



NF Conference 2015, Monterey, Kalifornien, USA

32. internationale NF-Konferenz der Children`s Tumor Foundation (CTF)

The Path FORWARD / Der Weg nach vorne

Tag 1 / 6.6.2015

- Beginn der Konferenz, Begrüßung durch die CTF-Präsidentin A. Bakker
- **Keynote 1:** A. Barker – „Biomarkers –The best of times and the worst of times“
- **Session 1:** Diagnosing NF
- Begrüßungsdinner, Verleihung des „von Recklinghausen Award“

Die ehemalige Vizedirektorin des National Cancer Institutes (NCI), Frau **Anna Barker** referierte zur **Etablierung von Biomarkern**. Sie ist mit der Implementierung neuer Technologien und der Entwicklung von Biomarkern vertraut. Biomarkern sind im Blut nachweisbare Substanzen, mittels derer eine Erkrankung differenziert verstanden werden kann, wie z.B. ein prognostischer Faktor, ein zu erwartender Tumorload, das Auftreten eines malignen Tumors, die Auskunft über die Besserung einer Erkrankung usw. Da für die NF1 bislang keine verlässlichen Biomarker etabliert sind, widmet man dem Thema eine große Aufmerksamkeit. Frau Barker hat allerdings einräumen müssen, dass die Erwartungen wohl zu hoch sein mögen, denn trotz aller Fortschritte der Molekularbiologie gelangen von Tausenden viel versprechenden Molekülen nur ganz wenige zur klinischen Anwendung und auch diese müssen kritisch hinterfragt werden. Vor diesem Hintergrund werden in den nächsten Jahren derartige Forschungsprojekte zu Biomarkern in den USA nicht mehr finanziell unterstützt.

Herr **Bruce Korf** (University of Alabama at Birmingham) sprach zur **genetischen Diagnostik** bei Neurofibromatosen, insbesondere zur Bedeutung derselben für die Differentialdiagnostik im Kindesalter (z.B. Legius-Syndrom versus NF1) oder bei Mosaiken. Auch die Entdeckung

von Mutationen in „gesunden“ Probanden stellt uns vor neue Herausforderungen der Interpretation der Neurofibromatosen.

Herr **Gareth Evans** (University of Manchester) stellte eine Analyse aus England vor, die sich der Mortalität von **NF2-Patienten** widmete. Prädiktive Marker für eine schlechtere Überlebensrate waren: junges Erkrankungsalter (< 20 Jahre), Vorhandensein eines Meningeoms und Keimbahnmutationen (statt Mosaik). Mutationen im Exon 1 des NF2-Gens waren mit einer mildereren Krankheitsmanifestation verbunden.

Frau **Miriam Bredella** (Harvard University) referierte zu bildgebenden Verfahren bei Neurofibromatose-Patienten: Bei der NF1 ist das **Ganzkörper-MRT** bereits ein Standardverfahren, um die Lokalisationen und Menge von Neurofibromen zu erfassen, wobei aufgrund der Auflösung z.B. Befunde im Gehirn nicht so gut abgebildet werden.

Frau **Kathryn North** (Murdoch Children`s Research Institute, Australien) stellte eine Studie mit **Lovastatin** bei Kindern mit NF1 vor. Vor dem Hintergrund mehrerer solcher klinischer, nicht erfolgreicher Studien und dem Nachweis einer Verbesserung von Lernproblemen im NF1-Tiermodell, zeigte diese Studie nun, die 146 Kindern einschloss und keinerlei methodische Mängel mehr hatte, aber ebenfalls keine positive Beeinflussung NF1-assoziiert Lernstörungen. Diese negativen Ergebnisse lassen den eindeutigen Schluss zu, dass Lovastatin **kein** sinnvolles Medikament für Kinder mit NF1 und Lernstörungen ist.

In diesem Jahr wurde der „**Friedrich von Recklinghausen Preis**“ an Herrn **Prof. Dr. Eric Legius** verliehen. Dieser steht der Abteilung für Humangenetik der Universität Leuven (Belgien) vor. Er ist ein renommierter Wissenschaftler, der sich seit über 20 Jahren mit der NF1 und anderen Neurofibromatosen sowie deren Tumoren befasst. Er hat 2007 eine der NF1 ähnliche Erkrankung entdeckt, die nach ihm als „Legius-Syndrom“ benannt wird.



