

# Molekulargenetische Diagnostik bei HNPCC (Hereditäres Kolorektal-Karzinom ohne generalisierte Polypose)

K. Heinemann

## Klinische Situation

D. M., eine 37jährige gesunde Frau, sucht die genetische Beratung auf, da ihr älterer Bruder vor kurzem 43jährig an einem Kolorektalkarzinom (KRK) erkrankt und der Vater, ein Einzelkind, 45jährig an den Folgen eines KRK verstorben war. Bei der Grossmutter väterlicherseits sei «in mittlerem Alter» eine Gebärmutterentfernung durchgeführt worden; über das Auftreten von Krebs im speziellen sei bei den Grosseltern jedoch nichts bekannt. Frau M. ist nun besorgt, dass auch bei ihr eine Veranlagung für ein KRK vorliegen könnte.

## Medizinisch-genetische Grundlagen

Das autosomal-dominant vererbte hereditäre Kolorektalkarzinom ohne generalisierte Polypose (HNPCC = «Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer») ist für etwa 5–8% aller KRK-Erkrankungen verantwortlich. Die Penetranz für KRK beträgt etwa 80–90% und HNPCC-Anlageträger erkranken im Mittel um das 45. Lebensjahr daran. Sie tragen auch ein erhöhtes Risiko, an anderen HNPCC-charakteristischen extrakolonischen Tumoren zu erkranken (Tab. 1). Ein typischer HNPCC-Stammbaum ist in Abbildung 1 dargestellt.

Pathogenetisch wird die Tumorprädisposition durch ein defizientes DNA-Reparatursystem, das sogenannte «mismatch repair», verursacht, das «Schreibfehler» der DNA-Polymerase, d. h. den Einbau von falschen Basen («mismatch») in den neu hergestellten DNA-Strang, entdeckt und korrigiert. Mutationen in einem dieser «mismatch repair»-Gene

(*hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6*, *hPMS1*, *hPMS2*) können zum Ausfall dieses Reparatursystems führen, so dass die Mutationsrate im Tumor um das 1000fache ansteigt und der Tumor genetisch instabil wird.

## DNA-Diagnostik

In etwa 70% der klassischen HNPCC-Familien lässt sich eine Keimbahnmutation in einem der obengenannten «mismatch repair»-Gene nachweisen, wobei mehr als 90% aller Mutationen in den Genen *hMLH1* und *hMSH2* gefunden werden. Da die Gene keine eigentlichen «hot spots», also Regionen, in denen Mutationen gehäuft auftreten, aufweisen, gestaltet sich die Mutationsanalyse entsprechend kosten- und zeitintensiv. Als indirekten Hinweis auf ein defizientes «mismatch repair»-System macht man sich deshalb die sogenannte Mikrosatelliteninstabilität (MSI) des Tumors zunutze, die in etwa 90% der KRK von *hMLH1/hMSH2*-Mutationsträgern vorliegt. Dabei wird tumorfreie, üblicherweise aus Leukozyten gewonnene DNA mit aus Kolorektaltumoren isolierter DNA anhand von ausgewählten Mikrosatellitenmarkern verglichen (Abb. 2). Das Auftreten von neuen Allelen im Tumor ist dabei charakteristisch für das Vorhandensein einer MSI. Ergänzend erlaubt der immunhistochemische Nachweis eines Ausfalls eines «mismatch repair»-Proteins im Tumor die gezielte Mutationssuche im entsprechenden Gen.

In der Familie M. wurde beim betroffenen Bruder nach erfolgter genetischer Beratung zunächst die MSI im KRK nachgewiesen und, aufgrund eines immunhistochemischen Ausfalls von *hMSH2*, eine Mutationsanalyse des *hMSH2*-Genes mittels direkter DNA-Sequenzierung durchgeführt. Nach Identifizierung der pathogenen, in dieser Familie zu HNPCC prädisponierenden Keimbahnmutation konnten weitere Familienmitglieder gezielt abgeklärt werden. Dabei zeigte sich, dass Frau M. die Mutation im *hMSH2*-Gen nicht geerbt hat, somit also das gleiche Risiko, an einem KRK zu erkranken, wie die Normalbevölkerung trägt und keiner intensiven gastroenterologischen und gynäkologischen Vorsorge bedarf.

