

16th European Neurofibromatosis Meeting, Sept. 4-7 2014, Barcelona

Zusammenfassung durch Herr Dr. Amedeo Azizi, Kinderklinik AKH Wien

Der diesjährige europäische Neurofibromatose (NF) Kongress zeigte deutlich, dass neben den klinischen Bemühungen der immer stärker vernetzten internationalen Zentren auch der Grundlagenforschung ein breiterer Raum eingeräumt wurde.

Das Meeting setzte folgende Schwerpunkte, die in weiterer Folge dargelegt werden:

- Epidemiologie der Neurofibromatosen und assoziierter Erkrankungen (Häufigkeiten und Auswirkungen der NF und damit verbundener Beschwerden).
- Genotyp / Phenotyp Korrelation (d.h. Ableitung der zu erwartenden Symptome aus der nachgewiesenen Veränderung des Erbguts)
- Schwannomatose
- Kognitive Aspekte (z.B. Lernschwierigkeiten)
- Quality of Life (Erfassen der Lebensqualität und der beeinflussenden Faktoren)
- Evaluation neuer technischer Möglichkeiten der genetischen Diagnostik
- Neueste Entwicklungen in der Grundlagenforschung
- Erforschung neuer Behandlungsansätze

Des Weiteren fand während des Meetings auch die geplante **Gründung der Europäischen Neurofibromatose Gesellschaft** (European NF Group – ENFG) statt, welche in Zukunft eine noch engere und geschlossener Zusammenarbeit von Ärzten, Grundlagenforschern und Laiengruppen gewährleisten soll. Als Präsident wurde Prof. Dr. Maurizio Clementi gewählt, Professor für Genetik an der medizinischen Universität in Padua/ Italien.

Epidemiologie der Neurofibromatosen und assoziierter Erkrankungen

Hierbei wurden in mehreren Vorträgen die Häufigkeiten und Auswirkungen der mit NF verbundenen Beschwerden und Erkrankungen in verschiedenen Zentren dargelegt.

G. Evans aus Manchester zeigte in Daten über 1400 Patienten mit NF-1, dass verglichen mit der Normalbevölkerung die Lebenserwartung um etwa 8 Jahre erniedrigt scheint, bei NF-2 um 11 Jahre. Die Häufigkeit von NF-1 in seiner Kohorte lag bei 1:2.700, für NF-2 bei 1:33.000. In Finnland liege It. S. Peltonen die Häufigkeit von NF-1 sogar näher bei 1:2.000. In Anbetracht der Altersverteilung der finnischen Kohorte erscheint die dort errechnete Lebenserwartung nicht vergleichbar mit den bisher publizierten Daten. Herausstechend ist jedenfalls, dass das Brustkrebsrisiko (insbesondere junger Frauen, d.h. bereits beginnend zwischen 30 und 50) über dem in der Normalbevölkerung liegt.

Welche Empfehlung daraus bzgl. eines frühzeitigen Screening erwachsen, muss noch festgelegt werden, sicher jedoch sollten ab 30 jährliche Kontrollen beim Gynäkologen / -in erfolgen.

Bezüglich des Risikos von malignen peripheren Nervenscheidentumoren (das sind bösartige Nerventumoren) eine Häufigkeit von etwa 5 % aufwies, wobei das Risiko über die gesamte Lebensspanne bei 10-13% liege (Kohorte von G. Evans). Das Überleben nach Auftreten eines MPNST ist sehr gering (50% nach 1 Jahr), es zeigte sich jedoch, dass verglichen mit Daten der vergangenen Jahrzehnte die Überlebensraten in den letzten Jahren besser wurden. Interessanterweise weisen Frauen eine bessere Prognose auf, als Männer, wobei dies nicht sicher erklärt werden kann. Über einen zeitnäheren Arztbesuch von Frauen nach Auftreten von Symptomen wurde spekuliert.

Neben einer umfangreichen Charakterisierung der von R. Ferner betreuten Kohorte im Großraum London wies sie in ihrem Vortrag auch auf eine erhöhte Rate an Fällen von Patienten mit NF-1 und Multipler Sklerose hin. Interessanterweise zeigten einige Patienten gar keine Symptome der Erkrankung, wenngleich andere den üblichen, teils schweren Verlauf zeigen. Die Hintergründe und Zusammenhänge sind derzeit noch unklar.

