

Hereditäre Tumorerkrankungen

Eine Einführung

Eberhard Passarge, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen

Tab 1 Beispiele für Formen von Krebs mit Mendel'schem Erbgang

Typ	Gen	Genlocus
Basalzellnaevus	PTC	9q22.3
Brust- und Ovarialkrebs	BRCA1	17q21
Brustkrebs	BRCA2	13q12-13
Li-Fraumeni	TP53	17q13
Melanom	p16	9p21
Neurofibromatose I	NF1	17q11.2
Neurofibromatose II	NF2	22q12
Polyposis coli	APC	5q21
Retinoblastom	RB1	13q24
Wilms-Tumor	WT1	11p13
von Hippel-Lindau	VHL	3p25-26

Bereits 1914 hat Theodor Boveri aufgrund früherer Studien erkannt, daß Veränderungen der Chromosomen für die Entstehung von Tumoren von Bedeutung sind (Wolf, 1974). Heute wissen wir, daß es sich um Veränderungen der DNA handelt, die zu Verlust der Kontrolle der zellulären Proliferation führen. Zwei in ihren Konsequenzen verschiedene Ausgangssituationen müssen unterschieden werden: Nicht hereditäre Prozesse in somatischen Zellen und hereditäre Prozesse in der Keimbahn. Nahezu alle Tumoren entwickeln sich in mehreren Schritten klonal aus einer einzigen Zelle. Der erste Schritt zur Tumorentwicklung kann eine durch nicht korrigierte Fehler bei der Replikation oder DNA-Reparatur hervorgerufene Änderung der DNA-Sequenz sein (Mutation). In der Regel müssen weitere Veränderungen eintreten bis tatsächlich die normale proliferative Integration der betroffenen Zellen aufgehoben und der Kontrolle entzogen ist.

Die Prädisposition zu einem Tumor ist hereditär, wenn die erste Mutation bereits in der Zygote vorhanden ist, entweder durch neue Mutation oder durch Transmission von einem der Eltern. Der auf diese Situation entfallende Anteil ist bei den einzelnen Tumorarten verschieden, von etwa 5–10 % beim Mammacarcinom bis etwa 40 % beim Retinoblastom. Dabei ist es nicht immer klar, ob es sich um eine neue Mutation oder um eine Transmission handelt, da die Mutationen postzygot in frühen embryonalen Entwicklungsstadien als Mosaik veränderter und normaler Zellen auftreten können. Beides

kann zu familiär gehäuftem Auftreten führen. Die Besonderheit, daß nämlich bei einigen Erkrankungen mit Tumörprädisposition die Penetranz reduziert ist oder fehlt, kann eine tatsächlich vorliegende hereditäre Prädisposition verschleiern. Dies konnte beim hereditären Retinoblastom nachgewiesen werden (Lohmann et al., 1997), grundsätzlich muß man auch bei anderen Tumoren mit diesen Möglichkeiten rechnen.

Nach der Art der primären genetischen Störung bzw. der normalen Funktion der beteiligten Gene kann man drei generelle Klassen von Tumor-Genen unterscheiden: (1) Tumorsuppressor-Gene, (2) Proto-Onkogene, (3) DNA-Reparatur-Gene. Darüberhinaus sind rund 20 Gene näher bekannt, bei denen Keimbahnmutationen genetisch bedingte Syndrome mit Prädisposition zu verschiedenen Tumoren verursachen (Fearon, 1997). Obwohl ihr Anteil nur etwa 1 % aller Krebserkrankungen ausmacht, haben sie wesentlich zum Verständnis der normalen und gestörten Funktion von Genen beigetragen, die an der Entwicklung von Tumoren beteiligt sind.

Liegt bereits in der Keimbahn eine Mutation in einem Tumorsuppressor-Gen vor, steigt das Risiko für die Entstehung eines Tumors, da es nur noch des Funktionsverlustes des anderen Allels bedarf, um einen Tumor auszulösen. Die Wahrscheinlichkeit, daß dieses zweite Ereignis eintritt, ist hoch, weil alle Zellen die erste Mutation tragen. Beim Retinoblastom beträgt es etwa 90 %. Der Verlust der Funkti-

on des zweiten Allels beruht häufig auf einem chromosomalen Mechanismus (einer Deletion). Dies kann künftig als Verlust von Heterozygotie in Tumorzellen im Vergleich zu Zellen in anderen Geweben nachgewiesen werden (LOH, Loss of Heterozygosity). Im Gegensatz zur hereditären Tumörprädisposition aufgrund einer Mutation in der Keimbahn, bleibt eine somatische Mutation zunächst ohne Folgen. Erst wenn das zweite Ereignis in einer der Tochterzellen auftritt, entsteht ein Tumor. Da die erste Mutation nur eine Zelle betrifft, ist die resultierende Wahrscheinlichkeit eines zweiten Treffers nach der Knudson'schen Berechnung als Resultante von Zeit und Anzahl der Zellen selten.

LOH demaskiert ein mutantes Allel im hemizygoten Zustand. Möglicherweise kann auch somatische Rekombination der erste Schritt der Tumorbildung sein. Dieses normalerweise seltene Ereignis ist beim Bloom-Syndrom exzessiv gesteigert. Dies könnte eine Ursache der erhöhten Tumorneigung bei Patienten mit Bloom-Syndrom sein, wenn in einem für Cancerogenese relevanten Gen eine heterozygote Mutation homozygot geworden ist (German, 1972; Passarge & Bartram, 1976).