## Zur Bedeutung der genetischen Untersuchung

Die molekulargenetische Identifizierung von HNPCC-Anlageträgern erlaubt einerseits, Mutationsträger zuverlässig zu erfassen und diese geeigneten Vorsorge- und Präventionsmassnahmen zuzuführen. Des Weiteren können sich daraus auch therapeutische Konsequenzen ergeben, da «mismatch repair»-defiziente KRK gegenüber bestimmten alkylierenden Chemotherapeutika häufig resistent sind. Andererseits kann bei Familienmitgliedern, welche die krankheitsverursachende Mutation nicht geerbt haben, auf zeit- und kostenintensive Screening-Untersuchungen verzichtet werden.

Die Bestimmung der MSI in kolorektalen Tumoren könnte nebst der diagnostischen und therapeuti-

## Korrespondenz:

Dr. med. et phil. II Karl Heinemann  
Forschungsgruppe Humangenetik ZLF  
Abteilung Medizinische Genetik UKBB  
Dept. Klinisch-Biologische Wissenschaften  
CH-4031 Basel

**Tabelle 1A**

Tumorspektrum und Penetranz (bis zum 70. Lebensjahr) bei HNPCC-Mutationsträgern.

Tumorlokalisation	Penetranz (70. Lebensjahr)
Kolorektum	ca. 80–90 %
Endometrium	ca. 43–60 %
Magen	ca. 13–19 %
Ovar	ca. 9–12 %
Harnwege	ca. 3–10 %
Gehirn	ca. 3–4 %
Dünndarm	ca. 1–4 %
Hepatobiliäres System	ca. 2 %

**Tabelle 1B**

Prävalenz der Mikrosatelliteninstabilität (MSI) in sporadischen und HNPCC-Tumoren.

Tumor	Sporadisch	HNPCC
Kolorektales Adenokarzinom	ca. 15 %	ca. 75–100 %
Kolorektales Adenom	ca. 6 %	ca. 60 %
Endometriumkarzinom	ca. 17 %	ca. 75 %

schen auch prognostische Bedeutung erlangen. So deuten neuere Forschungsergebnisse darauf hin, dass das Vorhandensein einer MSI als ein unabhängiger prädiktiver Marker für eine günstigere Prognose gewertet werden darf.

