



Verein für von der von Hippel – Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V.
VHL - Sonderrundbrief anlässlich des „9th International Medical Symposium on VHL“
vom 22. bis 24. Oktober 2010 in Rio de Janeiro, Brasilien

Inhaltsverzeichnis



Vorwort

Persönlicher Bericht

Vorträge zu den molekularen Grundlagen, einschließlich der Genetik

Vorträge zu den klinischen Aspekten

Vorwort

Nun bereits zum vierten Mal veröffentlichen wir anlässlich eines internationalen VHL-Symposiums einen Sonderrundbrief, der über die zweijährig stattfindende Veranstaltung informieren soll. In diesem Jahr fand das „9th International Symposium on Von-Hippel-Lindau Disease“ vom 22. bis 24. Oktober 2010 in Rio de Janeiro (Brasilien) statt.

Die Erforschung einer seltenen Erkrankung wie VHL hat mit besonderen Herausforderungen zu kämpfen, da wegen der geringen Betroffenenzahlen auch nur wenige Forscherinnen und Forscher überhaupt an dem Thema Interesse haben. Umso wichtiger ist es, dass es eine weltweite Plattform gibt, auf der die persönlichen Kontakte gepflegt und über die neusten Entwicklungen berichtet wird, damit der Austausch untereinander zu verbesserten Strukturen und damit zu effizienterer Forschung führt.

Wir freuen uns sehr, dass wir auch in diesem Jahr wieder Wissenschaftler gewinnen konnten, für uns in möglichst einfachen Worten von der Veranstaltung zu berichten. Im eigentlichen Sinne „einfach“ zu lesen sind die Berichte dennoch sicher nicht. Aber wenn man sich in Ruhe hinsetzt, und auch bereit ist, das eine oder andere noch ein zweites Mal zu lesen, kann man richtig viel aus diesem Sonderrundbrief mitnehmen.

Ganz besonders freuen wir uns darüber, dass wir auch eine VHL-Betroffene motivieren konnten, die weite Reise auf sich zu nehmen, und für uns an dem Symposium in Brasilien teilzunehmen, denn auch der weltweite Austausch der Betroffenen untereinander ist von unschätzbarem Wert. Über ihre persönlichen Eindrücke erzählt sie ebenfalls in diesem Sonderrundbrief.

Das nächste internationale VHL-Symposium wird 2012 voraussichtlich in Houston (USA) stattfinden. Dann werden wir Sie wieder über die dann aktuellen Forschungsansätze informieren.

Ihr Vorstand

Persönlicher Bericht vom 9. medizinischen Symposium in Rio de Janeiro

Von Christiane Golz

Als ich in dem Flieger zurück nach Deutschland saß, hatte ich vier Tage volles Programm hinter mir:

Am Donnerstagnachmittag starteten wir damit, das Screening Programm zu aktualisieren. Da Vertreter aus den Niederlanden, Spanien, USA, Brasilien und Deutschland anwesend waren, bestand die Möglichkeit ein Protokoll zu erstellen mit den aktuellsten, internationalen Erfahrungen.



Christiane Golz, Dr. Gläser, Prof. Decker,
Dr. da Rocha (Präsident des Symposiums)

Am Abend wurden wir von Dr. Rocha (Vorsteher der Brasilianischen Tumor Bank) zu einem traditionellen Brasilianischen Barbecue eingeladen. Viele der Forscher kannten sich schon durch die letzten Kongresse. Für mich war es jedoch noch Neuland. Bei fruchtigen Caipirinhas und leckerem Essen wurde die perfekte Atmosphäre geschaffen um sich kennenzulernen und sich auszutauschen.

Die nächsten zwei Tage drehten sich dann um die Grundlagenforschung und die medizinischen Aspekte der VHL-Erkrankung.

Schon während der wissenschaftlichen Beiträge waren einige Familien aus Brasilien anwesend. Sie waren sehr herzlich und freundlich. Sprachbarrieren wurden durch Hände und Füße überwunden.

Der Sonntag wurde den Betroffenen und ihren Angehörigen gewidmet. Dr. Rocha erzählte einiges über die Genetik und die biochemischen Grundlagen der VHL-Erkrankung. Ich wusste von einigen Familien, dass dieses ihr erstes Treffen werden würde. Dies bedeutete, dass sie wahrscheinlich auch zum ersten Mal mit dem genetischen Hintergrund der Krankheit konfrontiert wurden. Nach diesem Teil hatten die Familien die Chance ihre Geschichte zu erzählen und sich auszutauschen. Schnell wurde mir dabei klar, dass die Brasilianischen Familien andere Erfahrungen gemacht haben als ich. Aufgrund fehlender Möglichkeiten für eine adäquate Diagnose verloren Familien einen Angehörigen und Freunde geliebte Menschen. Und auch wenn die Diagnose gestellt wurde, wussten viele Betroffene nicht, was sie nun machen sollen, weil es in ihrem Umfeld keinen Arzt gab, der genaueres über die Erkrankung wussten. Umso wichtiger empfand ich es für die Brasilianer, dass auch sie sich in einem Verein wie unserem und dem in den USA organisieren. Mittlerweile gibt es eine Internetseite für den Verein in Brasilien, sodass jeder man die Möglichkeit hat, sich zu informieren. (<http://www.abvhl.com/>)

Am Montag besuchten Joyce Graff, Herr Decker, Armin Pause und ich zusammen mit Herrn Dr. Rocha die Tumorbank in Rio de Janeiro. Uns wurde erklärt, wie die Tumorbank funktioniert und welche Sicherheiten man beachten muss. Weiterhin stellte Herr Dr. Rocha uns ein alternatives Konservierungsverfahren für entnommenes Gewebe vor (ein großes Problem ist geschultes Personal im OP zu haben, welches das entnommene Gewebe konserviert und transportfähig macht).

Alles in allem waren es sehr lehrreiche Tage für mich. Ich bin wirklich sehr dankbar, dass ich die Möglichkeit hatte, diese Erfahrungen zu machen und so viel Neues zu lernen.

