

# HNPCC-Syndrom

## Hereditäres Nicht Polypöses Colorektales Carzinom

Elke Holinski-Feder, Abteilung Medizinische Genetik der Kinderpoliklinik, Universität München

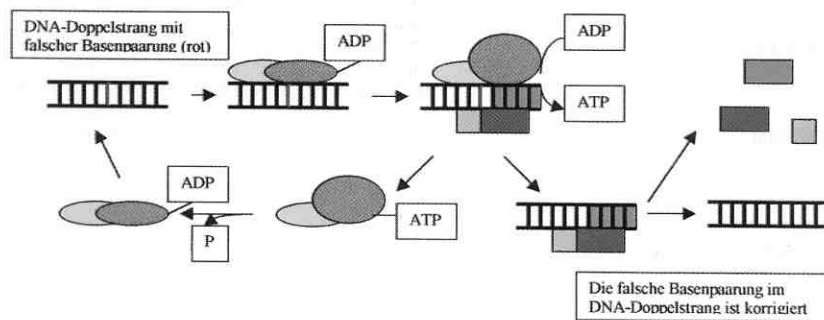


Abb 1  
Modell zum  
Mechanismus  
der DNA-Reparatur

Legende:  

 Dimer aus hMSH2 (gelb) mit hMSH6 (orange)  
 Weitere an der Reparatur beteiligte Enzyme (orange)

Maligne Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes machen in der BRD mit 98 000 Neuerkrankungen pro Jahr etwa knapp ein Drittel aller Krebserkrankungen aus, wobei Männer etwa 1,4-fach häufiger betroffen sind als Frauen. Ca. 10% der Erkrankungsfälle treten vor dem Hintergrund einer genetischen Prädisposition familiär gehäuft auf. Diese genetisch determinierten Tumorerkrankungen umfassen mehrere klinisch und molekulargenetisch differenzierbare Krankheitsbilder. Dazu gehören das am häufigsten beobachtete HNPCC-Syndrom, die eher seltene familiäre adenomatöse Polyposis Coli und die familiäre juvenile Polyposis Peutz-Jaegers. Ausgehend von Familien mit HNPCC-Syndrom wurden bisher 6 Gene (hMLH1, hMSH2, hMSH3, hMSH6, PMS1, PMS2) kloniert und charakterisiert, die in mutierter Form für das familiär gehäufte Auftreten von kolorektalen Karzinomen verantwortlich gemacht werden. Funktionell sind die HNPCC-Gene an der Reparatur von DNA-Schäden beteiligt die z. B. bei der Zellteilung entstanden sind. Sind in einer Zelle beide Allele eines HNPCC-Gens funktionslos, akquiriert diese Zelle aufgrund des Defektes in der DNA-Reparatur vermehrt Mutationen auch in anderen Genen was u. U. zu einer unkontrollierten Zellteilung führen kann. Bei der ersten Mutation handelt es sich um die in der Familie vererbte, prädisponierende Keimbahnmutation. Als zweite Mutation folgt eine somatische Mutation in nur einer einzigen Zelle z. B. des Darmgewebes, die zum Tumor expandiert.

In Familien mit mindestens drei be-

troffenen Familienmitgliedern, die den Amsterdam-Kriterien genügen, werden in ca. 70-80% der Fälle Mutationen in den HNPCC-Genen gefunden. Die meisten Mutationen finden sich in hMLH1, für das bis jetzt 84 verschiedenen Mutationen in der Datenbank zugänglich unter <http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/24617.html> eingetragen sind. Für hMSH2 finden sich 65 Eintragungen unter <http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/223983.html>. Die Mutationen sind bis auf hMSH2 Exon 12 und hMLH1 Exon 16 in denen sich gehäuft Mutationen finden, relativ gleichmäßig über die Gene verteilt. Bevölkerungsspezifische sog. „founder“-Mutationen sind bislang für die finnische Bevölkerung beschrieben worden. Für die sehr heterogene europäische bzw. amerikanische Bevölkerung, in der fast jede betroffene Familie eine andere Mutation aufweist, muß durch Analyse einer großen Anzahl von Familien ein Mutationsprofil für diese Gene erarbeitet werden. Für die übrigen HNPCC-Gene sind nur sehr wenige Mutationen beschrieben, die bislang nicht in einer internationalen Datenbank erfasst sind.

