



Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.
VHL-Rundbrief September 2016

Heft 3

Jahrgang 17

Inhaltsverzeichnis

In Kürze vorneweg

Informationsveranstaltung und Mitgliederversammlung in Frankfurt vom 14. bis 16. Oktober 2016

Treffen für junge Erwachsene

Bericht zu den Vorträgen des 12. Internationalen VHL- Symposium
(Boston, 7. bis 9. April 2016)

Allgemeine Informationen und weiteren Fragen und Antworten zur Anschlussheilbehandlung
(AHB)

Bericht Mitgliederversammlung VHL-Europa

Europäische Konferenz über seltene Krankheiten und Orphan-Produkte

Termine

Was ist VHL?



In Kürze vorneweg

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

gerne möchte ich noch einmal für den bereits im letzten „In Kürze vorneweg“ angekündigten „schönen Termin“ die Werbetrommel rühren, nämlich für unsere Mitgliederversammlung und Infoveranstaltung nebst dem Treffen für junge Erwachsene in Frankfurt am Main vom 14.-16. Oktober 2016.

In diesem Jahr gibt es neben bekannten und bewährten Referenten auch Vorträge zu Themen, die wir vorher noch nie behandelt haben. Insbesondere freue ich mich auf den Vortrag von Herrn PD Dr. Theurich, der uns etwas über Immunzellen bei VHL erzählen wird. Das finde ich deshalb so toll, weil er hier die Ergebnisse seiner Studie vorstellt, zu der wir erheblich beigetragen haben. Zum einen finanziell, aber zum anderen auch durch unsere Bereitschaft, als VHL-Betroffene/r an dieser Studie mit einer Blutprobe teilzunehmen. Dieser Vortrag zeigt uns zum ersten Mal ganz konkret, dass Forschungsförderung durch die Selbsthilfe und durch jeden Einzelnen sinnvoll ist und tatsächlich etwas bringt!

Und euch, liebe junge Erwachsene, möchte ich hiermit noch einmal verbal in den Hintern treten, damit ihr euch aufrafft, zu eurem Treffen zu kommen. Wir haben uns mit der Organisation wirklich viel Mühe gegeben und euch in die Entscheidungen mit eingebunden, damit es ein Treffen wird, das euren Wünschen und Vorstellungen entspricht. Und nun kommt bitte auch! Bislang haben wir nur sehr wenige Anmeldungen, was sich aber sicherlich nach der Lektüre dieser Zeilen und des Programms ändern wird! Nur mit euch kann das Treffen zum Erfolg werden!

So verbleibe ich bis zum nächsten Mal – oder vielleicht auch bis zur Infoveranstaltung - mit den besten Wünschen,

Ihre und eure
Dagmar Rath

Informationsveranstaltung und Mitgliederversammlung in Frankfurt vom 14. bis 16. Oktober 2016

Die Vorbereitungen für die Mitgliederversammlung und Informationsveranstaltung am Wochenende 14. - 16. Oktober in Frankfurt sind weitestgehend abgeschlossen und wir möchten Sie nochmals recht herzlich dazu einladen.

In diesem Rundbrief ist das Programm mit der Tagesordnung der Mitgliederversammlung am Samstagvormittag sowie den Themen und Referenten der Informationsveranstaltung am Nachmittag, abgedruckt. Am Samstagvormittag – zeitgleich mit der Mitgliederversammlung – wird ein Erfahrungsaustausch für Angehörige angeboten. Eine Kinderbetreuung gibt es ebenfalls.



Europäische Zentralbank
© Tourismus+Congress GmbH Frankfurt am Main

Wir erwarten zu der Veranstaltung bis zu achtzig Teilnehmer. Egal ob Sie aus nah oder fern kommen, lassen Sie sich einladen, wir hoffen auf Ihr Kommen! Auf alle Fälle sollten Sie sich vorab anmelden, damit die Räumlichkeiten entsprechend bestuhlt werden können und für das Mittagessen ausreichend Platz eingeplant werden kann.

Zimmer können ab sofort unter dem Stichwort „Verein VHL (von Hippel-Lindau)“ über die Reservierungszentrale Telefon 069-37003300 oder per E-Mail an: frankfurt.conference@flemings-hotels.com gebucht werden. Die Zimmerpreise betragen für ein EZ 50 Euro/Nacht sowie für ein DZ 80 Euro/Nacht. In der Buchungsbestätigung wird ein höherer Betrag genannt, da der Verein den Differenzbetrag für die beiden Übernachtungen übernimmt. Für junge Erwachsene (18-27 Jahre) sowie Kinder übernimmt der Verein die Übernachtungskosten komplett. Buchungen sollten bis zum **15. September 2016** erfolgen, danach verfällt das Kontingent an Zimmern.

Die Teilnahmegebühr für die Veranstaltung am Samstag beträgt pro Person 10 Euro. Darin sind sämtliche Tagungsgetränke sowie das Mittagessen enthalten.

Am Sonntagvormittag findet eine Stadtbesichtigung von Frankfurt statt, die für Zugreisende kurz vor 13.00 am Hauptbahnhof endet.

Wir hoffen Sie sehr zahlreich zu dieser Veranstaltung begrüßen zu dürfen und freuen uns auf ein Wiedersehen / Kennenlernen in Frankfurt.

Treffen für junge Erwachsene

Am Wochenende 14.-16. Oktober findet das zweite Treffen für junge Erwachsene (18 bis 27 Jahre) mit VHL in Frankfurt/Main statt. Das Programm wurde in den letzten Monaten in Zusammenarbeit mit interessierten jungen Erwachsenen erstellt und kann auf den Seiten 56 und 57 nachgelesen werden.

Ziele des Treffens sind:

- Vernetzung der jungen Erwachsenen
- Information über VHL
- Information über psycho-soziale Aspekte

Die Kosten der Veranstaltung, einschließlich der Übernachtungskosten, werden im wesentlichen durch die Projektförderung der DAK gedeckt. Interessierte können sich ab sofort bei Gerhard Alsmeyer per Mail, Post oder Telefon anmelden.

Zimmer können ab sofort unter dem Stichwort „VHL-JE“ über die Reservierungszentrale Telefon 069-37003300 oder per E-Mail an: frankfurt.conference@flemings-hotels.com gebucht werden. Sollte eine Kreditkarte als Sicherheit erbeten werden, bitte darauf hinweisen, dass das Risiko der Verein trägt. Buchungen sollten bis zum **15. September 2016** erfolgen, danach verfällt das Kontingent an Zimmern.

Bericht zu den Vorträgen des 12. Internationalen VHL-Symposium (Boston, 7. bis 9. April 2016)

Autoren:

Prof. Decker (JD), Praxis für Humangenetik Freiburg, Dr. Hundberger (TH), Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Kantonspital St. Gallen/Schweiz, Dr. Krüger (MK), Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinik Freiburg, Dr. Zschiedrich (SZ), Leiter VHL Ambulanz, Klinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinik Freiburg



Von links nach rechts:
Prof. Dr. Decker - Dr. Zschiedrich - Dr. Krüger - Dr. Hundberger

I. SESSION CELL BIOLOGY AND SIGNALING (Zellbiologie und Steuerung der Zelle durch spezifische Signale)

Targeted Editing of the Genome - Gezielte Veränderung des Genoms (**JD**)

J. Keith Joung, MD, PhD Professor of Pathology, Harvard Medical School; Associate Pathologist, Associate Chief for Research, The Jim and Ann Orr MGH Research Scholar, Massachusetts General Hospital

Dieser Eröffnungsvortrag war eine exzellente Einführung in die, in letzter Zeit zur großen Aufmerksamkeit gekommenen molekulargenetischen Technologie der gezielten Veränderung der Erbinformation mittels der so genannten **CRISPR-Cas Nuklease** Technik. Nukleasen sind Enzyme, also Eiweißwirkstoffe, die DNA gezielt spalten können. Vorweg sei gesagt, dass diese Technologie für die gezielte Beeinflussung von Keimbahnmutationen im VHL-Gen zurzeit noch nicht in Frage kommt. Dies liegt vor allem an den heute unverändert noch nicht beherrschbaren so genannten off-target effects. Das sind unerwünschte Nebenwirkungen durch die Veränderung des Erbgutes an gefährlichen Orten, die möglicherweise schwerste – eventuell auch tödliche negative Folgen haben können.

Dr. Joung leitet eines der weltweit führenden Labore, die zu diesem Thema forschen. Er konnte eine deutliche Verbesserung der Technologie bezüglich der Vermeidung des Einbaus an ungewünschten Gen-Orten erreichen. Interessanterweise wird durch die Senkung der Wirksamkeit dieser Nuklease deren Spezifität erhöht, also die Rate der Veränderung an falschen Genorten gesenkt. Die Technologie wird somit immer besser steuerbar und damit ungefährlicher. Es bleibt abzuwarten, ob und wenn, wann die Technologie für gezielte Keimbahnbeeinflussung ausreichend sicher sein wird.

Jade-1 as pVHL Target of pVHL in Renal Cancer - Jade-1 als ein Ziel des VHL-Proteins im Nierenkarzinom (**JD**)

Herbert T. Cohen, MD Associate Professor of Medicine, Boston University School of Medicine

In diesem ebenfalls sehr grundlagen-orientierten Vortrag zeigte Dr. Cohen, dass Jade-1 ein neuer therapeutischer Ansatz für Nierenzellkarzinome sein könnte, die im Zusammenhang mit der Inaktivierung von VHL entstehen. Jade-1 gehört zu einer relativ kleinen Genfamilie, deren Mitglieder viele verschiedene Funktionen haben. So werden unter Beteiligung der Jade-Proteine sowohl der programmierte Zelltod (Apoptose), wie auch die Zellfunktion (Differenzierung) kontrolliert. Dies sind alles Funktionen, die für eine Tumorentstehung verantwortlich gemacht werden können, wenn sie nicht korrekt funktionieren. pVHL (= das aus dem VHL-Gen gebildete VHL-Protein) wiederum kontrolliert die in der Zelle vorliegende Menge an aktivem Jade-1 Protein. Es werden die chemischen Details dieser wechselseitigen Interaktion von VHL und JADE-1 vorgestellt und überzeugend herausgearbeitet, an welchen Stellen sich Ansätze für neue Medikamente ergeben könnten. Dies ist sicher eine noch sehr in den Anfängen stehende Forschung. Aber es werden klar hochspezifische gezielte molekulare Zielstrukturen erkennbar, die es ermöglichen sollten, Medikamente zu entwickeln, die – zumindest theoretisch – nebenwirkungsarm sind. Denn nur die Tumorzellen werden betroffen sein, die sich durch ihre zwei VHL-Mutationen (Mutation N°1 = Keimbahn, N°2 = im entstehenden Tumor erworbene somatische Mutation) deutlich von den anderen Körperzellen mit nur einer VHL- Mutation (Keimbahn) unterscheiden. Mittels dieser so genannten **synthetischen Letalität** ist es eventuell auch vorstellbar, dass sogar eine prophylaktische Prävention für VHL-Patienten möglich werden könnte. Bei dieser synthetischen Letalität werden nur die Zellen von der Therapie getroffen, die sich durch eine zweite somatische Mutation auf dem bisher „gesunden“ VHL-Allel auf dem Weg zu einem Tumor machen wollen. Das sind sicher erste vielversprechende Ansätze, die zumindest theoretisch auch für einen präventiven Einsatz bei VHL-Betroffenen möglich sein könnten.

pVHL Suppresses Akt Kinase Activity and Oncogenic Function in a Proline-Hydroxylation Dependent Manner - Das VHL- Protein unterdrückt die Aktivität der Akt Kinase und damit die Tumorentstehung in einer Proline-Hydroxylation abhängigen Weise (**JD**)

Wenyi Wei, PhD Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School

Die Akt Kinase ist ein Enzym, also eine Eiweißwirkstoff mit hochspezifischer Funktion bei vielen verschiedenen Aufgaben in unseren Körperzellen. Zu diesen Aufgaben zählt die Steuerung der Reaktion der Zelle auf veränderte Bedingungen wie unter anderem auf die Veränderung des Sauerstoffgehaltes. Der Sensor (Ein/Ausschalter der Aktivität) für diese Veränderung des Sauerstoffgehaltes ist die gezielte Veränderung einer Aminosäure, also eines Bausteins dieses Akt Kinase Eiweißes (= Proline-Hydroxylation). An dieser Stelle wirkt pVHL regulierend auf die AKT Kinase. Kommt es zu einem Fehler der Aktivität dieser AKT Kinase, kann die Entstehung von Tumoren, wie z.B. Nierenzellkarzinome begünstigt werden. Es gibt viele verschiedene Wege, die Aktivität dieses hochwirksamen Enzymes zu beeinflussen, unter anderem über die Modulierung (Abänderung) der Proline-Hydroxylation. Die wechselseitigen Beeinflussungen sind im Detail sehr kompliziert. Es sind bereits einige Medikamente entwickelt worden, die an dieser Stelle wirken und auch bei Nierenzellkarzinomen sehr gute Erfolge gezeigt haben. Dr. Wei zeigt sehr interessante Daten von Experimenten zur Entwicklung neuer Medikamente, die ebenfalls an dieser Wirkstelle eingreifen. Diese Daten sind bisher noch nicht veröffentlicht und sollen deshalb hier auch nicht näher beschrieben werden – zumal sie noch im Bereich der Grundlagenforschung gesehen werden sollten. Molecular Functions of VHL-Regulated LC3C-Dependent Autophagic Program - Die molekulare Funktion der VHLregulierten, von LC3C abhängigen Autophagie (**JD**)