Bericht vom 9. Internationalen VHL Symposium vom 22. - 24. Oktober 2010 in Rio de Janeiro – Vorträge zu den molekularen Grundlagen, einschließlich der Genetik

Von Prof. Dr. med. H. Jochen Decker und Christiane Golz

1. James Gnarra analysiert mit seiner Arbeitsgruppe an der Universität Pittsburgh die Regulation des VHL-Tumorsuppressor Proteins (pVHL). Dazu untersucht er die Rolle von pVHL beim Zellzyklus, also während der Zellteilung. Die Zellteilung besteht aus mehreren Zeitabschnitten. Es wurde gezeigt, dass pVHL in der Zelle entsprechend den verschiedenen zeitlichen Abschnitten des Zellzyklus in unterschiedlichen Konzentrationen gefunden wird. Gnarra konnte erstmals den dafür verantwortlichen Regulationsfaktor identifizieren. Es ist u.a. ein bekannter Molekülkomplex, also ein aus vielen funktionell unterschiedlichen Bestandteilen aufgebautes Molekül, das sogenannte APC/C und APC/CCdh (= anaphasepromotingcomplex/cyclosome E3 ubiquitine). Die Bindungsstellen zwischen dem VHL-Protein und diesen verschiedenen Faktoren wurde im Detail beschrieben, ebenso wie ein neuer Mechanismus des Abbaus (Degradation) des VHL-Proteins.

2. Die Stabilität des pVHL wird von **Eric Janosch** (MD Anderson Cancer Center, Uni Texas, USA) untersucht. Während der Reifung des pVHL bindet dieses an ein weiteres Protein das TRiC (= T-complex protein 1 subunit alpha Ring Complex). Die Aufgabe des TRiC besteht darin, Proteine beim richtigen Falten zu helfen. Die Faltung von Proteinen ist entscheidend für ihre Funktion. Zusätzlich unterstützt TRiC die Bindung von Elongin B und C an das pVHL. Ungefähr 1/3 aller Mutationen im Gen für pVHL sind Missensemutationen, d.h. es kommt zum Einbau einer falschen Aminosäure. Dies könnte zur Folge haben, dass TRiC nicht mehr binden kann und es dadurch zu keiner korrekten Faltung des Proteins kommen könnte. Die Bindung mit Elongin B und C könnte eingeschränkt sein. Durch den Einbau einer falschen Aminosäure ist die Stabilität und Funktionalität des pVHL reduziert. Eric Janosch entwickelte mit seiner Arbeitsgruppe ein Testsystem, welches sich für die Untersuchung der Stabilität des pVHL eignet.

3. Lebenswichtig für jede Zelle ist die ausreichende Versorgung mit Sauerstoff und Energie. Bei Sauerstoffmangel stellen Zellen ihren Stoffwechsel in der Weise um, dass einzelne wesentliche biochemische Prozesse zwar aufrecht erhalten bleiben, dabei aber deutlich reduziert werden, um so insgesamt weniger Energie zu verbrauchen. **Stephen Lee** von der Universität Ottawa fand für diese Umstellung erstmals bei Zellen von höher entwickelten Säugetieren einen neuen Mechanismus, den er im Detail beschreibt. Dieser Prozess ist reversibel (umkehrbar) und wird durch extrazelluläre Wasserstoff-Ionen reguliert.

Steht der Zelle nur wenig Sauerstoff zur Verfügung, produziert sie mehr Wasserstoffprotonen, wodurch der pH Wert gesenkt wird. Für das VHL-Protein hat das zur Folge, dass es HIF-1 α (hypoxia inducible factor 1 α) nicht mehr zum Abbau markieren kann und so die Neubildung von Gefäßen ausgelöst wird.

4. Rachel Giles (Uni Utrecht, Niederlanden) befasst sich mit dem Zebrafischmodell. Zebrafische eignen sich hervorragend für die Erforschung menschlicher Krankheiten, da sie zu den Wirbeltieren gehören und bis auf die Lunge und die Brust die meisten Organe des Menschen aufweisen. Außerdem sind Zebrafische durchsichtig, so dass Veränderungen auch der inneren Organe im lebenden Fisch sichtbar sein können. Führt man in den Zebrafisch eine Mutation in das VHL-codierende Gen ein, zeigt dieser die typischen Merkmale eines VHL-Patienten: Manifestationen in Niere, Bauchspeicheldrüse, Leber, Augen und Kleinhirn. Man erhofft sich von dem Zebrafischmodell eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation aufstellen zu können. Weiterhin eignet sich das Zebrafischmodell sehr gut um neue Medikamente testen zu können.

5. Arnim Pause (McGill Uni, Montreal, Canada) beschäftigt sich mit der Bindung des VHL-Proteins an Kollagen4A2. Kollagen ist ein Strukturprotein des Bindegewebes, genauer gesagt der extrazellulären Matrix. Dieses ist Bestandteil der Matrix, welche zwischen den Zellen liegt. Die Bindung zu dem Kollagen ist nötig für einen korrekten Aufbau der Matrix zwischen den Zellen. Tumorzellen ohne funktionstüchtiges pVHL besitzen einen extrem invasiven Charakter, d.h. sie sind in der Lage, ihre umgebene Matrix zu zerstören. Sie ermöglichen dadurch neuen Blutgefäßen in das Gewebe einzudringen. Arnim Pause zeigt, dass der Verlust des Aufbaus der Matrix direkt in Beziehung steht zur Neuentstehung von Blutgefäßen.

6. Michael Ohh (Uni Toronto, Canada) untersucht eine weitere biologische Funktion des pVHL. Die Chuvash Polyzythämie ist eine Krankheit, welche durch den Austausch der Aminosäuren an den Positionen 191 und 200 im VHL-Gen ausgelöst wird. Bei ihr kommt es zu einer übermäßigen Vermehrung der roten Zellen (Erythrozyten) im Blut. Ursache ist der hohe Pegel von HIF-1 α aufgrund der Mutation im VHL-Gen. Es kommt zur vermehrten Bildung von Erythropoietin (EPO, bekannt durch den Doping-Missbrauch im Sport). Dieses bindet an die Zellen des Blutes und stimuliert sie zur Zellteilung. Michael Ohh postuliert für diese Form der Polyzythämie einen möglichen neuen Zusammenhang zwischen dem etablierten Signalweg über JAK 2 (Janus Kinase 2) und diesen beiden spezifischen VHL-Mutationen.