Tag 2 / 7.6.2015

- **Keynote 2:** B. Slusher – “Academic – Industry Partnership in Drug Discovery for Neurological Disease”
- **Session 2:** Optimizing Tools for Discovery
- **Session 3:** Biology and Discovery
- Posterpräsentation (basic science)
- **Session 4:** Along the pathways

Frau **Barbara Slusher** (Johns Hopkins University) begann am Sonntagmorgen mit einem Keynote-Vortrag zur **Interaktion von Industrie und Universität**. Sie ließ das Auditorium schätzen, wie viel Zeit vergeht, bis ein viel versprechendes Zielmolekül als Therapie auf dem Markt ist und wie dies wohl kostet. Nicht nur dass eine durchschnittliche Zeit von 15-20 Jahren und Kosten von 1-2 Milliarden Dollar hierfür nötig sind, sondern dass auch die Erfolgsrate dann nur bei 2% liegt, stimmt sehr nachdenklich und fordert nach ihrer Meinung zu neuen Ansätzen und Kooperationen heraus. Eine Ursache hierfür ist die schlechte Effizienz der Targets in klinischen Studien, wobei es sehr viel Geld kostet, herauszufinden, warum die Erfolgsrate so gering ist. Diese schlechten Ergebnisse haben u.a. dazu geführt, dass viele Förderprogramme für Medikamentenstudien des Nervensystems gestoppt wurden. Die Zukunft sieht sie in der Kooperation zwischen akademischen Einrichtungen und der Industrie, z.B. in dem Sinne, dass die Erforschung der Medikamente in der akademischen Einrichtung (z.B. bei John Hopkins) stattfindet, jedoch mit Personal, was durch die Industrie finanziert wird. Aufgrund der Bündelung dieser Interessen und Zusammenführung hochqualifizierter Spezialisten wird erwartet, dass die Zeit zwischen Identifikation eines Zielmoleküls und der Auswahl des Kandidaten zu dessen medikamentöser Beeinflussung nur noch Monate beträgt.

Zu Stammzellen sprach Herr **David Gutman** (Washington University), der eine Sammlung von „iPSC“-Zellen (induzierbaren pluripotenten Stammzellen) von NF1-Patienten vorstellte, die am Washingtoner NF-Zentrum an der Universität entstanden ist. Diese Zellen dienen der Untersuchung der Auswirkung bestimmter NF1-Mutationen (die in diesen Zellen vorhanden ist) auf spezifische Phänotypen und die Pathogenese, wobei sein besonderes Interesse den Nervenzellen und damit der **Lernbehinderung, dem Aufmerksamkeitsdefizit usw. gilt**, aber auch den Stromalen Zellen, Makrophagen, Mastzellen sowie den ZNS-Tumoren.

Herr **Robert Kesterson** (University of Alabama) referierte zu diversen **Mausmodellen** in einem allgemeinen Überblick. Spannend war die Darstellung sogenannten „**mutation guided therapy**“, bei der Nonsense-Mutationen, die bei ca. 21% der NF1-Patienten auftreten, genetisch überschrieben werden können, indem man z.B. Aminoglykoside einsetzt. Es gibt hierzu schon Modelle für die Zystische Fibrose, die Muskeldystrophie Duchenne usw., während bei der NF1 präklinische Untersuchungen laufen: Im Mausmodell mit der NF1-Mutation c2041C>T / pR681X (einem Nonsense-Allel-Modell) wird in einer Studie getestet, ob eine Kombinationstherapie wirksam zur Beseitigung der Mutation ist. In einem weiteren Modell (einem NF1-Missense-Modell) werden ebenfalls präklinische Studien



für die Mutation c25462G>C / pG848R durchgeführt, die bei Patienten mit paraspinalen Tumoren auftritt. Prinzipielle weitere Möglichkeiten sind die sogenannten „**genome editing technologies**“, bei denen Designer-Nukleasen zur Korrektur von Nonsense-Mutationen verwendet werden.

