

Genetik und Krebs: Grundlagen

Prof. Dr. Dr. med. Christiane Zweier, Universitätsklinik für Humangenetik



Krebs: «Genetik» ist nicht gleich «Genetik»

Jeder Tumor ist «genetisch» im Sinne einer Häufung von Mutationen

aber

Nicht jeder Tumor ist «genetisch» im Sinne von vererbt/vererbbar

sporadische Tumoren (>90%)



somatische Mutationen



nur im Tumor nachweisbar

versus

familiäre Krebserkrankung (5-10%)



Keimbahnmutationen



auch im Blut nachweisbar

Monogene versus multifaktorielle Erkrankungen

Gene

Umwelt

Bluterkrankheit
Mukoviszidose
Geistige Behinderung

fam. Darmkrebs
fam. Brustkrebs

Schuppenflechte
Diabetes
Asthma
Schizophrenie

Lungenkrebs
Gebärmutterhalskrebs

Unfall

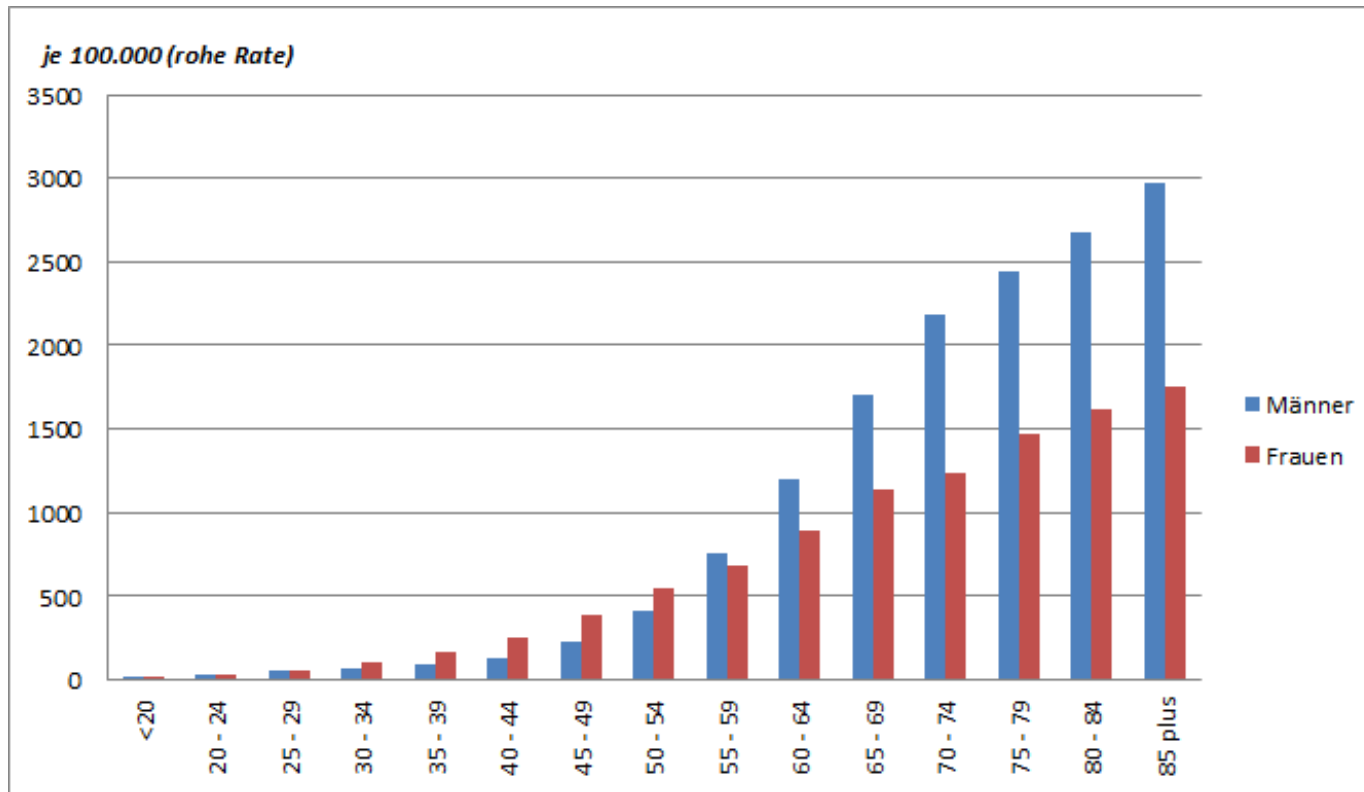


Keimbahnmutationen



somatische Mutationen
sporadische Tumoren

Tumorrisiko korreliert mit dem Alter

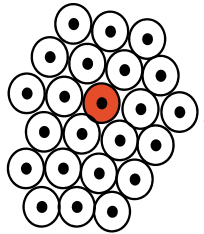


Tumoren im Alter entstehen meist sporadisch aufgrund somatischer Mutationen.