7. Die Untersuchungen von **Maria Czyzyk-Krzeska** (Uni Cincinnati, USA) könnten die Grundlage für eine völlig neue Therapie des spontanen (= nicht-erblichen) klarzelligem Nierenzellkarzinoms (kzNZK) sein. Dazu wurden sogenannte MicroRNAs (miRs) analysiert. miRs wurden 1993 erstmals beschrieben und stellen eine neue Gruppe von regulatorischen Molekülen dar, die in allen menschlichen Zellen vorkommen. Sie haben eine fundamentale Bedeutung bei der komplexen Steuerung der Übersetzung der in der DNA codierten genetischen Information in die Struktur von Eiweißen. Das Molekül miR204, das in dieser Studie vermehrt in Zellen von Nierenzellkarzinomen gefunden wurde, wird durch VHL reguliert. Der Mechanismus, durch den miR204 zur Tumorentstehung beiträgt, wurde beschrieben und dabei mögliche Moleküle als Zielstrukturen für eine neue Therapie des kzNZKs identifiziert.

8. Andrew Roberts' (Uni Toronto, Canada) Arbeiten beschäftigen sich ebenfalls mit den Grundlagen eines möglichen neuen Therapieansatzes für das kzNZKs. Hierzu setzt er ein besonderes Virus, das sogenannte EMCV (Encephalomyocarditis Virus) ein. Eine der entscheidenden Besonderheiten ist, dass dieses Virus beim Menschen nicht krank machend ist, umgekehrt aber werden kzNZK Zelllinien von diesem Virus effizient vernichtet (lysiert). Der Mechanismus dieser spezifischen Zellyse wurde in seinen molekularen Details beschrieben, wobei ein Zusammenhang mit dem Funktionsverlust von VHL gezeigt werden konnte. Dies sind präklinische Studien für den Einsatz eines Virus (EMCV) zur Behandlung des kzNZKs.

9. Die Arbeiten von **Hirshi Kanno** (Uni Yokohama, Japan) beschäftigen sich mit einem völlig anderen Gebiet, nämlich der Entwicklung von menschlichen Nervenzellen. Die Bedeutung von pVHL als unabhängiger Faktor für die Induktion von Stammzellen des Nervengewebes wurde kürzlich von dieser Gruppe beschrieben. Unter Induktion versteht man hierbei die Stimulation von unreifen Nervenzellen (= neuronale Stammzellen) zur Weiterentwicklung (= Differenzierung, Reifung) in verschiedenartig funktionierende Nervenzellen. Der Proteinabschnitt von pVHL, der für diese Induktion (Aminosäuren 157-171) verantwortlich ist, wird mit einem anderen Proteinabschnitt, der für das Eindringen in Zellen verantwortlich ist, verbunden. Mit diesem „künstlichen“ neuen Protein lassen sich verschiedene Stammzellen zu funktionierenden Zellen induzieren. Im Mausmodell konnte mit dieser Methode eine Verbesserung von neuronalen Erkrankungen gezeigt werden. Diese Form der Behandlung mit gezielt veränderten Stammzellen des Nervengewebes könnte auch für VHL Patienten klinische Konsequenzen haben.

10. Die Studien von **Ester de Andrade Barreto** aus der Arbeitsgruppe von **Claudio Casali da Rocha** (Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil) beschäftigten sich mit der Feinauflösung der molekularen Interaktion des mutierten pVHL mit seinen Bindungspartnern, hier besonders mit HIF (hypoxia inducible factor). Es wurde die Mutante pVHL Phe76del untersucht, da sie die im Brasilien am häufigsten gefundene Mutation darstellt (vgl. Vortrag Nr. 18, 22). Träger dieser Keimbahnveränderung erkranken am häufigsten an Hämangioblastomen (HB) und an NZKs. Die Ergebnisse der hochauflösenden molekularen Analyse werden detailliert dargestellt.

11. Eijiro Nakamura (Dana-Faber Cancer Institute & Harvard Medical School, Boston, USA) setzte zum Studium der Tumorgefäßstrukturen und anderer pathologischer Eigenheiten das Xenograft/Mausmodell ein. Bei einem solchen Modell werden menschliche Tumoren in Mäuse transplantiert. Gefäßbildung (Vaskularisation) und die sogenannte endotheliale Fenestration wurden mit dem Elektronenmikroskop untersucht. Unter endothelialer Fenestration versteht man die Bildung von winzigen Löchern auf der Innenseite eines Blutgefäßes zugewandten Seite

der Gefäßauskleidung. Bei den Experimenten fand sich, dass sporadische NZKs mit VHL-Mutationen vermehrte Gefäßbildung mit ebenfalls vermehrter Fenestration aufweisen. Überraschend war, dass dabei einige VHL-Mutationen in einer HIF (hypoxia inducible factor) abhängigen Weise, einige in einer HIF unabhängigen Weise wirken. Auf molekularer Ebene wurde das HIF-unabhängige Zusammenwirken von VHL mit dem Onkogen JunB dargestellt. JunB ist ein bekannter Transkriptionsfaktor, der in der Tumorentstehung und auch in der Wachstumsregulation von neuronalen Zellen eine Bedeutung hat (vgl. Vortrag Nr. 19).