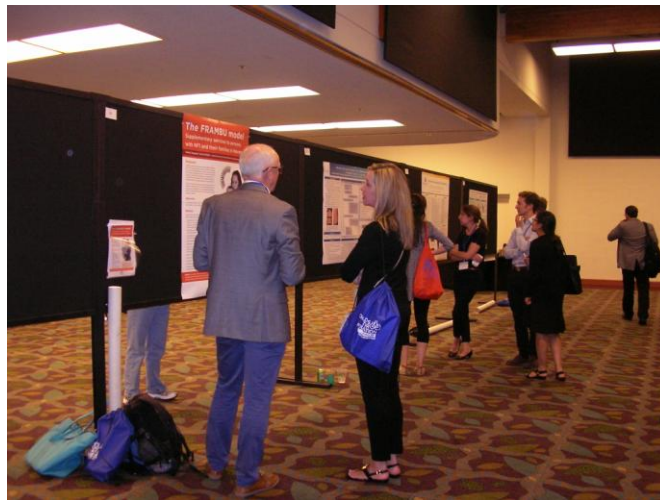
Einen außerordentlichen Vortrag hat Herr **Eduard Serra** (IMPPC Barcelona) gehalten, in dem er seine Etablierung von humanen „**iPSC**“-Zellen vorstellte, die in seiner Arbeitsgruppe aus Schwanzzellen aus plexiformen Neurofibromen gewonnen worden sind. Diese Stammzellen sind ausführlich genetisch charakterisiert worden und enthalten jeweils bestimmte NF1-Mutationen (Keimbahnmutationen sowie somatische), und können nach Etablierung einer Bank anderen Forschergruppen auf Antrag zur Verfügung gestellt werden. Die Differenzierung dieser Stammzellen in verschiedene Zelltypen erlaubt Studien über die Auswirkung konkreter NF1-Mutationen in den jeweils verschiedenen Zellen und auch eine hohe Reproduzierbarkeit, da immer wieder neue Kulturen aus denselben Zellen generiert werden können.

Wie eingehend sprach Frau **Anna Barker** (NBDA, NIH) noch einmal zu **Biomarkern**. Sie erläuterte, dass es sinnvoll ist, Biomarker zu haben, um Patienten für klinische Studien zu stratifizieren und dass die personalisierte Therapie eine große Rolle spielt. Als Schlüssel für die erfolgreiche Entwicklung von Biomarkern sah sie z.B. folgende Punkte: Die richtige klinische Frage stellen! Hat der Biomarker etwas mit dem erwarteten Outcome zu tun? Die Qualität der Proben muss stimmen! Sie erweiterte den Begriff des Biomarkers auf Imaging-Methoden (z.B. die Positronenemissionstomographie als Methode).

Zu Untersuchungen der NF1 im Zebrafisch referierte Frau **Shuning He** (Dana-Farber Cancer Institute). Da im **Zebrafisch** 80% aller humanen Gene und auch das NF1-Gen hoch konserviert sind, eignet sich dieses Tiermodell zur Untersuchungen von malignen Tumoren

bei NF1. In ihren Untersuchungen konnte sie zeigen, dass der Verlust des NF1-Gens im Tiermodell zu einer Manifestation von MPNST (wenn p53 auch inaktiviert ist) und auch zu Neuroblastomen (wenn MycN amplifiziert ist) führt. Für letzteren Synergismus ist die NF1-GRD offenbar essentiell.

Zur Rolle von **MET** sprach Frau **Jaqueline Peacock** (Aniel Reseach Institute). In ihrem NF1-Mausmodell mit einer MET-Überexpression entwickeln sich, wenn auch sehr spät, aggressive Tumoren, die nach Xenotransplantation auf ein Ansprechen mit MET-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren und HDAC-Inhibitoren getestet werden, und eine Regression zeigen.



Einen Übersichtsvortrag zur Rolle von **Heilung und Tumorbildung** hielt Frau **Helen Morrison** (Leibnitz Institut). Die Identifikation von molekularen Zielstrukturen für eine Therapie von Schwannomen bzw. Akustikusneurinomen oder Meningeomen bei NF2 ist einer der verfolgten Ansätze. Durch das klinische Konsortium **SYNODOS** sollen diese Ansätze beschleunigt vorangetrieben werden. Es sollen hier mit Meningeomzellen aus Mensch und Maus Medikamentenscreenings sowie Analysen des Kinoms, Transkriptoms und Genoms forciert werden, um therapeutische Beeinflussungswege zu identifizieren. In ihren bisherigen Arbeiten wurde festgestellt, dass es einen Dialog zwischen Schwanzzellen und Axonen gibt, der bei einem NF2-Gen-Verlust wechselseitig gestört ist. Diese Prozesse ähneln den Reparaturprozessen, auf die die Schwanzzelle spezialisiert ist. Der Frage, ob diese reparaturartigen Prozesse, die bei NF2-Defizienz stimuliert werden, auch zur Tumorentstehung beitragen, soll beantwortet werden, z.B. indem untersucht wird, ob eine Nervenverletzung bei NF2-Defizienz über verringerte Reparatur zur Tumorentstehung führt.

