

Imprinting des *RB1*-Gens und „Parent-of-Origin-Effekte“ beim Retinoblastom

Retinoblastom

Das Retinoblastom ist ein bösartiger, von noch nicht ausgereiften Zäpfchenzellen der Netzhaut ausgehender Tumor, der fast ausschließlich im frühen Kindesalter auftritt. Der Tumor ist selten: Etwa eines auf 15.000–20.000 neugeborene Kinder erkrankt während des Lebens an einem Retinoblastom. Bei etwa 60% der Patienten treten ein oder mehrere Tumorherde nur in einem Auge auf (einseitiges Retinoblastom). Die übrigen 40% der Patienten entwickeln mehrere Tumorherde in beiden Augen (beidseitiges Retinoblastom). Das beidseitige Retinoblastom tritt meist (>70%), das einseitige weitaus überwiegend (>95%) sporadisch auf. Nur etwa 10% Patienten haben weitere, an Retinoblastom erkrankte Angehörige (familiäres Retinoblastom). Patienten mit beidseitigem oder familiärem Retinoblastom haben lebenslang ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Tumoren außerhalb des Auges (Zweitumoren). Zum Spektrum dieser Zweitumoren zählen insbesondere das Osteosarkom, das Leiomyosarkom und das maligne Melanom. Bei Patienten, die zur Behandlung des Retinoblastoms eine externe Strahlentherapie erhalten haben, ist das Risiko für Zweitumoren zusätzlich erhöht.

Nahezu alle Patienten mit beidseitigem sporadischem Retinoblastom und praktisch alle Patienten mit familiärem Retinoblastom haben eine erbliche Tumordisposition, die autosomal-dominant vererbt wird (erbliches Retinoblastom). Patienten mit erblichem Retinoblastom sind heterozygot für Mutationen im *RB1*-Gen. Die Entwicklung eines Tumorherds

wird durch eine zweite, somatische Mutation ausgelöst, die das andere Allel des *RB1*-Gens inaktiviert. Die meisten Patienten (>85%) mit einseitigem sporadischem Retinoblastom haben die nichterbliche Form der Erkrankung. Bei Patienten mit nichterblichem Retinoblastom wird die Entwicklung eines Tumorherds durch 2 somatische Mutationen ausgelöst, die beide Kopien des *RB1*-Gens inaktivieren.

RB1-Gen

Genomische Organisation

Das *RB1*-Gen erstreckt sich über 183.000 kB genomischer Sequenz auf Chromosom 13q14 (■ **Abb. 1a**). Am 5'-Ende des *RB1* des Gens gibt es eine CpG-Insel (CpG 106, ■ **Abb. 1b**). Diese ist in normalen Zellen unmethyliert und für die Expression einer aus den 27 Exons des Gens zusammengesetzten 4,7-kB-mRNA verantwortlich. Weitere Genabschnitte, die Kriterien für CpG-Inseln erfüllen (CpG 42 und CpG 85, ■ **Abb. 1b**) sind im Intron 2 des *RB1*-Gens in einer Region lokalisiert, die sich von einem prozessierten und am 5'-Ende abgeschnittenen Pseudogen ableitet [2]. Diese Region ist nicht bei allen Säugetieren zu finden, so Z. B. nicht in der Maus und in der Ratte. Das eigentliche *RB1*-Gen hingegen ist jedoch schon früh entstanden: Homologe mit einer hohen Sequenzähnlichkeit sind in einem weiten Spektrum an Organismen gefunden worden. Homologe zu einem aus 2 Abschnitten bestehenden Teilbereich, der für einen Funktionsabschnitt des Proteins (A/B Pocket) kodiert, gibt es auch in

Grünalgen und höheren Pflanzen (*MAT3* und *RBR1*; [3]).