Maria Czyzyk-Krzeska, MD, PhD Professor, University of Cincinnati Cancer Center

Jede Zelle besteht aus vielen Bestandteilen (Zellorganelle), die wie Organe für unseren Körper besondere Funktionen innerhalb der Zelle wahrnehmen. Dazu gehört die Herstellung von neuen Zellbestandteilen, die Nutzung von Energie und vieles mehr. Diese Organelle werden ständig auf- und abgebaut, um die Zelle ausreichend fit und reagibel zu halten. **Autophagie** ist ein sehr interessanter Prozess und kommt in fast allen unseren Körperzellen vor. Man versteht darunter den geregelten Umgang der Zelle mit sich selbst, wenn es darum geht das Gleichgewicht (Homeostase) zwischen Auf- und Abbau von Organellen innerhalb der Zelle sicherzustellen. Frau Dr. Czyzyk-Krzeska forscht schon seit langen Jahren an den einzelnen Bestandteilen dieses sehr komplexen und fein abgestimmten Systems der Autophagie. Es ist bekannt, dass bei der Tumorentstehung die Autophagie von der Tumorzelle quasi mißbraucht wird, um genügend Nährstoffe zu generieren,

um weiter wachsen zu können. Auch das VHL-Protein spielt hier eine Rolle, indem es Bestandteile des Steuerungsapparates der Autophagie beeinflussen kann. Einen wichtigen Bestandteil (LC3C) erforscht diese Grundlagenforschungsgruppe von Dr. Czyzyk-Krzeska sehr gezielt, um neue Medikamente zu entwickeln. Wieder werden noch nicht veröffentlichte Daten gezeigt, die hier nicht dargestellt werden sollen, aber die Basis zur Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung von Nierenzellkarzinomen sein können.



Von links nach rechts:
Dr. Zschiedrich - Dr. Bader - Prof. Dr. Decker - Dr. Krüger

Structures and Drug Binding Potentials of HIF-alpha/ARNT complexes - Strukturen und Bindungsmöglichkeiten für Medikamente von HIF-alpha/WRNT Komplexen **(MK)**

Fraydoon Rastinejad, PhD Professor, Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute

Hypoxie, also ein Unterangebot an Sauerstoff, führt zu aggressiven Tumorarten, bei welchen viele Therapien häufig versagen. Hypoxie induzierte Faktoren (HIF) sind Transkriptionsfaktoren, also bestimmte Proteine, die an der „Übersetzung“ der DNA in RNA beteiligt sind.

Das Hauptanliegen der Gruppe um Prof. Rastinejad ist es, Strukturen zu identifizieren, an welchen man mit kleinen molekularen Medikamenten an HIFs angreifen kann, um sie so zu deaktivieren.

Mithilfe von crystallographischen Untersuchungen konnten nun 5 individuelle „Taschen“ innerhalb der HIF-Untereinheiten identifiziert werden. In zukünftigen Projekten sollen nun die einzelnen Taschen adressiert werden, um neue Therapieformen zu entwickeln.

Von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Mediates Aurora Kinase A Degradation To Regulate Ciliogenesis - Von Hippel-Lindau Tumor Suppressor führt zum Abbau der Aurorakinase A, um die Ziliogenese zu regulieren **(MK)**

Ruhee Dere, PhD Texas A&M Health Science Center

Ein Verlust der Heterozygotie* des VHL Tumor Suppressor Gens auf Chromosom 3p führt gewöhnlich zu Nierenzellkarzinomen. Neben anderen Funktionen trägt VHL zur Stabilisierung von Mikrotubuli, also Proteinen, die das Stützkorsett der Zellen formen, bei. Ein Verlust des VHL-Proteins führt zu einem Verlust bestimmter Zytoskelettbausteine (Zilien), was wiederum zu Nierenzysten und -tumoren führen kann. Die Kinase Aurora A (AURKA) wiederum ist eine Kinase, also eines spezielles Eiweiß, deren Aktivierung zum Abbau der Zilien führt. Das funktionierende VHL-Protein hingegen reguliert die Aktivität der AURKA Kinase und verhindert so den Abbau der Zilien. Damit stellt die AURKA Kinase A ein neues Ziel dar, um Defekte bei VHL mutierten Zellen zu beheben. Konkrete Möglichkeiten, diese Erkenntnisse bei Menschen anzuwenden, gibt es aktuell jedoch noch nicht.

ZHX2 as a Potential pVHL Target in Kidney Cancer ZHX2 als potentielles pVHL Ziel bei Nierenzell-Karzinomen **(MK)**

Qing Zhang, PhD The University of North Carolina at Chapel Hill, Lineberger Comprehensive Cancer Center

Ein Verlust der Funktion oder Expression des VHL-Proteins (pVHL) führt zu einer Stabilisierung von Proteinen, welche Signalwege regulieren. Dieser Mechanismus trägt zu einem großen Teil zur Entwicklung von Nierentumoren bei. Dr. Zhang und Kollegen konnten nun ein weiteres pVHL Ziel identifizieren: ZHX2. Bisher gibt es hierfür jedoch noch keine klinische Anwendung.

II. SESSION SYSTEMS BIOLOGY (Systembiologie)

Identification of Oncogenic Drivers by Genomic Analysis of Tumor Samples – Nachweis für die Tumorentstehung verantwortlichen Faktoren durch genetische Analyse großer Zahlen von Tumoren **(TH)**

Julian Hess Computational Biology, Broad Institute of Harvard and Massachusetts Institute of Technology

Mit Hilfe der rasant wachsenden Möglichkeiten der molekularen Diagnostik (NGS, next generation sequencing) wird es in Zukunft leichter und zuverlässiger werden, in kürzester Zeit molekulare (Veränderungen) in Tumoren und anderem genetischen Material festzustellen. Hierzu gehört auch die genetische Diagnostik der VHL-Erkrankung durch eine Blutprobe. Das BROAD Institut (www.broadinstitute.org) ist ein Pionier auf dem Gebiet der biomedizinischen Wissenschaften.

Dr. Hess beleuchtete in seinem Vortrag die nahezu unbegrenzten Möglichkeiten der molekularen Diagnostik. Molekulare Abweichungen (Aberrationen) sind jedoch nicht immer krankhaft (pathologisch), sondern können auch nur Normvarianten ohne Krankheitswert sein. Diese Unterscheidung ist extrem wichtig, um Veränderungen des Erbgutes richtig zu interpretieren. Dabei kommt es darauf an, die Variation einer genetischen Veränderung in einer Bevölkerung zu kennen, um deren tatsächlichen Krankheitswert abzuschätzen. Hierzu sind mindestens 2000 Proben notwendig. Ferner kommt der Kategorisierung in so genannte Treiber (Driver = verantwortlich) und Mitfahrer-Mutationen (Passenger = zufällige eher bedeutungslose Aberrationen) ebenfalls eine wichtige Bedeutung zu. Driver-Mutationen sind in Tumoren konstant und bilden die Grundlage für die Entwicklung von Tumoren in verschiedenen Geweben des Körpers, so wie bei VHL-Erkrankten. Im Laufe des Tumorwachstums erworbene Passenger-Mutationen sind weniger wichtig für den Verlauf einer Erkrankung und auch kein gutes Ziel für eine molekulare Therapie.

Comprehensive Molecular Characterization of Renal Cell Carcinoma: The TCGA Experience – Umfassende molekulare Charakterisierung von Nierenzellkarzinomen – Die TCGA Daten **(TH)**

Scott M. Haake, MD Instructor in Medicine, Vanderbilt University School of Medicine

Dr. Haake ist Urologe und berichtete über seine Ergebnisse zur molekularen Diagnostik von Nierenzellkarzinomen im Rahmen des sogenannten TCGA-Projektes (The Cancer Genome Atlas; www.cancergenome.nih.gov). Dieses weltweite Projekt hat sich zur Aufgabe gemacht, das gesamte Genom von bestimmten Tumoren zu entschlüsseln, um daraus Konsequenzen für die Diagnostik und Therapie, aber auch der Prävention abzuleiten. Zunächst wies der Redner darauf hin, dass die histologische Unterscheidung der Nierenzellkarzinome eine wichtige Vorselektion sei, da unterschiedliche Tumortypen unterschiedliche genetische Veränderungen tragen. Das klarzellige Nierenzellkarzinom, kommt besonders bei der VHL-Erkrankung (Keimbahnmutation) vor. Auch 80-90% der sporadischen (nicht mit VHL vergesellschafteten) klarzelligen Nierenzellkarzinome zeigen genetische Veränderungen im VHL-Gen (erworbene Mutation). Beide Tumortypen (VHL bedingt und ohne VHL-Syndrom) zeigen charakteristische Chromosomenaberrationen. Hier ist ein Verlust des kurzen Armes des Chromosoms 3 (Chr 3q) und ein Gewinn genetischen Materials des langen Armes von Chromosom 5 (Chr 5q) besonders häufig zu finden. Neben diesen genetischen Veränderungen sind jedoch auch variable epigenetische Veränderungen in diesen Tumoren nachweisbar, die Einfluss auf die Prognose und das therapeutische Ansprechen haben. Eine davon ist die Methylierung (Abänderung an Grundbausteinen der Erbsubstanz) des Tumor-Genoms (sog. Hypermethylierung). Durch Anlagerung von Methylresten an die DNA (insbesondere in der Promotorregion eines Genes) kann die Expression von Genen gesteuert werden. Unter anderem wird dieser

Mechanismus unter natürlichen Bedingungen eingesetzt, damit sich Zellen in unterschiedliche Gewebe differenzieren können, obwohl sie das gleiche genetische Material in ihrem Zellkern tragen. Die Hypermethylierung an den DNA-Bausteinen Guanin/Cytosin ist besonders charakteristisch.

Metabolic Targets in RCC-Metabolische Therapieansätze beim Nierenzellkarzinom **(TH)**

Othon Iliopoulos, MD, PhD Clinical Director, von Hippel-Lindau Disease/Familial Renal Cell Cancer Program, Massachusetts General Hospital Cancer Center; Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School

Dr. Iliopoulos ist einer der Mitinitiatoren des VHL-Treffens in Boston. Er betreut seit vielen Jahren eine grosse Anzahl (Kohorte) von VHL-Patienten und ist ein Spezialist auf dem Gebiet der Nierenzellkarzinome. Er hat an seinem Krankenhaus ein interdisziplinäres Team aufgebaut und engagiert sich in der klinischen und Laborforschung. In seinem Vortrag wies er auf die Bedeutung von Tierversuchen für die Entwicklung neuer Medikamente hin. Diese werden in Säugetieren aber auch am Modell des Zebrafisches durchgeführt. Dabei wird die Wirkung von neuen Substanzen zur Hemmung von Tumoren getestet.

Er konnte in seiner wissenschaftlichen Tätigkeit feststellen, dass die Mutation im VHL-Gen zu einer Veränderung des Stoffwechsels hin zum Verbrauch von Fetten anstelle von Kohlenhydraten als Energiequelle führt. Als Quelle für Kohlenstoffatome wird Glutamat, eine Aminosäure, eingesetzt. Spezielle Glutamat-Inhibitoren sind in der Lage, das Wachstum von Tumorzellen selektiv zu hemmen. Einige Substanzen sind bereits in frühen Phase-1 Studien getestet worden. Möglicherweise ergeben sich durch die Beobachtungen der veränderten metabolischen Aktivität Ansätze für eine prophylaktische Therapie bei VHL-Patienten, um Tumorzellwachstum zu verhindern.

Epigenetics Provides Insights into Copy Number Heterogeneity, Drug Resistant Gene Selection and Therapeutic Response – Einblick in die Heterogenität der Kopienzahl, der Medikamentenresistenz und des Therapieansprechens durch die Epigenetik **(TH)**

Johnathan R. Whetstone, PhD Associate Professor, Medicine Harvard Medical School

Dr. Whetstone hielt einen sehr engagierten Vortrag über den Stellenwert von Genvermehrungen (Amplifikationen) im Tumorgenom. Ebenso wie Amplifikation können auch Chromosomenabweichungen Zellzyklus-spezifisch und damit transient (vorübergehend) auftreten. Dies muss bei der Interpretation molekularer Daten berücksichtigt werden. Gewisse Umweltbedingungen können Genvermehrungen bewirken (induzieren). Beispielsweise ist Hungern von Organismen oder Zellen in Kultur ein Mechanismus, um Veränderungen im Genom (!) zu induzieren* und als physiologischer Mechanismus anzusehen, der von Tumorzellen „missbräuchlich“ eingesetzt wird, um einen Überlebensvorteil zu erreichen.