Herr **Luis Parada** (University of Texas) stellte neue Forschungsansätze zu **Stammzellen** bzw. Vorläuferzellen vor, die aus Knockout-Mäusen in seiner Arbeitsgruppe gewonnen wurden. Wenn man diese in einen Nerv transplantiert, entstehen im Tiermodell

Neurofibrome. Diese Zellen lassen sich gut über lange Zeit kultivieren und können über mehrere Passagen angereichert werden. Interessant ist, dass man aus Stammzellen aus plexiformen Neurofibromen in der Kultur Zellen eines Optikusglioms generieren kann.

Vom Cincinnati Children Hospital sprach zuerst Frau **Nancy Ratner** und dann **Jianqiang Wu**. Oligodendrozyten des Gehirns zeigen bei Verlust des NF1-Gens sowie Ras spezifische Veränderungen, die Symptome wie Hyperaktivität in den Mäusen hervorrufen, wobei sie darstellt dass möglicherweise die Signalwege Notch und NOS als neue Zielstrukturen für eine Therapie interessant sind. Im zweiten Vortrag wurde ein komplett neuer Signalweg für die Entstehung von Neurofibromen vorgestellt, der Arid1b und Beta-catenin beinhaltet und abhängig von BRG1 (brahma-related gene 1) ist.

Tag 3 / 8.6.2015

- **Keynote 3:** M. Dyer – “Exploiting Cellular Pliancy to identify tumor vulnerability in childhood cancer”
- **Session 5:** Therapeutics: from target to clinic
- **Keynote 4:** D. Bennett – “Neuropathic pain and peripheral nerve repair”
- **Session 6:** Clinical Therapeutics
- Posterpräsentation (klinische Poster)
- **Session 7:** Pathway to approval

Der Behandlung von NF2 assoziierten Schwannomen (**Akustikusneurinomen**) widmete sich **Lei Xu** (Harvard Medical School, Boston). Sie berichtete, dass eine Strahlentherapie zu einer deutlichen Größenreduktion der Tumoren führt, aber auch zu einer irreversiblen Schädigung des Hörnervs. Bevacizumab wirkt sich dagegen kaum negativ aus, führt aber nur zu einer geringeren Volumenreduktion des Tumors. Die Behandlung mit Bevacizumab (anti-VEGF) führte im Tiermodell Verbesserung der neurologischen Funktion über eine Reduktion des Ödems, Verringerung der Muskelatrophie und verbesserter Nervenregeneration. In Kombination mit Bestrahlung ist die Therapie effektiv im Xenotransplantationsmodell.

Herr **David Deyle** (Mayo-Clinic) erläuterte Erfolge in der präklinischen Therapie von MPNST, wenn man diese Tumoren mit einem onkolytischen Masernvirus infiziert, das an der Oberfläche der Zellen das Molekül CD46 erkennt, welches auf MPNST-Zellen, nicht aber auf normalen Schwannzellen vorkommt.

Zu **neuropathischen Schmerzen** gab Herr **David Bennett** (Oxford University) einen Überblick. Er betonte, dass es eine verbesserte Stratifizierung von Patienten geben muss, um ein individuelleres therapeutisches Herangehen bei Schmerzpatienten zu finden. Man solle die Richtlinien dabei genau beachten (first line treatment, second and third line treatment), da es schon eine Reihe wirksamer Medikamente gäbe.