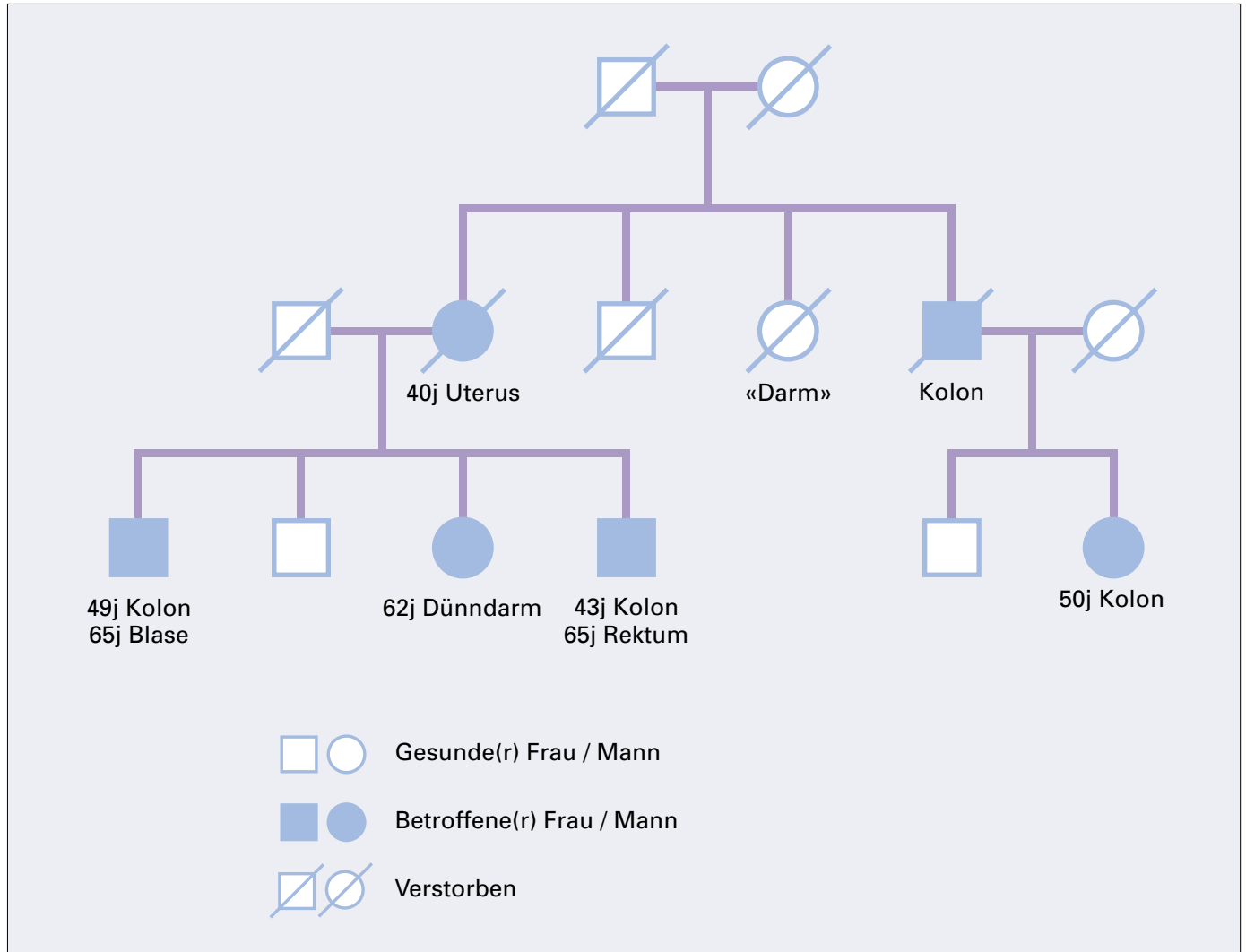
#### Was versteht man unter MSI?

Mikrosatelliten sind repetitive DNA-Sequenzen, z.B. (A)<sub>40</sub>, (CA)<sub>24</sub>, die über das ganze Genom verteilt sind und aufgrund ihrer inter-individuellen Variabilität breite molekulargenetische Anwendung, u.a. beim Vaterschaftsnachweis, der Knochenmarkstypisierung und der Kopplungsanalyse, finden. Die DNA-Polymerase ist aufgrund der repetitiven Sequenzen der Mikrosatelliten sehr anfällig für «Ausrutscher» an diesen Orten und kann einen «repeat» zuviel oder zuwenig einbauen. Dieser Fehler wird in Tumoren mit defizienter DNA-Reparatur nicht mehr korrigiert und das Auftreten von neuen Allel-Längen im Tumor-, verglichen zum Normalgewebe, wird deshalb als Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bezeichnet (Abb. 2).

Damit der MSI-Test eine zuverlässige Aussage erlaubt, sollte der Tumoranteil des KRK  $\geq 70\%$  betragen und mindestens ein Panel von 5 Mikrosatellitenmarkern untersucht werden. Wie aus Tabelle 1B ersichtlich, spielt dabei auch die Tumorart/-lokalisation eine entscheidende Rolle.

**Abbildung 1**

Stammbaum einer klassischen HNPCC-Familie.



**Abbildung 2**  
 Nachweis der Mikrosatelliteninstabilität (MSI)  
 in Tumorgewebe.