Imprinting

Vor Kurzem konnten wir zeigen, dass eine dieser CpG-Inseln im Intron 2, CpG 85, differenziell methyliert ist: nur das Allel paternalen Herkunft ist unmethyliert [2]. Von Allelen mit unmethyliertem CpG 85 wird eine alternative mRNA exprimiert, die mit einem alternativen Exon (Exon 2B) beginnt, das mit Exon 3 verspleißt wird. Das alternative Transkript wird im Vergleich zum regulären, mit Exon 1 beginnenden Transkript in geringer Menge exprimiert.

Da das alternative Transkript nur vom paternalen Allel gebildet wird, wäre zu erwarten, dass zusammen mit der regulären mRNA mehr Transkript vom paternalen als vom maternalen Allel gebildet wird. Die Analyse der allelspezifischen Expression zeigt tatsächlich ein Ungleichgewicht der Transkriptmenge. Dabei überwiegt jedoch die mRNA des maternalen Allels, die in fast 3-facher Menge vorliegt ($2,7 \pm 16\%$, erhoben an RNA aus Blut von 14 Individuen aus 7 Familien; [2]). Die Maus, die keine dem CpG85 entsprechende Region aufweist, zeigt kein von der Elternherkunft abhängiges Ungleichgewicht der Transkriptmenge des *rb1*-Gens. Um einen weiteren Hinweis dafür zu erhalten, dass die verschobene allelische Expression des *RB1*-Gens von der differenziellen Methylierung des CpG85 abhängt, wurden menschliche lymphoblastoide Zelllinien mit 5-Aza-2'-Deoxycytidin behandelt. Dies führt zu Demethylierung des CpG85 und zur Verminderung des Un-

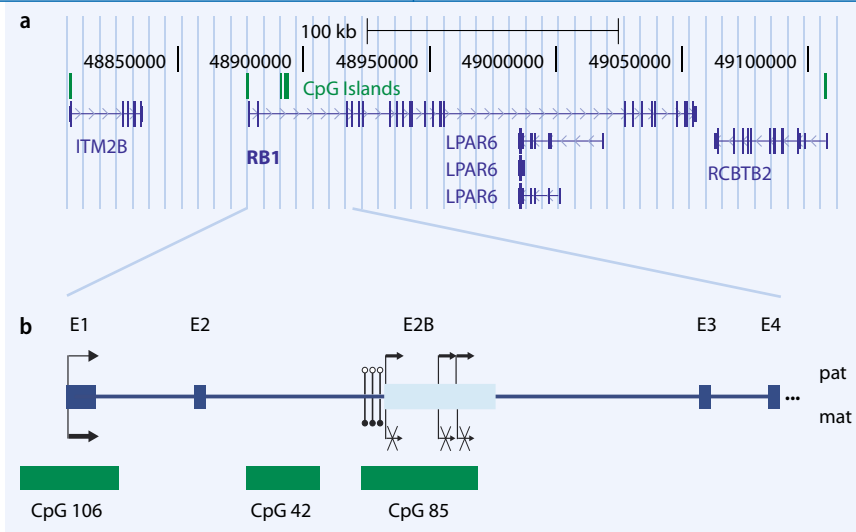


Abb. 1 **a** Lokalisation des *RB1*-Gens sowie im *RB1* gelegenen *LPAR6*-Gens und der benachbarten Gene *ITM2B* sowie *RCBTB2* auf dem langen Arm von Chromosom 13 (genome.ucsc.edu, GRCh37/hg19). Grün die in UCSC vorhergesagten CpG-Inseln. **b** In Vergrößerung dargestellte 5'-Region des *RB1*-Gens. Exons des *RB1*-Gens: dunkelblau reguläre Exons, hellblau alternatives Exon 2B. Offene Kreise unmethylierte CpGs, ausgefüllte Kreise methylierte CpGs, schwarze Pfeile Transkriptionsstartstellen; oben Situation auf dem paternalen Allel (pat), unten Situation auf dem maternalen Allel (mat)

gleichgewichts der Expression paternalen und maternalen Allele. Als ein möglicher Mechanismus kommt „transcriptional interference“ in Betracht, bei dem die Expression des alternativen Transkripts die Synthese des regulären Transkripts in *cis* behindert [10]. Andere Mechanismen, z. B. „enhancer blocking“, könnten das Ungleichgewicht der Transkriptmenge jedoch auch erklären. Unabhängig vom Mechanismus zeigen die Daten, dass das *RB1*-Gen nicht nur differenziell methyliert ist, sondern auch elternherkunftsabhängig exprimiert wird [2].

