

Familiäre Leukämie- und Lymphomerkrankungen

Ein Beitrag von Dr. Tim Ripperger, PhD, und Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger, Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Zell- und Molekularpathologie, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, schlegelberger.brigitte@mh-hannover.de

Durch die bereits in der klinischen Routine eingesetzten genetischen Untersuchungen und die rasante Entwicklung neuer Technologien, wie z.B. der sog. *next generation* Sequenzierung, sind genetische Befunde nicht mehr aus der modernen Krebstherapie wegzudenken. Das Wissen um genetische Veränderungen, insbesondere bei „bösartigen“ Erkrankungen des blutbildenden Systems, hilft den behandelnden Ärztinnen und Ärzten häufig, die Krankheit genauer zu diagnostizieren, Hinweise auf die Prognose abzuleiten und eine geeignete Therapie auszuwählen.

Ein Paradebeispiel ist die Philadelphia-Translokation bei der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML). Hierbei handelt es sich um den Austausch genetischen Materials zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22. Dies führt zur Verschmelzung von zwei Genen: ABL1 und BCR. Das dadurch entstandene Fusionsgen führt zur Bildung eines permanent aktiven Signalmoleküls, das der betroffenen Zelle Vorteile gegenüber normalen Zellen verschafft und Kontrollmechanismen aushebelt. Das unkontrolliert aktivierte Signalmolekül ist von entscheidender Bedeutung für entartete Zellen, und die gezielte medikamentöse Hemmung dieses Moleküls erlaubt es, die Erkrankung bei vielen Betroffenen über einen langen Zeitraum zu kontrollieren.

Neben solch klassischen Chromosomenveränderungen werden in zunehmendem Maße auch andere genetische Veränderungen zur Klassifizierung von akuten und chronischen Leukämien, aber auch Myelodysplastischen Syndromen, Myeloproliferativen Erkrankungen und Non-Hodgkin-Lymphomen herangezogen. Hierbei handelt es sich um genetische Veränderungen, die nur durch molekulargenetische Methoden, zum Beispiel Sequenzierungen der genetischen Information von Tumorzellen, festgestellt werden können. Eine Sequenzierung ist in diesem Zusammenhang die Bestimmung der Abfolge der einzelnen Bausteine der Erbinformation DNA (Desoxyribonucleinsäure; im Englischen *desoxyribonucleic acid*). Wenn die Veränderungen einzelne oder wenige Bausteine der DNA betreffen und krankheitsrelevant sind, werden sie als Mutationen bezeichnet. Ein Beispiel sind Mutationen im *NPM1*-Gen bei der Akuten Myeloischen Leukämie (AML), deren Vorhandensein von entscheidender prognostischer Relevanz ist.

Bei der Deletion kommt es zu einem Verlust von genetischem Material, z.B. am langen oder kurzen Arm eines Chromosoms (Beispiel: 17p Deletion bei Multiplen Myelomen). Auch innerhalb eines Gens kann genetisches Material verlorengehen.

Allen diesen genetischen Veränderungen ist gemeinsam, dass sie irgendwann im Laufe des Lebens in einer einzelnen Zelle entstehen. Die Zelle entartet und aus ihr leiten sich alle Leukämie- oder Lymphomzellen ab. Man spricht in diesem Fall auch von sporadischen, zufällig entstandenen Krebserkrankungen. Die genetischen Veränderungen sind nur in den Krebszellen vorhanden und werden als **somatisch** bezeichnet. Im Gegensatz hierzu gibt es angeborene, sogenannte **konstitutionelle Veränderungen**. Dies sind genetische Veränderungen, die von Geburt an vorhanden sind und in der Regel in allen Zellen des Körpers nachgewiesen werden können. In den letzten Jahren gibt es zunehmende Erkenntnisse zu konstitutionellen genetischen Veränderungen, die mit einer Neigung (Prädisposition) zur Entwicklung von Leukämie- und/oder Lymphomerkrankungen verbunden sein können. Hierbei unterscheidet man rein familiäre Leukämien/Lymphome von Leukämien/Lymphomen, die gemeinsam mit anderen Erkrankungen oder Symptomen als syndromale Erkrankungen auftreten oder aber Teil des Spektrums sogenannter Tumor-Prädispositions-Syndrome sind.

Ein Beispiel für ein solches Tumor-Prädispositions-Syndrom ist das sogenannte „**constitutional mismatch repair deficiency Syndrome**“, das mit einem erhöhten Risiko für T-Zell-Lymphome, für Akute Lymphatische Leukämie (ALL) und einige andere Krebserkrankungen einhergeht. Ursache dieser Erkrankung sind angeborene konstitutionelle Veränderungen in Genen, die Fehler bei der Verdopplung der DNA korrigieren. Die Identifizierung von solchen genetischen Veränderungen ist für die Betroffenen und ihre Familien sinnvoll, da sie eine eindeutige Diagnose erlauben und durch gezielte, effektive Früherkennungsprogramme die Sterblichkeit gesenkt werden kann. So sind bei dieser Erkrankung z.B. aufgrund des erhöhten Risikos für Darmkrebs regelmäßige Darmspiegelungen von hoher Bedeutung. Zudem bietet der Nachweis der ursächlichen genetischen Veränderung die Möglichkeit, gesunde Ange-

hörige, zum Beispiel Geschwister, genetisch zu untersuchen, um festzustellen, ob auch sie ein erhöhtes Krebsrisiko haben.

