

Das Neuroblastom ist der häufigste solide extrakranielle Tumor bei Kindern. Er entwickelt sich aus Vorläuferzellen der Neuralleiste und kann sich entlang des sympathischen Grenzstranges entwickeln. Die Heilungschancen gerade bei Rezidivpatienten sind mit einer 20 % 5-Jahres-Überlebensrate ausgesprochen schlecht insbesondere bei Vorliegen einer MYCN Amplifikation. Deshalb ist es notwendig, neue Therapiemöglichkeiten zu entwickeln oder bestehende zu verbessern. Aus diesem Grunde wurde in dieser Arbeit nach möglichen Targets für weitere Therapieansätze gesucht. Dazu wurden vorhandene Exon-Array-Daten primärer NB reanalysiert und nach Genen gesucht, die mit einem schlechten Überleben der Patienten korrelieren. Bei MYCN handelt es sich um einen Transkriptionsfaktor, der mit einem sehr aggressiven Verlauf der Krankheit verknüpft ist. So wurden als mögliche Zielstrukturen die Zellzyklusregulatoren cdk1 und der dazugehörige Interaktionspartner Cyclin B1 identifiziert und standen hier im Fokus der Untersuchungen. Es konnte gezeigt werden, dass cdk1 und CCNB1 in den getesteten Neuroblastomzelllinien überexprimiert sind. Ein direkter Zusammenhang zwischen dem MYCN-Status und der cdk1 bzw. CCNB1 Expression konnte in den Zelllinien jedoch nicht bestätigt werden. Gerade in den letzten Jahrzehnten wurde massiv an neuen Inhibitoren geforscht, die sich gegen Enzyme des Zellzyklus richten. Zu diesen neu entwickelten Inhibitoren gehört auch der cdk1 spezifische Inhibitor (RO3306) und der pan cdk-Inhibitor (JNJ-77706621). Die beiden Inhibitoren wurden in dieser Arbeit verwendet, um die cdk1 Aktivität zu hemmen und so cdk1 als potentielles Therapieziel zu validieren. Hierbei konnte ein Zusammenhang zwischen dem Effekt der Inhibitoren und dem p53 Status der Zellen festgestellt werden. Zellen mit einer p53 Mutation bzw. einem geringen p53 Level zeigten sich wesentlich resistenter gegenüber beiden Inhibitoren. Des Weiteren konnte eine Aktivierung des p53 Signalweges durch RO3306 in den p53 wt Zellen nachgewiesen werden. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die durch RO3306 ausgelöste Apoptose durch Caspasen vermittelt wird. Weiterhin konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die duale Inhibition von cdk1 und dem NB-spezifischen Onkogen ALK unter definierten Bedingungen einen synergistischen Effekt auf die Zellviabilität haben kann.

Abschließend lässt sich sagen, dass unter Berücksichtigung des p53 Status die cdk1-Inhibition als Therapieansatz im Neuroblastom denkbar wäre. Um eine endgültige Aussage darüber treffen zu können, müssten die generierten Ergebnisse in „in vivo“ Versuchen validiert werden.