht also allein das vollständige Fehlen des Tumorsuppressorgens in den Schwann-Zellen.

Mit dem gleichen Modell konnte einer zweiten interessanten Frage nachgegangen werden. Da normale Zellen in ihrem Wachstum von ihren Nachbarzellen massgeblich beeinflusst werden, ist davon auszugehen, dass gewisse dieser Interaktionen auch in Tumoren stattfinden. Bei der Neurofibromatose Typ 1, wie auch bei anderen familiären Tumorsyndromen, ist alles Normalgewebe heterozygot für das Tumorsuppressorgen. Tragen nun die für NF1 heterozygoten Nachbarzellen in den Neurofibromen auch zur Tumorbildung bei? Zur Beantwortung dieser Frage wurden zusätzlich Mäuse gezüchtet, die in allen Zellen, ausser den NF1-negativen Schwann-Zellen, zwei normale NF1-Allele tragen (NF1 +/+ Hintergrund). Verglichen mit den NF1-heterozygoten Mäusen bildeten diese

Korrespondenz:
Dr. Martin Buess
Onkologie
Kantonsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

mbuess@uhbs.ch

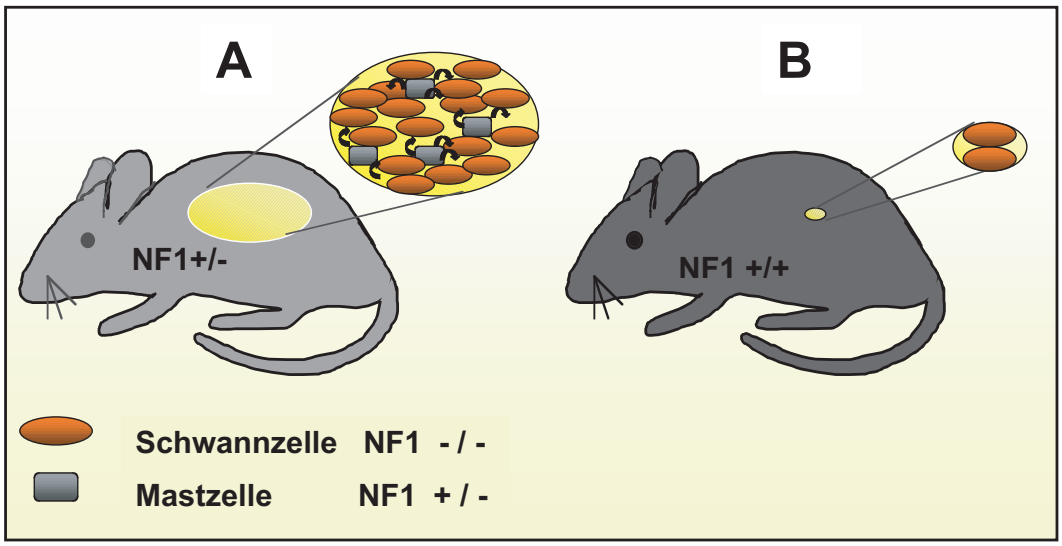

Abbildung 1.
NF1 doppelt deletierte Schwann-Zellen bilden in einer NF1-heterozygoten Tumorumgebung grosse Neurofibrome (A), während in einem NF1-Wildtyp-Umfeld keine klassischen Neurofibrome entstehen (B).

Tiere interessanterweise nur ganz kleine Tumoren, und dies erst nach einem Jahr (Abbildung 1). Auffällig ist das Fehlen von Mastzellen, die normalerweise Neurofibrome infiltrieren. Dies lässt den Schluss zu, dass die NF1-heterozygoten Zellen, insbesondere die Mastzellen, ein Milieu schaffen, das die Bildung von Neurofibromen fördert. Angezogen von den malignen Schwann-Zellen sind die nicht malignen Mastzellen nicht nur unschuldige Zaungäste, sondern eigentliche Kollaborateure bei der Tumorbildung. Bisher fokussierte die Forschung vorwiegend auf die genetischen Veränderungen der Tumorzellen und ihre in der Folge veränderte intrazelluläre Signalübermittlung, während der Einfluss der umgebenden Zellen weitgehend ausgeblendet wurde. Die Aufklärung des tumorfördernden Beitrags des NF1-heterozygoten Umgebungsmilieus könnte neue Therapieansätze zur Verzögerung oder gar Prävention der Tumorbildung bei der Neurofibromatose schaffen – ein Konzept, das sich vielleicht auf andere Tumoren übertragen lässt.

Literatur

1 Zhu Y, Ghosh P, Charnay P, Burns DK, Prada LF. Neurofibromas in NF1: Schwann cell origin and role of tumor environment. Science 2002;296: 920–2.