G. Tadini drängte in seinem Vortrag auf eine Neugestaltung der Diagnosekriterien der NF-1, welche mehr als 30 Jahre alt sind. So könnte man in 20-40% einen Nävus anaemicus an der Haut finden (harmlose lokalisierte Veränderung der Hautdurchblutung) oder in etwa 50% choroidale Hämatome in der NIS (near infrared spektroskopie) entdeckt werden. Darüber hinaus sollte eine neue Klassifikation auch die altersbedingte Verteilung der Symptome berücksichtigen und etwa auch genetische Testung und Bildgebungen (z.B. UBO's, d.h. „helle Flecken“ am MRT des Gehirns) einbeziehen. Bezüglich einer Neu-Definition der Diagnosekriterien bemüht sich G. Tadini, eine transatlantische Konsensuskonferenz ins Leben zu rufen.

Genotyp / Phänotyp Korrelation

Genotyp / Phänotyp Korrelation beschreibt die Ableitung bzw. Vorhersage der zu erwartenden Symptome aus der nachgewiesenen genetischen Veränderung, d.h. Veränderungen des Erbguts. Lange ging man davon aus, dass eine Phänotyp / Genotyp Korrelation bei Neurofibromatose Typ 1 und Typ 2 nicht möglich sei. Diese Aussage relativiert sich etwas, da sich langsam herauskristallisiert, dass *manche* genetische Veränderung gehäuft die gleichen Symptomen aufweisen. Unter anderem L. Messiaen, G. Evans, Y. Martín wiesen in Ihren Vorträgen auf derartige Assoziationen hin.

Patienten mit Veränderungen an Position c.5425 des NF1 Gens (entspricht p.Arg1809 des Genprodukts) weisen (ohne dies bereits mit letzter Sicherheit sagen zu können) offensichtlich eine mildere Verlaufsform auf, welche vor allem mit (weniger) Café-au-lait Flecken und Freckling (Sommersprossen in Leisten oder Achselhöhlen) einhergeht, jedoch - soweit bisher gesagt werden kann – nicht mit Fibromen oder Opticusgliomen (=Sehnerventumoren). Allerdings können diese Patienten deutliche kognitive Schwierigkeiten (d.h. v.a. Merk- und Lernschwierigkeiten) und typische Gesichts-Dysmorphien (z.B. tiefsitzende Ohren ähnlich wie bei Noonan Syndrom) aufweisen. 1 Patient mit einer Mutation bei c.5425 musste auch aufgrund eines Glioms (=Hirntumor) behandelt werden.

Bei Patienten, bei denen das gesamte NF1 Gen gelöscht ist, scheint meist eine sehr ausgeprägte Form vor mit einer gehäuften Rate an Nerventumoren und bösartigen Tumoren vorzuliegen.

Weiter existiert auch eine spinale Form mit gehäuften Tumoren der Spinalnerven (aus dem Rückenmark austretenden Nerven), die oft wenige bis gar keine CAL Flecken aufweist.

Bezüglich Neurofibromatose Typ 2 zeigte sich, dass Veränderungen am Beginn des Gens (Exon 2-6 und 7-13) bereits in jüngerem Alter Akustikus-Schwannome ausbilden. Patienten mit einer Mutation, welche zu einem Kettenabbruch führt, weisen die ungünstigste Prognose auf verglichen mit einer Missense Mutation in Exons 14-16. Die beste Prognose scheinen Mutationen in Exon 1 zu haben. Dies betrifft sowohl das Alter bei Auftreten der ersten Tumoren wie auch das Gesamtüberleben.

Es gab einen weitgehenden Konsens, dass bei Verdacht auf Vorliegen einer Rasopathie, d.h. einer Erkrankung aus dem Formenkreis der Neurofibromatosen (einschließlich Schwannomatose) eine genetische Testung angestrebt werden sollte, weil nur so in Zukunft eine mögliche Genotyp / Phänotyp Korrelation aufgedeckt werden können. Aufgrund der unterschiedlichen Penetranz (= Ausprägungsgrad) innerhalb einer Familie sind große Fallzahlen nötig, um in Zukunft eine Aussage über den möglichen Phänotyp treffen zu können.

Schwannomatose

Insbesondere G. Evans und M. Smith widmeten sich der Schwannomatose. Schwannomatose ist eine von NF-2 unterschiedliche Erkrankung, welche man in den vergangenen Jahren begann, besser zu verstehen. Die Häufigkeit liegt in der Manchester Kohorte von G. Evans bei etwa 1:90.000. In 50% der Fälle kann man eine SMARCB1 Mutation feststellen, dieses Jahr wurde eine Veränderung im LTZR1 Gen in etwa 20-30% nachgewiesen werden. Mosaikformen der Schwannomatose sind nicht selten. Meist liegen in den Schwannomen eine Mutation von SMARCB1 (1. Hit), Verlust des 2. Allels (2. Hit) und schlussendlich Mutation von NF2 (3. Hit) vor.