Mps1 Mediated Phosphorylation of Hsp90 Confers RCC Sensitivity and Selectivity to Hsp90Drugs – Mps1 vermittelte Phosphorylierung von Hsp90 gewährleistet die Sensitivität und Selektivität von Nierenzellkarzinomen gegenüber Hsp90-Medikamente **(TH)**

Mehdi Mollapour, PhD SUNY Upstate Medical University

In einem sehr wissenschaftlichen Vortrag über die Grundlagenforschung stellt Dr. Mollapour die therapeutische Beeinflussung von sogenannten „Heat shock“ Proteinen (HSP) bei Tumoren in Aussicht. HSP ist eine Klasse von Eiweißen, die als Antwort auf Umweltstress gebildet werden. Die Reaktion von Zellen wird durch sogenannte „Heat shock transcription factors“ (HSF) vermittelt, die das Signal „Stress“ in den Zellkern transportieren und über einen komplizierten Mechanismus die Aktivierung von „Überlebensgenen“ und die Bildung von entsprechenden Eiweißen bewirken können. Die Veränderung eines dieser Eiweiße, Hsp90 (s.o.), durch das Anhängen eines Phosphatrestes (sog. Phosphorylierung) durch ein anderes Protein (Mps1) erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass Hemmstoffe der „Heat shock“ Proteine besser wirken können. Dies könnte die molekulare Erklärung für die Wirkung der HSP-Hemmer (-Inhibitoren) in Tumorzellen sein.

The Tumor Suppressor Functions of PBRM1 in Kidney Cancer - PBRM1 Tumorsuppressor Funktion im Nierenzellkarzinom **(TH)**

Haifeng Yang, PhD Thomas Jefferson University

Dr. Yang hob die Rolle eines Proteins, PBRM1, als natürlichen (physiologischen) Hemmstoff der Tumorentwicklung von klarzelligem Nierenzellkarzinom hervor. Der prognostische Wert von PBRM1 Mutationen ist bislang noch umstritten. Dieses Protein wirkt auf die Erbsubstanz der Zelle, indem es durch Histone markierte Genabschnitte reparieren kann. Histone sind Proteine, die im Zellkern vorkommen. Möglicherweise hat die weitere Charakterisierung dieses Faktors Einfluss auf das Verständnis der Nierenzelltumorentstehung und bietet einen Angriffspunkt für therapeutische Interventionen. Es handelte sich um ein Referat der Grundlagenforschung.

III. SESSION ANIMAL MODELS (Tiermodelle)

Inhibition of miRNA-132/212 Suppresses VHL-Regulated Pathological Angiogenesis in Zebrafish and Renal Cell Carcinoma - miRNA-132/212 Inhibition unterdrückt die VHL-regulierte pathologische Angiogenese im Zebrafisch und Nierenkarzinom **(SZ)**

Rachel Giles, MD, PhD Associate Professor Department of Nephrology and Hypertension, UMC Utrecht

Das klarzellige Nierenzellkarzinom ist die häufigste Form der nicht-erblichen (sporadischen) und erblichen Nierenzellkarzinome, die beide durch eine Mutation des VHL-Gens charakterisiert sind. Das verstärkte Gefäßwachstum der Tumoren wird durch die Mutation im beschädigten VHL-Protein ausgelöst, da das VHL-Protein als Tumor-Suppressor nicht richtig arbeiten kann. Unabhängig davon wurde eine Überproduktion einer sogenannten micro-RNA Nummer 132/212 (das sind kleine Botensequenzen innerhalb der Zelle) mit verstärktem Gefäßwachstum in Verbindung gebracht. Eine Verbindung zwischen dem mutierten VHL-Gen und der erhöhten microRNA 132/212-Menge konnte bislang nicht gezeigt werden.

Rachel Giles konnte nun im Zebrafischmodell und in Zellkulturen zeigen, dass die Aktivierung der micro-RNA 132/212 durch die VHL-Mutation getriggert wird und somit die Blockade der micro-RNA ein potentieller therapeutischer Ansatzpunkt für die Zukunft ist.

Generation of a Mouse Model of Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Generation eines Mausmodells für Nierenzellkarzinome **(SZ)**

Ian Frew, PhD Assistant Professor, Institute of Physiology, University of Zurich

Ian Frew nimmt sich in seiner Forschung dem Umstand an, dass es bislang kein Mausmodell gab, das die VHL-Erkrankung gut abbilden kann. Der alleinige VHL-Knockout in der Maus bewirkt lediglich eine moderate Zystenbildung in den Mäusenieren. Wenn man allerdings weitere Mutationen, die für Zystenbildung bekannt sind, wie Kif3 ebenfalls ausschaltet, kann das Zystenwachstum deutlich verstärkt werden. Wenn man dann noch ein weiteres Tumorsuppressorgen Rb1 als dritte genetische Mutation einbringt, kommt es in der Kombination Vhl/Kif3/Rb1 zur Entstehung von Nierenzellkarzinomen. Bei einer Maus konnte der Forscher sogar eine Lungenmetastase feststellen. Dies ist ein Durchbruch, da es bislang kein Mausmodell eines metastasierenden Nierenzellkarzinoms gab. Auch die gängigen Therapeutika Sunitinib und Everolimus zeigten Wirkung auf die Mausmodelltumoren. Allerdings fand Dr. Frew auch Tumoren, die resistent auf die Behandlung waren. Hier sind nun weitere Experimente denkbar, die die genetischen und epigenetischen Ursachen dieser Tumorresistenz weiter beleuchten könnten. Dafür ist unter anderem eine CT-Untersuchung der Mäuse mit µm-Schichten geplant, um das Wachstum der Tumoren genau vermessen zu können. Außerdem plant der Forscher weitere Experimente mit einem 4-fachen Knockout Vhl/Kif3/Rb1/Hif1a bzw. Vhl/Kif3/Rb1/Hif2a.

Arginine-a Potent Refolder of Mutant pVH-a Possible Therapeutic for the VHL-Syndrome – ein neuer therapeutischer Ansatz: Arginin kann mutiertes VHL-Protein wirksam umfalten **(SZ)**

Daniel Segal, PhD Professor, Department of Molecular Microbiology & Biotechnology, Tel Aviv University

Daniel Segal befasst sich mit Proteinstrukturen und untersucht deren Struktur und Zusammenfaltung während der Proteinentgleisung (=Proteinsynthese). Hierbei konnte er nachweisen, dass bekannte VHL-Mutationen Proteinstrukturveränderungen bewirken, die die Bindung von Hif1a und Hif2a verhindern. Jetzt konnte er in einem eleganten Suchverfahren, mit aufgrund von VHL-

Mutationen grün leuchtenden Bakterien, nachweisen, dass Arginin ein potentieller Korrekturfaktor für das fehlgefaltete VHL-Protein sein könnte. Dies konnte tatsächlich auch in einem Fruchtfliegen- (=Drosophila) Modell der VHL-Erkrankung detailliert nachvollzogen werden. Darüber hinaus konnte Arginin in Zellkulturen von menschlichen Nierenzellkarzinomen positive Effekte auf die Stabilität des VHL-Proteins erzielen. Jetzt bleibt es zu klären, welche VHL-Mutationen in diesen Modellen von der Arginin Gabe profitieren und welche nicht und warum nicht.

In der Diskussion zu diesem Beitrag wurde spekuliert, in wie weit hier auch Möglichkeiten einer präventiven Behandlung für VHL-Betroffene bestehen könnte.

RCC: Molecular Pathways and Novel Therapies – Nierenzellkarzinom: Molekulare Schaltwege und neue Therapien **(SZ)**

James Brugarolas, MD, PhD Kidney Cancer Program Leader, Associate Professor, Internal Medicine, Simmons Comprehensive Cancer Center, UT Southwestern Medical Center

Texas, der Staat in dem James Brugarolas arbeitet, hat in den USA die höchste Häufigkeit (Inzidenz) von Nierenzellkarzinomen. Die Entwicklung eines HIF-2-Hemmers (= Inhibitors) (Peleton Therapeutics) hat für die Forschung einen erheblichen Fortschritt bedeutet. Dr. Brugarolas führt nun Experimente durch, die die Wirkweise dieses Inhibitors untersuchen sollen. Dabei führt er Stücke von menschlichen Nierentumoren in Mäusenieren in einer Operation ein. Der HIF2-Inhibitor stellt sich in diesen Experimenten als überlegen gegenüber der Gabe des Medikaments Sunitimib dar. Dabei konnte gezeigt werden, dass der HIF-2-Inhibitor sehr effektiv die Vergrößerung und die Gefäßneubildung der menschlichen Nierenzelltumorstücke verhindert. Im Laufe der Experimente stellte sich darüber hinaus heraus, dass es HIF-2Inhibitor-resistente Tumore gibt. Ursache hierfür war nicht, dass das Medikament in diesen Tumoren nicht „angekommen“ war, sondern dass die Wirksamkeit verhindert wird durch eine Dimer-Bildung des Zielmoleküls (Dimerisation = das Zusammenlagerung zweier meist identischer Einheiten). Der Inhibitor wird aktuell in einer klinischen Phase-1-Studie untersucht.

Establishment of Novel Models of VHL Disease by Using Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells – Neue VHL- Modelle unter Verwendung pluripotenter Stammzellen von VHL-Patienten **(SZ)**

Eijiro Nakamura MD, PhD Kyoto University Graduate School of Medicine

Der japanische Forscher Eijiro Nakamura nimmt sich der Suche nach einem möglichst realistischen Mausmodells für die VHL-Erkrankung an. Pluripotente menschliche Stammzellen können aus Fibroblasten der Haut unter Hinzugabe von speziellen Reagenzien in der Petrischale angezüchtet werden. Dieses machte sich Dr. Nakamura jetzt zunutze, indem er Fibroblasten aus der Haut von 6 VHL-Patienten in pluripotente Stammzellen umwandelte. Diese wiederum setzte er in den Hoden von Mäusen ein, die daraufhin Tumoren des Hodengewebes entwickelten. Außerdem konnte er zeigen, dass Zellkulturen dieser pluripotenten VHL-Stammzellen Hämangioblastom-ähnliche Strukturen bilden. Dr. Nakamura schlußfolgert, dass diese Vorgehensweise zwar keine wirkliche VHL-Knockoutmaus ersetzen könne, aber bei der Untersuchung von VHL-spezifischen Tumoren nützlich sein könnte.

IV. SESSION CANCER METABOLISMUS (Tumorstoffwechsel)

Systems Approach to Metabolism - Systematischer Zugang zum Metabolismus **(MK)**

Ralph J. DeBerardinis, MD, PhD Sowell Family Scholar in Medical Research, Assistant Professor of Pediatrics and Genetics, University of Texas - Southwestern Medical Center

Der Morgen des zweiten Tages begann mit einem einstündigen Vortrag von Dr. DeBerardinis aus Texas. Der Vortrag gab einen interessanten Überblick über das große Feld des „Metabolismus“ bei Tumoren.

Er richtete sich nicht speziell an VHL, sondern erklärte allgemeine Mechanismen, welche für alle Tumorerkrankungen gelten.

Unter Metabolismus oder Stoffwechsel versteht man alle essentiellen biologischen und chemischen Prozesse, welche dem Aufbau, Abbau und dem Erhalt von Körpersubstanzen sowie der

Energiegewinnung dienen. Es ist also nicht überraschend, dass viele Erkrankungen durch Veränderungen im Metabolismus von Zellen entstehen.

Prinzipiell kann man 3 Aspekte unterscheiden, welche für den Zell-Metabolismus notwendig sind und welche wiederum entsprechend angegriffen werden können, möchte man sie für therapeutische Ansätze nutzen: Metaboliten, Isotope und der metabolische Durchsatz „FLUX“.

Herr DeBerardinis konnte die Begriffe sehr anschaulich anhand des Beispiels einer Autobahn erklären. Die Metaboliten sind die Autos, die Isotope sind die Spuren der Autobahn und der „metabolische Durchsatz“ ist die Geschwindigkeit, mit welcher die Autos fahren können. Prinzipiell können bei Tumorerkrankungen und damit auch bei der VHL-Erkrankung alle 3 Aspekte betroffen sein, aber auch für therapeutische Ansätze genutzt werden.

The Role of PGC-1 alpha in RCC - Die Rolle von PGC-1 alpha bei Nierenzelltumoren **(MK)**

Amato J. Giaccia, PhD Jack, Lulu and Sam Willson Professor, Professor of Radiation Oncology, and by courtesy, of Obstetrics and Gynecology and of Surgery, Stanford School of Medicine

Im folgenden Vortrag über PGC-1 alpha wurde es nun wieder spezifischer. Bei PGC-1 alpha handelt es sich um ein Protein, welche eine wichtige Rolle beim Energieumsatz von Zellen spielt. In der oben genannten Übersicht stellt es also ein Beispiel für einen Metaboliten dar.

Der Verlust des VHL-Gens führt zur Suppression von PGC-1 alpha. Die Suppression von PGC-1 alpha wiederum führt zu vielen metabolischen Vorgängen bei Nierenzelltumoren. PGC-1 alpha inhibiert die Funktion von Mitochondrien, also den Kraftwerken der Zelle, was zur Anhäufung von Fett führt und die Expression von acyl-coA Synthetase (ACSL) erhöht. Unter einer Synthetase versteht man ein Enzym welches im Stoffwechsel zum Zellwachstum beiträgt. Die Inhibition, also das Ausschalten von ACSLs wiederum unterdrückt das Zellwachstum bei Nierenzelltumoren.