### Mechanismus de DNA-Reparatur

hMLH1, hMSH2, hMSH3, hMSH6, PMS1 und PMS2 kodieren für Enzyme des DNA-Reparatur-Systems, dessen Aufgabe es ist falsche Basenpaarungen, Deletionen oder Insertionen zu korrigieren. hMLH1 geht Protein-Protein Wechselwirkungen mit PMS2 ein, hMSH2 interagiert mit hMSH3 oder hMSH6. Wie in Abbildung 1 dargestellt bindet ein hMSH2-hMSH6 Dimer ein Molekül ADP und ist dann in der Lage

an eine falsche DNA-Basenpaarung zu binden. In dieser Form dient es als „rote Fahne“ auf dem DNA-Strang für das Zusammentreffen weiterer zur Reparatur notwendiger Enzyme. Sind alle Enzyme vorhanden, wird das an das Dimer gebundene ADP gegen ATP ausgetauscht, eine vermutlich dadurch bewirkte Konformationsänderung erlaubt die Lösung des hMSH2-hMSH6 Dimers von dem zu reparierenden DNA-Strang. Eine intrinsische ATPase-Aktivität des Dimers hydrolysiert ATP zu ADP, das Dimer ist somit erneut in der Lage an eine falsche Basenpaarung zu binden. Durch den Ausfall dieses Reparatursystems kann es zur Anhäufung von Mutationen und somit zur malignen Entartung der Zelle kommen. Die Bindung von hMSH6 oder hMSH3 scheint die Spezifität bezüglich der DNA-Schäden zu beeinflussen. Im ersten Fall werden eher kleine Defekte, z. B. einzelne falsche Basenpaarungen repariert, im zweiten Fall bindet das Dimer eher an Deletionen oder Insertionen.

### Klinische HNPCC-Diagnostik

Eine HNPCC-Erkrankung kann klinisch und/oder molekulargenetisch diagnostiziert werden. Die klinische Diagnose erfolgt entsprechend den Amsterdam-Kriterien (Tab 1) bei denen nur kolorektale Karzinomerkrankungen in der Familie berücksichtigt werden. Ca. 50% der HNPCC-Familien erfüllen die strengen Amsterdam-Kriterien, da Tumorentitäten außerhalb von Kolon und Rektum nicht berücksichtigt werden. Unter Anwendung der erweiterten Kopenhagen- bzw. Bethesda-Kriterien, die auch extrakolonische Tumormani-

**Tab 1 Klinische Kriterien für HNPCC-Syndrom**

<b>Amsterdam Kriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· mindestens drei Familienangehörige mit kolorektalem Karzinom</li> <li>· Zwei Betroffene sind erstgradig verwandt</li> <li>· Erkrankungen in mindestens zwei aufeinander folgenden Generationen</li> <li>· Bei mindestens einem Betroffenen Diagnosestellung vor dem 50. Lebensjahr</li> </ul>
<b>Erweiterte Kriterien</b>	
<b>Kopenhagen Kriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Magenkarzinom vor dem 50. Lebensjahr</li> <li>· Dünndarmkarzinom</li> <li>· Hepatobiliäres Karzinom</li> <li>· Endometriumkarzinom</li> <li>· Ovarialkarzinom vor dem 50. Lebensjahr</li> <li>· Urothelkarzinom</li> </ul>
<b>Bethesda-Kriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Kolonkarzinom &lt; 45 Jahre und HNPCC-assoziierten Tumor</li> <li>· Mehrfache HNPCC-assoziierte Tumoren</li> <li>· Kolon-/Endometriumkarzinom &lt; 45 Jahre und Adenom &lt; 40 Jahre</li> <li>· Histopathologische Kriterien</li> <li>· Muzinös/Siegelringzellig, entzündliches Infiltrat</li> <li>· Undifferenzierte rechtsseitige Kolonkarzinome</li> </ul>

