

Genetische Ursachen für unilaterale Vestibularisschwannome

Mascha Sofie Stadler, Nicola Prera, Antje Aschendorff, Wolfgang Maier, Roland Laszig, Ralf Birkenhäger
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Albert-Ludwigs-Universität, Killianstr. 5, 79106 Freiburg im Breisgau



Einleitung: Das Vestibularisschwannom (VS) ist ein benigner Tumor der Schwannzellen des VIII. Hirnnerven. Trotz moderner chirurgischer und strahlentherapeutischer Therapieoptionen, ist die Morbidität des VS weiterhin hoch. Bekannt ist die Beteiligung des *NF2*-Gens und des tumorsuppressiven Proteins Merlin. Mit molekularbiologischen Verfahren soll der genaue Mechanismus weiter entschlüsselt werden, um als Grundlage für zielgerichtete Therapien zu dienen.

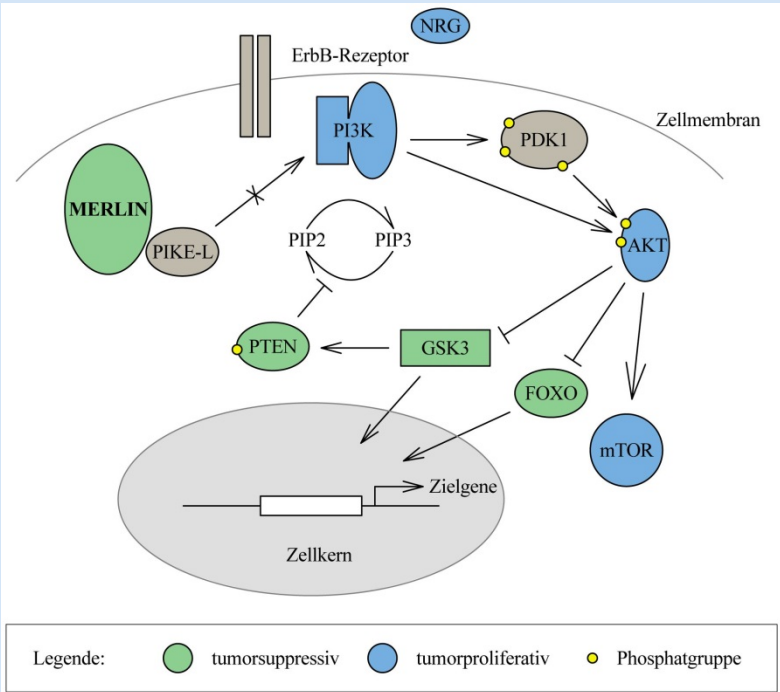


Abb.1: Phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT-Signalweg

Methodik: Es werden RNA- und DNA-Isolierungen und -Sequenzierungen sowie Loss of Heterozygosity (LOH) -Analysen durchgeführt. Es liegen 97 Blut- und Tumorproben vor. Eine statistische Untersuchung der klinischen Parameter erfolgt.

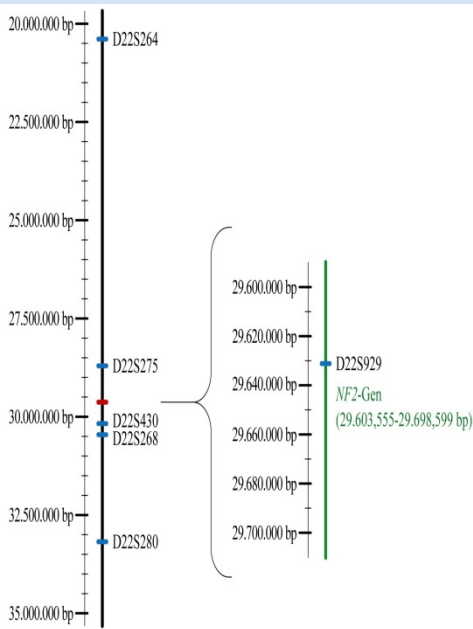


Abb.2: Intron/Exon- Struktur des *NF2*-Gens auf Chromosom 22q12.2

Abb.3: Darstellung der genomischen Region des *NF2*-Gens auf Chromosom 22 inkl. der Position der verwendeten STS (Sequence-Tagged Sites)-Marker zur Identifizierung von LOH-Bereichen

Ergebnisse: Eine neue pathogene Mutation p.Arg411Cys beim sporadischen VS wurde identifiziert (Abb.4). Beim gleichen Patienten konnte eine auffällige LOH-Region gefunden werden, sodass für diesen konkreten Fall eine Erklärung der molekulargenetischen Vorgänge möglich ist. Es wurden zusätzlich bei zwei Patienten bereits bekannte Polymorphismen identifiziert.

