

H.J. Decker

Bioscientia Institut für medizinische Diagnostik,
 Zentrum für Humangenetik Ingelheim, Ingelheim

Hereditäre Nierentumoren

Aktuelle Aspekte zur genetischen Beratung

Nierentumoren sind klinisch und tumorbio­logisch sehr heterogen. Es wird ange­nommen, dass in Deutschland jährlich bis zu 500 Neuerkrankungen in einem here­ditären Kontext stehen. Spezifische zy­to­genetische und molekulargenetische Veränderungen [3] bestätigen ein neues Klassifikationssystem für Nierentumoren (■ **Abb. 1**). Es ist bemerkenswert, dass eini­ge der relevanten Gene bei den seltenen hereditären Tumorformen identifiziert wurden [8, 10] und darüber hinaus be­deut­sam sind für die Diagnostik, Prognose und für neue Therapieansätze der häu­figen sporadischen Tumoren [6]. In die­sem Review werden die aktuellen Aspekte hereditärer Nierentumoren dargestellt.

Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL)

Der molekulare Hintergrund und die Kli­nik der VHL-Erkrankung mit ausführ­licher Betrachtung der Genotyp-Phäno­typ-Korrelation wurden in der letzten Ausgabe dieser Zeitschrift im Detail dar­gestellt [4]. Nierenzellkarzinome (NZK), die im VHL-Syndrom auftreten, sind in der überwie­genden Zahl vom konventionellen/klar­zelligen Typ. In dieser häufigsten sporadischen Form des NZK ist das *VHL*-Gen zu über 80% über verschiedene Mechanismen inaktiviert [1]. In einer sehr kleinen Zahl von sporadischen papillären NZK wurden auch *VHL*-Alterationen be­schrieben. *VHL* wird als ein Tumorsup­pressor mit „Gatekeeper-Funktion“ ge­sehen. Der von der intrazellulären Sauer­stoffspannung getriggerte „*VHL*/*HIF1α*/*VEGF* pathway“ („hypoxia inducible fac­tor alpha/vascular epithelial growth fac­

tor“) führt über die *VHL*-Inaktivierung zur inversen Heraufregulation von *VEGF* („vascular epidermal growth factor“) als einem der vielen HRE- („hypoxia respon­ible element-“)abhängigen Zielgene. Die­ser Wirkmechanismus führt zur Hyper­vaskularisation der NZK, ist für die Kar­zinogenese unmittelbar verantwortlich und stellt die Grundlage für den ersten tatsächlich kausalen Therapieansatz dar (s. Ausblick).

Hereditäre papilläre Nierenzellkarzinome (HPRCC)

Diese hereditäre Kondition ist nichtsyn­dromal, d. h., Nierentumoren treten ohne weitere klinisch offensichtliche Manifestationen auf. Sie wird autosomal-dominant vererbt. Nierenzellkarzinome im HPRCC zeigen histologisch ausschließlich das Bild eines papillären Typ 1. Dieser Typ unter­scheidet sich zyto- und histopathologisch deutlich vom papillären Typ 2, der in einer anderen hereditären Kondition, dem HLRCC (s. unten), gefunden wird. Der Typ 1 ist in seiner Verlaufsform weniger aggressiv als der Typ 2.

Hereditäre papilläre Nierenzellkarzi­nome treten deutlich häufiger bei männlichen Genträgern auf, der klinische Ver­lauf ist günstiger als beim klarzelligen NZK, die Tumoren treten ebenfalls bila­teral und in jüngeren Jahren auf, die Pen­etranz kann inkomplett sein.

Vor 10 Jahren wurden aktivierende Mutationen im *MET*-Onkogen als die molekulare Ursache der hereditären Form des papillären (ursprünglich als chromo­phil bezeichneten) NZK identifiziert [9]. Das *MET*-Protoonkogen kodiert für eine

Rezeptortyrosinkinase, die durch HGF („hepatocyte growth factor“) aktiviert wird. Die mit dem HPRCC assoziierten Keimbahnmutationen liegen zumeist in­nerhalb der *MET*-Aktivierungsdomäne oder in der ATP-Bindungstasche.

Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (BHD)

Die 3 namensgebenden kanadischen Ärzte erkannten den erblichen Zusammen­hang zwischen dermatologischen Verän­derungen und Nierentumoren. Der Erb­gang ist autosomal-dominant. In Mutati­onsträgern besteht ein zur Normalbevöl­kerung 50-fach gesteigertes Risiko eines Spontanpneumothorax, der sich auf die Ruptur von Lungenzysten zurückführen lässt. Bei den Hautveränderungen han­delt es sich um Fibrofollikulome und Tri­choadenome. Das Risiko, an einem Nie­renzellkarzinom zu erkranken, ist gegen­über der Normalbevölkerung etwa 7-fach gesteigert. Die Penetranz und die phäno­typischen Manifestationen sind sehr va­riabel – sowohl zwischen als auch inner­halb der betroffenen Familien. Die Anga­ben in der Literatur zur Assoziation des BHD-Syndroms mit Kolonkarzinomen sind nicht einheitlich.

Das histologische Bild der in BHD-Pa­tienten gefundenen Nierentumoren ist sehr vielfältig. Am häufigsten werden al­lerdings chromophobe und sog. onkozy­tische Hybridformen gesehen. Das sind gemischte Tumoren, die unterschiedliche Anteile verschiedener Histologien zei­gen. Da BHD-Patienten an Metastasen verstarben, muss der BHD-Nierentumor als maligne gewertet werden. Die BHD-Nierentumoren können sowohl multifo-

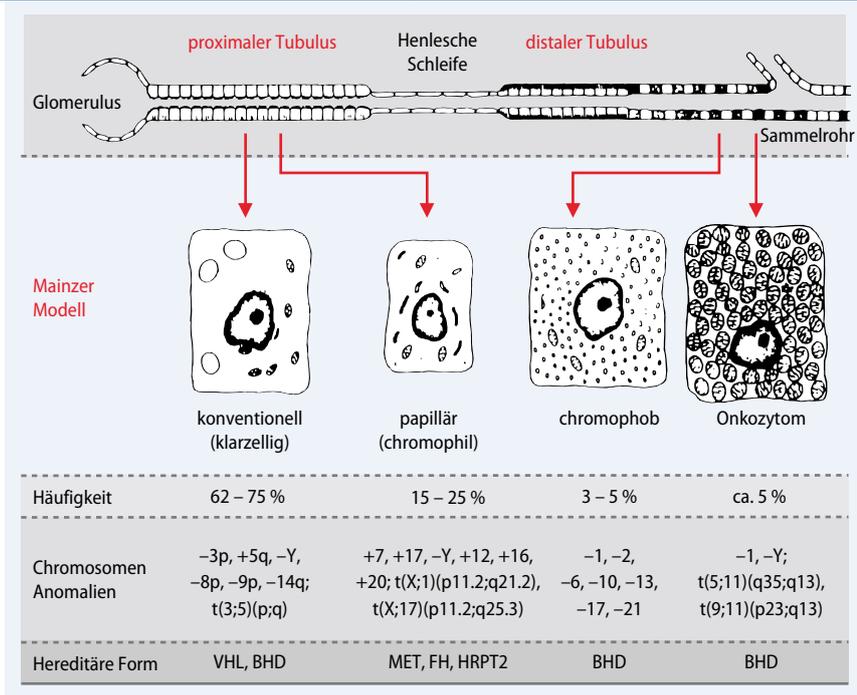


Abb. 1 ▲ Renale Tumorgenese: Histogenese, Häufigkeit, typische genetische Alterationen und hereditäre Formen, in denen diese histologischen Subtypen bevorzugt gefunden werden. Es werden die 4 häufigsten Tumorformen dargestellt, wie sie sich von den verschiedenen Abschnitten des Nephrons ableiten

kal und bilateral als auch unilateral und solitär sein.

Vor 5 Jahren ist das Gen in 17p11.2 identifiziert worden. Es ist ein Tumorsuppressor, gehört keiner bekannten Genfamilie an und wurde „folliculin“ genannt. Die Funktion ist noch nicht näher beschrieben worden. Die meisten Mutationen im *BDH*-Gen sind Non-sense-Mutationen, Insertionen oder Deletionen, deren Konsequenz ist meist eine Trunkation des Gennproduktes.