Das *RB1*-Gen kodiert für ein Pocket-Protein

Das reguläre 4,7-kB-Transkript enthält einen offenen Leserahmen, der für ein aus 928 Aminosäuren aufgebautes Phosphoprotein (pRb) kodiert, das im Zellkern lokalisiert ist. Das pRb gehört zusammen mit den Genen für p107 und p130 zu den Pocket-Proteinen. Dies ist eine Gruppe paraloger Gene, die eine hohe Ähnlichkeit insbesondere in den für die A/B-Pocket-Domänen kodierenden Bereichen aufweisen. In Abhängigkeit vom Phosphorylierungsgrad des pRB kann die A/B-Pocket-Domäne andere nukleäre Proteine binden, die ein LxCxE-Motiv aufweisen. Zu diesen gehören auch Mitglieder der Familie

der E2F-Transkriptionsfaktoren und die Histondeacetylasen 1 und 2. Die abhängig vom Phosphorylierungsgrad durch die A/B-Pocket-Domäne vermittelten Interaktionen sind für die zur Zeit am besten beschriebene Funktion von pRb relevant, nämlich die Rolle bei der Steuerung der Progression des Zellzyklus durch die G₁-Phase. Während der G₁-Phase ist pRb unterphosphoryliert und kann in dieser Form die proliferationsfördernden Wirkungen von E2F-Transkriptionsfaktoren reprimieren. Von der späten G₁-Phase bis zur M-Phase des Zellzyklus wird pRb von cyclinabhängigen Kinasen aufphosphoryliert. Dies führt zu Derepression der von den E2F-Transkriptionsfaktoren abhängigen Gene.

Vermittelt durch die Interaktion mit einer Vielzahl weiterer Proteine – auch außerhalb der Pocket-Domäne – hat pRb über die Kontrolle des G₁-S-Phasenübergangs im Zellzyklus hinaus weitere Rollen, darunter bei der Induktion der Apoptose in Reaktion auf eine genotoxische Belastung und der Steuerung der Differenzierung während der Embryogenese [8].

Mutationen im *RB1*-Gen und Genotyp-Phänotyp-Beziehungen

Erbliche Disposition zum Retinoblastom

Nach derzeitigem Kenntnisstand sind die Disposition zum Retinoblastom und zu Zweittumoren die einzigen klinisch erkennbaren phänotypischen Konsequenzen heterozygoter Mutationen im *RB1*-Gen. Die phänotypische Expression der Disposition zu Retinoblastom ist variabel. Wesentliche, klinisch erfassbare Parameter der Variation sind

- die Zahl der betroffenen Augen (einseitiges Retinoblastom, beidseitiges Retinoblastom oder keine Entwicklung von Retinoblastomen),
- das Alter bei Diagnose und
- die Entwicklung von Zweittumoren.

Die für die Entstehung eines Tumorherds erforderlichen Mutationen, insbesondere die Inaktivierung des anderen Allels des *RB1*-Gens, sind Zufallsereignisse. Daher wird die Ausprägung des Phänotyps ganz wesentlich vom Zufall beeinflusst. Dennoch ist klar erkennbar, dass die phänotypische Expression nicht nur vom Zufall, sondern auch von den funktionellen Auswirkungen der ersten Mutation (Keimbahnmutation) beeinflusst wird [6].