Damit stellt PGC-1 alpha einen weiteren möglichen Angriffspunkt bei der Bekämpfung von Tumorerkrankungen dar. Zudem stellt es ein Bindungsglied zwischen Tumorgenese, mitochondrialem Gleichgewicht und dem Fettstoffwechsel dar.

Systematic Approaches to Study Cancer Cell Metabolism - Eine systematische Herangehensweise, um den Tumorzellmetabolismus zu untersuchen **(MK)**

Kivanc Birsoy, PhD Assistant Professor, Head, Laboratory of Metabolic Regulation and Genetics, The Rockefeller University

Der Vortrag von Dr. Birsoy richtete sich erneut nicht speziell an VHL, sondern tauchte noch tiefer in das allgemeine Thema des „Tumorzellmetabolismus“ ein. Er stellte dar, dass die metabolische Plastizität dem Organismus erlaubt, auf Änderungen der Umwelt zu antworten und sich anzupassen. Die Hauptmetaboliten der meisten Pathways sind seit längerer Zeit bekannt. Inzwischen wurden mehr als 3000 Metaboliten identifiziert. Es ist jedoch noch nicht gut bekannt, wie die Anpassungsvorgänge an sich ablaufen. Das Labor von Dr. Birsoy hat sich auf diese Fragestellung spezialisiert und gab einige Beispiele, wie diese Vorgänge untersucht werden können. Ein Beispiel hierfür, die CRISPR-Cas9 Technologie, wurde genauer ausgeführt. Eine direkte Nutzbarkeit bei VHL besteht jedoch aktuell noch nicht.

ER Stress in von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Gene Mutant Kidney Cells and the Induction of Inflammatory Response - Stress des ER in VHL Suppressor Gen mutierten Nierenzellen und die Auslösung einer entzündlichen Antwort **(MK)**

Chan-Yen Kuo, PhD Institute of Systems Biology and Bioinformatics, National Central University

Der Vortrag von Dr. Kuo behandelte erneut ein sehr spezifisches Thema. Zusammenfassend konnte er zeigen, dass „Stress“ des endoplasmatischen Retikulums (ER)* bei VHL mutierten Nierenzelltumoren zu einem Anstieg von Entzündungsfaktoren wie beispielsweise BiP und XBP1 führt. Diese Erkenntnisse wiederum sollen in der Zukunft genutzt werden können, um gezielt Substanzen zu entwickeln, die sich gegen diese Faktoren richten.

ER = Endoplasmatisches Reticulum: Am und im ER finden Vorgänge wie Translation, Proteinfaltung, Bildung neuer Membranen und Speicherung von Calcium statt. Es spielt zudem eine wichtige Rolle bei vielen Stoffwechselfvorgängen.

V. SESSION IMMUNOLOGY AND TUMOR MICROENVIRONMENT (Immunologie und Tumor Mikromillieu)

Role of Co-Stimulatory Molecules and Immune Cell Checkpoints in Cancer Suppression Die Bedeutung von ko-stimulierenden Molekülen und von zellulärer Immuntherapie für die Tumorkontrolle (JD)

Gordon J. Freeman, PhD Dana-Farber Cancer Institute; Professor, Medicine, Harvard Medical School

Dieses Übersichtsreferat gehört sicherlich zu den Höhepunkten des Symposiums. Dr. Freeman ist einer der Pioniere der Immuntherapie zur erfolgreichen Behandlung von Krebs. Zwar werden inzwischen seit über 100 Jahren verschiedene Arten der Modulation unserer Immunabwehr als Therapie im Kampf gegen den Krebs mit sehr wechselndem Erfolg eingesetzt, doch hat es hier in den letzten fünf bis zehn Jahren entscheidende Durchbrüche gegeben. So kann heute die Prognose für einige Tumoren, wie dem fortgeschrittenen Hautkrebs oder dem metastasierte Nierenzellkarzinom, durch den Einsatz von immunologischen Behandlungsstrategien deutlich gebessert werden.

Diese Wirksamkeitsverbesserung der Immuntherapien beruht vor allem auf der Verbesserung des Verständnisses der Mechanismen, mit denen sich einzelne Krebszellen und das gesamte Tumorgewebe während der Entstehung zunehmend unseren Immunabwehr-Antworten entziehen. Dieses Unterlaufen unserer Abwehr (escape-Mechanismus) wird heute so gut verstanden, dass wir in der Lage sind, durch gezieltes Angreifen an diesen Tumorescape-Mechanismen den Tumor wieder verletzlich und empfänglich für unsere Therapie zu machen. Das hört sich nicht nur kompliziert an, es ist es auch und an vielen Stellen stehen auch tatsächlich noch viele Fragezeichen. Nichtsdesto-trotz sind die Fortschritte der aktuellen Immuntherapien beeindruckend. Sie wurden von einem der Pioniere dieser jüngsten Entwicklung vorgetragen und mit eindrucksvollen Beispielen belegt.

Unser Immunsystem ist das komplizierte Produkt einer langen Entwicklung innerhalb der Evolution und besteht aus vielen Komponenten. Eine ganz wesentliche Bedeutung bei der Tumorabwehr haben die so genannten **T-Immunzellen**. Sie können Tumorzellen über eine komplexe Zell-Zell-Interaktion als solche erkennen, gezielt angreifen und vernichten. Gegen diesen Angriff des Immunsystems können einige der gegen Behandlung besonders unempfindliche Tumoren einen Ausweg entwickeln. Dr. Freeman zeigt, wie wir heute diese Auswege (escape-Mechanismen) im Detail auf der Ebene dieser Zell-Interaktionen verstanden haben und auch gezielt gegen die Tumorzellen gerichtet wiederum durchbrechen können. Dies ist eine Momentaufnahme, denn die nächsten Schritte sind ebenfalls sehr aufregend, weil vielversprechend. Es kann heute gezeigt werden, dass es möglich ist, diese Immunmodulation mit anderen etablierten Chemotherapien zu kombinieren. Dadurch wird die Tumorthherapie zwar weiter komplizierter und teurer, aber auch bei besonders aggressiven Tumoren zunehmend erfolgreicher.

Engineering T cells to Target Cancer - T-Zell Herstellung zur gezielten Tumorthherapie (JD)

Marcela Valderrama Maus, MD, PhD Assistant Professor of Medicine, Director of Cellular Immunotherapy, Massachusetts General Hospital

Dieser Vortrag beschreibt die konkrete Anwendung einiger der im vorhergehenden Übersichtsreferat beschriebenen Prinzipien zur Überwindung der escape-Mechanismen des Tumors durch die gezielte Veränderung von T-Zellen mit Hilfe genetischer Modifizierung. Dr. Maus kann dies für besonders bösartige Hirntumoren (Glioblastome) und Leukämien aufzeigen.

ER Stress and Inflammatory Response in VHL Inactivated Kidney Tissue - Endoplasmatischer Stress und Entzündungsantwort bei VHL negativen Nierengewebe (JD)

Tien Hsu, PhD Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Professor, University Chair Professor, Dean, College of Health Sciences and Technology Biomedicine, Taiwan

Dieser Vortrag befasst sich wieder detaillierter mit dem VHL- Syndrom und den molekularen Grundlagen der Tumorentstehung bei VHL-Betroffenen. Dr. Hsu nimmt Bezug zum Vortrag von Dr. Kuo aus Taiwan (s.o.), mit dem er eng zusammenarbeitet. Dieser Arbeitsgruppe ist es gelungen, eine **genetisch modifizierte Maus** zu erzeugen, die auch tatsächlich Eigenschaften aufzeigt, die

Vergleiche mit dem VHL-Syndrom des Menschen bezüglich der Tumorentstehung in der Niere zulässt. Genetisch modifizierte Mäuse sind wertvolle Hilfsmittel zur Aufklärung der molekularen Ursachen und der Auswirkungen von genetischen Konditionen, wie es das VHL-Syndrom darstellt. Es sind Modelle, die Experimente erlauben, die im Menschen nicht in vergleichbarer Weise durchführbar sind. Eine Modifikation kann die gezielt regulierte Ausschaltung (knock-out) des Gens sein, das untersucht werden soll. In diesem Fall ist es die so genannte **vhl knock-out** Maus. Dieses Mausmodell für VHL ist nicht das erste seiner Art, aber es ist das erste, das bei der Maus vergleichbare Veränderungen zeigt, wie dies bei der Entstehung von Nierenzellkarzinomen bei VHL-Betroffenen der Fall ist. Dies konnte durch eine geschickt modifizierte genetische Variante des Genabschnitts erreicht werden, mit dem die Aktivität des VHL-Gens gewebe- und entwicklungs-spezifisch in der Maus gesteuert werden kann. Ein wichtiger Fokus der Forschungen dieser Arbeitsgruppe sind **chronisch entzündliche Veränderungen** in der Niere, die der Entstehung des Nierenzellkarzinoms vorausgehen. Dabei wird ein fibrotischer (also narbenähnlicher) Umbau des Nierengewebes beobachtet. Dies sind Veränderungen, die der Karzinomentstehung vorausgehen und durch **entzündungshemmende Medikamente** aufgehalten werden können. Eines dieser Medikamente ist Statine. Sie werden bislang hauptsächlich bei Fettstoffwechselstörungen als Cholesterinsenker eingesetzt, haben aber eine entzündungshemmende Wirkung. Interessanterweise wurde auch gezeigt, dass hierdurch auch das Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, gesenkt werden kann. Da in Taiwan Nierenzellkarzinome deutlich vermehrt auftreten, sieht die Forschergruppe einen möglichen präventiven Einsatz dieser Medikamentengruppe in dieser Region. Ob dies dann auch für VHL-Betroffene eine Präventionsmöglichkeit darstellen, lässt sich zurzeit noch nicht sicher sagen, da hierzu Studien zur Sicherheit dieses Medikaments bei dieser Indikation durchgeführt werden müssen.

Identification of Novel Oncogenic Pathways in Central Nervous System Hemangioblastomas - Identifizierung neuer onkogene Pathways in Hämangioblastomen des ZNS (JD)
Ana Marguerita Martins Metelo, MS Massachusetts General Hospital

Die bereits oben erwähnte neue molekulargenetische Analysetechnologie des Next Generation Sequencing wird bei der Charakterisierung des vollständigen Genomes von Hämangioblastomen des zentralen Nervensystems (ZNS) eingesetzt. Dabei werden neue konsistente genetische Aberrationen gefunden und mit unabhängigen Methoden bestätigt. Desweiteren gelingt es Dr. Metelo, Zelllinien aus diesen Hämangioblastomen zu erzeugen. Dies sind sehr wertvolle Hilfsmittel, um die bis heute weniger beforschten und verstandenen Komplikationen des VHL-Syndroms im ZNS besser zu verstehen.

VI. SESSION THERAPEUTICS CHALLENGES (Therapeutische Herausforderungen)

Targeting VHL Tumors with RTK Inhibitors – Behandlung von VHL Tumoren mit RTK Inhibitoren (SZ)

Eric Jonasch, MD Professor, Department of Genitourinary Medical Oncology, Division of Cancer Medicine, The University of Texas, MD Anderson Cancer Center

Thyrosinkinasehemmer sind Medikamente, welche Signalwege innerhalb einer Tumorzellen blockieren, so dass die Gefäßneubildung und das Wachstum der Zelle verhindert wird. In jeder Körperzelle gibt es viele verschiedene Signalwege, über die das Wachstum, die Vermehrung und auch das Absterben der Zelle gesteuert werden. Diese Wege werden durch bestimmte Botenstoffe an und abgeschaltet. Sogenannte Signalwegehemmer beziehungsweise Tyrosinkinasehemmer sind sehr kleine Stoffe, die in die Zelle eindringen können. Sie blockieren in der Zelle einige dieser Signalwege, die die Zelle für ihr Wachstum benötigt. Außerdem hemmen sie die Neubildung von Blutgefäßen, die der Tumor für seine Versorgung braucht. Sunitimib haben sich in der Therapie von Nierenzellkarzinomen bewährt. Allerdings gab es ein unterschiedlich gutes Ansprechen bei den Hämangioblastomen. Dr. Jonasch stellte einen Fall vor, bei dem auch ein Pankreastumor von der Medikation profitierte.

Das unterschiedliche Ansprechen der Hämangioblastome scheint dadurch begründet, dass der VEGF-Rezeptor der Hämangioblastome abweichend von den Nierenzellkarzinomen konfirmiert ist.

Dafür weisen Hämangioblastome einer erhöhten Empfindlichkeit für FGF-Rezeptoren auf. Eine entsprechende klinische Studie zeigte jedoch keinen Erfolg.

Pazopanib (ein Thyrosinkinaseinhibitor der jüngeren Generation) hingegen war in einem Patientenfall sehr effektiv. Eine Studie von Dr. Jonasch läuft aktuell und scheint stabilisierende Effekte zu haben.