Hereditäre Leiomyomatosis (HLRCC)

HLRCC („hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma“) ist ein seltenes Krankheitsbild und folgt einem autosomal-dominanten Erbgang. Betroffene erkranken neben papillärem NZK auch an gutartigen Leiomyomen der Haut und des Uterus. Die Nierentumoren sind vom papillären Typ 2. Das klinische Bild variiert erheblich, d. h., es gibt sowohl zwischen verschiedenen Familien als auch innerhalb einer Familie bei Mitgliedern mit identischer Keimbahnmutation eine große phänotypische Variabilität. Verlaufsformen sind beschrieben worden, in

denen die gutartigen Tumoren der glatten Muskulatur im Vordergrund standen. Es gibt Hinweise für das Auftreten dieser Erkrankung als Mosaik.

Das verantwortliche Gen in 1q42.1 kodiert für die Fumarat-Hydratase. Dies ist ein im mitochondrialen Krebszyklus wirksames Enzym, das für die Konversion von Fumarat zu Malat verantwortlich ist. Inaktivierungsmutationen führen zu Störungen im Energiestoffwechsel mit Zellhypoxie. Es wird angenommen, dass hierdurch der auch bei *VHL*-Mutationen aktivierte „HIF-1 α /VEGF pathway“ aktiviert wird.

Die bis heute beschriebenen *FH*-Mutationen verteilen sich über das gesamte Gen, in nordamerikanischen und in europäischen Familien ist eine kleine Zahl von verschiedenen und gemeinsamen „hot spots“ beschrieben worden, die sich bei etwa einem Drittel der Patienten nachweisen ließen. Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation konnte bisher nicht gefunden werden.

Wenngleich *FH* ebenfalls als ein Tumorsuppressor betrachtet wird, fanden sich bei der Analyse von sporadischen Nierentumoren kaum Mutationen in diesem Gen.

Hyperparathyreoidismus – „Jaw-Tumoren“ (HP-JT)

Dieses noch seltenere Syndrom ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Nierentumoren, Nierenzysten zusammen mit multiplen Nebenschilddrüsenadenomen sowie fibroosären, mandibulären und maxillären Kiefertumoren („Jaw“). Die Histologien der renalen Manifestation sind vielfältig: Hamatome, mesoblastäre Nephroblastome („Late-onset-Wilmstumoren“), papilläre und zystische Formen wurden beschrieben. Der Erbgang ist autosomal-dominant, das verantwortliche Gen wurde 2002 in der chromosomalen Bande 1q25-q31 identifiziert und *HRPT2* („hereditary renal papillary tumor gene 2“) bzw. das Genprodukt Parafibromin genannt. Es ist ein Tumorsuppressor, dessen biallelische Inaktivierung in sporadischen Nebenschilddrüsentumoren nachgewiesen werden konnte.

Tuberöse Sklerose (TSC)

Die Angaben zur Häufigkeit von Nierentumoren in diesem autosomal-dominant vererbten Syndrom schwanken zwischen 55 und 75%. Primär finden sich Angiomyolipome. Im Gegensatz zu den anderen hier beschriebenen Syndromen treten die Veränderungen bereits noch früher auf, so finden sich drei Viertel der renalen Beteiligungen bereits im Alter von 10 Jahren. Da spontane Rupturen der im Tumor gestörten Gefäßstrukturen zu lebensbedrohlichen Blutungen führen können, werden zur Prävention dieser ernsthaften Komplikation ab einer Größe von 3–4 cm Durchmesser Tumorembolisierungen durchgeführt. Daneben gibt es auch epitheliale Nierenveränderungen: große singuläre Zysten, polyzystische Nierenerkrankung und Nierenkarzinome. Zysten sind oft die Ursache von Hypertonie und Nierenversagen. Nierenzellkarzinome aller epithelialer Formen wurden in 2–3% der TSC-Patienten gefunden. Sie treten im Durchschnitt im Alter von 28 Jahren auf. Zwei Gene sind für dieses Syndrom verantwortlich: *TSC1* und *TSC2*. Über 200 verschiedene Keimbahnmutationen wurden in *TSC1* und über 700 in *TSC2* beschrieben, ohne dass eine bevorzugte Lokalisation gesehen werden konnte.