Vollständiger Funktionsverlust

Die meisten Patienten mit erblichem Retinoblastom haben eine beidseitige Erkrankung und sind heterozygot für Punktmutationen, die zu vorzeitigen Stopp-Kodons führen (Nonsense- und Frameshift-Mutationen sowie Splice-Mutationen, die das Leseraster verschieben) und dadurch den gezielten Abbau der mutierten mRNA auslösen („nonsense-mediated decay“). Kinder, die solche Mutationen erben, entwickeln Retinoblastome, meist in beiden Augen (nahezu vollständige Penetranz, **Abb. 2a**).

Partieller Funktionsverlust

Patienten, die heterozygot für Punktmutationen sind, die zu nicht vorzeitigen Stopp-Kodons führen (Missense- und In-Frame-Mutationen sowie regulatorische Mutationen in der Promoterregion), entwickeln weniger Tumorherde und haben

oft nur ein einseitiges Retinoblastom. Insbesondere bei familiärem Vorkommen ist die geringere Ausprägung (Überwiegen der nur einseitigen Erkrankung) und das Ausbleiben der Retinoblastomentwicklung (unvollständige Penetranz) deutlich erkennbar (Low-Penetrance-Retinoblastom). Es gibt Familien, in denen die Penetranz des Merkmals Retinoblastom bei unter 20% liegt (■ **Abb. 2b**).

Nichterbliches Retinoblastom

In den meisten Retinoblastomen von Patienten mit sporadisch einseitiger Erkrankung können Mutationen in beiden Allelen des *RB1*-Gens identifiziert werden. Bei mehr als 85% dieser Patienten sind diese 2 Mutationen in DNA aus Blut nicht nachweisbar und daher in somatischen Zellen neu aufgetreten. Die ersten somatischen Mutationen, die wahrscheinlich bei mehr als 10% der Patienten schon während der Embryonalphase auftreten, zeigen in Bezug auf Art und Lokalisation eine Verteilung, die weitgehend dem Spektrum der Keimbahnmutationen bei Patienten mit erblichem Retinoblastom entspricht. Das Spektrum der zweiten somatischen Mutationen ist dagegen in 2 Punkten verschieden:

- Bei etwa 70% der Retinoblastome führen chromosomale Mechanismen, wie z. B. mitotische Rekombination, zu einem Verlust des normalen Allels und damit zur Demaskierung des durch die ersten Mutation veränderten Allels. Diese zweiten Mutationen sind an einem Verlust konstitutioneller Heterozygotie („loss of heterozygosity“, LOH) für genetische Polymorphismen erkennbar, die im oder in der Nähe des *RB1*-Gens lokalisiert sind.
- Etwa 10% der Retinoblastome zeigen eine Hypermethylierung der CpG-Insel im Bereich des Promoters am 5'-Ende des *RB1* des Gens (CpG 106). Diese Veränderung, die bislang nur als somatische Mutation gefunden wurde, führt zu Stilllegung der Transkription von diesem Promoter.

medgen 2010 · 22:429–433 DOI 10.1007/s11825-010-0243-y
© Springer-Verlag 2010

D. Lohmann

Imprinting des *RB1*-Gens und „Parent-of-Origin-Effekte“ beim Retinoblastom

Zusammenfassung

Mutationen beider Allele des Retinoblastomgens (*RB1*) sind Voraussetzung für die Entstehung des Retinoblastoms. Dieser Augentumor kann auf der Grundlage einer autosomal-dominanten Disposition entstehen, die durch Keimbahnmutationen im *RB1*-Gen verursacht wird. Die Entstehung eines Tumorerds wird durch eine somatische Mutation des anderen *RB1*-Allels ausgelöst. Bei Patienten mit der nichterblichen Form sind beide *RB1*-Mutationen somatisch. Beim erblichen und beim nichterblichen Retinoblastom können Elterneffekte beobachtet werden. Diesen ist gemeinsam, dass die onkogene Wirkung der ersten Mutation höher ist, wenn

sie das *RB1*-Allel paternaler Herkunft betrifft. Das *RB1*-Gen des Menschen unterliegt dem Imprinting: Als indirekte Folge differenzieller Methylierung einer CpG-Insel im Intron 2 überwiegt die Expression der mit Exon 1 beginnenden Transkripte vom maternalen, methylierten Allel. Ob und wie das Imprinting dieser CpG-Insel zu den beobachteten Elterneffekten führt, ist noch ungeklärt.