Frau **Brigitte Widemann** (NIH) referierte zu **MEK-Inhibitoren** bei NF1-Patienten mit plexiformen Neurofibromen, insbesondere bei Kindern mit inoperablen Tumoren. In einer Phase I Studie wurde die Wirkung von AZD6244 (Selumetinib) bei 25 Patienten untersucht, die keine Größenprogression bzw. eine Volumenreduktion um 5-45% aufwiesen. Nun wird Selumetinib in einer laufenden Phase II-Studie getestet. Geplant ist auch die Untersuchung der Wirkung auf Gliome, MPNST, JMML usw. Bezüglich der MPNST wird Selumetinib mit dem schon auf dem Markt befindlichen Medikament Everolimus kombiniert wird, was bei den behandelten Patienten zu einer deutlichen Größenreduktion der Tumoren führte, so dass eine Multicenterstudie geplant ist.

Herr **Scott Plotkin** (Harvard University / MGH) stellte Ergebnisse einer Therapie von **Vestibularisschwannomen** mit Bevacizumab vor. In dieser Phase II Studie wird bei Erwachsenen mit diesen Tumoren eine Verbesserung des Hörens in 36% der Fälle erreicht und in ca.40% eine Volumenreduktion. Behandelte Meningeome werden um etwa 29% kleiner. Spinale Schwannome und Ependymome sprechen kaum auf die Therapie an. Ein Problem sind Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führen können.





Von einem neuen Verfahren zur **Diagnose von Optikusgliomen** bei Kindern mit NF1 berichtete Herr **Robert Avery** (Children's National Medical Center, Washington), bei der die retinale Nervenfasern-Dicke gemessen wird. Die „Spektral-Domänen optischen Kohärenztomographie (SD-OCT)“ erfolgt sehr schnell, was die Arbeit mit Kindern erleichtert und dient u.a. der Früherkennung eines drohenden Sehverlustes durch ein Optikusgliom.

Ergebnisse einer Auswertung aus dem **finnischen NF1-Register** stellte **Juha Peltonen** (University of Turku) vor. Anhand dieses Registers sterben finnische Patienten mit NF1 im Durchschnitt mit 52 Jahren, haben ein erhöhtes allgemeines Krebsrisiko, insbesondere ein erhöhtes Risiko für MPNST, Brustkrebs und maligne GIST, darüber hinaus eine schlechtere allgemeine Überlebensrate bei Krebserkrankungen. Die Risikoerhöhung betrifft besonders Frauen und junge Menschen.

Tag 4 / 9.6.2015

- **Session 8:** The Path Forward / Panel-Diskussion
- **Session 9:** Reporte
- Verabschiedung

Am letzten Vormittag fand eine Panel-Diskussion mit **Elisabeth Schorry, David Gutman, Dareth Evans, James Gusella, Larry Sherman und Alan Belzberg** zu ausgewählten Themen statt: Bemerkte wurde, dass es vergleichsweise wenig Publikationen zur Schwannomatose gibt. Das Problem des chronischen Schmerzes wurde angerissen und als solches erkannt, vor allem das hierzu allgemein wenig bekannt ist und die Erforschung der zugrunde liegenden Mechanismen wichtig ist. Immer noch sind auch Modifier der Neurofibromatosen nicht gut untersucht bzw. nicht etabliert. Es wurde vorgeschlagen, die einzelnen Patientendaten aus den Zentren in einer **größeren Datenbank**

zusammenzufassen, um solche Fragestellungen erneut anzugehen. Diskutiert wurde auch, dass die Erforschung von Biomarkern nicht gut gesponsert wird, wobei u.a. argumentiert wird, dass es keine guten Biobanken gibt. Ein weiteres, nicht gut erforschtes Problem ist der **Juckreiz**, der bei den Patienten und nicht nur aufgrund von Neurofibromen auftritt. Bezüglich der Vestibularischwannome wurde eine aussichtsreiche Therapie mit Morpholinos angesprochen, wodurch **Splice-Mutationen** repariert werden könnten.

Zum Schluß gab es noch einzelne Übersichtsvorträge zu folgenden Schwerpunkten. Herr **Roger Packer** (Childrens National Medical Center) stellte das **NF Clinical Trials Consortium** mit der Vorsitzenden Brigitte Widemann sowie die laufenden Studien mit den entsprechenden Schwerpunkten (plexiforme Neurofibrome, neurokognitive Störungen, niedriggradige Gliome, NF2 assoziierte Tumoren, MPNST und Knochen transplantation) vor.