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten/Robert Koch Institut (www.krebsdaten.de)

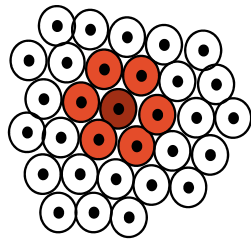
Mechanismen der Tumorentstehung

1. Mutation



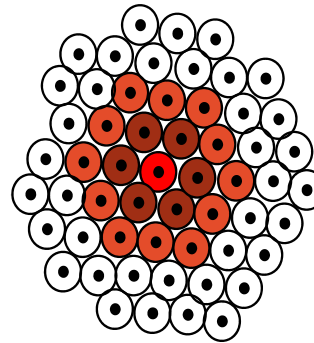
Selektives Wachstum des Zellklons mit 1. Mutation

2. Mutation

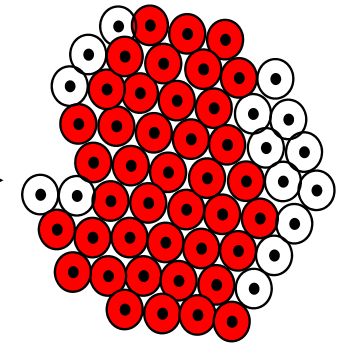


Selektives Wachstum des Zellklons mit 1.+2. Mutation

3. Mutation



Weitere Evolution durch natürliche Selektion



Maligner Tumor

Mutationen verursachen eine Vermehrung von Zellen, die dann ein Ziel für weitere Mutationen sind

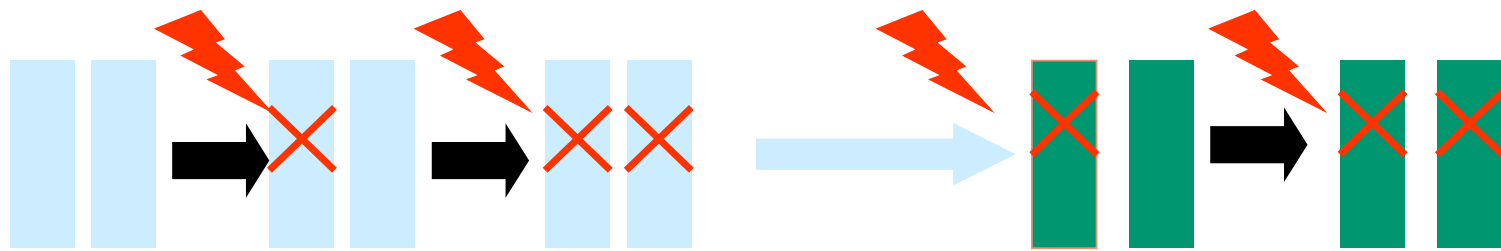
Tumorbildung: Mutationen in drei Arten von Genen

Genmutationen in

- Tumorsuppressorgenen → Verlust der Zellzykluskontrolle
- Onkogenen → Wachstumssteigerung
- DNA-Reparaturgenen → Mutationssteigerung

Gilt sowohl für Keimbahn- als auch für somatische Mutationen

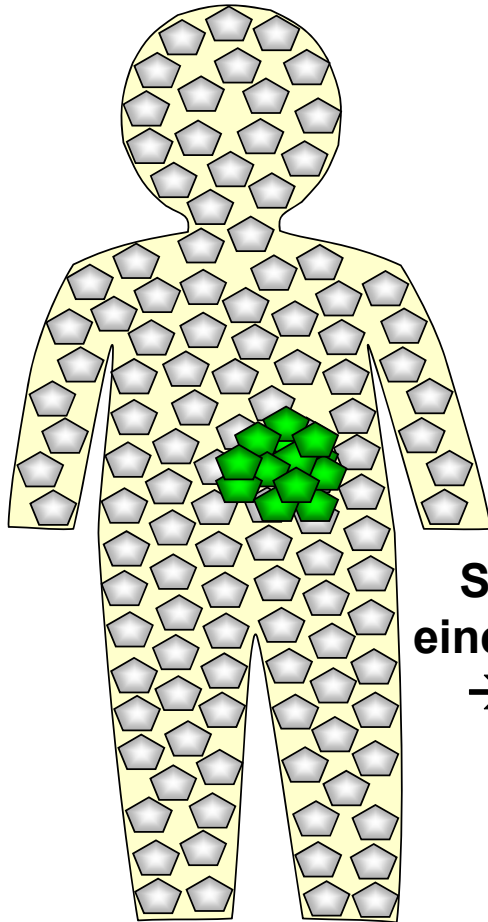
Tumorentstehung ist ein genetischer Prozess in vielen Schritten