Schlüsselwörter

Retinoblastomgene · Allele · „Loss of heterozygosity“ · Genetisches Imprinting · Genetische Prädisposition

Imprinting of the *RB1* gene and parent-of-origin effects in retinoblastoma

Abstract

Mutations in both alleles of the retinoblastoma gene (*RB1*) are required for the development of retinoblastoma, a childhood tumor of the eye. Hereditary predisposition to this tumor is caused by heterozygous *RB1* gene mutations. A tumor focus is initiated by a second somatic mutation that inactivates the remaining *RB1* allele. In non-hereditary retinoblastoma both the first and second mutation occur in somatic cells. The human *RB1* gene is imprinted. It contains a CpG island in intron 2 that is methylated on the paternal allele only and, mediated by promoting expression of an alternative transcript, reduces expression of

the regular paternal relative to the maternal *RB1* transcript. Parent-of-origin effects have been identified in hereditary and in non-hereditary retinoblastoma. These effects have in common that the oncogenic effect of the first mutation is higher if a paternal allele is hit. It is plausible that some mechanisms link differential methylation of the CpG island and the observed parent-of-origin effects.

Keywords

Retinoblastoma genes · Alleles · Loss of heterozygosity · Genetic imprinting · Genetic predisposition

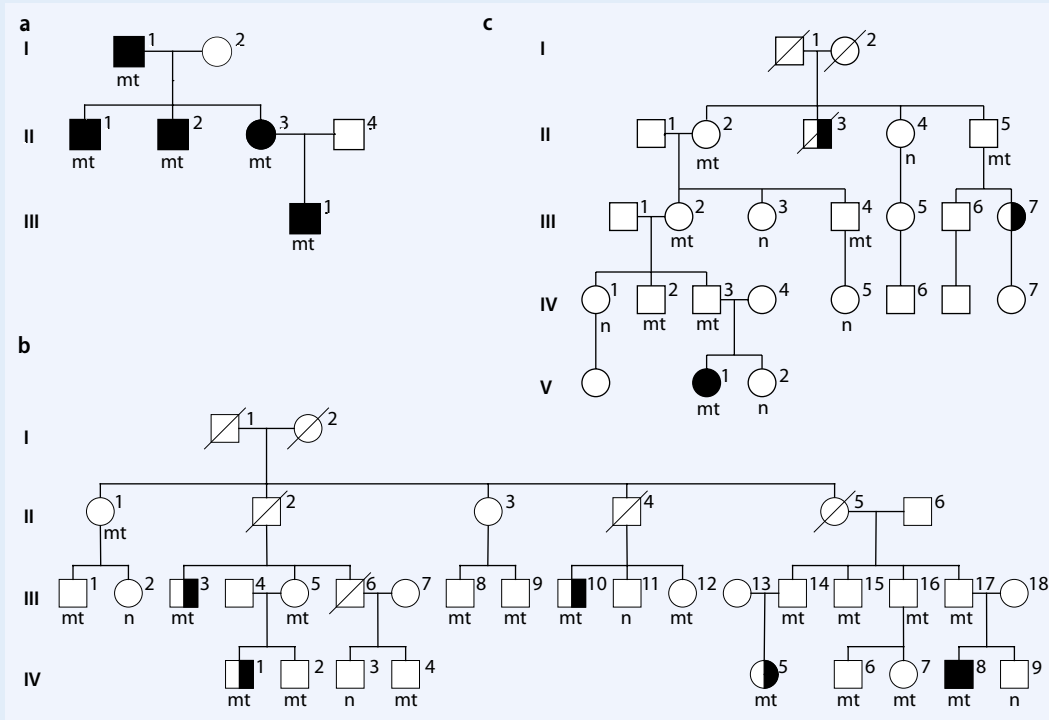


Abb. 2 ▲ Variation der Penetranz und Expressivität des Merkmals Retinoblastom. **a** Stammbaum einer Familie mit der Mutation L11910:g.153221_153222del, Frameshift Exon 19 [5]. Alle heterozygoten Träger der Mutation (*mt*) sind an beidseitigem Retinoblastom erkrankt (*voll ausgefüllte Symbole*). **b** Stammbaum einer Familie mit der Mutation L11910:g.73868A>G (In-Frame-Splice-Mutation Exon 13; [1]). Von den wenigen erkrankten heterozygoten Trägern der Mutation (*mt*) sind die meisten an einseitigem Retinoblastom erkrankt (*halb ausgefüllte Symbole*), die mit *n* markierten Angehörigen haben die Mutation nicht geerbt. **c** Stammbaum einer der Familien mit der Mutation L11910:g.45867G>T (Frameshift-Splice-Mutation Intron 6) und differenzieller Penetranz und Expressivität in