te. In TSC-Patienten finden sich in etwa 10–30% *TSC1*-Mutationen, in 50–60% *TSC2*-Mutationen und in 15–20% keine Mutationen. Eine Untergruppe von Patienten zeigt größere genomische Rearrangements oder Deletionen von *TSC2*, die das in nächster Nähe liegende *PKD2*-Gen („polycystic kidney disease“) mit betrifft. Ansonsten gibt es keine eindeutigen phänotypischen Unterschiede bei Patienten mit *TSC1*- oder *TSC2*-Mutationen. Beide *TSC*-Gene sind Tumorsuppressoren. *TSC1* kodiert für Hamatin, *TSC2* für Tuberin. Beide Proteine bilden ein Heterodimer. Dieser Proteinkomplex wirkt inhibitorisch auf die mTOR-Kaskade („molecular target rapamycin complex 1 kinase“). mTOR ist eine Serin-Threonin-Kinase, der eine zentrale Rolle bei der Kontrolle von Zellwachstum und Proliferation zukommt. Dies geschieht durch die Regulation der Proteintranslation. Hier besteht ein direkter Bezug zum „HIF1- α pathway“.

Hereditäre Paragangliome und „succinate dehydrogenase B“ (SDHB)

Keimbahnmutationen in der „succinate dehydrogenase B“ (*SDHB*) in 1p36.1–p35 werden bei hereditären Paragangliomen gefunden. Im Jahr 2004 konnte ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Nierenzellkarzinomen beschrieben werden. Dies ist bemerkenswert, da es sich bei SDHB um ein weiteres Krebszyklusenzym handelt. Somit ergeben sich auch hieraus weitere Hinweise, dass eine Beeinträchtigung mitochondrialer Funktionen über eine intrazelluläre Hypoxia zur renalen Karzinogenese beitragen kann.

Hereditäre nichtpolypöse Kolonkarzinome (HNPCC)

Es scheint geklärt, dass ein Zusammenhang zwischen HNPCC (Lynch-II-Syndrom) und dem Auftreten von Nierentumoren besteht. So konnte Vasen bereits 1990 an 24 unabhängigen holländischen HNPCC-Familien zeigen, dass bei 8 Patienten aus 4 unabhängigen Familien urologische Tumoren, darunter Nierenzellkarzinome und Tumoren des ableitenden Harnsystems, auftraten. Es ist hervorzu-

heben, dass diese Tumoren sämtlich eine transitional-zellige Histologie aufwiesen.

Bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang jüngste molekulare Studien, die ein Zusammenspiel zwischen dem VHL/HIF-1 α und dem „Wnt/ β -catenin pathway“ in der kolorektalen Karzinogenese aufzeigen.

Andere hereditäre Syndrome mit noch nicht identifizierten Genen

Familiäre papilläre Schilddrüsentumoren (FPTC) und 1q21

Papilläre Schilddrüsentumoren sind in 5% der Fälle hereditär, wobei ein autosomal-dominanter Erbgang beschrieben wird. Bei den Tumoren handelt es sich um in jungen Jahren auftretende gutartige multiple papilläre Schilddrüsentumoren, die von den medullären Tumoren des MEN-Syndroms („multiple endocrine neoplasia“) unterschieden werden müssen. Die Ätiologie dieses Krankheitsbildes ist wahrscheinlich heterogen: Genkoppelungsanalysen zeigten verschiedene Genorte an. Kürzlich wurde eine Assoziation von papillären und onkozytären Tumoren in diesem Krankheitsbild mit dem Locus 1q21 gezeigt. Dies schließt einen Zusammenhang mit HPRCC aus.

Familiäre Onkozytome

Onkozytome sind gutartige epitheliale Nierentumoren, die sich aus den distalen Tubuluszellen ableiten. Es besteht eine enge Beziehung zu den chromophoben NZ-Ks. Familiäre Fälle ohne Assoziation mit anderen Symptomen, die eine Zuordnung zu bekannten Syndromen erlaubten, sind wiederholt beschrieben worden. Ob diese Entität (OMIM #553000) tatsächlich als eigenständiges Syndrom bestehen bleibt, muss kritisch gesehen werden. Viele dieser initial als unabhängig beschriebenen Fälle ließen sich nachträglich anderen Syndromen mit untypischer phänotypischer Ausprägung zuordnen, so fanden sich später Mutationen und/oder zusätzliche Symptome, die für ein BHD oder VHL-Syndrom sprachen.