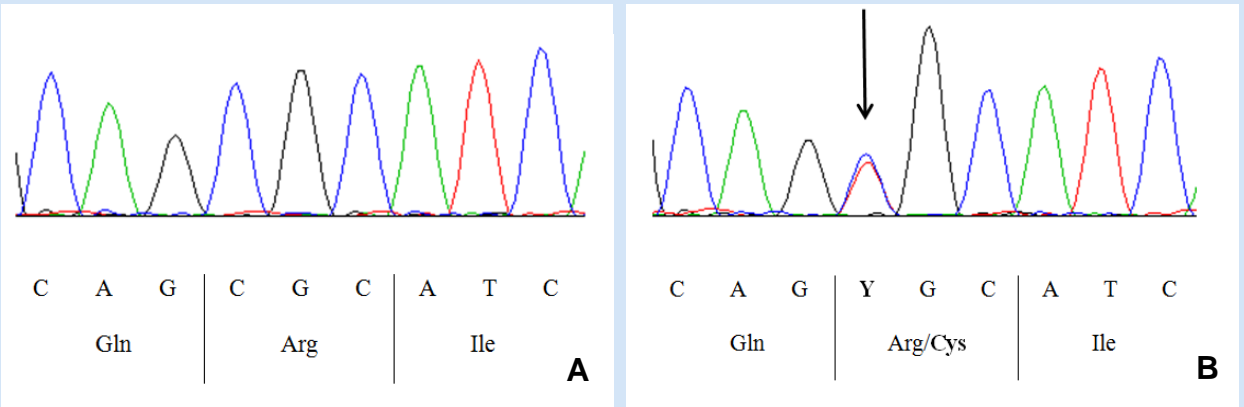


Abb.4: Wildtyp (A) und Mutation p.Arg411Cys (B)

In 16 von 97 Fällen lag ein „Loss of Heterozygosity“ vor (Abb.5). Es fand sich eine Häufigkeit der LOH für den Marker D22S280. Der Heterozygotieverlust gilt als der häufigste „second hit“ in der Tumorgenese der VS.

| Patient | D22S268 | D22S264 | D22S430 | D22S929 | D22S280 | D22S275 |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1 | - | LOH | LOH | - | - | - |
| 2 | - | - | - | - | - | LOH |
| 3 | - | - | - | - | LOH | - |
| 4 | - | - | - | - | LOH | - |
| 5 | - | - | - | - | LOH | - |
| 6 | - | - | - | - | LOH | LOH |
| 7 | - | - | - | - | LOH | - |
| 8 | - | - | - | - | LOH | - |
| 9 | - | - | - | - | LOH | - |
| 10 | - | - | - | - | LOH | - |
| 11 | - | - | - | - | LOH | LOH |
| 12 | - | - | - | - | LOH | LOH |
| 13* | - | - | - | - | LOH | - |
| 14* | - | - | - | - | LOH | - |
| 15* | - | - | - | - | LOH | - |
| 16* | - | - | - | - | - | LOH |

Abb.5: Verteilung der LOH-Regionen (° Probe des Pat. mit Mutation, * Gewebeproben)

Zur statistischen Auswertung wurden zwei Gruppen in Abhängigkeit gefundener LOH-Regionen erstellt. Ein statistisch hoch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Erkrankungsalter liegt vor ($p < .0001$) (Abb.6).