Microbiome Association with Cancer – Bedeutung des Mikrobioms für die Tumorentstehung **(SZ)**

Jacques Izard, PhD Department of Microbiology, Forsyth Institute; Instructor in Oral Medicine, Infection and Immunity, Harvard School of Dental Medicine

Das Mikrobiom jedes Körpers besteht aus Viren, Bakterien und Eukaryoten (Pilze, Protozoen, Amöben). Mit unserem Mikrobiom stehen wir in einer synergistischen Verbindung, da viele der Mikroben uns nützliche Dienste, z.B. bei der Verdauung leisten. Was hat dies nun mit VHL zu tun? Dr. Izard zeigt, dass Pankreastumore sehr unterschiedliche Verläufe nehmen können, abhängig davon, wie früh sie diagnostiziert wurden. Interessanterweise scheint die Mundflora auf den Verlauf des Pankreastumors Einfluss zu haben. Insbesondere im Blut der Patienten nachgewiesene Antikörper gegen Porphyromonas gingivalis, ein Bakterium, das Zahnfleischentzündung auslösen kann, steigerte das Risikofaktor für die Entstehung eines Pankreastumors um das zweifache. Interessanterweise war tatsächlich in einer Untersuchung von 44 Patienten vor einer geplanten Pankreasoperation in 93 % der Fälle Porphyromonas gingivalis nachweisbar.

Early Data from VHLA's Patient Databank - Erste Ergebnisse der VHL-Patientendatenbank **(SZ)**

Ilene Sussman, PhD Executive Director, VHL Alliance

Auf der 10ten Internationalen VHL-Konferenz 2012 in Houston (Texas, USA) wurde beschlossen, ein internationales VHL-Register aufzubauen. Das Besondere an diesem Vorhaben war, dass Datensätze in dieses Register auch von den Patienten selbst eingepflegt werden konnten. Das Register verbindet also Lebensqualitätsangabe der Patienten mit wissenschaftlichen Daten und kann bereits bestehende Register ergänzen. Durch den weltweiten Ansatz ist eine große Bandbreite von Genotypen eingeschlossen, die regionale Besonderheiten nivellieren sollen. Das Register ist als amerikanische Studie aufgelegt, die Vertraulichkeit der Daten hat einen hohen Stellenwert. Teil der Datenbank ist die Erfassung von Bilddaten der Kontroll-MRTs. Aktuell haben schon 579 Patienten Ihre Daten eingegeben, die allermeisten aus den USA, ansonsten aus Großbritannien, Canada, dem restlichen Europa, Australien und Neuseeland sowie Asien.

Die ersten Ergebnisse zeigen, dass nur 24.6 % der Patienten regelmäßige Kontrolluntersuchungen an einem VHL-Zentrum machen. 41 % gaben an, in der näheren ärztlichen Umgebung Unterstützung gefunden zu haben. Bezüglich des Lebensstils wurde angegeben, dass gesunde Ernährung nur von ca. 25 % der Patienten eingehalten wurde, 60 % der Patienten waren übergewichtig oder fettleibig. Nur 30 % gaben an, zumindest 10 Minuten körperliche Aktivität am Tag zu haben. Besonders wurde auch die Mundhygiene abgefragt, die der Vorredner ja in Verbindung mit Pankreastumoren gebracht hatte.

Langfristig soll das Register dabei helfen, den natürlichen Verlauf der VHL-Erkrankung besser zu verstehen, den Einfluss von Lebensstilfaktoren auf den Krankheitsprozess zu untersuchen und Langzeiteffekte von therapeutischen Interventionen zu monitoren. Letztlich soll dieses Wissen dazu dienen, wieder zurück an die VHL-Gemeinschaft gespiegelt zu werden, um über die wissenschaftlichen Auswertungen sowohl die Lebensqualität wie den (therapeutisch, wie präventiven) Umgang mit dieser genetischen Kondition zu verbessern.

PT2385: HIF-2 α Antagonist for the Treatment of VHL Mutant ccRCC - PT2385: HIF-2 α Antagonist zur Behandlung von VHL mutierten klarzelligen Nierenzellkarzinomen **(SZ)**

Eli M. Wallace, PhD Peloton Therapeutics, Inc.

HIF-2a ist auf allen Nierenkarzinomzellen hochgradig angereichert. PT2385 ist der erste HIF2a-spezifische Antagonist. Das heißt PT2385 ist ein Wirkstoff der der HIF-2a in seiner Wirkung hemmen kann, ohne selbst einen Effekt auszulösen. Er gehört zu der Klasse der „kleinen Moleküle“ (=small molecules). Die als Tablette eingenommene Substanz kann im Tierversuch Nierenzellkarzinome sehr effizient im Wachstum hindern. Weitere Vorteile der Substanz im Gegensatz zu Sunitinib scheint die fehlende Nebenwirkung eines hohen Blutdrucks zu sein. Dafür wurde bei eini-

gen Versuchstieren eine leichte Blutarmut (Anämie) beobachtet. Die Verträglichkeit und Wirkweise im Menschen muss nun in einer Phase-I-Studie nachgewiesen werden.

VIII. SESSION CLINICAL APPLICATION

Andrea Berkemeier und Channing J Paller: Patient perspectives and Integrated care for cancer patients - Patientenperspektive und integrierte Versorgung für Krebspatienten **(TH)**

Channing J. Paller, MD Assistant Professor of Oncology, Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins University School of Medicine

In ihren Referaten gingen die Rednerinnen auf besondere Aspekte der VHL-Erkrankung aus Patientensicht und einem ganzheitlichen therapeutischen Ansatz ein. Obwohl wenig Evidenz für komplementärmedizinische Therapien bestehen, werden diese jedoch sehr häufig in der Praxis von Patienten eingesetzt. Wenn die Wirksamkeit einer Therapie oder eines Verfahrens nicht z.B. durch Studien belegt sei, beweise dies nicht, dass diese Maßnahme auch nicht wirksam sei. Sie ist einfach nicht untersucht. Insgesamt gestaltete sich die Durchführung von Studien bei einer so seltenen Erkrankung wie VHL schwierig, da nur wenig Patienten für klinische Versuche (Studien) zur Verfügung stehen. Dies hat Einfluss auf die Aussagekraft der derzeit verfügbaren medikamentösen, aber auch der diagnostischen Verfahren. Folgende Maßnahmen wurden diskutiert: Einsatz von Sozialarbeitern, Ernährungsberatung, Yoga, Massage, Schlafmanagement, Fatigue Management, kognitive Funktionen, Nachgehen religiöser Bedürfnisse.

Insgesamt wird die positive Rolle von Bewegung und Sport, sowie das Ernährungsmanagement hervorgehoben. Dies sind Faktoren, die die Patienten selbst beeinflussen können. Sie dienen dem Stressabbau und dem allgemeinen Gesundheitsmanagement. Ferner konnte nachgewiesen werden, dass Bewegung die Bildung von IL-6, einem Zytokin, induziert, was zur Hemmung von Tumorwachstum beitragen kann. Dies wurde eindrücklich an Mäusen mit Hautkrebs (Melanom) im Tierversuch dokumentiert. Die Mäuse mit Bewegung (LaufRAD) hatten kleinere Tumoren und lebten länger.

Mittagsschlaf sollte mit einer Dauer von weniger als eine Stunde gehalten werden, um den physiologischen Schlafrhythmus in der Nacht nicht zu gefährden (Tag/Nacht Umkehr). Ferner scheint die Beteiligung an Selbsthilfegruppen sich positiv auszuwirken. Dabei ist ein Kontakt von Angesicht zu Angesicht wichtiger und effektiver als ein Telefonat.

In einem eindrücklichen Fallbeispiel von einem übergewichtigen Patienten mit einem metastasierendem Nierenzellkarzinom, der keine Operation, Radio-, oder Chemotherapie erhalten wollte, zeigte ein Ernährungsmanagement mit deutlicher Gewichtsabnahme einen positiven Effekt nicht nur auf den Tumor. Er schrumpfte, der Blutdruck wurde besser und die Zuckerkrankheit verschwand. Somit konnte die Lebensqualität trotz des metastasierenden Leidens deutlich verbessert werden. Allerdings hielt der Effekt auf den Tumor nur wenige Monate an.

Es schließt sich eine **Paneldiskussion mit Vertretern von VHL-Zentren** aus den Niederlanden, den USA und aus Frankreich an. Es werden landes- und patientenspezifische Probleme angesprochen und landesunterschiedliche Möglichkeiten der Herangehensweisen erörtert.

VIII. SESSION PATIENT'S PERSPECTIVE AND SUMMARY (Patientenperspektive und Zusammenfassung)

Learning from Other Cancer Research - Von der Forschung an anderen Tumoren lernen **(JD)**

Othon Iliopoulos, MD, PhD Clinical Director, von Hippel-Lindau Disease/Familial Renal Cell Cancer Program, Massachusetts General Hospital Cancer Center; Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School

Dr. Iliopoulos stellt noch einmal die bei der Erforschung anderer häufigerer Karzinome erarbeiteten Herausforderungen und Möglichkeiten dar, welche auch für VHL und deren Tumoren von Bedeutung sein kann. So ist die tatsächliche Heterogenität von Tumoren eine der ersten Herausforderungen aller Bemühungen für eine präzise Diagnose, Prognose, Einschätzung, wie auch für eine angemessene Therapie. Angemessen heißt hier: nicht zu viel, auch nicht zu wenig Behandlung

und in richtiger Qualität und zeitlichen Abfolge. Heterogenität bedeutet, dass der einzelne Tumor aus nicht einheitlichen Zellen besteht, sondern zu verschiedenen Zeitpunkten seiner Entwicklung eine stetig wechselnde Zusammensetzung unterschiedlicher Zelltypen zeigt. Diese Zelltypen werden auch Klone genannt, die zwar mit einander verwandt (voneinander abgeleitet) sind, aber jeweils neue genetische Eigenschaften erworben haben. Diese Heterogenität ist auch die Grundlage für die große Dynamik der unterschiedlichen Reaktionen dieser Zellen auf eine spezielle Therapie. Interessant ist, dass ja auch die Therapie selbst einen Selektionsprozess darstellt, unter dem sich das Spektrum der vorliegenden Klone entsprechend verändern kann; klonale Weiterentwicklungen mit dem Hervortreten zunächst niederfrequenter Klone oder neuer Klone mit unter Umständen während der Therapie erworbenen und durch die Therapie begünstigten Genveränderungen (Aberrationen) bestimmen das klinische Schicksal der Tumorthherapie.

Eine intelligente Therapieoption, die schon in vielen Beispielen bei anderen Tumoren Anwendung finden konnte, ist die so genannte **synthetische Letalität**. Darunter versteht man, wenn die Kombination von Mutationen in zwei oder mehr Genen zum Zelltod führt, wohingegen durch nur eine Mutation die Lebensfähigkeit der Zelle nicht beeinträchtigt wird. Mit dem wachsenden Verständnis der einzelnen Regulationswege und deren Beeinträchtigung durch Mutationen als Voraussetzung für die Tumorentstehung wird auch für das VHL- Syndrom eine wachsende Zahl von Therapie und wahrscheinlich sogar Präventionsoptionen gefunden werden.

Highlights of Current VHL Research - Schwerpunkte der aktuellen VHL Forschung **(JD) Rachel Giles, MD, PhD** Associate Professor Department of Nephrology and Hypertension, UMC Utrecht

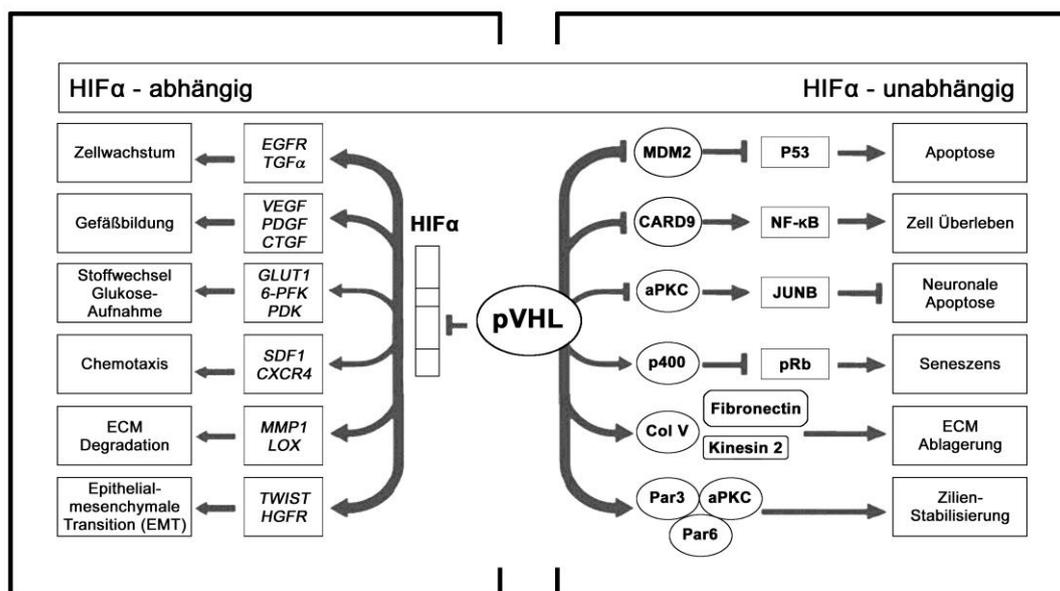
Dr. Giles stellt die Schwerpunkte der aktuellen VHL-Forschung und damit einige der Höhepunkte des 12. Internationalen VHL-Symposiums abschließend noch einmal schlaglichtartig vor. Zu Beginn stellt sie noch einmal heraus, dass ein mutiertes VHL-Gen der Zelle quasi vorgaukelt, es läge ein **Sauerstoffmangel** vor. Darauf lassen sich ein Teil der heute bekannten Funktionsveränderungen von *VHL*-mutierten Tumoren zurückführen. Vor allem basieren auch unverändert viele der in den letzten Jahren entwickelten medikamentösen Behandlungen vor allem des Nierenzellkarzinoms auf einem präzisen Wissen: Die so genannten „**smart drugs**“ nutzen unser inzwischen immer weiter wachsendes Wissen um die exakten molekularen Zusammenhänge der durch *VHL*-Mutationen entstehenden Regulationsstörungen der Zelle. Sie stellen somit Prototypen von Medikamente der neuen Ära der personalisierten (Individualisierten) Medizin da, die im anglo-amerikanischen Sprachraum auch „**precision medicine**“ genannt wird.