12. Eric Jonasch (MD Anderson, Texas, USA) stellte klinische, zelluläre und biochemische Studien für VHL-Patienten mit etablierten (Sunitinib) und mit neuen, in Entwicklung befindlichen Medikamenten vor. Die Behandlung mit dem bekannten Medikament zeigt Erfolg, d.h. Ansprechen nur beim NKZ, nicht beim Hämangioblastom (HB). Deshalb werden zwei neue Studien besonders für VHL Patienten mit kzNZK und mit HBs gestartet. Hierbei werden die beiden Medikamente Pazopanib und TKI258 Einsatz finden. Pazopanib ist ein Blocker des VEGF Signalwegs (vascular endothelial growth factor pathway). Es kann oral eingenommen werden, ist besser verträglich als Sunitinib und hat ein etwas erweitertes Wirkspektrum, d.h. es könnte beim kzNZK noch besser wirksam sein als Sunitinib. TKI258 ist ein Hemmstoff (=Inhibitor) sowohl von VEGF, wie auch von FGFR (fibroblast growth factor receptor). Die Analysen zeigten, dass FGFR in NZK heraufreguliert ist. Die erste Studie (Pazopanib) ist eine Multicenter Studie und könnte möglicherweise auch für Patienten aus Deutschland interessant, d.h. zugänglich sein. Dies wird sich Anfang des nächsten Jahres entscheiden. Näheres dazu wird dann über den Vorstand der VHL-Selbsthilfegruppe Deutschland zu erfahren sein.

13. Der Vortrag von **Ruhee Dere** (MD Anderson, Texas, USA) stellt einen erst kürzlich erkannten sehr interessanten Zusammenhang dar: Er zeigt die VHL-Erkrankung als eine Ziliopathie auf. Darunter versteht man eine Gruppe von Krankheiten, die Anomalitäten der Entwicklung von Zilien aufweisen. Die Zilie ist eine für lange Zeit in ihrer Bedeutung stark unterschätzte zelluläre Struktur, von der wir heute wissen, dass sie in sehr vielen Zellen unseres Körpers vorkommt und quasi wie ein Organ der Zelle (Organell) eine eigenständige wichtige Bedeutung bei der Wahrnehmung der Umwelt hat. Diese Wahrnehmung der Umwelt kann eine chemische, mechanisch oder auch thermische sein. Interessant ist nun, dass (1.) in der großen Gruppe der Ziliopathien weitere mit Nierentumoren vergesellschaftete genetische Erkrankungen auftreten, darunter die verschiedenen Formen der TSC (Tuberösen Sklerose) und der PKD (polycystic kidney disease). Interessant ist (2.) das Auftreten - wie bei VHL - von multiplen Nierenzysten. In diesem Übersichtsreferat werden die Zusammenhänge zwischen Funktionsverlust von pVHL, der damit verbundenen Fehlregulation der Zilienformation und die Entstehung von Nierenzysten dargestellt.

14. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von **Jochen Decker** (Uni Mainz, Germany) stellen die Fortsetzung und Erweiterung einer jetzt über 18 Jahre laufenden, klinischen und molekulargenetischen Studie dar. Es wird danach gefragt, ob die Analyse des Mutationsstatus von VHL für sporadische (= nicht-erbliche) kzNZK eine prognostische Bedeutung hat. Die erste Analyse vor 10 Jahren hatte mit einer hohen Aussagekraft (statistischen Signifikanz) einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Mutation und einem fortgeschrittenen Tumorstadium annehmen lassen. Zwischenzeitlich hatten über 10 Studien dieses Ergebnis bestätigt (6X), widerlegt oder waren zu keiner Aussage gekommen. Im Lichte der seit kurzer Zeit im Einsatz befindlichen Biologicals (zielgerichtete Therapien, Sunitinib etc. vgl. Vortrag Nr. 12) ist die Beantwortung dieser Frage umso wichtiger, da ihr möglicherweise auch eine prädiktive Bedeutung (Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Ansprechens) zukommen könnte. Die Studie wurde durch die Verbesserung der Detektionsmethodik (sämtliche heute zur Verfügung stehende Methoden), die Verlängerung der Beobachtungszeit (von 8 auf 18 Jahre) und die deutlichen Vergrößerung des untersuchten Kollektivs (von 77 auf 129 Patienten) fortgeführt und erweitert. Bei der jetzt vorliegenden Analyse lässt sich kein signifikanter Unterschied im Krankheitsverlauf beim Vergleich zwischen Patienten mit und ohne VHL-Mutation feststellen. Die Bedeutung dieser Beobachtung werden dargestellt. An dieser Stelle sei vom Autor noch einmal der **VHL-Selbsthilfegruppe Deutschland gedankt** für die Förderung dieser Studie!

15. Die Studien von **Joao Paulo Vidal** aus der Arbeitsgruppe von **Claudio Casali da Rocha** (Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil) beschäftigten sich mit der moleku-

largenetischen Analyse von VHL-Mutationen in 30 zKNZK, die in 8 VHL-Patienten gefunden wurden. Für diese Untersuchungen wurden - genau wie im vorigen Vortrag beschrieben - sämtliche heute zur Verfügung stehenden Methoden eingesetzt, um eine vollständige möglichst allumfassende Analyse zu ermöglichen. Es fanden sich in 25 von 30 Tumoren jeweils eine VHL-Veränderung als zweite Mutation (somatische, „second hit“), wobei dies interessanterweise im Vergleich zu den im Vortrag 14 dargestellten Veränderungen andere Mutationsarten waren.

16. Ana Carolina Laus, ebenfalls aus der Arbeitsgruppe von **Claudio Casali da Rocha** (Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil) beschrieb die Ergebnisse ihrer Analysen zur sog. Gene Copy Number Variation (CNV) in einer Untergruppe der im vorigen Vortrag beschriebenen Tumoren (21 zKNZK von 6 VHL-Patienten). Unter CNV (deutsch *Genkopiezahlvarianten*) versteht man Abweichungen der Anzahl der Kopien eines bestimmten DNA-Abschnittes innerhalb eines Genoms. Man nahm bisher an, dass jedes Gen in zwei Kopien (Allele) im Genom vorliegt. Jedoch zeigen einige Gene einen Verlust oder Zugewinn der Genkopien, was einen Bezug zu Erkrankungen haben kann. Mittels einer DNA-Chip Technologie wurden nun diese 21 Tumoren und das dazu gehörige Normalgewebe der 6 VHL-Patienten, sowie 7 sporadische (= nicht-erbliche) zKNZK auf CNV untersucht, um die Frage zu beantworten, ob die multiplen Tumoren, die in den einzelnen Patienten entstanden waren, einen gemeinsamen oder einen unabhängigen Ursprung haben. Der gemeinsame Ursprung (synchronisch, clonal) konnte zumindest für einige der Tumoren in VHL-Patienten als wahrscheinlich aufgezeigt werden.