Zusammenfassung · Abstract

medgen 2007 · 19:239–244
DOI 10.1007/s11825-007-0018-2
© Springer Medizin Verlag 2007

H.J. Decker

Hereditäre Nierentumoren. Aktuelle Aspekte zur genetischen Beratung

Zusammenfassung

Etwa 1–4% aller Nierentumoren sind mit spezifischen Keimbahndefekten assoziiert. Nierentumoren sind sehr heterogen. Eine neue histogenetische Klassifikation beruht auf pathomorphologischen wie auch auf genetischen Kriterien. Für jede der 4 häufigsten Tumortypen besteht ein Bezug zu einer hereditären Form bzw. den jeweils betroffenen Genen. Bis heute sind mindestens 10 hereditäre Konditionen bekannt, bei denen Nierentumoren auftreten. Dieser Review stellt die heute zur Verfügung stehenden Möglichkeiten einer individuellen Betreuung von Patienten mit diesen seltenen syndromalen und nichtsyndromalen hereditären Formen dar.

Schlüsselwörter

Erblicher Nierentumor · VHL · MET · Genetische Beratung · „Smart drugs“

Hereditary renal tumors. Current aspects of genetic counseling

Abstract

About 1–4% of all kidney tumors are assigned to specific germ-line alterations. Kidney tumors are very heterozygous. A new classification system has been established based on pathomorphological and genetic criteria. Each of the four most common tumor types is related to a hereditary form with some specific genes being involved. Today, at least ten different hereditary conditions are known to be associated with kidney tumors. This review focuses on currently available measures for the individual management of these rare syndromic and nonsyndromic hereditary conditions.

Keywords

Hereditary renal tumor · VHL · MET · Genetic counseling · Smart drugs

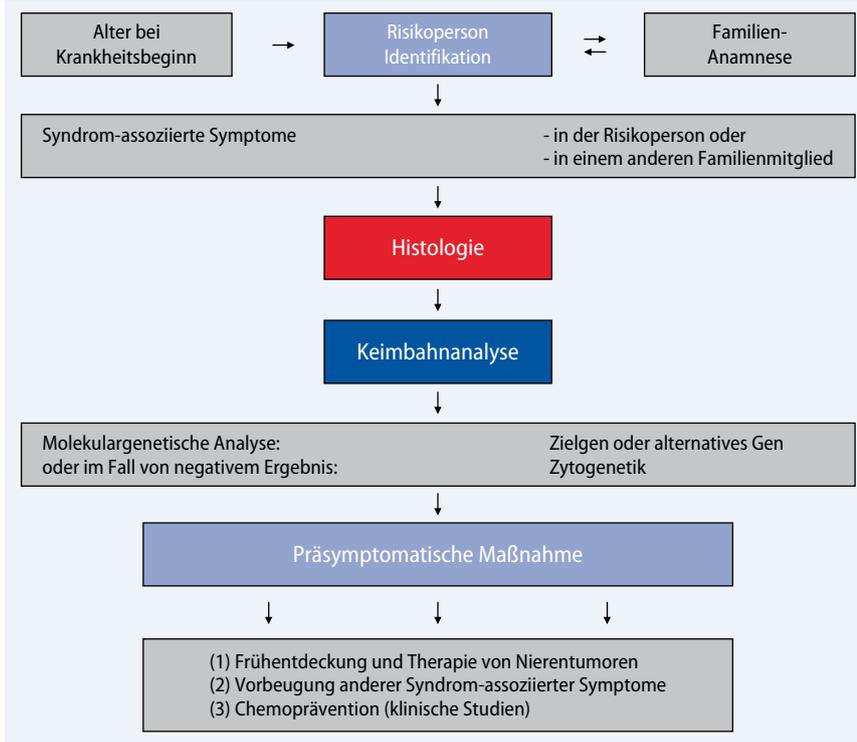


Abb. 2 ▲ Vorschlag zum Ablauf eines diagnostischen Algorithmus bei Verdacht auf einen hereditären Nierentumor: Nach Identifikation der Person mit erhöhtem Risiko erfolgt, entsprechend der Tumorphistologie und den beobachteten zusätzlichen Symptomen, eine genetische Untersuchung (■ Tab. 1)