Beim Rhabdoidtumor Syndrom liegt ebenfalls eine Veränderung von SMARCB1 vor, es kommt jedoch zur Entstehung von hochbösartigen Nieren- und Hirntumoren meist bereits im Kleinkindesalter, jedoch nicht zu Schwannomen (evtl. weil diese nicht mehr erlebt werden). Die genetischen Veränderungen scheinen bei der Schwannomatose in den Endregionen der Gene aufzutreten und gehen nicht mit einem Kettenabbruch einher, während dies beim Rhabdoidtumor Syndrom häufig ist oder oft größere Teile des Gens fehlen und die Mutation in der Mitte des Gens liegt.

Unklar bleibt derzeit das Risiko bzgl. der Entwicklung

Kognitive Probleme

Bezüglich der kognitiven Probleme, d.h. Schwierigkeiten z.B. in der geistigen Auffassungsfähigkeit, Lernschwierigkeiten und Merkfähigkeit werden nicht nur Studien zu deren besseren Charakterisierung geführt, sondern auch Interventionen (d.h. medikamentöse oder psychologische Behandlungs-Eingriffe) vorgenommen. So wurde in den vergangenen Jahren wiederholt Statine eingesetzt um die Lernfähigkeit zu verbessern. Es konnte jetzt klar gezeigt werden, dass eine 12 monatige Behandlung mit Simvastatin zu *keiner* Verbesserung führte (T. Van der Vaart).

Im Mausmodell konnte von der Gruppe um Y. Elgersma gezeigt werden, dass eine Überfunktion hemmender Interneurone an der verminderten Lernfähigkeit beteiligt scheint. Es konnte das Membranprotein HCN1 (cyclic nucleotide-gated type 1 channel) identifiziert werden, welches direkt mit Neurofibromin interagiert, d.h. direkt von diesem ohne Umweg über die üblichen Wege (d.h.

nicht über den Ras-Pathway) beeinflusst wird. Es konnte gezeigt werden, dass die Funktion von HCN1 medikamentös durch Lamotrigin beeinflusst werden kann. Lamotrigin ist ein bereits am Markt befindliches Medikament gegen Epilepsien und neuropathische Schmerzen, welches auch für Kinder zugelassen ist. Eine Studie an Jugendlichen mit NF-1 soll demnächst starten. Neben der erhofften Wirkung auf die Lernfähigkeit muss jedoch auch besonderes Augenmerk auf die Verträglichkeit gerichtet werden.

In mehreren Vorträgen zeigt sich neben den bekannten Einschränkungen, u.a. dass NF-1 Patienten häufiger über schnelle Ermüdung klagen (z.B. Vortrag von A. Rietman).

Im Mausmodell konnte beim Legius Syndrom (SPRED1 Mutation) gezeigt werden, dass Beeinflussung des Ras-MAPK Transduktionsweges die Lernfähigkeit verbessern kann (H. Brems).

Quality of life (Erfassen der Lebensqualität und der beeinflussenden Faktoren)

P. Wolkenstein stellte klar, dass jede Maßnahme bei Patienten mit NF-1 das ultimative Ziel haben muss, dem Patienten einen Vorteil zu bieten. Dies betrifft v.a. die Lebensqualität (bei Tumor naturgemäß auch das Überleben). Folgende Faktoren weisen einen Einfluss auf die Lebensqualität auf: orthopädische Probleme, Lernschwierigkeiten, Tumoren der Sehbahn, plexiforme Neurofibrome gingen in Studien mit einer erniedrigten Lebensqualität einher, während das Vorhandensein anderer Familienmitglieder mit NF-1 sich positiv auswirkte. Bei Kinder kommt auch dem Wissenstand der Eltern über NF-1 eine große Rolle zu, ebenso die Beurteilung des Krankheitsbildes durch die Eltern, da dies auf die Kinder abfärbt. Als Zusammenfassung weist P. Wolkenstein daraufhin, dass die Betreuung und evtl. auch Behandlung von Patienten mit NF-1 immer das Ziel haben muss, die Lebensqualität zu heben. Hierfür müssen auch die richtigen Erhebungsmethoden gefunden werden, um dies zu erfassen.