Sporadischer Tumor

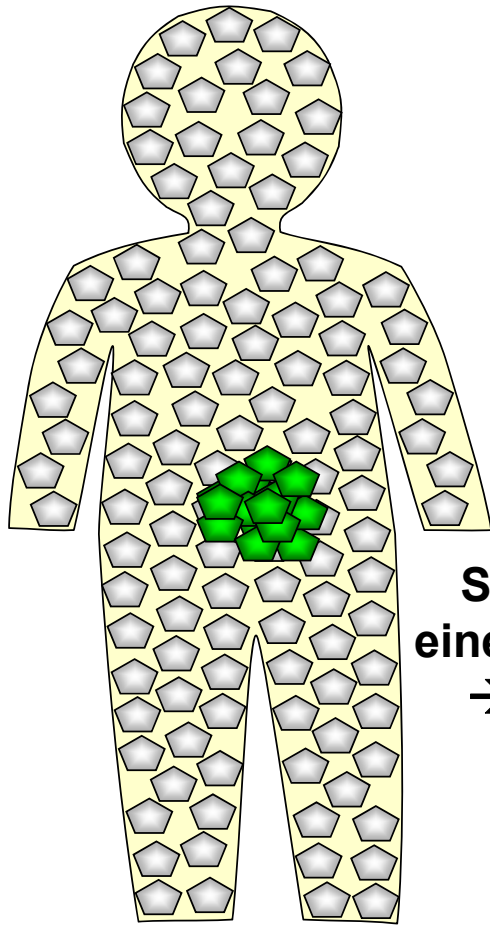
Erbliche Veranlagung/Prädisposition

Tumorentwicklung - somatisch

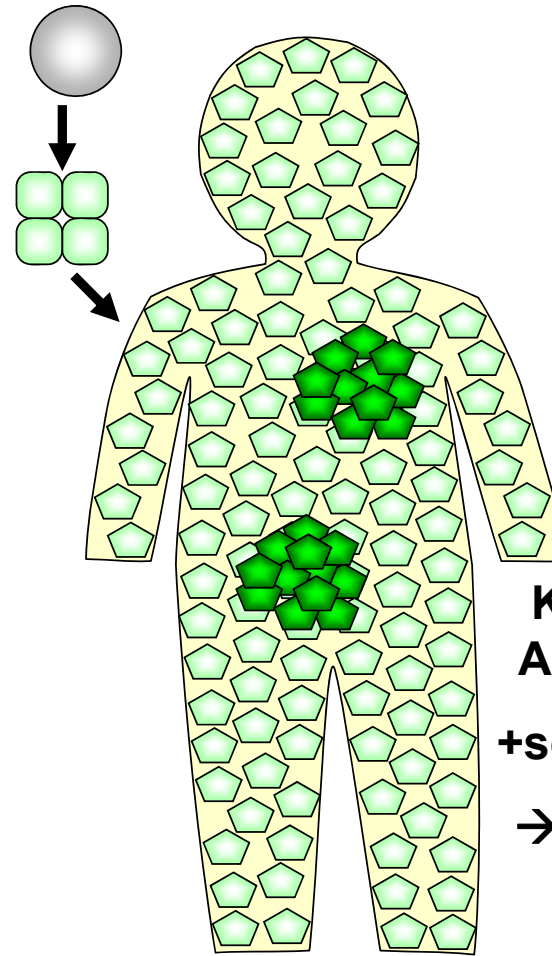


**Somatische Mutation
eine Zelle initial betroffen
→ Tumorentwicklung**

Tumorentwicklung - Keimbahn



Somatische Mutation
eine Zelle initial betroffen
→ Tumorentwicklung

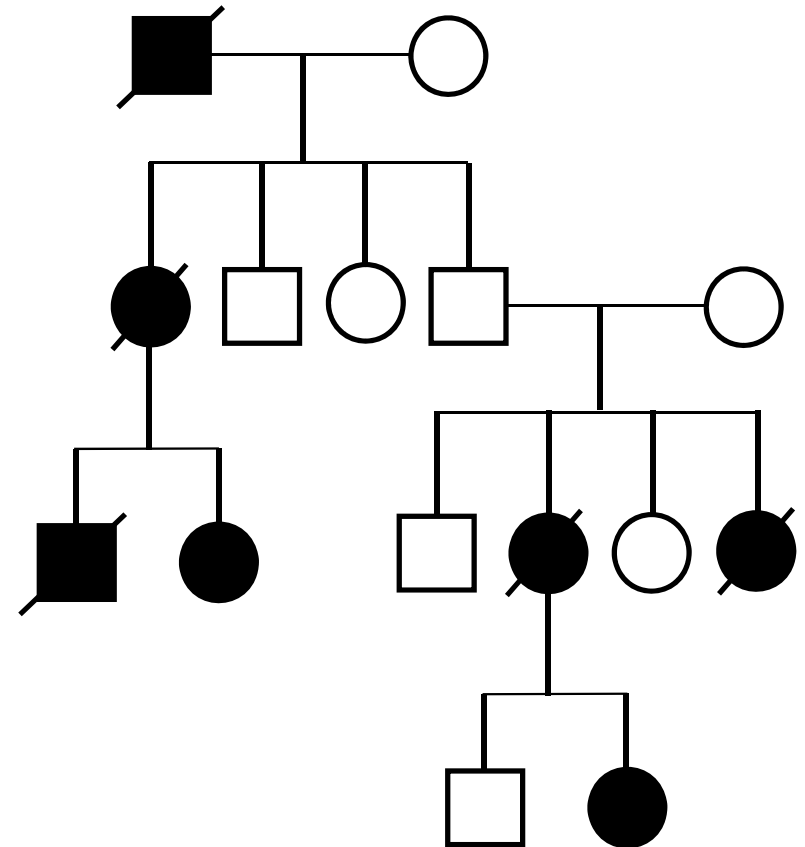


Keimbahnmutation
Alle Zellen betroffen
+somatische Mutation
→ Tumorentwicklung

Sporadischer Tumor oder hereditäre Krebserkrankung?

Kommt die Krebserkrankung

- gehäuft in einer Familie vor?
- treten Krebserkrankungen relativ früh im Leben auf?
- handelt es sich um seltene Tumoren?
- treten verschiedene Krebserkrankungen bei einer Person auf?



Beispiele familiärer Krebs syndrome

Krebserkrankung	Betroffene Organe	Gene	Erbgang
Retinoblastom	Auge	RB1	autosomal dominant
Familiäre adenomatöse Polyposis coli	Darm	APC, (MUTYH)	autosomal-dominant (autosomal-rezessiv)
Nicht-polypöser familärer Darmkrebs	Darm (ggf. Uterus)	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	autosomal-dominant
(diffuses) Magenkarzinom	Magen	CDH1 u.a.	autosomal-dominant
Familiärer Brustkrebs	Brust, Ovarien	BRCA1, BRCA1 u.a.	autosomal-dominant
Basalzellnävus-Syndrom	Haut	PTCH1, PTCH2, SUFU	autosomal-dominant