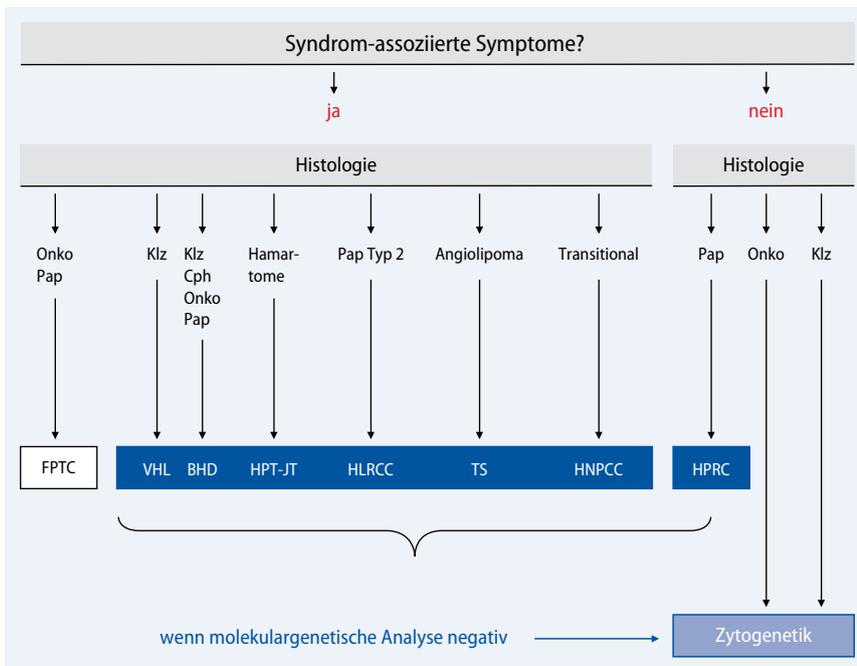


Abb. 3 ▲ Diagnostischer Algorithmus nach Tumorphistologie: Die Histologie bestimmt den weiteren Ablauf der molekularen Analyse der Zielgene (s. Text und ■ Tab. 1). Führt die molekulargenetische Analyse der heute bekannten Zielgene (blau markiert) nicht zu einem positiven Ergebnis, kann eine zytogenetische Untersuchung durchgeführt werden, da sowohl bei konventionellen als auch bei anderen histologischen Formen balanciert Chromosomentranslokationen gefunden wurden, die ggf., wenn mit der Erkrankung segregierend, als spezifischer, prädiktiver genetischer Marker angesehen werden können

Andere mit Nierentumoren assoziierte chromosomale Syndrome

Bis heute sind mindestens 9 unabhängige Familien mit konstitutionellen reziproken Chromosomentranslokationen beschrieben worden, in denen das Chromosom 3 mit unterschiedlichen Translokationspartnern beteiligt war. Die Träger dieser initial in der Keimbahn balanciert gefundenen Translokationen sind jeweils an einem Nierenzellkarzinom erkrankt – histologisch regelhaft an einem konventionell klarzelligem Typ. Es ist bemerkenswert, dass in nahezu allen untersuchten Familien das Translokationsderivat, das den Chromosomenarm 3p trug, im Tumor verloren wurde [5]. Interessanterweise fand sich dann im verbliebenen, lichtmikroskopisch intakten 3p in etwa der Hälfte der untersuchten Fälle (12/22) das *VHL*-Gen somatisch mutiert oder hypermethyliert. Somit kann bei diesen hereditären Fällen – über das „Knudson-two-hit-Modell“ hinausgehend – mindestens von einem 3-Schritt-Mechanismus der renalen *VHL*-Inaktivierung während der initialen Karzinogenese ausgegangen werden:

1. balancierte Keimbahntranslokation, die das Chromosom 3 involviert,
2. non-disjunktionaler somatischer Verlust des Derivates, das den kurzen Arm des Chromosoms 3 trägt,
3. *VHL*-Inaktivierung durch Mutation oder Methylierung.

Es wäre auch denkbar, dass die Schritte 2 und 3 in anderer Reihenfolge auftreten. Heute wird davon ausgegangen, dass es auf dem kurzen Arm von Chromosom 3 noch weitere Tumorsuppressorgene gibt, die für die renale Karzinogenese bedeutsam sind. Ein Kandidat ist das Gen *RASS-F1A*, das in NZKs regelmäßig hypermethyliert gefunden wird. Weitere Gene wurden im Zusammenhang mit diesen 3p-involvierenden Translokationen charakterisiert: das *RCC1*- („renal cell carcinoma 1-“) Gen, das *FHIT*- („fragile histidine triad-“) Gen [7] und viele andere mehr.

