

Somatische Mutationen – Gen- und Chromosomendefekte bei sporadischen Tumoren

Christa Fonatsch, Wien

Ein Zusammenhang zwischen genetischen Veränderungen und Krebs wurde bereits zu Beginn des vorigen Jahrhunderts von Theodor Boveri vermutet. Er hat im Jahre 1914 in seiner bahnbrechenden Publikation „Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren“ ein Konzept entworfen, wonach ein Gleichgewicht der auf den Chromosomen lokalisierten Vererbungsseinheiten die Voraussetzung für die Normalfunktion von Zellen und Organismen sei, und eine Störung dieses Gleichgewichtes, z. B. durch Chromosomenveränderungen, zur Tumorentstehung führen könne. Der Beweis für die Richtigkeit von Boveris theoretischen Überlegungen zur Entstehung von Tumoren beim Menschen gelang erst Jahrzehnte später: Von Nowell und Hungerford wurde 1960 zum ersten Mal eine spezifische Chromosomenanomalie in Verbindung mit einem menschlichen Tumor nachgewiesen – das Philadelphia-Chromosom bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML).

Dass Chromosomenanomalien bei der Entwicklung maligner Tumoren eine Rolle spielen, schien nun festzustehen – doch war zu diesem Zeitpunkt unklar, ob es eine fundamentale oder eher eine untergeordnete Rolle sei. Dafür, dass Chromosomenanomalien bzw. Genveränderungen einen wesentlichen Faktor in der Tumorbildung darstellen, sprechen zwei Basisbeobachtungen:

1) Eine erhöhte Tumorfrequenz ist bei Mutagen-induzierter und angeborener Chromosomeninstabilität,

die zu Chromosomenbrüchen und -umbauten führt, und bei manchen konstitutionellen Chromosomenanomalien anzutreffen.

2) In der Mehrzahl maligner Tumoren lassen sich Chromosomenanomalien, bzw. Genmutationen, auch -verluste und -amplifikationen, nachweisen.

Die Assoziation zwischen erworbenen (somatischen) Genom- und Chromosomenmutationen und Krebs wurde seit der Entdeckung des Philadelphia-Chromosoms akribisch untersucht und erbrachte in den darauffolgenden Jahren eine Fülle an Daten, die die Wichtigkeit des cytogenetischen Befundes für die Diagnose, Prognose und Therapieplanung vor allem von Leukämien und Lymphomen, aber auch zunehmend von soliden Tumoren untermauerte. Parallel dazu und auf den cytogenetischen Daten aufbauend, wurde in intensiven molekulargenetischen Analysen untersucht, welche Gene von den strukturellen Chromosomenanomalien in welcher Form in Mitleidenschaft gezogen werden und andererseits, ob und welche Genveränderungen, unabhängig von im Mikroskop nachweisbaren cytogenetischen Abweichungen, in Tumoren auftreten.

Als eine der ersten spezifischen molekularen Umlagerungen in Verbindung mit einer etablierten Translokation wurde das Rearrangement des *c-MYC*-Onkogens (in 8q24 lokalisiert) mit dem Immunglobulinschwerketten-Gen (14q32) bei malignen Lympho-

men, speziell beim Burkitt's-Lymphom, durch Dalla-Favera und Kollegen (1982) beschrieben. Zwei Jahre später folgte die Aufklärung des molekulargenetischen Hintergrundes der Philadelphia-Translokation durch Identifizierung der Fusion der Gene *ABL* (9q34) und *BCR* (22q11) (Groffen et al., 1984). Neben den zahlreichen Genen, die aufgrund ihrer Involvierung in strukturelle Chromosomenumbauten isoliert und charakterisiert werden konnten, wurde eine Fülle von Genen, unabhängig von Karyotyp-Veränderungen, identifiziert.