**Tab 2 Tumorlokalisation und Häufigkeit bei HNPCC-Familien**

Kolon/Rektum	63%	
Endometrium	28%	bei Frauen
Magen	6%	
Mamma	6%	bei Frauen
Hepatobiliär	4%	
Ovar	3%	bei Frauen
Urothel	2%	
Sarkome	2%	
Haut	2%	
Dünndarm	1%	
Lunge	1%	
Sonstige	8%	

**Tab 3 Zeitplan zur erweiterten Tumurvorsorge /Tumornachsorge**

<b>Ab dem 20. Lebensjahr</b>	Gynäkologische Vorsorge <ul style="list-style-type: none"> <li>· Mammavorsorge, Zytologie, endovaginaler Ultraschall</li> </ul>
<b>Ab dem 25. Lebensjahr</b>	Koloskopie, Sonographie, Urinzytologie <ul style="list-style-type: none"> <li>· Koloskopie ohne Polypennachweis, 2-3 jähriger Rhythmus</li> <li>· Koloskopie mit Polypennachweis, jährlicher Rhythmus</li> </ul>
<b>Zusätzlich</b>	Untersuchungen in Abhängigkeit vom Auftreten weiterer Tumorerkrankungen in der Familie  Relevante Tumormarker

festationen berücksichtigen, kann bei Vorliegen von zwei kolorektalen Karzinomen und einer anderen Tumorerkrankung entsprechend den erweiterten Kriterien die klinische Verdachtsdiagnose einer HNPCC-Erkrankung gestellt werden (Tab 1). Aufgrund der in allen Körperzellen vorliegenden genetischen Prädisposition treten innerhalb der HNPCC-Familien auch in anderen Organen entsprechend der in der Tabelle 2 angegebenen Frequenz Tumorerkrankungen auf.

**Molekulargenetische HNPCC-Diagnostik**

Der Ausfall des Reparatursystems in der Tumorzelle spiegelt sich unter anderem in der sogenannten Instabilität der Mikrosatellitenmarker wieder. Mikrosatelliten sind repetitive Mono-, Di-, Tri- oder Tetranukleotidsequenzen, die über das ganze Genom verteilt vorkommen. Jeder Mikrosatellitenmarker weist in allen Körperzellen eines Individuums eine charakteristische Anzahl an Motivwiederholungen auf, die inter-

individuell variieren können (Polymorphismus). Mit Hilfe der PCR läßt sich bei einem betroffenen Patienten in den Mikrosatelliten eine Längendifferenz zwischen DNA aus Tumorgewebe und DNA aus peripheren Blutlymphozyten nachweisen. Diese Tumoren werden als mikrosatelliteninstabil (MSI+) bzw. RER+ (replication error positive) bezeichnet. Eine Mikrosatelliteninstabilität im Tumorgewebe ist jedoch nur als Hinweis auf das Vorliegen einer HNPCC-assoziierten Erkrankung zu werten, da sie in 10-16% der Fälle auch bei weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und bei Tumorerkrankungen im höheren Lebensalter nachweisbar ist. Findet sich ein mikrosatelliteninstabiler Tumor, so kann in einer anschließenden immunhistochemischen Untersuchung des Tumorgewebes die Expression der hMLH1 und hMSH2 Gene analysiert werden. Das Fehlen des Genprodukts von einem der beiden Gene ist ebenfalls als Hinweis auf einen HNPCC-assoziierten Tumor zu werten und ist weiterhin ein wichtiger Hinweis auf das

möglicherweise krankheitsverursachende bzw. mutierte Gen. Die mit relativ geringem Zeitaufwand durchzuführende Analyse der Mikrosatelliteninstabilität und die immunhistochemische Analyse gehören zu den Präscreeningmethoden vor der Durchführung einer sehr aufwendigen Mutationsanalyse der HNPCC-Gene bei einem betroffenen Familienmitglied. Wird bei einem betroffenen Familienmitglied eine krankheitsverursachende Keimbahnmutation gefunden, kann auch anderen Familienmitgliedern eine molekulargenetische Untersuchung bezüglich des Vorliegens dieser Mutation angeboten werden. Grundsätzlich sollte eine molekulargenetische Diagnostik bei einem betroffenen Familienmitglied bzw. eine prädiktive molekulargenetische Diagnostik bei einer Risikoperson nur nach einem humangenetischen Beratungsgespräch erfolgen. Weiterhin sollte jedem Familienmitglied ein psychonkologisches Beratungsgespräch angeboten werden.