Hereditäre Nierentumoren in der genetischen Beratung

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer hereditären Kondition in Assoziation mit einem Nierentumor gibt es bis heute keine allgemein anerkannten Richtlinien, wann und welche genetischen Untersuchungen erfolgen sollten. Aus den hier aufgezeigten Daten ergeben sich dazu aber einige offensichtliche Empfehlungen (■ **Abb. 2, 3**). Deutlicher Hinweis für eine Erbllichkeit ist das junge Alter beim erstmaligen Auftreten des Tumors. Da die Mehrzahl der Nierenzellkarzinome im Alter von 50–70 Jahren auftritt, sollte bei jeder Erkrankung im Alter von unter 50 Jahren gezielt nach einer hereditären Kondition gefahndet werden. Anamnestisch sollte nach familiärer Häufung und explizit nach der Assoziation der hier aufgeführten, recht spezifischen Symptome, die im Rahmen der seltenen hereditären Syndrome auftreten können, gefragt werden. Multifokalität ist ein weiterer Hinweis. Interessanterweise ist die Bilateralität kein so eindeutiges Indiz, wie bisher oft angenommen. In einer 1998 veröffentlichten umfangreichen Studie konnte gezeigt werden, dass bei einem Kollektiv von fast 700 unabhängigen Nierentumorenerkrankung etwa 5% (N=33/698) bilateral waren. Hier von fanden sich nur in 4 Fällen tatsächlich hereditäre Konditionen, d. h. dass 88% (N=29/33) der bilateralen Fälle nicht hereditär waren. Somit können heute Erkrankungsalter, Multifokalität und die Assoziation mit spezifischen Zusatzbefunden als die deutlichsten Hinweise auf Erbllichkeit gesehen werden.

Durch die verbesserte histogenetische Nierentumorklassifikation und die klare Zuordnung bestimmter histologischer Formen zu spezifischen Syndromen ist es heute möglich geworden, gezielt nach Keimbahnmutationen in den entsprechenden Zielgenen (■ **Abb. 3**) zu suchen (■ **Tab. 1**). Diesem Entscheidungsalgorithmus folgend, gibt es zum einen wegen der recht aktuellen Fortschritte und der insgesamt recht kleinen Fallzahlen keine ausreichenden empirischen Daten, die die Wahrscheinlichkeit angeben, mit der mit einem positiven Ergebnis einer molekulargenetischen oder zytogenetischen Untersuchung zu rechnen ist. Es

Tab. 1 Hereditäre Nierentumorsyndrome: Zuordnung zu spezifischen histologischen Formen, identifizierten Genen und klinischen Symptomen

Syndrom/OMIM	Histologische Form	Gen		Klinische Symptome in Assoziation mit Nierentumoren
Von-Hippel-Lindau (VHL) (193300) (263400)	Konventionell/ klarzellig	<i>VHL</i>	3p25–26	Hämangioblastoma cerebelli Angiomatosis retinae Phäochromozytom u. v. m.
Birt Hogg Dubé (BHD) (135150) (607273)	Verschieden	<i>BDH</i>	17p11.2	Spontaner Pneumothorax Fibrofollikulome Kolonpolypen
Hereditäres Leiomyomatosis-Nierenzellkarzinom (HLRCC) (136850)	Papillär, Typ 2	<i>FH</i>	1q42.1	Kutane und Uterusleiomyome
HRPT2 (607393)	Papillär, gemischt	<i>HRPT2</i>	1q25q31	Nebenschilddrüsentumoren Ober-/Unterkiefertumoren („jaw“)
Tuberöse Sklerose (191100)	Angiolipoma	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	19 p34 16p13	Zerebrale Anfälle Mentale Retardierung, Autismus Pulmonale Lymphangiome Dermatologische Abnormalitäten
Hereditäre nichtpolypöse Kolonkarzinome (HNPCC) (#114400) (#114500) u. v. m.	Transitional	<i>MSH2</i> <i>MLH1</i> <i>MSH3</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	2p22p21 3p21.3 14q24.3 2p16 7p22.2	Kolon-, Magenkarzinome Endometriumkarzinom Atypische Endometriumhyperplasie Uterusleiomyosarkom Blasenkarzinom
Hereditäre Paragangliome (185470)	Konventionell/ klarzellig	<i>SDHB</i>	1p36.1p35	Paragangliome
Hereditäre papilläre Nierenzellkarzinome (HPRC) (605074)	Papillär, Typ 1	<i>MET</i>	7q31	Keine