Abhängigkeit von der elterlichen Herkunft des mutierten Allels [4]. In dem abgebildeten Teil der Familie hat keiner der 4 Angehörigen (III-2, III-4, IV-2 und IV-3), die das mutierte Allel von der Mutter geerbt haben, ein Retinoblastom entwickelt. Hingegen sind Retinoblastome bei den 2 Familienmitgliedern aufgetreten, die das mutierte Allel vom Vater geerbt haben (III-7, V-1)

Elterneffekte

Die von der Elternherkunft abhängige Expression des *RB1*-Gens lässt erwarten, dass es in Bezug auf die phänotypischen Konsequenzen von Mutationen dieses Gens einen Unterschied macht, ob das Allel väterlicher oder mütterlicher Herkunft verändert ist. Tatsächlich können solche Elterneffekte beobachtet werden.

Bei erblichem Retinoblastom

Mit Ausnahme großer Deletionen betreffen neue Keimbahnmutationen im *RB1*-Gen weitaus überwiegend das Allel väterlicher Herkunft. Daher können zur Bestimmung möglicher, von der Elternherkunft abhängiger Unterschiede der phänotypischen Expression prädisponierender Mutationen sporadische Erkrankungen nur eingeschränkt herangezogen werden. Für die Analyse eignen sich nur sol-

che Familien, in denen sowohl paternale als auch maternale Transmissionen zu beobachten sind. Da das Retinoblastom bis vor wenigen Generationen mit einer hohen Sterblichkeit einherging, sind die für diese Analysen erforderlichen ausgedehnten Stammbäume selten.

In einer 1960 veröffentlichten Studie berichtet Macklin von einer weitläufigen Familie mit Retinoblastom und einer auffälligen Variabilität der Penetranz, nämlich einem hohen Anteil an Erkrankten in einigen Geschwisterreihen und unvollständiger Penetranz in anderen Geschwisterreihen [7]. Wenn man die Unterschiede der Penetranz in Geschwisterreihen unter dem Aspekt der Elternherkunft analysiert – was in der Publikation nicht gemacht wurde – so zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang: Unter 29 Nachkommen obligat heterozygoter Väter gibt es 5 beidseitig und 4 einseitig erkrankte Nachkommen, während keines von 22 Kindern ob-

ligat heterozygoter Mütter an Retinoblastom erkrankt ist. Das mutierte Allel zeigt also bei paternaler Transmission eine höhere Penetranz als bei maternaler Transmission.