Ataxia teleangiectasia	Blut, Lymphknoten u.a.	ATM	autosomal-rezessiv
Li-Fraumeni-Syndrom	Bindegewebe, Knochen, Gehirn, Blut u.a.	p53	autosomal-dominant
Multiple endokrine Neoplasie Typ II	Schilddrüse, Nebenniere, Nebenschilddrüse	RET	autosomal dominant

Warum genetische Beratung bei Krebserkrankungen?

Die tumorgenetische Beratung soll helfen zu klären,

- ob die in einer Familie aufgetretenen Krebserkrankungen eine erbliche Ursache haben
- wie hoch das persönliche Risiko ist, (erneut oder neu) an Krebs zu erkranken
- welche Früherkennungsuntersuchungen bzw. Nachsorgeprogramme geeignet sind
- ob Familienangehörige ein erhöhtes Risiko haben, an Krebs zu erkranken
- ob eine Untersuchung sogenannter "Krebsgene" möglich ist und gewünscht wird

Warum genetische Analyse?

Durch eine genetische Analyse kann

- mittels Mutationsnachweis eine genaue Diagnose gestellt werden
- genauere prognostische Aussagen getroffen werden
- die weitere Therapie beeinflusst werden
- noch gesunden Familienmitgliedern eine aussagekräftige prädiktive Diagnostik angeboten werden

Inselspital Bern

Universitätsklinik für Humangenetik / Clinical Genomics Lab

Genetische Sprechstunde und molekulargenetische Analysen

<http://www.humangenetik.insel.ch/>

humangenetik@insel.ch

Telefon: +41 31 632 94 46

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!