sollte bereits bei dem Vorliegen von 2 der oben angegebenen Kriterien eine molekulargenetische bzw. zytogenetische Keimbahnuntersuchung in Erwägung gezogen werden. Die weitere Betreuung von Personen, die als Risikopersonen identifiziert werden konnten, sollte an dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Solche im Ausland bereits etablierten „Familial Cancer Centers“ könnten auch in Deutschland als integrierte Bestandteile von CCC („comprehensive cancer centers“) mit einem tatsächlich gelebten multidisziplinären Betreuungsansatz die Lebensqualität und -erwartung von Risikopatienten auch anderer Tumorprädispositionen deutlich verbessern.

Ausblick – Fortschritte in der Therapie: „Smart-drug-Ansatz“ für eine kausale Therapie des NZKs

Prä- oder postoperativ findet sich ein erheblicher Anteil der NZK metastasiert. Daher ist eine Systemtherapie notwendig. Die Aufklärung der molekulargenetischen Grundlagen der hier beschriebenen seltenen hereditären Syndrome hat zum Verständnis der molekularen Pathomechanismen der renalen Karzinogenese beigetragen. Darauf basierend, sind in jüngster Zeit neue, auf die Ursache gerichtete Medikamente entwickelt worden [2]. Diese „smart drugs“ sind vielversprechend, da sie fokussiert und spezifisch und daher theoretisch auch nebenwirkungsärmer sind als die konventionelle Chemotherapie. Eine Reihe von diesen so abgeleiteten Medikamenten ist bereits für die Anwendung beim NZK zugelassen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H.J. Decker

Bioscientia Institut für medizinische Diagnostik,
Zentrum für Humangenetik Ingelheim,
Konrad Adenauer Straße 17, 55218 Ingelheim
decker@uni-mainz.de

Danksagung. Der Autor dankt der DFG, dem NCI/EORTC, dem NMFZ, der Stiftung Rheinland-Pfalz für Innovation, der Sanderstiftung sowie dem Bioscientia Institut für medizinische Diagnostik für ihre Unterstützung seiner Forschungsarbeit über die letzten 20 Jahre.

Interessenkonflikt. Keine Angaben.

Literatur

1. Brauch H, Weirich G, Brieger J et al. (2000) VHL Alterations in human clear cell renal cell carcinoma: Association with advanced tumor stage and a novel hot spot mutation. *Cancer Res* 60: 1942–1948
2. Brugarolas J (2007) Renal-cell carcinoma—molecular pathways and therapies. *N Engl J Med* 356: 185–187
3. Decker HJH, Brauch H (2002) Nierenzellkarzinome (Kapitel 9), in *Molekulare Medizin Band 10, Spezielle Tumorerkrankungen (Teil II) Molekulare Grundlagen organspezifischer Tumoren*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 267–278
4. Decker HJH (2006) Von Hippel-Lindau-Syndrom. *Med Genet* 18: 7–13
5. Li FP, Decker HJH, Zbar B et al. (1993) Clinical and genetic studies of renal cell carcinomas in a family with a constitutional chromosome 3;8 translocation. *Ann Int Med* 118: 106–111
6. Linehan WM, Pinto PA, Srinivasan R et al. (2007) Identification of the genes for kidney cancer: opportunity for disease-specific targeted therapeutics. *Clin Cancer Res* 13: 671s–679s
7. Luan X, Shi G, Zohouri M et al. (1997) The FHIT gene is alternatively spliced in normal kidney and in renal cell carcinoma. *Oncogene* 15: 79–86
8. Pavlovich CP, Schmidt LS (2004) Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer* 4: 381–393
9. Schmidt L, Duh FM, Chen F et al. (1997) Germline mutations in tyrosine domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinoma. *Nat Genet* 16: 68–73
10. Takahashi M, Kahnoski R, Gross D et al. (2002) Familial adult renal neoplasia. *J Med Genet* 39: 1–5