Zwei große Gruppen von Genen, die Protoonkogene, deren Aktivierung das Krebswachstum begünstigt und die Tumorsuppressorgene, deren Ausfall zur Tumorentstehung beiträgt, sind zu unterscheiden. Zumeist handelt es sich um Gene, die Transkriptionsfaktoren, Zellzyklen, Signaltransduktionsproteine, Apoptose-Inhibitoren, Wachstumsfaktoren und ihre Rezeptoren bzw. deren Regulatoren kodieren. Dazu kommen Gene für die postreplikative „mismatch“-Reparatur, deren Defekt Mikrosatelliten-Instabilität bewirkt, Zelladhäsions- und Zellkommunikationsgene, sowie Gene, die die Telomeraseaktivität steuern. Neuerdings wird zunehmend ein epigenetisches Phänomen, nämlich die aberrante Promotor-Methylierung von Tumorsuppressorgenen, die zur funktionellen Inaktivierung dieser Gene führt, als tumorigener Mechanismus beobachtet.

Der Themenschwerpunkt „Somatische Mutationen – Gen- und Chromo-

somendefekte bei sporadischen Tumoren“ präsentiert beispielhaft an hämatopoietischen Tumoren, wie myeloischen und lymphatischen Leukämien und malignen Lymphomen, an embryonalen bzw. kindlichen Tumoren, an benignen soliden Tumoren und verschiedenen epitheloidalen und mesenchymalen Tumoren unterschiedlicher Organsysteme Befunde, die die Bedeutung von molekulargenetischen und cytogenetischen Analysen für Diagnose und Prognose von Krebserkrankungen unterstreichen sollen. Darüber hinaus werden für verschiedene Tumortypen Therapieansätze präsentiert, die z.B. auf den neuen genetischen Erkenntnissen basieren. Besonderes Gewicht wird auch auf die Ätiologie bestimmter Krebserkrankungen gelegt, bei denen der Zusammenhang mit der Belastung mit bestimmten chemischen (Alkohol, Zigarettenrauchen), biologischen (Hepatitis B- und C-Viren, Aflatoxine), und physikalischen Agentien (ionisierende Strahlen), gesichert ist.

Obwohl die Erforschung von somatischen Mutationen bisher eher ein Randgebiet in der Humangenetik darstellte, etablieren sich zunehmend tumorgenetisch orientierte Arbeitsgruppen in humangenetischen Institutionen. Die unabdingbar intensive Kooperation zwischen Klinikern und Humangenetikern wird in den verschiedenen Aufsätzen, die diesen Themenschwerpunkt bilden, deutlich. Zudem wird in einigen Beiträgen, z. B. über Pankreas-, Schilddrüsen-, Darm-, Prostatakarzinome und Wilm's Tumor, darauf verwiesen, dass ein gewisser Prozentsatz dieser Tumoren auch auf einer genetischen Disposition beruhen kann, und dass die Gene, die in mutierter Form über die Keimbahn weitergegeben werden und zur Tumorerkrankung führen können, diesel-

ben sind, die in sporadischen Tumoren ebenfalls Alterationen erfahren. Hier ist erkennbar, dass konstitutionelle und somatische genetische Veränderungen durchaus verwandt sind, und ihre Untersuchung somit auch in das Interessensfeld der Humangenetik gehört.

Daher ist eine der Intentionen dieses Themenschwerpunktes, durch Präsentation klinisch und wissenschaftlich relevanter, aktueller molekulargenetischer und cytogenetischer Daten das Interesse an der Erforschung genetischer Hintergründe der Entstehung und Ausbreitung von Tumoren zu stimulieren.

Literatur

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

Dalla-Favera R, Bregni M, Erikson J, Patterson D, Gallo RC, Croce CM (1982) Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79: 7824-7828.

Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G (1984) Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. Cell 36: 93-99.

Nowell PC, Hungerford DA (1960) A minute chromosome in human granulocytic leukemia. Science 132: 1497.

Anzeige

IMGM- übernehmen aus medgen 1-2002 S. 17