Dabei ist VHL ein Molekül mit vielen verschiedenen Funktionen. Grundsätzlich kann zwischen zwei Hauptfunktionsrichtungen unterschieden werden: (1.) abhängig von und (2.) unabhängig von HIF-alpha. HIF-alpha (Hypoxie induzierbarer Faktor) ist der Zwischenschalter über den entweder bei Sauerstoffmangel oder bei durch *VHL*-Mutation vorgetäuschem Sauerstoffmangel eine große Zahl von nachgeordneten (*down stream*) Reaktionen reguliert werden (vgl. **Abb. VHL – einer der Hauptschalter**).

Auf der anderen Seite wurde in den letzten Jahren zunehmend klar, dass eine **Vielzahl von HIF-alpha unabhängigen Funktionen** von diesem multifunktionalen VHL-Protein wahrgenommen wird. All diese Funktionen können, wenn sie dereguliert sind, zur Entstehung von Tumoren beitragen. Entsprechend kann die detaillierte Darstellung dieser einzelnen Regulationswege (pathways) jeweils einen eigenständigen Ansatz für eine gezielte (molekulare) Therapie darstellen.

VHL - einer der Hauptschalter

(a) zwei Richtungen & (b) viele Funktionen



modifiziert nach Li und Kim J Cell Mol Med 2011, Vol. 15, No. 2, 187-195

Beim diesjährigen Symposium wurde ein **Progressionsmodell** (vgl. Ian Frew) des klarzelligen Nierenzellkarzinoms vorgestellt: es entwickelt sich von der normalen Nierenepithelzelle, über den Verlust der Zilien, über die Entstehung von Zysten (typischen > untypischen) bis hin zur Tumorbildung durch einen Prozess sukzessiver (nacheinander ablaufender) Genveränderungen, der mit dem Verlust beider VHL-Allele (biallelisch) beginnt und weitere Genveränderungen (z.B. Verlust des Tumorsuppressors TP53) einschließt. An diesem Modell der nacheinander (sequentiell) erworbenen genetischen Veränderungen (Alterationen) sind noch viele Einzelheiten Spekulation, aber aus jedem abgeklärten molekularen Detail kann sich ein neuer hochspezifischer Therapie- oder sogar Präventionsansatz ergeben. Von großem Vorteil dabei ist die berechtigte Hoffnung, durch diese hohe Spezifität ein „smart Drug“ ein molekular genau definiertes Medikament zu erhalten, das sehr wirksam ist und wenig Nebenwirkung haben kann, da die tumorspezifische Veränderung der Ansatzpunkt der Therapie ist (vgl. dazu auch nächsten Vortrag von Eric Jonasch). Dies ist die auch aller Grundlagenforschung zu Grunde liegende Frage: ist das Gefundene ein möglicher neuer Therapieansatz („drugable“)? So werden bestimmte Regionen von Moleküle in die räumliche Detailanalyse zu solchen möglichen neuen Therapiezielen (vgl. den Vortrag von Rastinejad). Ein ganz wesentlicher Teil der Grundlagenforschung ist der **Entwicklung geeigneter Modelle** gewidmet, wie den neuen Mausmodellen (vgl. Ian Frew, Tien Hsu), dem bewährten Zebrafisch-Modell (vgl. Rachel Giles), der neuen Zelllinien aus Hämangioblastomen (vgl. Ana Metelo), den von VHL-Patienten abgeleiteten pluripotenten Stammzelle (vgl. Eijro Nakamura) und viele andere mehr. Ein weiterer Fortschritt in der Grundlagenforschung konnte in jüngster Zeit bei der Evaluation der **Bedeutung des Stoffwechsels** für die Tumorentstehung und –progression erzielt werden. Einige der typischen Erscheinungsbilder der Tumoren werden durch die Veränderung des Stoffwechsels verständlich: die Klarzelligkeit des Nierenzellkarzinoms durch die Einlagerung von Stoffwechselprodukten. Sauerstoff und Glukosemangel entsteht durch das schnelle Tumorwachstum und treibt den Tumor in die Ausnahmesituation der Aktivierung von sonst nur in Notfallsituationen von der Zelle genutzte Stoffwechselwege u.v.m. Hier ergeben sich Möglichkeiten neuer Therapieansätze. Leider wird aber auch klar, dass jede beantwortete Frage eine Vielzahl von neuen aufwirft. Allerdings sind durch methodische Fortschritte der letzten Jahre auch entsprechende Mittel entstanden, diese **Herausforderungen der Komplexität** anzugehen: Next Generation Sequenzierung, Massendatenspeicher, Systembiologie und Bioinformatik sind nur einige Stichworte. Einige der gezeigten Forschungsarbeiten (gezielte Genveränderungen – vgl. Joung, Immunmodulation – vgl. Freeman) sind bezogen auf VHL sicher noch als Zukunftsmusik zu werten. Berücksichtigt man aber die zum Teil schwindelerregende Zunahme der Geschwindigkeit der Entwicklungen der letzten Jahre, ist ein vorsichtiger Optimismus sicher auch hier gerechtfertigt.

What the Future Might Hold - Spekulationen zur Zukunft (JD)

Eric Jonasch, MD

Professor, Department of Genitourinary Medical Oncology, Division of Cancer Medicine, The University of Texas, MD Anderson Cancer Center

Dr. Jonasch zeigt noch einmal zusammenfassend die sich auf der Grundlage der in den letzten zwei Tagen gezeigten Daten eventuell möglichen neuen Therapieoptionen für VHL-Betroffene – sei es zur Therapie bereits aufgetretener Komplikationen, Tumoren oder auch zur Prävention mit dem Ziel, das Auftreten dieser Tumoren zu vermeiden. Dabei zeigt er sechs verschiedene Richtungen auf: (1) auf das Blutgefäßsystem ausgerichtete Ansätze – (2) den in der VHL-Kondition veränderten Stoffwechsel als Ziel (3) über die Kontrolle von HIF (s.o.), ev. auch beim Hämangioblastom (4) die Möglichkeit der genetischen Reparatur des mutierten VHL-Genes (5) die Aktivierung / Modulierung des Immunsystems und (6) die Verminderung von präkanzerösen Entzündungen.

Dies sei zwar sicher alles noch Zukunftsmusik, trotzdem bestünde berechtigte Hoffnung mit Optimismus in die Zukunft zu schauen, insbesondere wenn man den enormen Fortschritt im Verständnis der molekularen Zusammenhänge sieht, der in den letzten Jahren gemacht werden konnte.

Der Abschluss des Symposiums machten Erfahrungsberichte von VHL-Betroffenen, sowohl als Teenager, als Jugendliche und als Partner von Betroffenen mit anschließender Diskussion unter reger Anteilnahme aller.

Am Samstagnachmittag, dem 9. April ging das 12. Internationale VHL Symposium seinem Ende zu. In 2 ½ Tagen wurden **35 überwiegend hochkarätige wissenschaftliche Vorträge** gehalten. Diese wurden durchweg von bedeutsamen Spitzenforschern präsentiert. Die vier einstündigen exzellenten Keynote-Vorträgen wurden nicht zuletzt wegen der Lokalisation in Boston von Pionieren ihres Faches gehalten.

Wissenschaftlich wurde das Symposium von **Herbert Cohen, Tien Hsu und Othon Iliopoulos** organisiert. Die ausgezeichnete reibungslose technische Organisation wurde von der VHL-Alliance geleistet. Sowohl Joyce Graff als ehemalige, als auch Ilene Sussman als aktuelle Direktorin der VHL-Alliance waren anwesend.

Am Symposium nahmen neben VHL-Betroffenen über 100 Wissenschaftler aus 11 Ländern von vier Kontinenten teil. Aus dem deutschsprachigen Raum waren wir vier (MK, SZ, TH, JD) ange-reist. Das nächste, das **13. Internationale VHL Symposium** ist – wie immer in zweijährigem Abstand – für 2018 **in den Niederlanden** geplant.

Allgemeine Informationen und weiteren Fragen und Antworten zur Anschlussheilbehandlung (AHB)

Autoren: Constanze Bauß, Patientenkoordination, Robert-Bosch-Krankenhaus und Dr. Maike Sonnenberg, Stuttgart

Eine AHB ist

eine stationäre Rehabilitationsmaßnahme, die innerhalb von 2 Wochen nach der Krankenhausentlassung angetreten werden muss. Aus ärztlicher Sicht sollten Sie nur wenige Tage nach Hause. Ob sich das verwirklichen lässt, hängt von Ihrem Kostenträger und von den Aufnahmekapazitäten der Rehabilitationskliniken ab.

Ziel einer AHB ist

eine umfassende Weiterbehandlung unter medizinischen, therapeutischen und psychosozialen Aspekten, damit Sie Ihren Alltag (und Ihr Berufsleben) besser bewältigen können.

Voraussetzungen

Allgemein: Es muss eine bestimmte Erkrankung vorliegen, die eine Weiterbehandlung erforderlich macht bzw. es muss ein großer chirurgischer Eingriff erfolgt sein.

Zudem sollten Sie zur selbstständigen Versorgung in der AHB-Klinik fähig sein.

Sollte Ihnen dies teilweise oder vollständig nicht möglich sein, ist mit dem Arzt zu besprechen, ob eine Geriatrische Rehabilitation für Sie in Frage kommt.

Kostenträger

ist entweder Ihr gesetzlicher Rentenversicherungsträger (bei Personen, die noch keine Rente erhalten) oder Ihre Krankenkasse (bei Personen, die bereits Altersrente oder Erwerbsunfähigkeitsrente auf Dauer erhalten).

Sind Sie Beamter / Beamtin oder Angehöriger / Angehörige eines Beamten / einer Beamtin wird die Maßnahme in der Regel von der Beihilfestelle erstattet. Wenn Sie zusätzlich Mitglied einer privaten Krankenkasse sind, ist zu klären, ob der Versicherungsvertrag Kosten einer Rehabilitationsmaßnahme beinhaltet.

Die Eigenbeteiligung beträgt täglich 10 € für längstens 28 Tage im Kalenderjahr, wobei der im Krankenhaus entrichtete Teil angerechnet wird. Die Fahrtkosten in die Rehabilitationsklinik werden von Ihrem Kostenträger übernommen, der die gesamte Maßnahme bezahlt. In der Regel soll die Fahrt mit dem Privat-PKW erfolgen. Einige AHB-Kliniken bieten einen Abholdienst an. Der Transport mit dem Taxi wird von den Kostenträgern nur in Ausnahmefällen übernommen. Wir bitten Sie zu klären, ob Angehörige Sie in die Rehabilitationsklinik fahren können.

Kann ich meinen Partner/meine Partnerin mitnehmen?

Viele Rehabilitationskliniken bieten die Möglichkeit der Unterbringung von Begleitpersonen (Beistellbett oder im Doppelzimmer). Die Kosten der Begleitperson werden Ihnen privat in Rechnung gestellt.

Woher bekomme ich während der Rehabilitationsmaßnahme meinen Lohn?

Wenn Sie berufstätig sind, bekommen Sie auf Antrag sog. Übergangsgeld, sofern keine anderen Ansprüche bestehen (z.B. Lohnfortzahlung). Die Mitarbeiter in der Rehabilitationsklinik sind Ihnen ggf. bei der Antragstellung behilflich. Rentenbezieher bekommen weiterhin Rente.

Vorbereitung der Rehabilitationsmaßnahme / „Wunschlinik“

Wenn Ihr Kostenträger es zulässt, erhalten Sie eine Liste mit den möglichen Rehabilitationskliniken. Sie können, wenn Sie möchten, einen Vorschlag machen, indem Sie auf dem ausgehändigten Blatt eine oder zwei Kliniken ankreuzen und dieses Blatt auf der Station abgeben. Ob eine Aufnahme in der gewünschten AHB-Klinik möglich ist, hängt von Ihrem Kostenträger sowie der Aufnahmekapazität der Klinik ab.

In der Regel werden während des Klinikaufenthaltes die zuständigen Mitarbeiter Kontakt mit Ihnen aufnehmen um alles Notwendige für die Rehabilitation mit Ihnen zu besprechen.

Weitere Fragen der Teilnehmer:

Gibt es eine limitierende Regelung bezüglich der Auswahl der Klinik?