A. Rietman präsentierte eine Interventionsstudie, in welcher Jugendliche und junge Erwachsene in Gruppensitzungen über ihre psychosozialen Probleme mit einem Psychologen / -in sprechen konnten und falls gewünscht gefolgt von Einzelsitzungen. Die Gruppensitzungen wurden sehr positiv aufgenommen, teilweise hatten die Teilnehmer auch nach der letzten Gruppensitzung weiterhin den Kontakt gesucht (u.a. über eine geschlossene Facebook Gruppe).

In einer polnischen Studie wurde weiters speziell auf die Sprach- und Schreibschwierigkeiten von Kindern mit NF-1 eingegangen (J. Korzeniewska), welche nicht nur Lernschwierigkeiten verursachen, sondern auch die soziale Interaktion und Integration beeinträchtigen.

Evaluation neuer technischer Möglichkeiten der genetischen Diagnostik

Next Generation Sequencing (NGS) revolutionierte die Untersuchung des Erbguts in den letzten Jahren. Es wurden Daten präsentiert, welche die Anwendung von NGS bei der molekularen Diagnostik von NF-1 und damit verwandter Syndrome (Rasopathien) beschrieben (E. Pasmant, J. Garcia-Planells, E. Castellanos). Wenngleich die vorgestellten Studien gute Erfolgsraten aufweisen konnten (berichtete Sensitivitäten bis 98.7%, hohe Erfolgsraten in der Detektion von segmentalen Formen), bestand in der Diskussion Skepsis inwiefern NGS bereits zum jetzigen Zeitpunkt die hochsensitiven, bestehenden Methoden ablösen kann (L. Messiaen). Es bestand jedoch Konsens, dass nach Ausreifen der Technologie (z.B. E. Legius: Suche nach Polymerasen mit geringeren misintegration rates) und der damit verbundenen Bioinformatik mittelfristig auch genetische Untersuchungen auf Rasopathien mittels NGS erfolgen werden, die jetzigen Techniken aber sicher

noch als Goldstandard gelten. NGS wird die genetische Analysen deutlich beschleunigen und kosteneffizienter gestalten.

Neueste Entwicklungen in der Grundlagenforschung

B. Gel berichtet von Studien, in denen seine Arbeitsgruppe das gesamte Erbgut von MPNSTs (d.h. hoch bösartigen Nerven-tumoren) untersucht (mittels SNP array und next generation sequencing). Dadurch soll man Aufschluss über Gene zu erhalten, die an der Tumorenstehung beteiligt sind. Das Muster der Veränderungen lässt auf ein sogenanntes „katastrophales Ereignis“ (z.B. Chromotrypsis) in der Zelle schließen, welches am Ausgangspunkt der Tumorentstehung steht. In weiterer Folge wurde auch das Methylierungsmuster angeschaut. Mittels Methylierung (welche in jeder Körperzelle in unterschiedlichem Ausmaß stattfindet) können einzelne (oder viele) Gene stumm geschaltet werden. In ihrem gesamten Muster unterscheiden sich NF-1 bedingte Fälle von jenen, die bei nicht von NF-1 Betroffenen auftreten. Im Rahmen der Studien wurden mögliche Gene und Aktivierungswege erkannt, deren Bedeutung nun in weiteren Untersuchungen erhellt werden soll.

Wie aus der Klinik bekannt, konnte jetzt auch im Zellkultur-Versuch nachgewiesen werden, dass die Wachstumsrate von Neurofibromen stark von Sexualhormonen beschleunigt wird (P. Pennanen).

I. Masgras zeigte Daten, wonach die gestörte Funktion von Neurofibromin (über den Ras-MAPK Weg) die Funktion der Atmungskette der Mitochondrien von Zellen beeinflusst, in welchen das NF1 Gen ausgeschaltet wurde. Die Mitochondrien stellen die Kraftwerke der Zellen dar. Veränderungen der Energieversorgung der Zellen tritt häufig in verschiedenen Tumoren auf (sog. Warburg Effekt).

Im Mausversuch konnte die Gruppe um H. Morrison in einem NF-2 Modell zeigen, dass Merlin einen direkten Effekt auf die Schwannzellen (das sind jene Zellen, die die Nervenfasern umhüllen und Ausgangspunkt der Schwannome sind) als auch die Axone (= Nervenfasern) haben und eine wesentliche Rolle in der Reparatur von Nerven spielen, die einer Schädigung ausgesetzt werden. So kam es nach künstlicher Schädigung eines Nervens kam es in den Mäusen zum Entstehen von Schwannomen.

