

### 2. Aufgabenstellung

Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist eine häufige (Inzidenz: ~ 1:3500) autosomal dominant vererbte Erkrankung, die durch Defekte des *NF1* Gens auf der Chromosomenregion 17q11.2 verursacht wird. Die Erkrankung ist durch eine extrem variable phänotypische Ausprägung charakterisiert.

Multiple periphere Nervenscheidentumoren zählen zu den Hauptsymptomen der NF1. Die benignen peripheren Nervenscheidentumore können in dermale und plexiforme Neurofibrome eingeteilt werden. Während dermale Neurofibrome umschrieben sind, können letztere das umliegende Gewebe diffus infiltrieren und besitzen das Potential zur Progression zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST). Die Ursache für das unterschiedliche Wachstumsverhalten der peripheren Nervenscheidentumore ist letztlich unbekannt.

Vorausgehende Studien identifizierten das *NF1*-Gen als Tumorsuppressorgen, dessen Produkt als negativer Regulator der Ras-Proteine entscheidend im Prozess der Zellproliferation und -differenzierung ist. Es wird vermutet, dass Neurofibrome aus solchen Schwanzzellen entstehen, die entsprechend der „Knudson two-hit hypothesis“ zusätzlich zur Keimbahnmutation des *NF1*-Gens eine somatische Mutation mit nachfolgender Proteininaktivierung erfahren. Weitere genetische Ereignisse wie *TP53* Mutationen oder *CDKN2A* „silencing“ könnten dann zu ihrer malignen Entartung beitragen. Somatische Mutationen, einschließlich Punktmutationen, Insertionen, Deletionen und „loss of heterozygosity“ (LOH) wurden in einigen NF1-assoziierten Tumoren gefunden, jedoch wurde in vielen Neurofibromen auch keine somatische Mutation detektiert. Stark reduzierte Neurofibrominexpression in plexiformen Neurofibromen und MPNST sowie die Existenz einer CpG-Insel im *NF1*-Promotor lassen daher einen epigenetischen Mechanismus zur Inaktivierung des *NF1*-Gens vermuten – ähnlich wie er für die Promotoren von Tumorsuppressorgen wie dem Retinoblastomgen, von-Hippel-Lindau-Gen, *BRCA1*, *CDKN2A* und *CDKN2B* in verschiedenen anderen Tumoren beschrieben wurde.

In einem von der Deutschen Krebshilfe geförderten Projekt (70-2794-De1 und 70-3074-De2) unter der Leitung von Prof. Dr. A. von Deimling sollte daher die Methylierung des *NF1*-Promotors in Tumoren der peripheren Nervenscheide analysiert werden. Es sollte damit die Frage geklärt werden, ob die Methylierung des Promotors eine Rolle als „second hit“ in der *NF1*-Geninaktivierung spielt.