Herr **Scott Plotkin** (Harvard University / MGH) erklärte das Vorhaben **REiNS** (Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis), das Vorhaben einer offenen Gruppe von Wissenschaftlern, die Richtlinien für klinische Studien entwickelt, damit diese miteinander vergleichbar werden. Er stellte aktuelle und geplante Publikationen hierzu vor.

Das **NFTC** (Neurofibromatosis Therapeutic Consortium) wurde von Frau Ophelia Maertens (Harvard) verklärt. Es dient der Beschleunigung einer effektiven Therapieentwicklung durch Zusammenarbeit (z.B. durch die Kollaboration zwischen CTF, NTAP, akademischen Labors und dem advisory board), wobei das Augenmerk auf verbesserten präklinischen Studien liegt. Ein aktuelles Beispiel ist die Testung von verschiedenen MEK-Inhibitoren bei plexiformen Neurofibromen und bei der JMML.

Zum Aufbau einer Biobank sprach **Oliver Hanemann** (University of Plymouth). Die REiNS-Biomarker-Gruppe hat hierzu Kriterien definiert und Vorschläge erarbeitet sowie alle bekannten Publikationen zu Biomarkern im Feld kritisch gewertet, wobei sie glauben, dass man die Biomarker IGFBP1, sAXI und die miRNAs801, 264 und 24 weiter analysieren sollte. Die Empfehlungen dieser Arbeitsgruppe können auf der Webseite nachgelesen werden.

Über die Biobank für NF sprach auch Frau **Pamela Knight** (CTF). In diesem Projekt soll es möglich werden, neben den klinischen Daten, auf Material einer zentralen Biobank zurückzugreifen (z.B. von Neurofibromen oder von postmortalem Gewebe), das sehr gut molekular charakterisiert ist.

Herr **Wade Clapp** (Indiana University) referierte zu **Synodos for NF2**, einer Institution, die verschiedene Forscher zusammenbringen soll, um die experimentellen Therapien voranzubringen. Hierzu sind diverse gemeinsame Projekte (Mausmodelle zu Schwannomen und Meningeomen, Untersuchungen des Kinoms, in-vivo-Medikamentenstudien) geplant oder im Gange.

Kurz wies Herr **Alan Belzberg** (Johns Hopkins University) auf die **Internationale Schwannomatose-Datenbank** hin, in der derzeit 322 Patienten registriert sind und die weiter ausgebaut wird.

Zum **NTAP** (Neurofibromatosis Therapeutic Acceleration Program) sprach **Jaishri Blakeley** (Johns Hopkins University). Das Programm dient der Erforschung der plexiformen Neurofibrome und verfolgt ebenfalls eine kollaborative Strategie. Hier kann man unkompliziert Geldmittel für Forschungsprojekte beantragen. Weitere Initiativen, wie die „cell culture initiative“, das „Fancis S. Collins Scholar Program“ sowie eine „Biomarker-Initiative“ sind geplant.



In der Zusammenschau war auch in diesem Jahr der Besuch dieser Konferenz sehr lohnenswert, da man sich über die aktuelle Trends und Forschungsergebnisse auf dem Gebiet Neurofibromatose Typ 1, Typ 2 und Schwannomatose gut informieren konnte. Der intensive Austausch und die Mischung aus Übersichtsvorträgen und der Darlegung neuer Trends und molekularer neuer Ergebnisse aus einzelnen Forschergruppen prägte das hohe Niveau dieser Konferenz, die jährlich von der nordamerikanischen Neurofibromatose-Gesellschaft (Children's Tumor Foundation = CTF) organisiert wird. Im nächsten Jahr soll die Konferenz in Austin in Texas stattfinden.

Unsere Bitte:

Unterstützen Sie uns mit einer Mitgliedschaft oder einer
Spende, damit wir Sie weiterhin mit aktuellen und gut
recherchierten Berichten versorgen können.

Hier die Links:

Spenden: <http://www.nothing-is-forever.de/wie-konnen-sie-helfen/spenden/>

Mitglied: <http://www.nothing-is-forever.de/wie-konnen-sie-helfen/mitglied-werden/>

Der Bericht wurde uns freundlicherweise von Frau Dr. Anja Harder (Oberärztin am Institut für Gewebediagnostik am MVZ des HELIOS Klinikums Emil von Behring Berlin) zur Verfügung gestellt.

Herzlichen Dank!