Erforschung neuer Behandlungsansätze

Bezüglich Therapeutischer Ansätze stehen der Forschung in den letzten Jahren immer bessere Werkzeuge zur Verfügung. M. Ferrer berichtete über einen Ansatz mittels high-throughput screening, bei dem in kurzer Zeit aus tausenden Wirksubstanzen automationsgestützt im Zellkulturversuch mögliche Kandidaten für eine medikamentöse Therapie oder Therapiekombination identifiziert werden können. In Folge können diese Substanzen weiter beforscht und in Tierversuche gebracht werden. Der Weg in die Klinik ist jedoch oft ein langer.

Ein interessanter Ansatz wurde von Korf gezeigt, beim es gelang in Zellen mit einer bestimmten Veränderung des NF-1 Gens (nonsense Mutation) den Gehalt von Neurofibromin (etwas) zu steigern. Dies wurde erreicht, in dem der Abbau des veränderten Proteins verhindert wurde. Derartige Ansätze haben für einen Teil der Patienten mit cystischer Fibrose bereits zum Erfolg geführt, die Versuche befinden sich jedoch bei NF-1 noch in frühen Stadien (Mausmodell).

Um die Medikamentenentwicklung zu beschleunigen wurde das NTAP ins Leben gerufen, das *Neurofibromatosis Therapeutic Acceleration Program* (www.n-tap.org), welches von J. Blakeley vorgestellt wurde. Hierbei handelt es sich um ein Programm, das in den USA von der Grundlagenforschung bis hin zur klinischen Studie an Patienten organisatorische und finanzielle Unterstützung bietet und sich derzeit auf plexiforme Neurofibrome fokussiert. Inwieweit auch internationale Forscher hier berücksichtigt werden könnten, wurde nicht näher erläutert.

Etwas breiter angelegt ist die Initiative des *Children's Tumor Foundation - Ending NF through research* (www.ctf.org), welche von ihrer wissenschaftlichen Leiterin, A. Bakker vorgestellt wurde. Hierbei handelt es sich um eine Patienteninitiative, die eine Plattform für Patienten wie auch Wissenschaftler und Kliniker bietet. Hierdurch soll versucht werden, die Betreuung von NF-Patienten zu verbessern und neue Therapiemodalitäten zu entwickeln.

Sonstiges

Akustikus-Schwannome bei NF-2

Die Therapie von NF-2 assoziierten Akustikus-Schwannomen betreffend wurden die Erfahrungen eines Gamma-Knife Zentrums in Madrid und einer HNO Klinik in Barcelona präsentiert. Mit Gamma-knife Behandlung konnte an ihrem Zentrum It. A. Lo Presti Vega ein Tumorsprechen bzw. -stabilisierung in 76% erreicht werden, in 52% kam es jedoch zu einer weiteren Verschlechterung des Gehörs. E. Amilibia berichtete über ein frühes operatives Vorgehen bei Akustikus-Schwannomen mit Erhalt des Hörnervens und zeitgleichem Einbringen eines Cochlea-Implantats. Zusammenfassend muss weiterhin für jeden einzelnen Patienten individuell das beste Vorgehen gewählt werden.

Operatives Vorgehen bei plexiformen Neurofibromen

L. Lantieri berichtete von Erfolgen bei der Resektion / Reduktion (d.h. Entfernung oder Verkleinerung) von ausgedehnten plexiformen Neurofibromen bei NF-1 Patienten. Unter anderem zeigte er auch das Ergebnis von 2 Patienten nach Gesichtstransplantation bei entstellenden Neurofibromen. Zunehmend werden an seinem Zentrum in Paris auch komplexe Operationen an Kindern durchgeführt, um frühzeitig plexiforme Neurofibrome zu entfernen, ehe durch weiteres Wachstum noch stärkere Beeinträchtigungen auftreten. Es wird darauf hingewiesen, dass derartige Operationen an Zentren mit hoher Erfahrung durchgeführt werden müssen. L. Lantieri betont die Wichtigkeit, die erfolgreichen Operationstechniken zu lehren und weiterzugeben. Diesbezüglich wurden in der Vergangenheit bereits mehrere plastische Chirurgen bei ihm geschult.

Aufruf

Bitte leisten Sie mit einer Spende einen Beitrag, damit wir NF-Patienten und Ärzte weiterhin mit aktuellen Informationen versorgen können und unser internationales Netzwerk erweitern können. Um Neurofibromatose durch Forschung besiegen müssen wir kontinuierlichen Einsatz zeigen und unsere Maßnahmen ausbauen. Am besten unterstützen Sie uns mit einer Dauerspende. Unser Online Spendenformular ermöglicht Ihnen das schnell und unkompliziert. Bitte klicken Sie hierzu auf folgenden Link: <http://www.nfkinder.at/spenden/online-spenden.html>