Dieser „Parent-of-Origin-Effekt“ (differenzielle Penetranz in Abhängigkeit von der elterlichen Herkunft des mutierten Allels) ist außergewöhnlich, aber nicht einmalig. Ein gleichartiger Parent-of-Origin-Effekt wurde in Familien gefunden, die eine Mutation im „splice-donor“ des Intron 6 (L11910:g.45867G>T, IVS6+1G>T) tragen (■ **Abb. 2c** mit dem Stammbaum einer der Familien; aus [4]). Fasst man die insgesamt 10 Familien mit dieser Mutation zusammen, so gibt es 38 Familienmitglieder, die das mutierte Allel vom Vater geerbt haben. Von diesen entwickelten 18 ein beidseitiges und 9 ein einseitiges Retinoblastom. Im Unterschied dazu waren von den 22 Familienmitgliedern mit einem mutierten Allel maternalen Her-

kunft nur 2 an Retinoblastom erkrankt, und dies auch nur einseitig.

Die Konsequenz der Mutation konnte auf der Ebene der mRNA in einigen Familien untersucht werden. Die Mutation führt, unabhängig von der Elternherkunft, zu einer Auslassung („exon skipping“) des Exon 6 und damit zu einer Leserasterverschiebung mit vorzeitigem Stopp-Kodon. Die Analyse der allelischen Expression zeigte ein Überwiegen der Transkripte des Allels maternaler Herkunft. Um zu überprüfen, ob möglicherweise eine andere genetische Veränderung, die in Phase mit der Mutation steht, die eigentliche Ursache für den beobachteten Elterneffekt ist, wurde der Haplotypintergrund des mutierten Allels in den Familien bestimmt. Es zeigte sich, dass diese Splice-Donor-Mutation im Intron 6 in den Familien keinen gemeinsamen Ursprung hat (kein „identity by descent“). Bislang konnte bei keiner weiteren Mutation in Familien mit Retinoblastom eine Assoziation zu einem Elterneffekt gezeigt werden.

Bei sporadischen Tumorerkrankungen

Sporadisches Osteosarkom

Mutationen des *RB1*-Gens können in sporadischen Osteosarkomen beobachtet werden. Zu den Mutationsmechanismen, die zu somatischen Inaktivierung beider Allele in diesen Tumoren führen, zählen auch chromosomale Mechanismen, die mit LOH im Bereich des *RB1*-Gens einhergehen. Toguchida et al. stellten fest, dass in 12 von 13 sporadischen Osteosarkomen mit LOH im Bereich des *RB1* das verbliebene Allel väterlicher Herkunft war ($p=0,03$; Fishers exakter Test; [11]). Unter der Annahme, dass der Allelverlust in diesen Tumoren Teil einer 2-Schritt-Inaktivierung des *RB1*-Gens ist, wird die erste *RB1*-Mutation bei sporadischem Osteosarkom also bevorzugt auf dem paternalen Allel beobachtet. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die onkogene Wirkung erster somatischer Mutationen auf dem paternalen *RB1*-Allel höher ist als die von ersten Mutationen auf dem *RB1*-Allel maternaler Herkunft.

Nichterbliches Retinoblastom

Wenn die onkogene Wirkung erster Mutationen von der Elternherkunft des jeweils betroffenen Allels abhängt, so ist ein gleichsinniger Effekt auch bei sporadischen Retinoblastomen zu erwarten. In der Tat zeigen sporadische Retinoblastome mit LOH im Bereich des *RB1*-Gens auch einen bevorzugten Verbleib des paternalen Allels. Unter 171 Tumoren mit LOH und bekannter Elternherkunft war das Verhältnis von paternalem zu maternalem Verbleib 104 zu 67 (eigene, nicht veröffentlichte Daten). Die Effektgröße bleibt zwar hinter der bei sporadischem Osteosarkom zurück, die Abweichung ist jedoch sehr deutlich (Likelihood-Ratio-Test gegen die Annahme einer gleichverteilten Elternherkunft, $\chi^2: p<0,0045$).