Im Gegensatz zum Funktionsverlust beider Allele eines Tumorsuppressor-Gens kann in einem Proto-Onkogen bereits die Aktivierung eines Allels die Vorstufe zur Tumorbildung sein. Dies tritt allerdings in den meisten Fällen nur in somatischen Zellen auf. Punktmutation, DNA-Amplifikation, illegitime Genaktivierung nach Translokation ei-

nes stillgelegten Gens in den Promoterbereich eines aktiven Gens sind nachgewiesene Mechanismen in Tumorzellen. Eine wichtige Ausnahme ist das RET Onkogen bei der Gruppe Multipler Endokriner Neoplasien (Mulligan et al., 1994).

Die dritte Klasse tumorauslösender Gene sind jene an der Aufrechterhaltung genomischer Stabilität und der DNA-Reparatur beteiligten Gene. Dazu gehören Mismatch-Reparaturgene (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 bei Hereditärem Nicht-polypösen Colonicarcinom, HNPCC), Zellzyklus-regulierende Gene (z.B. ATM, RAD3, TP53), DNA-Helicasen (Bloom-Syndrom, Werner-Syndrom), DNA-Exzisions Reparatur Gene (Xeroderma pigmentosum Gruppe mit 9 oder mehr Typen).

Für die meisten Tumorgene gilt die Regel, daß Mutationen entweder in einer häufigen, nicht-hereditären (somatischen) Form oder in einer seltenen hereditären Form auftreten können (einige Beispiele in Tabelle 1). Für die Beurteilung des genetischen Risikos ist die Unterscheidung naturgemäß wichtig.

Die Existenz hereditärer Formen von Krebserkrankungen und die Möglichkeiten direkter DNA-Analyse machen ihr Auftreten potentiell vorhersehbar. Durch prädiktive DNA-Diagnostik kann ermittelt werden, ob innerhalb einer betroffenen Familie eine bestimmte Person mit einem hohen Tumorrisiko rechnen muß oder nicht. Voraussetzung ist allerdings, daß die Auswirkung der Mutation bezüglich einer daraus resultierenden Tumorerkrankung hinreichend sicher beurteilt werden kann. Trotz eines scheinbar normalen Testergebnisses kann ein Tumorrisiko bestehen. Andererseits muß der Nachweis einer Mutation nicht bedeuten, daß sich auf jeden Fall ein Tumor entwickeln wird.

Im Gegensatz zur gewohnten Situation in der Onkologie nach festgestellter Diagnose, entsteht hier eine neue Ausgangslage. Sie wirft neue Fragen auf, die geklärt werden müssen, bevor prädiktive DNA-Diagnostik zur Erkennung eines erhöhten Tumorrisikos

sinnvoll eingesetzt werden kann. Wichtige Probleme sind z.B.: Wann ist ein genetischer Test für eine Tumoprädisposition gerechtfertigt, wann zweifelhaft? Wie wird die untersuchte Person ein abnormes oder normales Ergebnis aufnehmen und in sinnvolle ärztliche Maßnahmen umwandeln? Man muß berücksichtigen, daß es sich nicht um einfache diagnostische Tests zur Bestätigung einer bereits manifesten Krankheit handelt. Das Ergebnis kann problematisch sein, zumindest unklar. Jeder Test wirft neue Fragen auf. Die Antworten müssen in einer umfassenden ärztlichen/genetischen Beratung interdisziplinär erarbeitet werden. Ponder (1997) hat sich mit den Argumenten für und gegen die Anwendung von prädiktiven genetischen Tests bei Krebsrisiko auseinandergesetzt. Während recht gute Korrelationen von Testergebnis und Beurteilung des Tumorrisikos bei Retinoblastom, Multiplen Endokrinen Neoplasien Typ I, 2A und 2B, Li-Fraumeni Syndrom, Tuberöser Sklerose Typ 1 und 2 möglich sind, ist dies bei anderen wichtigen Genen nur eingeschränkt möglich, z.B. bei BRCA1 und BRCA2. Dies stellt hohe Anforderungen an die ärztliche Betreuung von Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem hereditärem Tumorrisiko.

Die folgenden Beiträge geben einen guten Überblick über die Anwendungsmöglichkeiten neuer Erkenntnisse für die genetische Diagnostik und Beratung wichtiger Formen hereditärer Tumorerkrankungen.

Literatur

Boveri, T.: Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Gustav Fischer, Jena, 1914.

Fearon, E.R.: Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer. *Science* 278: 1043-1050, 1997.

German, J.: Genes which increase chromosomal instability in somatic cells and predispose to cancer. In: *Progress in Medical Genetics*. Steinberg A.G., Bearn, A.G., eds. Grune & Stratton, New York and London, 8: 61-101, 1972.

Lohmann, D., Gerick, M., Brandt, B., Oelschläger, U., Lorenz, B., Passarge, E., Horsthemke B.: The spectrum of RB1 germline mutations in hereditary retinoblastoma. *Am. J. Hum. Genet.* 58: 940-949, 1997

Mulligan, L.M., Eng, C., Healey, C.S., Clayton, D., Kwok, J.B., Gardner, E., Ponder, M.A., Frilling A., Jackson, C.E., Lehnert, H.: Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nature Genet.* 1: 70-74, 1994.

Passarge, E., & Bartram, C.R.: Somatic recombination as possible prelude to malignant transformation. *Birth Defects: Original Article Series, XII*, No. 1: 177-180, 1976.

Ponder, B.: Genetic testing for cancer risk. *Science* 278: 1050-1054, 1997.

Wolf, U.: Theodor Boveri and his book „On the Problem of the Origin of Malignant Tumors“, p. 3-20. In: *Chromosomes and Cancer*, German, J., editor. John Wiley & Sons, New York, 1974.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Eberhard Passarge
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen
0201-723-4560
0201-723-5900
eberhard.passarge@uni-essen.de