Teilnehmer trifft Aussage, dass scheinbar nur Kliniken im Umkreis von 100 km Entfernung in Frage kommen. Gibt es hierzu eine gesetzliche Regelung?

Ist hier die Abklärung / Abhängigkeit durch den Kostenträger gegeben?

Siehe SGB IX § 9 Wunsch- und Wahlrecht der Leistungsberechtigten. Die Kostenträger engen den Radius immer weiter ein. Prinzipiell gilt dort der Grundsatz: so heimatnah wie möglich. Ausnahmefälle sind immer ganz spezielle Indikationen bzw. Kombinationsindikationen.

Unterschied/Abgrenzung zwischen AHB, Reha und Kur?

AHB = Diese kann nur vom Krankenhaus (KH) beantragt werden und muss spätestens 14 Tage nach Entlassung angetreten werden (über Kostenträger Krankenkasse (KK) oder Kostenträger Rentenversicherung (DRV)). Indikationen dafür sind relativ eng gefasst d.h. das KH kann nur spezifisch eine AHB beantragen weswegen der Patient akut behandelt wird und deswegen er im KH ist. Bsp.: Pat. mit onkologischer Grunderkrankung benötigt nun eine Wirbelsäulen OP. Das KH darf in dem Fall eine orthopädische AHB beantragen nicht eine Onkologische.

Rehabilitationsmaßnahme kann von jedem Arzt beantragt werden (Hausarzt, Facharzt...). Auch die Geriatrie fällt darunter.

Kur. Gibt es nur noch selten. Es gibt KK die ihren Versicherten in einem Turnus eine Kur anbieten.

Statt einer OP wurde durch Ärzte eine Reha/Kur empfohlen. Was sind hier die Voraussetzungen? Wer zahlt?

Als konservatives Procedere ist dies durchaus möglich. Bsp. Bandscheibenvorfall, da kann sowohl eine OP als auch ein konservatives Vorgehen erfolgen. Kostenträger wie bei allen AHBs auch KK (berentet) oder die DRV (für Berufstätige)

Hat man Nachteile, wenn man eine AHB ablehnt?

Nein. Trotzdem ist zu empfehlen dass man es sich vor der Beantragung einer AHB überlegt, ob man überhaupt gehen möchte. Es gab schon Fälle, bei denen die DRV auf einer Reha Maßnahme bestanden hat, um die Arbeitsfähigkeit wieder herzustellen. Der Versicherte musste dann in Reha gehen.

Da die Erkrankung häufig gutartige Tumore mit sich bringt, war hier die Frage, ob es unterschiedliche Maßnahmen für gut- und bösartige Tumore gibt. Es handelt sich bei VHL häufig um gutartige Tumore im Kleinhirn, Rückenmark und in den Augen. Gibt es hierfür spezielle Kliniken?

Da es diese Fachbereiche im RBK nicht gibt, kann hierzu leider keine kompetente Aussage getroffen werden.

Ist eine ambulante Reha möglich? Wer entscheidet dies im Einzelfall?

Grundsätzlich gilt bei den Kostenträgern: ambulant vor stationär. Oft wird stationär beantragt und die Kostenträger genehmigen nur ambulant. In einigen Gegenden gibt es allerdings für die entsprechende Indikation keine gut erreichbaren ambulanten Reha-Einrichtungen. Daher wird dann eher eine stationäre Maßnahme genehmigt.

Wenn der Patient sich während der AHB unter- oder überfordert fühlt, ist eine Änderung währenddessen möglich? An wen wendet man sich dann?

Ein Wechsel der Rehaklinik ist prinzipiell möglich. Als erstes muss ein Gespräch mit Arzt und Therapeuten erfolgen in dem die Problematik genau erläutert bzw. geklärt wird. Sollte die Rehaklinik dann nicht in der Lage sein, die Therapie/Behandlung anzupassen, kann mit dem zuständigen Kostenträger über einen Wechsel der Rehaklinik gesprochen werden. Gut ist dabei wenn man eine

alternative Reha benennen kann. Die Kostenträger wollen immer wissen, ob dann Mehrkosten auf sie zukommen. Wichtig wäre auch zu klären, ob die Fahrtkosten von einer Reha zur nächsten übernommen werden. Ansprechpartner wären hierbei immer: Arzt und Sozialdienst.

Muss man bei Abbruch der Reha diese selbst zahlen?

Bislang nicht bekannt. Eine Patientin berichtete aber, dass sie ein sog. Tagegeld zahlen musste.

Bei Patienten, die über die DRV in der AHB sind, ist ein Reha-Abbruch immer gut zu begründen, da die DRV immer am Ende einer solchen Maßnahme wissen möchte ob der Versicherte dann wieder arbeitsfähig ist. Eine medizinische Begründung ist da immer gut.

Insgesamt wäre nochmals zu sagen: jedem Versicherten steht ein Widerspruch zu abgelehnten Leistungen zu. Dabei ist es immer wichtig, sich auf die genannten Gründe der Ablehnung zu beziehen.

Bericht Mitgliederversammlung VHL-Europa

Am Mittwochmorgen machte ich mich schon früh auf den Weg nach Edinburgh/Schottland. Gerlinde fuhr mich über die niederländische Grenze zum nächstgelegenen Bahnhof, von dort ging es mit dem Zug nach Schiphol/Amsterdam. Dort traf ich den niederländischen Vertreter, Ronald Westerlaken, der auch Vorsitzender von VHL-Europa ist. Gemeinsam flogen wir nach Edinburgh. Die Fahrt verlief gut, nur das letzte Teilstück der "Luftstraße" war ein wenig holprig, so dass der Taxifahrer auf dem Weg in unser gemeinsames Apartment öfters anhalten musste. Kurz darauf kam die dritte Mitbewohnerin unserer WG hinzu, Dr. Helga Süli-Vargha aus Ungarn. Komplettiert wurde die Mitgliederversammlung vor Ort durch Jean-Joseph Crampe und seiner Frau aus Frankreich. Über Skype nahmen daran auch noch Athina Alexandridou aus Griechenland, Vibeke Harbud aus Dänemark sowie Susi Martinez und Oliver Canale Sirgo aus Spanien teil.



Ronald Westerlaken - Gerhard Alsmeier - Dr. Helga Süli-Vargha

Für das laufende Jahr wurden einige neue Projekte ausgewählt:

- Es wird eine Liste von Ärzten erstellt, die absolute VHL-Spezialisten in ihrem Fachgebiet sind und sich bereit erklärt haben, "auf dem kleinen Dienstweg" eine zweite Meinung abzugeben. Diese ist bei uns in Deutschland oftmals die Regel, in anderen Ländern ist eine zweite Meinung aber nicht immer einfach zu bekommen und insbesondere dann notwendig, wenn man sich im europäischen Ausland operieren lassen will, weil es z. B. im Heimatland keine erfahrenen Ärzte gibt.
- Es wird nach Möglichkeiten gesucht, junge Ärzte an VHL-Zentren für eine gewisse Zeit weiterbilden zu können.
- In einem weiteren Projekt wird versucht, in einem bestimmten Land das Leben mit VHL dahingehend zu erleichtern, Informationen über VHL in verständlicher Sprache verfügbar zu machen und eine Vernetzung von VHL-Betroffenen zu erreichen. Das "Pilotland" in 2016/17 ist die Türkei. Sollte dieses Projekt erfolgreich sein, wird im nächsten Jahr mit einem weiteren europäischen Land fortgefahren.
- Die Mitgliedsorganisationen prüfen, inwiefern es eine gemeinsame Forschungsförderung geben soll und ob ein gemeinsames Register hilfreich sein kann, für gemeinsame Forschungsvorhaben.

- Für 2017 ist das zweite europäische VHL-Symposium für junge Erwachsene angedacht. Alle Mitgliedsorganisationen sind aufgerufen zu prüfen, inwiefern sie dieses Treffen - zu einem attraktiven Preis - organisieren können.
- Die französische VHL-Selbsthilfe erstellt aktuell ein Buch über VHL für kleine Kinder. Nach der Veröffentlichung besteht die Möglichkeit, dass es auch in andere Sprachen übersetzt wird.

Nach zweieinhalb Stunden endete die Mitgliederversammlung.

Persönliche Anmerkung: Ich freue mich immer über den regen Austausch der VHL-EUROPA Mitglieder. Gleichzeitig werde ich aber auch sehr demütigt, wenn ich erfahre wie schlecht die medizinische Versorgung von VHL-Betroffenen in einigen europäischen Ländern ist und wie gut wir es haben.

Europäische Konferenz über seltene Krankheiten und Orphan-Produkte

Vom 26. - 28. Mai fand die achte europäische Konferenz über seltene Krankheiten und Orphan-Produkte (abgekürzt ECRD) in Edinburgh/Schottland statt.



Die ECRD ist eine einzigartige Plattform, die alle seltenen Krankheiten in allen europäischen Ländern thematisiert und alle Interessenvertreter - Patientenvertreter, Wissenschaftler, Beschäftigte des Gesundheitswesens, Vertreter der Industrie, Träger der Regulierungsbehörden und politische Entscheidungsträger - zusammenbringt. Dieses Mal nahmen ca. 750 Personen an der Veranstaltung teil.



European Conference on Rare Diseases & Orphan Products

Die alle zwei Jahre stattfindende Veranstaltung informiert über den aktuellen Stand in Forschung, Entwicklung neuer Therapien, Gesundheitsversorgung, soziale Betreuung, Zugang zu Informationen, öffentliches Gesundheitswesen sowie die Unterstützung auf europäischer, nationaler und regionaler Ebene.

Motto der Konferenz war "game changers", also wie die Spielregeln geändert werden müssen, damit es Betroffenen einer seltenen Erkrankung zukünftig besser geht. Es gibt innerhalb Europas in den oben genannten Feldern viele Hindernisse. Ziel der Konferenz war diese Hindernisse zu benennen und Vorschläge zu unterbreiten, wie sie gelöst werden können.

Ich nahm während der Konferenz an den Sessions über "orphan drugs", wörtlich "verwaiste Medikamente", also Medikamente für seltene Erkrankungen teil. Es kamen alle Beteiligten zu Wort: die Pharmaindustrie, die EMA (Europäische Arzneimittel Genehmigungsbehörde), die Patientenvertreter, die nationalen Genehmigungsbehörden sowie die Krankenversicherungen. Als relativer Laie dachte ich "es liegt an der Pharmaindustrie, die einfach aus Profitgründen keine Medikamente für seltene Erkrankungen entwickeln will".

Aber so einfach ist es nicht. Hat die Pharmaindustrie ein Medikament zur Marktreife gebracht, muss es von der EMA genehmigt werden. Dafür müssen viele Untersuchungen (z.B. klinische Studien, Patientenregister) vorgenommen werden, um zu belegen, dass das Medikament tatsächlich hilft die spezielle Erkrankung zu behandeln. Hat die EMA das Medikament genehmigt, heißt dies aber nicht, dass es nun in ganz Europa erhältlich ist. Vielmehr muss dann die Pharmaindustrie die nationalen - manchmal sogar die regionalen - Genehmigungsbehörden überzeugen, dass das Medikament auch in dem jeweiligen Land bzw. Region einen Nutzen hat. Dabei wird der Nutzen unterschiedlich definiert. In England muss das neue Produkt billiger sein als vergleichbare schon auf dem Markt befindliche, in Deutschland muss es "besser", also einen zusätzlichen Nutzen haben. Um diesen Nutzen zu belegen, müssen zum Teil wieder abweichende Untersuchungen durchgeführt werden, bis es genehmigt wird. Da die einzelnen Märkte, auf Grund von zu geringen Betroffenenzahlen, sehr klein sein können, kommt es dazu, dass die Pharmaindustrie die Zulassung nicht in allen europäischen Ländern beantragt, sondern nur in großen Staaten. Dies führt dann dazu, dass ein Medikament z.B. in Deutschland verschrieben werden kann, während es z.B. in Österreich für die Betroffenen nicht verfügbar ist. Schließlich finden dann noch Preisverhandlungen zwischen Krankenkassen und Pharmaindustrie statt, wobei hier natürlich zwei Welten aufeinander prallen. Die einen wollen das neue Medikamente so billig, die anderen so teuer wie möglich auf den Markt bringen.

In den Diskussionen ging es nun darum, was wird schon oder kann noch gemacht werden, damit es hier zu Verbesserungen kommt?

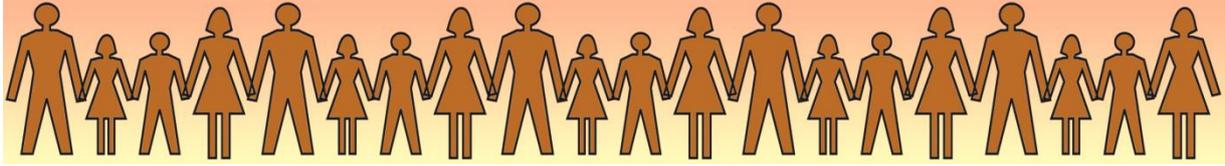
Eine Möglichkeit ist z.B., dass die Pharmaindustrie schon im Rahmen der Genehmigung ihres Medikamentes bei der EMA Kontakt zu den nationalen Genehmigungsbehörden aufnimmt und so Doppelarbeiten vermieden werden. Die BE-NE-Lux Staaten verhandeln die Preise gegenüber der Pharmaindustrie nun gemeinsam. Dies führt dazu, dass insbesondere in Belgien die neuen Medikamente nun deutlich früher auf dem Markt kommen...