Ein Beispiel für eine seltene, rein familiäre Leukämie ist die „**Familiäre Plättchenerkrankung mit Neigung zu myeloischen Neoplasien**“ (FPDMM, *familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancies*; *platelet (engl.) = Plättchen [Thrombozyten]*). Die genetische Grundlage dieser Erkrankung sind konstitutionelle Veränderungen, d.h. Mutationen oder Deletionen, im *RUNX1*-Gen, das auf dem langen Arm von Chromosom 21 lokalisiert ist. Betroffene haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder an einer AML zu erkranken. Zudem gibt es Berichte über Betroffene, die eine T-ALL entwickelt haben. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt, d.h. ein Betroffener gibt die ursächliche genetische Veränderung mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an seine Kinder weiter. Die klinischen Verläufe der Erkrankung können bei Betroffenen - auch innerhalb der gleichen Familie - sehr unterschiedlich sein. Bis heute sind weltweit nur wenige betroffene Familien bekannt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Dunkelziffer relativ hoch ist.

Klinisch ist es auch bei dieser Erkrankung von erheblicher Bedeutung, die Erkrankung frühzeitig zu erkennen. Es konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass Stammzelltransplantationen im Rahmen einer Leukämitherapie einen fatalen Ausgang nehmen können, wenn Geschwisterspender ausgewählt wurden, die ebenfalls die ursächliche konstitutionelle Veränderung im *RUNX1*-Gen trugen. Bislang gibt es jedoch keine akzeptierten Kriterien, die standardisiert zur Verdachtsdiagnose FPDMM führen würden. Ein Problem ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass einige Träger der genetischen Veränderung keine klinischen Symptome oder Befunde einer Blutungsneigung, eines Plättchenmangels oder einer Fehlfunktion der Plättchen aufweisen. Ihr Fehlen kann daher eine FPDMM in keiner Weise ausschließen, wie der in dieser Hinsicht irreführende Name der Erkrankung vielleicht suggerieren könnte.

Wir sind im Rahmen internationaler Kooperationen dabei zu klären, welches Früherkennungsprogramm betroffenen Familien empfohlen werden kann und werden entsprechende, allgemein akzeptierte Richtlinien erarbeiten. Dies stellt sowohl im Rahmen diagnostischer als auch prädiktiver genetischer Untersuchungen eine große Herausforderung dar. [Ein Gentest wird als „prädiktiv“ bezeichnet, wenn eine Person zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Symptome der Erkrankung aufweist.]

Neben diesen beiden beispielhaft genannten und in ihren Grundzügen erläuterten Erkrankungen, die mit einem erhöhten Leukämie/Lymphom-Risiko verbunden sind, gibt es zahlreiche weitere seltene Erkrankungen, bei denen aufgrund konstitutioneller genetischer Veränderungen ein erhöhtes Krebsrisiko im blutbildenden System und/oder anderen Organsystemen besteht.

Darüber hinaus gibt es jedoch auch viele betroffene Familien, in denen **keine ursächliche genetische Veränderung in bekannten Risikogenen identifiziert werden kann, obwohl**

- überdurchschnittlich häufig bei Verwandten Leukämien oder Lymphome und auch andere Krebserkrankungen diagnostiziert wurden
- mehrere Generationen betroffen sind
- einzelne Betroffene an mehreren Krebserkrankungen, inkl. Leukämien und Lymphomen, erkrankt sind und/oder
- einzelne Betroffene für den entsprechenden Leukämie- oder Lymphomtyp sehr jung waren.

Hieraus lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- Es bedarf zusätzlicher wissenschaftlicher Untersuchungen, um weitere „Risikogene“ zu identifizieren, mehr über die bereits bekannten Erkrankungen zu erfahren und letztlich neue Therapieansätze zu entwickeln. Entscheidend hierfür sind die Bereitschaft der betroffenen Familien, sich für solche Untersuchungen zur Verfügung zu stellen sowie die offene und enge Kooperation von klinisch tätigen Ärzten und Wissenschaftlern.
- Es ist entscheidend, möglicherweise betroffene Familien zu identifizieren und eine humangenetische Beratung zu empfehlen. Sie kann ein erster Schritt sein, um - unabhängig vom Klinikalltag in ruhiger und angemessener Atmosphäre - die Aufarbeitung einer möglichen genetischen Ursache einzuleiten, Fragen zu klären und möglichen Ängsten, die mit genetisch bedingten Erkrankungen eng verbunden sind, früh und adäquat zu begegnen.
- Darüber hinaus wird zur optimalen Betreuung betroffener Familien ein interdisziplinäres Netzwerk aus klinisch tätigen Ärzten und Humangenetikern benötigt, die Betroffene in enger Zusammenarbeit betreuen und Empfehlungen für mögliche Früherkennungsuntersuchungen erarbeiten.

Kontakt:

Medizinische Hochschule Hannover
 Institut für Zell- und Molekularpathologie
 Direktor: Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger
 Anmeldung zur Tumorgenetischen Beratung
 Frau Brückner, 0511-532-4529 oder
 TumorgenetischeBeratung@mh-hannover.de