17. Die gleiche Autorin des vorigen Beitrages analysierte das gleiche Untersuchungsgut auf der Ebene der RNA. Hierbei wurden die Aktivitäten (herauf-, bzw. herunterregulierte Genexpression) von mehreren tausend Genen mittels moderner RNA/DNA Chiptechnologie (kommerzielle Affymetrix Kits) ermittelt. Es wurden die vier Gruppen des Tumor- und Normalgewebe von VHL-Patienten und von Patienten mit sporadischen zKNZK verglichen. Unterschiede bestanden zwischen allen diesen vier Gruppen. Besonders herausgehoben wurden 60 Gene, die zwischen Tumoren in VHL-Patienten und sporadischen Tumoren unterscheiden. Dabei handelte es sich um Gene, die verantwortlich sind für das Zusammenwirken (= Interaktion) zwischen verschiedenen Proteinen (45%), die Interaktion zwischen Proteinen und Nukleinsäuren (30%) und die Ionenbindung (27,5%).

18. Claudio Casali da Rocha (Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil) beschrieb den Hintergrund der VHL-Forschung und die Errichtung einer VHL-Biobank in Brasilien. Die ersten Mutationsanalysen in 20 VHL-Familien (2003) werden heute vom Brasilianischen Krebsinstitut (Brazilian National Cancer Institute, INCA) fortgeführt. 2009 wurde die Brasilianische VHL-Selbsthilfegruppe (ABVHL, Alliance of Brasilia for VHL) gegründet. Bis heute sind 50 Familien bekannt, bei denen 44 Keimbahn Mutationen beschrieben werden konnten. Die häufigste Mutation ist die Deletion des Codons 76 (Phe76del), die in drei unabhängigen Familien gefunden wurde (vgl. Vortrag Nr. 10). Seit 2007 gibt es eine Biobank für hereditäre (erblich bedingte) Tumoren, in die VHL-Patienten und Ärzte Gewebe und klinische Daten unter hohen Qualitätsstandards eingeben. Details über diese Biobank wurden vorgestellt.

19. In seinem Vortrag berichtet **Jeffrey Weitzel** (City of Hope, Duarte, USA) über eine neue VHL-Keimbahn Mutation am Ende des VHL Proteins, d.h. im Stop Codon: X214L. Diese Genveränderung wird als Typ 2A Mutation klassifiziert, sie ist also mit einem hohen Risiko für Phäochromozytome und einem geringen Risiko für zKNZK vergesellschaftet. Eine Besonderheit dieser neuen Mutation ist es, dass ein so genanntes „run-on“ Protein entsteht. Dies bedeutet, dass das pVHL über das Ende hinaus 14 Aminosäuren zusätzlich erhält, die eine funktionelle Konsequenz haben und die beim normalen pVHL fehlen. In weiteren Untersuchungen wurde gezeigt, dass diese VHL Mutante unverändert im bekannten HIF Signalweg funktioniert, was den Phänotyp erklärt. Interessanterweise wurde auch hier ein Zusammenhang mit der Wirkung des Onkogens JUNB gezeigt (vgl. Vortrag Nr. 11).

20. Mercedes Robledo (CNIO, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, Spanien) referiert die Genotyp-Phänotyp-Korrelationen (Verhältnis genetische Veränderung zu Krankheitsausprägung), die zur Klassifikation der klinischen VHL-Subtypen beigetragen haben. Besondere Aufmerksamkeit widmet sie dabei der Beobachtung (Maranchie et al. 2004), dass

bei größeren VHL-Deletionen (= Verlust von mehreren Basenpaaren, bis zu einigen tausend Basenpaaren) die genaue Beschreibung des Umfangs der VHL-Keimbahn-Deletion bedeutsam ist. Es konnte nämlich gezeigt werden, dass bei dem Erhalt einer bestimmten DNA-Region (= Retention = Nicht-Verlust), die das Gen HSPC300 beinhaltet, das Risiko für das Auftreten eines NZK deutlich erhöht ist. Die Funktion / Bedeutung des Gens HSPC300 ist noch nicht bekannt. Maranchie konnte bei den in Amerika untersuchten Patienten mit ausreichender Sicherheit zeigen, dass VHL-Patienten, die eine Deletion aufwiesen, bei der dieses Gen auch verloren war, eine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines NZKs von 22,6% hatten, wohin gegen für VHL-Patienten, die eine Deletion hatten, bei der das Gen nicht verloren war, diese Wahrscheinlichkeit erheblich erhöht war, nämlich bei 48,9% lag! Diese Beobachtung von Maranchie ist für die genetische Beratung sehr wichtig, da sie eine bessere Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Auftreten von NZKs erlauben kann. Sie sollte daher in möglichst vielen anderen Bevölkerungen mit unterschiedlichem ethnischen Hintergrund überprüft werden. Daher werden die klinischen und molekulargenetischen Daten der spanischen VHL-Patienten, die im CNIO untersucht wurden, unter diesem Gesichtspunkt dargestellt. Von den 15 VHL-Familien, die eine große Deletion im VHL-Gen aufweisen, zeigen 8 eine Retention der beschriebenen Region, sieben Familien haben diese Region deletiert. Es besteht, genauso wie in den amerikanischen (2004) und den deutschen (2007) Patienten ein enger Zusammenhang zwischen der Retention von HSPC300 und dem Auftreten von Nierenzellkarzinomen!

21. Ana Carolina Laus aus der Arbeitsgruppe von **Claudio Casali da Rocha** (Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil) stellte einen Fallbericht mit einem pankreatischen neuroendokrinen Tumor (NET) in einem VHL-Patienten vor. Die im Detail dargestellten Genverluste und -zugewinne weisen auf eine mögliche Beteiligung der bereits bei VHL assoziierten zKNZK und Hbs beschriebenen Signalwege hin.