Beim nichterblichen Retinoblastom kann zusätzlich auch das Alter bei Diagnose analysiert werden, um mögliche Elterneffekte zu erkennen, und hier zeigte sich ein gleichsinniger Unterschied: Das mediane Alter bei der Diagnose von Tumoren mit LOH und Verbleib des paternalen Allels beträgt 482 Tage und liegt damit deutlich unter den 865 Tagen bei der Diagnose von Tumoren mit LOH und Verbleib des Allels maternaler Herkunft (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p=0,0038$; [9]). Vergleicht man die Altersverteilungen genauer, so könnte es sein, dass der Unterschied des Diagnosealters in der Gesamtgruppe auf eine Untergruppe von Patienten mit früher Diagnose und erster Mutation auf dem paternalen Allel zurückzuführen ist.

Fazit für die Praxis

Mutationen im *RB1*-Gen können erbliche Disposition zu Retinoblastom (Keimbahnmutationen) und die Entstehung von Tumoren (somatische Mutationen) verursachen. Da das *RB1*-Gen des Menschen „imprinted“ ist – mit zugunsten des maternalen Allels verschobener Expression – sind Elterneffekte zu erwarten. In der Tat sind sowohl beim erblichen Retinoblastom als auch bei sporadischen Tumoren Unterschiede in der onkogenen Wirkung von *RB1*-Gen-Mutationen zu erkennen. Beim erblichen Retinoblastom sind diese Elterneffekte bislang nur in wenigen Familien erkannt worden. Auch bei sporadischen Tumoren

deuten die Daten darauf hin, dass Elterneffekte nicht bei allen Tumoren zum Tragen kommen. Bei allen Elterneffekten zeigt eine erste Mutation auf dem paternalen Allel die größere onkogene Wirkung. Es muss noch geklärt werden, ob diese Wirkung über Unterschiede in der Expression des regulären *RB1*-Transkripts oder über andere Transkripte oder Mechanismen vermittelt wird.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. D. Lohmann
Institut für Humangenetik
Universität Duisburg-Essen
Hufelandstraße 55, 45122 Essen
dietmar.lohmann@uni-due.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Genuardi M, Klutz M, Devriendt K et al (2001) Multiple lipomas linked to an *RB1* gene mutation in a large pedigree with low penetrance retinoblastoma. *Eur J Hum Genet* 9:690–694
2. Kanber D, Berulava T, Ammerpohl O et al (2009) The human retinoblastoma gene is imprinted. *PLoS Genet* 5:e1000790
3. Kianianmomeni A, Nematollahi G, Hallmann A (2008) A gender-specific retinoblastoma-related protein in *Volvox carteri* implies a role for the retinoblastoma protein family in sexual development. *Plant Cell* 20:2399–2419
4. Klutz M, Brockmann D, Lohmann DR (2002) A parent-of-origin effect in two families with retinoblastoma is associated with a distinct splice mutation in the *RB1* gene. *Am J Hum Genet* 71:174–179
5. Lohmann DR, Brandt B, Höpping W et al (1996) The spectrum of *RB1* germ-line mutations in hereditary retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 58:940–949
6. Lohmann DR, Gallie BL (2004) Retinoblastoma: revisiting the model prototype of inherited cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 129C:23–28
7. Macklin MT (1960) A study of retinoblastoma in Ohio. *Am J Hum Genet* 12:1–43
8. Zacksenhaus E, Jiang Z, Chung D et al (1996) pRb controls proliferation, differentiation, and death of skeletal muscle cells and other lineages during embryogenesis. *Genes Dev* 10:3051–3064
9. Schüler A, Weber S, Neuhäuser M et al (2005) Age at diagnosis of isolated unilateral retinoblastoma does not distinguish patients with and without a constitutional *RB1* gene mutation but is influenced by a parent-of-origin effect. *Eur J Cancer* 41:735–740
10. Shearwin KE, Callen BP, Egan JB (2005) Transcriptional interference – a crash course. *Trends Genet* 21:339–345
11. Toguchida J, Ishizaki K, Sasaki MS et al (1989) Preferential mutation of paternally derived *RB* gene as the initial event in sporadic osteosarcoma. *Nature* 338:156–158