

Die Genetik des Retinoblastoms

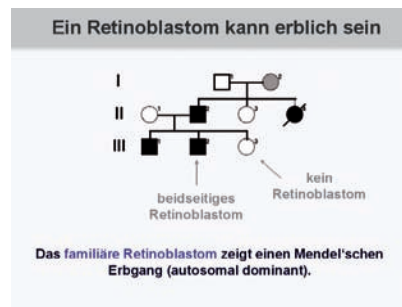
Was wissen wir und wie hilft es den Patienten und seiner Familie?

Einleitung

Das Retinoblastom ist ein bösartiger Tumor des Auges, der im Kindesalter auftritt. Der Tumor ist zwar selten (1 auf 15. bis 20.000 Neugeborene), stellt aber fast 4% der Krebserkrankungen im Kindesalter. Das Retinoblastom kann ein oder beide Augen betreffen (einseitiges bzw. beidseitiges Retinoblastom). Wenn der Tumor rechtzeitig erkannt wird, können die Kinder meist geheilt werden. Allerdings ist dazu oft die Entfernung eines Auges oder eine Bestrahlung von außen (perkutane Strahlentherapie) erforderlich. Durch die Entwicklung neuer Therapien wird versucht, diese Behandlungsmethoden mit ihren negativen Folgen (Blindheit und erhöhtes Tumorrisiko) zu vermeiden.

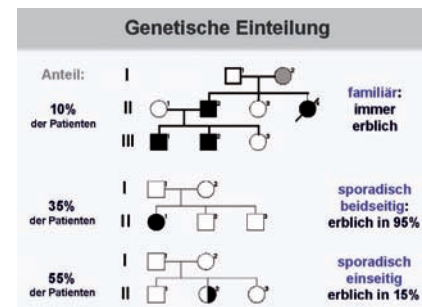
Ein Retinoblastom kann erblich sein

Schon vor mehr als 250 Jahren wurde erkannt, dass das Retinoblastom in einigen Familien gehäuft auftritt. Diese Form der Erkrankung wird familiäres Retinoblastom genannt. Durch die Verbesserung der Behandlungsmethoden im 19ten Jahrhundert wurde das familiäre Retinoblastom häufiger beobachtet und es konnte festgestellt werden, dass die Erkrankung autosomal dominant erblich ist. In den meisten Familien mit erblichem Retinoblastom haben fast alle Patienten ein beidseitiges Retinoblastom.



Genetische Einteilung

Etwa 10% aller Patienten mit Retinoblastom haben eine familiäre Erkrankung, die immer erblich ist. 35% der Patienten haben eine beidseitige Erkrankung und keinen Angehörigen mit Retinoblastom (sporadische Erkrankung). Fast alle Kinder mit sporadisch beidseitigem Retinoblastom haben ebenfalls die erbliche Form. Bei etwa der Hälfte (55%) der an Retinoblastom erkrankten Kinder ist nur ein Auge betroffen und in der Familie ist keine Erkrankung bekannt (sporadisch einseitiges Retinoblastom). Die meisten Kinder (85%) mit dieser Form des Retinoblastoms haben kein erbliches Retinoblastom.

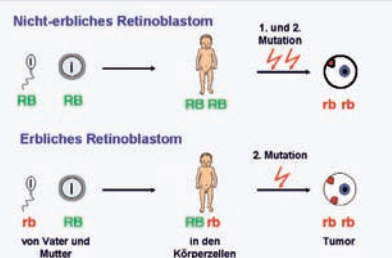




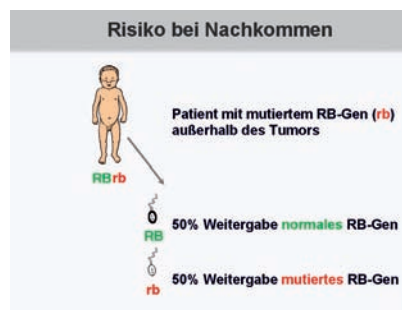
Die Entstehung des Retinoblastoms wird durch zwei Mutationen ausgelöst

Voraussetzung für die Entstehung eines Retinoblastoms sind genetische Veränderungen (Mutationen) in einem bestimmten Gen, dem Retinoblastomgen (RB). Durch diese Mutationen wird das Gen defekt und kann seine Kontrollfunktion nicht mehr wahrnehmen. In einer normalen Zelle gibt es zwei Kopien (eine von der Mutter und eine vom Vater erbt) dieses Gens. Als Voraussetzung für die Tumorentstehung müssen beide Kopien verändert sein und daher sind zwei Mutationen zur Auslösung der Tumorentstehung erforderlich. Im Tumor liegen daher immer beide Kopien des RB-Gens in mutierter Form vor.