22. Die von **Ester de Andrade Barreto** aus der Arbeitsgruppe von **Claudio Casali da Rocha** (Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil) vorgestellten molekulargenetischen Analysen stellen sämtliche 40 in Brasilien bis heute untersuchten VHL-Familien dar. Es wurden 32 Punktmutationen und 8 größere intragenische Rearrangements gefunden. Diese hohe Detektionsrate wird auf die umfassende molekulargenetische Methodik und die stringente Indikationsstellung zurückgeführt.

23. Israel Gomy (Medical School of Ribeirao Uni Sao Paulo) berichtet die Genotyp-Phänotyp-Korrelation in 7 brasilianischen VHL-Familien und stellt dabei auch eine bisher nicht beschriebene VHL-Keimbahnmutation vor.

Bericht vom neunten internationalen Symposium über von Hippel-Lindau Krankheit - Klinische Aspekte -

Von PD Dr. Sven Gläser, Neurochirurgische Universitätsklinik Freiburg

Erster Klinischer Teil

Der erste klinische Teil fand am Freitagnachmittag statt. Der erste Vortrag wurde von der Vorsitzenden der amerikanischen Selbsthilfegruppe Joyce Graff gehalten. Sie berichtete über aktuelle Vorschläge zu Änderungen im amerikanischen VHL-Handbuch. Der Sinn des amerikanischen VHL-Handbuchs soll darin bestehen, betroffenen Patienten und ihren Ärzten einen Überblick darüber zu geben, was VHL ist und welche speziellen Probleme beachtet werden müssen. In der aktuellen Version des Handbuchs sollen einige neue Aspekte bezüglich der ELST, Bauchspeicheldrüse und Niere aufgenommen werden. Leider sind noch keine durchgreifenden Medikamente gefunden worden, die das Wachstum von VHL-Tumoren stoppen können. Die Forschungen laufen.

Frau Graff bemerkte die aktuelle Problematik in den USA, dass zunehmend Patienten mit verschiedenen Erkrankungen von Strahlentherapeuten behandelt werden, die die hohen Anschaffungskosten der Bestrahlungsmaschinen amortisieren sollen. Insbesondere für Patienten mit Hämangioblastomen ist bezüglich Strahlentherapie Vorsicht geboten. Derzeit ist die Wirksamkeit der Methode für diese Tumoren noch nicht definitiv belegt. Von einer vorsorglichen Bestrahlung von Hämangioblastomen wird im Allgemeinen abgeraten. Die Strahlentherapie spielt ausschließlich bei Patienten mit therapiebedürftigen inoperablen Tumoren als Therapie der zweiten Wahl eine Rolle. Gründe für die Inoperabilität können sein (1) eine außergewöhnliche Lokalisation eines Tumors, (2) schwere begleitende internistische Probleme, die ein hohes Narkoseisiko bedingen, ferner (3) die eingeschränkten neurochirurgischen Versorgungsmöglichkeiten in einigen Ländern.

Bei den Innenohrtumoren (ELSTs) wird aktuell diskutiert, ob auch hier eine frühzeitige OP vor dem Eintreten von Hörstörungen optimal wäre.

Ferner folgten einige Anmerkungen zu den Nebenhodentumoren beim Mann: Gegebenenfalls können die gutartigen Tumoren zu einem Funktionsverlust des betroffenen Hodens führen, was bei beidseitigem Befall eine Unfruchtbarkeit zur Folge haben kann. Daher könnten männliche VHL-Patienten erwägen, eine Samenspende und Aufbewahrung durchzuführen, um sich alle Optionen bezüglich der Familienplanung offen zu halten.

Es folgten nun vier Berichte über die Behandlung von Hämangioblastomen des Zentralnervensystems, wobei zwei Berichte über strahlentherapeutische Behandlungsverfahren und dann zwei Berichte über die operative Behandlung gehalten wurden.

Die erste Bericht über strahlentherapeutische Maßnahmen wurden von **Dr. Douglas Guedes de Castro**, Strahlentherapeut aus Sao Paulo (Brasilien) gehalten, der zweite war von Frau **Dr. Maria Elena Kusak** aus der Abteilung für Strahlentherapie in Madrid. Beide Arbeiten waren ähnlich und werden hier daher zusammengefasst. In beiden Studien kam eine „Radiochirurgische“ Bestrahlungsmethode zur Anwendung. Bei dieser Methode wird die Strahlendosis fokussiert auf den Tumor abgegeben und das umliegende Nervengewebe erhält nur eine gering Dosis. Ein klassisches Beispiel hierfür ist das „Gamma-Knife“. In beiden Studien wurde eine relativ geringe Dosis von etwa 15 Gray verabreicht. In der ersten Studie waren elf, in der zweiten 14 Patienten behandelt worden. In beiden Studien wurden „Kontrollraten“ um 80 % angegeben. Als Kontrolle wurde definiert, wenn die Tumoren nicht weiter gewachsen waren. Ein Verschwinden der Hämangioblastome konnte durch die Bestrahlung im Allgemeinen aber nicht erreicht werden (Anmerkung des Autors: Hämangioblastome stellen nicht selten von selbst ihr Wachstum vorübergehend ein. Daher kann man nicht genau wissen, ob bei den bestrahlten Patienten der Wachstumsstillstand tatsächlich Folge der Strahlentherapie war).

Bei den hier vorgestellten Patienten wurden im Nachbeobachtungszeitraum kaum Nebenwirkungen der Bestrahlung berichtet. Der Nachbeobachtungszeitraum lag bei der ersten Studie bei 45 Monaten und in der zweiten Studie bei vier Jahren (Anmerkung des Autors: Strahlenschäden treten häufig erheblich später auf). Im zweiten Vortrag wurde die Problematik angesprochen, dass bei VHL-Patienten eine genetische Veränderungen (Keimbahnmutation) in allen Zellen,

also auch den gesunden Zellen des Körpers vorliegt. Da radioaktive Strahlung bekanntlich genetische Veränderungen hervorruft, ist daher bei VHL-Patienten besondere Vorsicht geboten.