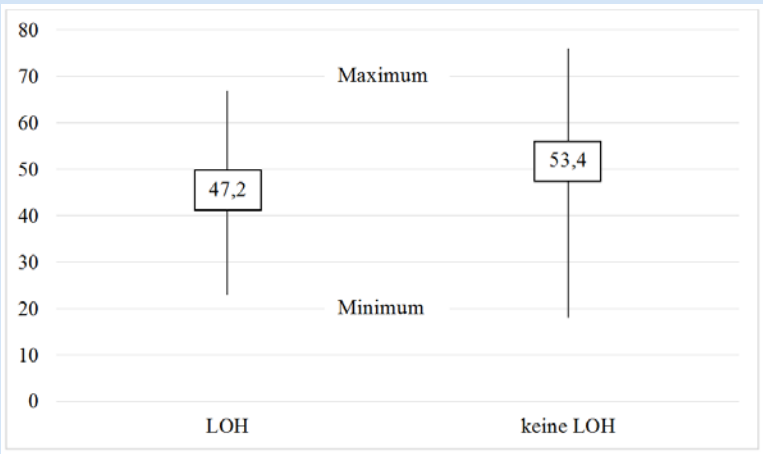


Abb.6: Altersunterschied der beiden Populationen

Des Weiteren fanden sich geringe Unterschiede im Hinblick auf die Erstsymptome (Abb.7), sowie das gewählte Operationsverfahren. Hier war eine Tendenz zu mehr suboccipitalen Operationen bei LOH-Regionen zu erkennen.

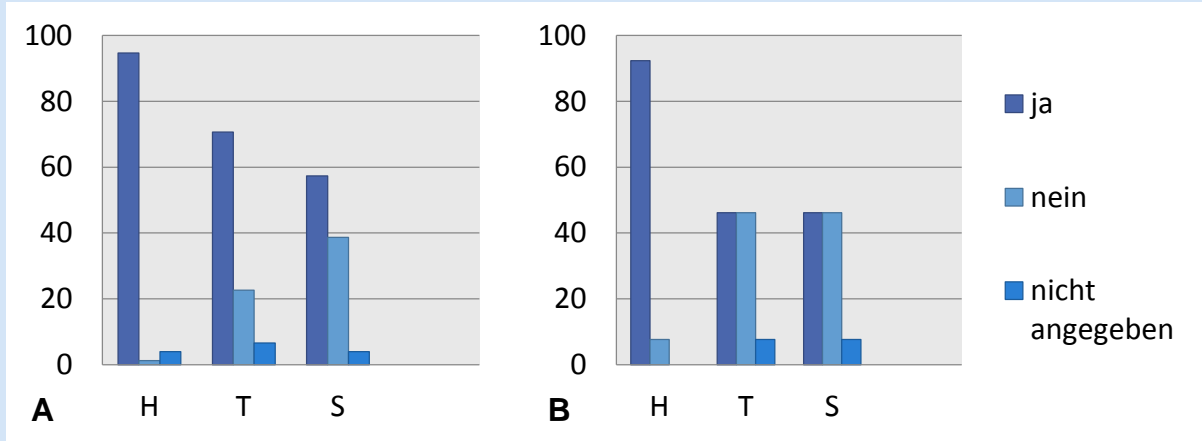


Abb.7: Symptome (H=Hörminderung, T=Tinnitus, S=Schwindel) ohne LOH (A), mit LOH (B)

Fazit: Es konnten Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen genetischen Veränderungen und der klinischen Ausprägung des VS gefunden werden. Weitere Studien mit großen Patientenkollektiven müssen durchgeführt werden, um Konsequenzen für die Diagnostik und Therapie des VS ziehen zu können.

Literatur: Celis-Aguilar, E., Lassaletta, L., Torres-Martín, M., Rodrigues, F.Y., et al. (2012) The Molecular Biology of Vestibular Schwannomas and Its Association with Hearing Loss: A Review. *Genetics Research International*; Hadfield, K.D., Smith, M.J., Urquhart, J.E., Wallace, A.J., et al. (2010) Rates of loss of heterozygosity and mitotic recombination in NF2 schwannomas, sporadic vestibular schwannomas and schwannomatosis schwannomas. *Oncogene*; Howitz, M.F., Johansen, C., Tos, M., Charabi, S., et al. (2000) Incidence of vestibular schwannoma in Denmark, 1977-1995. *The American Journal of Otolaryngology*; Jacob, A., Lee, T.X., Neff, B.A., Miller, S., et al. (2008) Phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT Pathway Activation in Human Vestibular Schwannoma. *Otolaryngology & Neurology*, January 2008.