**Therapie und Nachsorge bei HNPCC-Syndrom**

Eine spezifische Therapie für Patienten mit einer Tumorerkrankung im Rahmen eines HNPCC-Syndroms gibt es zur Zeit nicht. Eine erweiterte operative Radikalität findet zur Zeit keinen Konsens. Grundsätzlich ist im Rahmen der onkologischen Therapie von Patienten immer an das Vorliegen weiterer Tumorerkrankungen zu denken. Große Bedeutung hat die Diagnose bzw. der Verdacht auf ein HNPCC-Syndrom hinsichtlich einer frühzeitigen erweiterten Tumurvorsorge bzw. -nachsorge. Der Zeitplan zur erweiterten Tu-

Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
HNPCC genetisch	HNPCC klinisch	HNPCC unsicher	HNPCC unsicher	HNPCC wenig wahrscheinlich
Amsterdam +/- Kriterien	Amsterdam + Kriterien	Zwei Betroffene 1 < 50 J.	Sporadische Erkrankung < 45 J.	Sporadische Erkrankung
*) MSI +	MSI+	MSI+	MSI+	MSI-
Mutation +	Mutation -	Mutation -	Mutation -	Keine Mutationsanalyse
Erweiterte Tumovor-/Tumornachsorge Humangenetische Beratung Psychoonkologische Betreuung			Erweiterte Tumovor/nachsorge nur bei Indexpatient	Individuelle Tumornachsorge
Mutationsnachweis in der Familie anbieten				
Register, Verlaufsbeobachtung, Rückmeldung weiterer Erkrankungen, Reevaluierung bei neuen Erkenntnissen				

\*) Mikrosatelliteninstabilität

morvor- bzw. Tumornachsorge wird vom Tumorzentrum München in Übereinstimmung mit der HNPCC-Studiengruppe Deutschland wie in Tabelle 3 dargestellt vorgeschlagen. Zur Etablierung einer effizienten molekulargenetischen Diagnostik sowie zur Erarbeitung eines spezifischen Tumovor- und Nachsorge Programms ist von der Deutschen Krebshilfe die Förderung einer bundesweit organisierten interdisziplinären Arbeitsgruppe geplant.

#### Korrespondenzadresse

Dr. med. Dipl. Chem.  
Elke Holinski-Feder  
Abteilung Medizinische Genetik der  
Kinderpoliklinik, Ludwig-Maximilians-  
Universität München  
Goethestr. 29  
80336 München  
elke@pedgen.med.uni-muenchen.de

#### Literatur:

Lynch, H., T., and Smyrk, T. (1996). Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome). *Cancer* 78, 1149-1166.

Gradia, S., Acharya, S., and Fishel R. (1997). The Human Mismatch Recognition Complex hMSH2 hMSH6 Functions as a Novel Molecular Switch. *Cell* 91, 995-1005.

Gross, M., Holinski-Feder, E., Keller, G., Keller, M., Kopp, R., Lohse, P., Roder, J.D., Vogelsang, H., Wirtz, A. (1997). Tumormanual des Tumorzentrums München 5. Auflage, 13-24.



## Kostengünstige Totalsequenzierung und Sequenzierung einzelner Exons

**CFTR-Gen (Mukoviszidose), Dystrophin-Gen, Calpain-Gen (Duchenne/ Becker-Muskeldystrophie), BRCA1-Gen (Brust- und Eierstockkrebs), MLH1-/ MSH2-Gene (nicht polypöse Form des kolorektalen Karzinoms) u. a.**

**AGOWA GmbH**

D-12489 Berlin, Glienicke Weg 185, Tel. +49 30 67057238, Fax: +49 30 67057228  
E-mail: wambutt@agowa.de. Internet: <http://www.agowa.de/>