Als nächstes folgte eine Präsentation von **Dr. Jose M. de Campos** aus Madrid über die operative Behandlung von Hämangioblastomen des Hirnstammes und des Rückenmarks. In seinem Vortrag präsentierte er die Ergebnisse der operativen Behandlungen dieser Tumoren. In seiner Serie wurden bei zwölf Patienten insgesamt 14 Operationen durchgeführt, wobei insgesamt 20 Tumoren entfernt worden waren. Es wurden Tumoren operiert, die zunehmend Symptome verursachten oder ein klares Größenwachstum zeigten. Die Patienten hatten die Operationen im Allgemeinen sehr gut überstanden. Der entscheidende Faktor für das Ergebnis der Operation war wie es dem Patienten vor der Operation ging. Durch die Operation kam es nur in wenigen Fällen zu einer Verschlechterung, aber auch in nur wenigen Fällen zu einer Verbesserung der Beschwerdesymptomatik der Patienten. Die Schlussfolgerung war, dass bei nur eingeschränkten Möglichkeiten zur Verbesserung der Beschwerden die Operationen idealerweise frühzeitig vor dem Eintritt in schwere Ausfallerscheinungen erfolgen sollte. Die von anderen chirurgischen Kollegen propagierte Methode, zunächst abzuwarten bis eine ernsthafte Verschlechterung der Beschwerden auftritt wurde von Herrn Dr. de Campos nicht unterstützt.

Im nächsten Vortrag berichtete Herr **Dr. Kanno** aus Yokohama (Japan) über die Behandlung von Hämangioblastomen des Zentralen Nervensystems. Er berichtete über seine operative Erfahrung von 62 Tumoren in den Jahren 1992-2010. Seine Patienten präsentierten sich zumeist mit Schwindel, Gangunsicherheit, Übelkeit und Kopfschmerzen. Patienten mit Tumoren des Rückenmarks zeigten hingegen eher Symptome wie Schmerzen, Taubheit und Lähmungsercheinungen in Armen und Beinen. In den Laboranalysen zeigte sich häufig eine Vermehrung der roten Blutkörperchen (Anmerkung: Dies hat keinen wesentlichen Krankheitswert). Fast alle Patienten hatten ein gutes Ergebnis durch die Operation und keine bleibenden zusätzlichen Schädigungen. Lediglich bei größeren Tumoren (Kleinhirn über 4 cm und Rückenmark über 2 cm) kam es teilweise zu komplizierten Verläufen nach der Operation. Als Therapie der zweiten Wahl wurde bei einigen Patienten eine Bestrahlung angewendet. Im Gegensatz zur OP konnte hiermit jedoch nicht immer eine Kontrolle des Tumorwachstums erreicht werden. In seiner Schlussfolgerung sagte Herr Dr. Kanno, dass die operative Entfernung von Hämangioblastomen als Therapie der ersten Wahl anzusehen ist und dass die Behandlung, sofern sie rechtzeitig durchgeführt wird, mit einem guten neurologischen Ergebnis einhergeht.

Als nächstes folgte eine Arbeit von **Dr. Castro** aus dem Institut für Strahlentherapie in Sao Paulo, Brasilien. Er berichtete über seine Erfahrung in der Behandlung eines 27-jährigen Patienten mit einem Innenohrtumor (ELST). Der Patient war mit Drehschwindel und einem Ohrgeräusch auf der linken Seite auffällig geworden. Der Tumor im linken Innenohr war durch eine Strahlentherapie mit dem „Gamma-Knife“ behandelt worden. Nach der Behandlung war es vorübergehend zu einer Verbesserung der Beschwerdesymptomatik des Patienten gekommen. Zwölf Monate nach der Behandlung zeigte sich in einer MRT ein unverändert großer Tumor. Bei einer klinischen Untersuchung 28 Monate nach der Behandlung hatte sich der Drehschwindel verschlechtert und das Ohrgeräusch auf der linken Seite war unverändert im Vergleich zu vor der Behandlung. Herr Dr. Castro folgert daraus, dass die Strahlentherapie möglicherweise eine Option zur Kontrolle des Grössenwachstums bei ELSTs darstellt, dass jedoch die Symptomatik der Patienten hierdurch eher nicht beeinflussbar ist.

Zweiter Klinischer Teil

Der zweite Teil der klinischen Vorträge fand am Samstagnachmittag statt. Zunächst folgte ein Beitrag von **Dr. Surena Matin** aus Houston, Texas. Der Beitrag befasste sich mit den aktuellen Therapiestandards für Nierentumoren bei VHL-Patienten. Bekanntlich werden die Tumoren ab einer Größe von etwa 3 cm behandelt. Durch die Organerhaltenden Operationsverfahren ist es zu einer zunehmenden Erhaltung der Nierenfunktion bei VHL-Patienten gekommen. Durch neu entwickelte „ablative Therapieverfahren“ (Anmerkung: Das bedeutet Verödung durch Wärme oder Kälte) sind nun zunehmend Nierenoperationen in örtlicher Betäubung möglich. Jedoch eignen sich nicht alle Tumoren für diese Behandlung. Sie dürfen nicht zystisch und nicht deutlich größer als 3 cm sein. Zunächst wird weiterhin die offene nierenerhaltende Operation als Therapie der ersten Wahl bei Nierentumoren angesehen. Bei drei oder mehr Operationen an

derselben Niere wird die ablativ Therapie möglicherweise vorteilhaft sein, da es bei wiederholten offenen Nierenoperationen zu zunehmenden Komplikationen durch Blutverlust und Funktionsverlust der Niere kommt.