Tumorentstehung durch zwei Mutationen



Der Unterschied zwischen der erblichen und der nicht-erblichen Form des Retinoblastoms liegt in der Herkunft der Mutationen: bei Kindern mit nicht-erblichem Retinoblastom treten beide Mutationen erst nach der Zeugung auf. Außerhalb des Tumors, z.B. im Blut, sind beide Kopien des RB-Gens nicht verändert. Bei Kindern mit der erblichen Form des Retinoblastoms ist eine Kopie des RB-Gens in allen Körperzellen verändert. Dieses mutierte RB-Gen ist entweder in der Keimbahn eines der Eltern neu aufgetreten als Folge einer neuen Keimbahnmutation, oder ist von einem Elternteil weitergegeben, das die Mutation ebenfalls trägt und dann meist auch an Retinoblastom erkrankt ist.

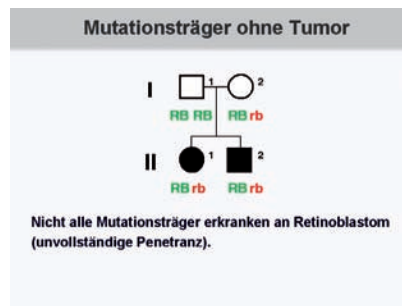


Das Risiko für Retinoblastom bei Nachkommen

Bei Kindern von Patienten mit erblichem Retinoblastom besteht ein Wiederholungsrisiko von 50%. Patienten mit familiärem und mit sporadisch bilateralem Retinoblastom haben fast immer die erbliche Form der Erkrankung. Bei Nachkommen von Patienten mit sporadisch einseitigem Retinoblastom ist das Wiederholungsrisiko geringer (6%), da nur etwa 15% dieser Patienten ein erbliches Retinoblastom haben.

Ein erhöhtes Risiko besteht auch bei Geschwistern von Patienten

Nicht alle Träger einer Mutation im RB-Gen erkranken. Daher kann es sein, dass ein Geschwister eines Kindes, bei dem in der Familie zuvor nie ein Retinoblastom aufgetreten ist (sporadische Erkrankung), auch an Retinoblastom erkrankt. Beide Geschwister haben das gleiche mutierte RB-Gen von einem Elternteil geerbt. Das Vorkommen von nicht-erkrankten



Trägern einer Mutation (unvollständige Penetranz) hat erhebliche Konsequenzen für die genetische Beratung. Auch weiter entfernte Angehörige (z.B. Cousins und Cousinen) können ein erhöhtes Risiko haben.

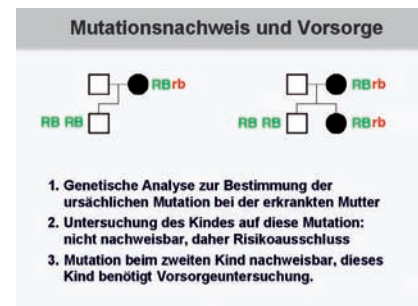
Genetische Analysen

Für die optimale Betreuung von Patienten mit Retinoblastom und ihren Angehörigen sind genetische Untersuchungen sehr hilfreich. Durch Mutationsanalysen können die für die Tumorentstehung bei einem Patienten ursächlichen RB-Mutationen genau bestimmt werden. Die Bestimmung der Mutationen ist technisch sehr anspruchsvoll, da praktisch jeder Patient eine verschiedene Mutation in diesem recht großen Gen aufweist. Es sind daher oft zahlreiche Analyseschritte erforderlich, bis die ursächliche Mutation festgestellt ist. Wenn die Mutation bekannt ist, so erlaubt dies:

- Die Unterscheidung zwischen der erblichen und nicht-erblichen Form des Retinoblastoms bei Patienten mit sporadisch einseitigem Retinoblastom.
- Den Ausschluss eines erhöhten Risikos für Retinoblastom bei Angehörigen.