Mein persönliches Fazit: Es ist alles viel komplizierter als gedacht, aber es auf allen Seiten eine Bereitschaft gibt, diese Hindernisse zu reduzieren.

Termine

- 14. bis 16. Oktober 2016: Mitgliederversammlung und Informationsveranstaltung sowie Treffen für junge Erwachsene in Frankfurt am Main

Alle Beiträge – falls nicht anders vermerkt – von Gerhard Alsmeier



Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.

**Informationsveranstaltung und Mitgliederversammlung
in Frankfurt/Main vom 14. bis 16. Oktober 2016
im Flemings Conference Hotel,
Elbinger Straße 1-3, Frankfurt/Main**

Programm

Freitag, 14. Oktober

ab 19.00: Gemütlicher Abend im Tagungshotel

Samstag, 15. Oktober:

09.30 – 10.00 Eintreffen / Begrüßung

10.00 – 10.45 Thema: Immunzellen (B-Lymphozyten) bei VHL-Betroffenen reagieren anders als bei Menschen ohne VHL-Mutation
PD Dr. Theurich, Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung, Köln

11.00 – 12.30 Mitgliederversammlung

10.00 – 12.30 Angehörigentreffen

12.30 – 14.00 Mittagspause

14.00 – 14.45 Thema: Ernährung und Krebs - Bedeutung der Ernährung bei einer Krebserkrankung
Elisabeth Dippel, Ökotrophologin - Ernährungstherapie, Krankenhaus Nordwest GmbH, Frankfurt/Main

15.00 - 15.45 Thema: Diagnostik und Therapie Neuroendokriner Tumoren der Bauchspeicheldrüse
Prof. Dr. Dr. Link, Direktor des chirurgischen Zentrums, Asklepios-Paulinen Klinik, Wiesbaden

16.00 – 16.45 Thema: Radiofrequenzablation, Möglichkeiten und Grenzen bei der Therapie von Nierenzellkarzinomen
Prof. Dr. Mahnke, Direktor der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Marburg

Die Kinderbetreuung findet am Samstag von 10.00 - 12.30 und von 14.00 - 17.00 statt.

Abends: Erfahrungsaustausch in gemütlicher Runde

Sonntag, 16. Oktober

10.00 – 13.00 Stadtbesichtigung Frankfurt mit Stopp am Hauptbahnhof kurz vor 13.00 Uhr

Bei allen Uhrzeiten handelt es sich um circa Angaben



Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.

Tagungshotel

Flemings Conference Hotel

Elbinger Straße 1-3, 60487 Frankfurt/Main

Telefon: 669 506 040-0, Fax: 069 506 040-999, E-Mail: frankfurt.conference@flemings-hotels.com

<http://www.flemings-hotels.com/hotels-residences/frankfurt/flemings-conference-hotel-frankfurt/hotel-zimmer.html>

Anfahrtsbeschreibung:

Mit dem Auto

Von der A66 kommend:

Abfahrt: „Ludwig-Landmann-Straße“ Richtung Bockenheim

Nach ca. 1 km biegen Sie rechts in die Tilsiter Straße

Im Kreisverkehr nehmen Sie die erste Ausfahrt (Königberger Str.)

Nach ca. 130 m dann links auf die Elbingerstraße abbiegen

Das Hotel befindet sich auf der linken Seite

Von der A5 aus Norden kommend:

Abfahrt: Autobahnkreuz 18-Nordwestkreuz Frankfurt

A66 Richtung Frankfurt-Miquelallee/Frankfurt-Stadtmitte/A66 folgen

Bei Ausfahrt 20-Frankfurt am Main-L.-Landmann-Straße Richtung F-Hausen/F-Rödelheim fahren

Auf Ludwig-Landmann-Straße/B44 fahren

Geradeaus auf Am Industriebhof

Rechts abbiegen auf Tilsiter Str.

Im Kreisverkehr erste Ausfahrt (Königsberger Str.) nehmen

Links abbiegen auf Elbinger Str.

Das Hotel befindet sich auf der linken Seite

Von der A5 aus Süden kommend:

Abfahrt: Autobahnkreuz 19-Westkreuz Frankfurt

A648 Richtung F-Stadtmitte zu folgen

Ausfahrt Richtung F-Rödelheim/F-Bockenheim/Westkreuz F nehmen

Weiter auf Katharinenkreisel/B44 fahren

Halb rechts auf Ludwig-Landmann-Straße/B44 abbiegen

Rechts abbiegen auf Königberger Str.

Rechts abbiegen auf Elbinger Str.

Das Hotel befindet sich auf der linken Seite.

Anfahrt mit öffentlichen Verkehrsmitteln

Ziel: U-Bahn-Station „Industriebhof“ (U6 und U7)

Vom Hauptbahnhof:

Am Hauptbahnhof wählen Sie die U-Bahn-Linie U4 Richtung „Bockenheimer Warte“ und wechseln an der Endstation „Bockenheimer Warte“ in die Linie U6 Richtung Heerstraße oder die U7 Richtung Hausen. Die dritte Station ist der „Industriebhof“. Von dort überqueren Sie Straße und U-Bahn-

Schienen und folgen der Königsberger Straße bis zur zweiten Querstraße links (Elbinger Straße). Das Hotel befindet sich in der Elbinger Straße auf der linken Seite.

Vom Flughafen:

Die Linien S8 und S9 führen vom Flughafen zum Hauptbahnhof. Hier wählen Sie die U-Bahn-Linie U4 Richtung „Bockenheimer Warte“ und wechseln an der Endstation „Bockenheimer Warte“ in die Linie U6 Richtung Heerstraße oder die U7 Richtung Hausen. Die dritte Station ist der „Industrie-
hof“. Von dort überqueren Sie die Straße und U-Bahn-Schienen und folgen der Königsberger Straße bis zur zweiten Querstraße links (Elbinger Straße). Das Hotel befindet sich in der Elbinger Straße auf der linken Seite.



Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.

MITGLIEDERVERSAMMLUNG des

Verein VHL (von Hippel-Lindau)

betroffener Familien e.V.

am 15. Oktober 2016 um 11.00 Uhr

im Flemings Conference Hotel in Frankfurt/Main

Tagesordnung

- 1. Begrüßung**
- 2. Vorstellungsrunde**
- 3. Verlesung der Tagesordnung**
- 4. Genehmigung Protokoll der Mitgliederversammlung vom 31.10.2015**
- 5. Mitgliederentwicklung**
- 6. Bericht des Vorstands über das abgelaufene Jahr**
- 7. Bericht der Schatzmeisterin**
- 8. Bericht der Kassenprüfer**
- 9. Entlastung des Vorstands**
- 10. Wahl des Vorsitzenden**
- 11. Wahl der stellvertret. Vorsitzenden und des Schriftführers**
- 12. Wahl der Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates**
- 13. Wahl der Kassenprüfer/innen**
- 14. Satzungsänderung**
- 15. Planungen für das kommende Jahr**
- 16. Verschiedenes**



Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.

**Treffen junger Erwachsener mit VHL in Frankfurt, 14. - 16. Oktober 2016
im Flemings Conference Hotel Frankfurt / Main**

Freitag, 14. Oktober

17.00 - 19.00 Kennenlern-Runde, VHL-Quiz

ab 19.00: Gemeinsames Abendessen

Samstag, 15. Oktober:

09.00 – 9.15 Einführung

09.15 – 10.45 Leben mit einer chronischen Erkrankung (Umgang mit VHL)
Christine Kirchner, Systemische Beraterin und Coach, Freiburg,

10.45 - 11.00 Pause

11.00 – 12.30 Thema: Genetik & Kinderwunsch
Dr. Heller, Institut für Humangenetik, Universität Köln

12.30 – 14.00 Mittagspause

14.00 – 14.45 Thema: Ernährung und Krebs - Bedeutung der Ernährung bei einer Krebserkrankung
Elisabeth Dippel, Ökotrophologin - Ernährungstherapie, Krankenhaus Nordwest GmbH, Frankfurt/Main

15.00 - 15.45 Thema: Diagnostik und Therapie Neuroendokriner Tumoren der Bauchspeicheldrüse
Prof. Dr. Dr. Link, Direktor des chirurgischen Zentrums, Asklepios-Paulinen Klinik, Wiesbaden

16.00 – 16.45 Thema: Radiofrequenzablation, Möglichkeiten und Grenzen bei der Therapie von Nierenzellkarzinomen
Prof. Dr. Mahnken, Direktor der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Marburg

19.00 gemeinsames Abendessen.

Sonntag, 16. Oktober

09.30 – 10.00 Abschlussrunde

10.00 - 13.00 separate Stadtbesichtigung, mit Halt am Hauptbahnhof um kurz vor 13.00

Bei allen Uhrzeiten handelt es sich um circa Angaben

Gefördert durch die DAK



Vorstandsmitglieder

Vorsitzender

Gerhard Alsmeier

Rembrandtstraße 2 · D-49716 Meppen

Telefon: 05931-929552

Email: g.alsmeier@hippel-lindau.de

2. Vorsitzende

Dagmar Rath

Leifstraße 8 · D-81549 München

Email: d.rath@hippel-lindau.de

Schatzmeisterin

Frauke Krämer

Auf Steinert 45 · D-66679 Losheim am See

Telefon: 06872-9214450

Email: f.kraemer@hippel-lindau.de

Schriftführer

Florian Hofmann

Schwörhausgasse 11 · D-89073 Ulm

Telefon: 0731-1407172

Email: f.hofmann@hippel-lindau.de

Beisitzerin

Angela Eilers

Friedhofstraße 2 · D-31787 Hameln

Telefon: 0176-95639106

Email: a.eilers@hippel-lindau.de

Beisitzerin

Melanie Günther

Telefon: 0163-1521397

Email: m.guenther@hippel-lindau.de

Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates

Prof. Dr. Hiltrud Brauch
Dr. Margarete Fischer-Bosch
Institut für Klinische Pharmakologie
Auerbachstraße 112 · D-70376 Stuttgart
Telefon: 0711-81013705 · Fax: 0711-859295
Email: hiltrud.brauch@ikp-stuttgart.de

Dr. Luitgard Graul-Neumann
Klinische Genetik, Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1 · D-13353 Berlin
Telefon: 030-4505 69132 · Fax: 030-450569914
Email: luitgard.neumann@charite.de

Prof. Dr. H. Jochen Decker
Humangenetik Freiburg
Heinrich-von-Stephan-Straße 5 · D-79100 Freiburg
Telefon: 0761-8964540
Email: JDecker@humangenetik-freiburg.de

Prof. Dr. Sven Gläser
Kliniekhoofd Neurochirurgie, Universitair Ziekenhuis Brussel
Laarbeeklaan 101 · B-1090 Brussel
Tel.: 0032 2 477 55 14 · Fax: 0032 2 477 55 70
Email: sven.glaesker@uzbrussel.be

PD Dr. Klaus-Martin Kreusel
DRK-Kliniken Westend, Hauptabteilung Augenheilkunde
Spandauer Damm 130 · D-14050 Berlin
Telefon: 030-30354505
Email: k.kreusel@drk-kliniken-westend.de

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Hartmut P.H. Neumann
Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Universitätsklinik
Hugstetter Straße 55 · D-79106 Freiburg
Privat: Sonnhalde 76 · D-79104 Freiburg
Tel.: 0173-3050398
Email: hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de



Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.

Anmeldung für die Informationsveranstaltung und Mitgliederversammlung vom 14. bis 16. Oktober 2016 in Frankfurt/Main

Ich / Wir nehmen mit Personen an den Veranstaltungen am
Samstag teil.

Ich / Wir nehmen mit Personen an der Mitgliederversammlung
am Samstagvormittag teil.

Ich / Wir nehmen mit Personen an dem Erfahrungsaustausch für
Angehörige am Samstagvormittag teil.

Ich / Wir nehmen mit Personen am Rahmenprogramm am Sonn-
tag teil.

Ich nehme am Treffen junger Erwachsener teil: ja / nein

Ich / Wir reisen am an und bleiben bis zum ... Oktober.

Kinderbetreuung für Kinder Alter der Kinder

Ich helfe gerne zeitweilig bei der Kinderbetreuung: ja / nein

Name:	
Vorname:	
Straße, Hausnummer:	
PLZ – Ort:	
Telefon-Nummer:	
E-Mail-Adresse:	

Wir möchten Sie bitten, diese Anmeldung an unten stehende Adresse zu schicken.



Ort, den Datum Unterschrift

Vorsitzender: Gerhard Alsmeier, Rembrandtstraße 2, 49716 Meppen,
Tel.: 05931-929552, E-Mail: info@hippel-lindau.de, www.hippel-lindau.de
Commerzbank Meppen · Konto-Nr.: 5799788 · BLZ: 266 400 49
IBAN: DE24 2664 0049 0579 9788 00 · BIC COBADEFFXXX
Vereinsregister Nr.: VR 120590 beim Amtsgericht Osnabrück