Christiane Golz, Joyce Graff (Vorsitzende der amerikanischen Selbsthilfegruppe), Prof. Decker, Elena P. (VHL-Betroffene aus Brasilien)

Als nächstes hielt **Dr. de Campos** aus Madrid einen Vortrag über Zeitpunkt und Reihenfolge des Auftretens von Tumoren bei VHL-Patienten. Hämangioblastome waren bei den meisten Patienten die erste Manifestation der Erkrankung. Unter den Hämangioblastomen traten die Augentumoren (Retinale Hämangioblastome) als erstes auf. Ihnen folgten die Kleinhirn- und später die Hirnstamm- und Rückenmarkstumoren. Im Mittel traten Augentumoren mit 35 Jahren, Hirnstamm- und Rückenmarkshämangioblastome mit 41 Jahren auf. Phäochromozytome traten frühestens mit elf Jahren auf, Mittelwert bei 34 Jahren. Die Nierentumoren traten als späteste Manifestation der Erkrankung auf (frühestens mit 20 Jahren, Mittelwert bei 45 Jahren). Als Schluss sagte Dr. de Campos, dass bei insgesamt 10 % der VHL-Patienten Tumoren in einem Alter unter 19 Jahren auftreten. Ein frühzeitiges Auftreten von Tumoren bei VHL-Patienten sagt jedoch nicht einen aggressiven Verlauf der Erkrankung voraus.

Als nächstes hielt ich selbst einen Vortrag über eine methodische Weiterentwicklung bei der Operation von Hämangioblastomen. Wir hatten in Freiburg eine neue ultraschallgestützte Navigationsmethode mit spezieller Gefäßdarstellung an einer Serie von 64 Patienten mit Hämangioblastomen in den Jahren 2007-2009 eingesetzt. Durch diese Methode konnte das Auffinden der Tumoren deutlich erleichtert werden sowie die Manipulation des umliegenden Nervengewebes vermindert werden. Ferner kann durch diese Methode bereits während der Operation zuverlässig eingeschätzt werden, ob das Hämangioblastom vollständig entfernt ist, was in 62/64 Fällen gelang.

Es folgte ein Vortrag über Innenohrtumoren (ELST) von **Dr. Poulsen** aus Kopenhagen. In einer Serie von 39 Patienten mit VHL wurde ein ELST bei 2 Patienten gefunden. Hierbei hatte der eine der beiden Patienten Symptome durch den Tumor. Bei dem anderen Patienten war der Tumor nicht symptomatisch gewesen. Den behandelnden Ärzten in Kopenhagen war der Eindruck entstanden, dass die Kernspintomographie des Kopfes die am besten geeignete Methode zum Aufspüren von ELST darstellt. Insgesamt scheinen ELST eine eher seltene Manifestation bei VHL-Patienten in Europa zu sein (Anmerkung: In USA häufiger).

Als nächstes folgte ein Vortrag über die Auswirkungen von Schwangerschaften auf Hämangioblastome bei VHL-Patienten in Frankreich. Es wurde bei Frauen mit mindestens einer Schwangerschaft ein etwas schlechterer klinischer Verlauf im Vergleich zu Frauen ohne

Schwangerschaft gesehen. Um definitive Aussagen über das Schwangerschaftsrisiko auf Hämangioblastome machen zu können, sind hier jedoch noch keine definitiven Aussagen zu machen und weitere Untersuchungen geplant.

Zusammenfassung

Abschliessend möchte ich die aus meiner Sicht wichtigsten Punkte aus Vorträgen und persönlichen Gesprächen zusammenfassen:

1. Ein zuverlässiges Medikament bei VHL-Tumoren gibt es noch nicht. Die Tumoren werden beobachtet und wenn nötig operativ behandelt. Die Suche nach Medikamenten läuft. Für Nierentumoren gab es teilweise Erfolge, bei Hämangioblastomen zeigen bisher alle Medikamente leider keine Wirkung.
2. ELST sind in Europa selten. Eine frühzeitige Behandlung erscheint sinnvoll.
3. Hämangioblastome sollten behandelt werden, wenn sie entweder symptomatisch werden oder Wachstum zeigen. Therapie der 1. Wahl ist die OP. Bei inoperablen Tumoren kann eine Strahlentherapie diskutiert werden. Eine vorsorgliche Bestrahlung ist nicht sinnvoll.
4. Nierenkarzinome sollten wie bisher ab einer kritischen Größe operiert werden. In den USA werden 3 cm, in Deutschland nach der neusten Patienteninformationsschrift 4 cm als kritische Grenze angesehen. Ablative Verfahren müssen im Einzelfall diskutiert werden. Sie kommen für Tumoren, die nicht an die zentralen Strukturen von Nierenkelchsystem, Arterie oder Vene heranreichen, in Betracht.

Wissenschaftlicher Beirat

Prof Dr. Hiltrud Brauch

Dr. Margarete Fischer-Bosch - Institut für Klinische Pharmakologie
Auerbachstraße 112 · 70376 Stuttgart,
☎ 0711-81013705 · Fax: 0711-859295
hiltrud.brauch@ikp-stuttgart.de

Dr. med. Luitgard Graul-Neumann

Klinische Genetik
Universitätsmedizin Berlin
Charité Campus Virchow
Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin,
☎ 030- 450569132 · Fax: 030- 450569914
luitgard.neumann@charite.de

Prof. Dr. med. H. Jochen Decker

Zentrum für Humangenetik
Bioscientia, Institut für Medizinische Diagnostik
Konrad-Adenauer-Straße 17 · 55218 Ingelheim
☎ 06132-781411 · Fax: 06132-781298
decker.jochen@bioscientia.de

PD Dr. Klaus-Martin Kreusel

Augenzentrum DRK-Kliniken Westend
Spandauer Damm 130 · 14050 Berlin
☎ 030-30354505
k.kreusel@drk-kliniken-westend.de

Prof. Dr. Hartmut P.H. Neumann

Medizinische Universitätsklinik
Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg
☎ 0761-2703578 · Fax: 0761-2703778
hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Dieter Schmidt

Kaschnitzweg 13 · 79104 Freiburg

Impressum: Zuschriften an Gerhard Alsmeier
Rembrandtstraße 2, 49716 Meppen ☎ 05931-929552
E-mail: info@hippel-lindau.de Internet: <http://www.hippel-lindau.de>
Bankverbindung: Commerzbank Meppen, Konto-Nr.: 5799788, BLZ: 266 400 49
Vereinsregister Nr.: VR 120590 beim Amtsgericht Osnabrück