Anwendung der genetischen Diagnostik

Eine typische Situation einer genetischen Diagnostik ist die Bestimmung des Risikos bei Nachkommen von Patienten mit beidseitigem Retinoblastom. In einem ersten Schritt muss die RB-Gen-Mutation bestimmt werden, die für die Erkrankung des betroffenen Elternteils ursächlich ist (Mutationsanalyse an einer Blutprobe). Beim ersten Kind (Abb. unten) ist diese Mutation nicht vorhanden. Auf



Vorsorgeuntersuchungen kann daher verzichtet werden. Die genetische Untersuchung des zweiten Kindes zeigt, dass dieses Kind die Mutation geerbt hat. Auf Vorsorgeuntersuchungen kann daher nicht verzichtet werden.

Zweittumoren sind für die Prognose der Patienten entscheidend

An den Folgen des Retinoblastoms versterben bei moderner Diagnose und Therapie nur sehr wenige Kinder. Große Bedeutung für die langfristige Prognose hat dagegen das Auftreten bösartiger Tumoren außerhalb des Auges im weiteren Leben von Patienten mit beidseitigem Retinoblastom. Zu diesen Tumoren zählen insbesondere Krebserkrankungen des Bindegewebes und der Knochen, der schwarze Hautkrebs sowie der Lungenkrebs. Wenn zur Behandlung des Retinoblastoms perkutane Strahlentherapie eingesetzt wurde, so ist das Risiko zusätzlich erhöht. Deshalb ist man bei der Behandlung des Retinoblastoms bestrebt, diese Form der Strahlentherapie zu vermeiden.



Ziele der Forschung

In den vergangenen Jahrzehnten konnte in der genetischen Diagnostik bei Patienten mit Retinoblastom viel erreicht werden. Die ursächlichen Mutationen können bei fast allen Patienten erkannt werden und daher können Vorsorgeuntersuchungen auf die Angehörigen beschränkt bleiben, die tatsächlich eine krankheitsursächliche Mutation geerbt haben. Auf anderen Gebieten ist der Fortschritt noch nicht so weit gediehen. Die Fragestellungen zielen auf die Lösung der folgenden Probleme:

- Können Vorsorgeuntersuchungen an das individuelle Risiko angepasst werden?
 - in Bezug auf das Retinoblastom (Kindesalter)
 - in Bezug auf Zweittumoren (lebenslang)

- Kann die Tumorentstehung bei Kindern, die eine Mutation geerbt haben, verzögert oder verhindert werden?
- Können die Tumoren besser (d.h. für den Patienten schonender) behandelt werden?

Um in diesen Punkten weiter zu kommen, haben die aktuellen Forschungsprojekte am Institut für Humangenetik und in der Klinischen Forschergruppe Ophthalmologische Onkologie und Genetik zum Ziel:

- Erkennung der modifizierenden Faktoren der Neigung zu Retinoblastom und Zweittumoren.
- Aufklärung der genetischen Veränderungen, die zur Progression dieses Tumors führen.
- Entwicklung von Modellsystemen für eine an der Tumorbio-logie orientierte Tumorthherapie.

Förderung:

1988-1998
Deutsche Kinderkrebshilfe (DFG)
2002-2007
DFG (Klin. Forschungsgruppe)
Medizinische Fakultät
Einmalig
Kulturstiftung Essen
Dr. Werner Jackstädt-Stiftung

Kontakt:

Prof. Dr. med. Dietmar Lohmann,
Leiter der Forschungsgruppe Ophthalmologische
Onkologie und Genetik, Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55, 4512 Essen
Tel.: 0201/7234560
Email: dietmar.lohmann@uni-essen.de

Anzeige

Für ihre freundliche
Unterstützung dankt
WIR der Firma:
**BSH Bosch und Siemens
Hausgeräte GmbH**