

## BRCA1 und BRCA2: Mutationen und andere genetische Veränderungen – praktische Relevanz

S. Scherneck und Wera Hofmann

AG Tumorgenetik, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

### BRCA1 and BRCA2: mutations and other genetic changes – practical relevance

**Summary.** Genetic predisposition is responsible for 5–10% of all breast cancer. Within the past 10 years the major susceptibility genes for breast cancer, BRCA1 and BRCA2, have been identified. Both genes are considered to be tumor-suppressor genes, but their function is poorly understood. Current genetic testing for mutated BRCA1 and BRCA2 is the basis for estimating disease risk for women with a strong family history of breast cancer and will provide important information on the prevention and treatment of familial breast cancer.

**Key words:** BRCA1 – BRCA2 – Breast cancer – Genetic predisposition.

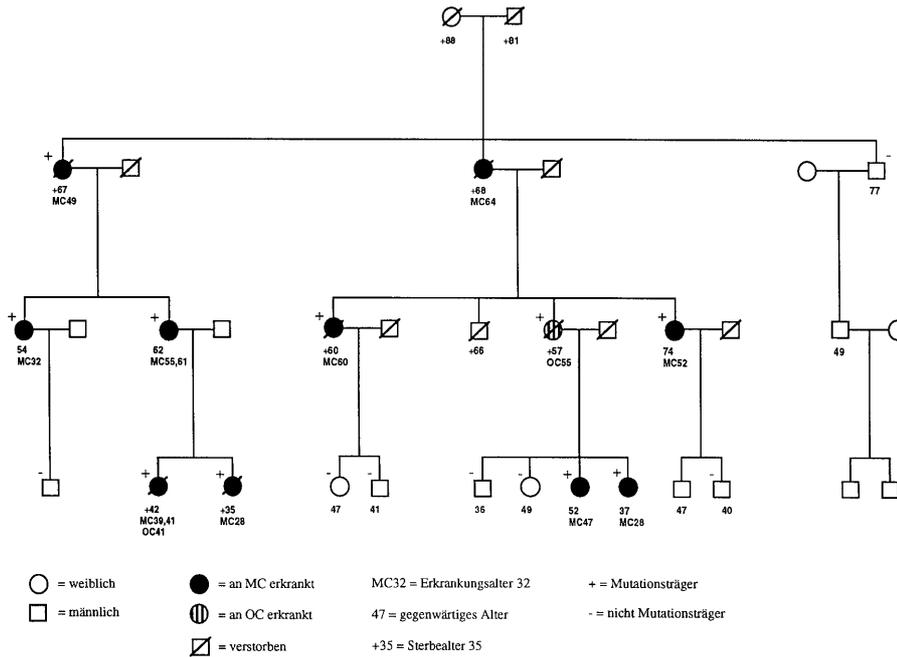
**Zusammenfassung.** Bei 5–10% aller an Mammacarcinom erkrankten Frauen ist die Erkrankung auf eine genetische Disposition zurückzuführen. Innerhalb der letzten 10 Jahre sind die wichtigsten disponierenden Gene für Mammacarcinom, BRCA1 und BRCA2, identifiziert worden. Beide Gene sind Tumorsuppressorgene, deren Funktion bislang noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Die Gendiagnostik von BRCA1 und BRCA2 bildet die Grundlage, das Erkrankungsrisiko für Frauen aus Risikofamilien mit Mammacarcinom zu bestimmen und wird wichtige Informationen zur Prävention und Behandlung von erblichem Mammacarcinom geben.

**Schlüsselwörter:** BRCA1 – BRCA2 – Mammacarcinom – genetische Disposition.

Die intensive Suche nach Risikofaktoren für die Entstehung des Mammacarcinoms (MC), die schon seit Jahrzehnten Generationen von Ärzten, Naturwissenschaftlern und insbesondere Epidemiologen beschäftigt, resultiert vor allem aus dem Verlangen, die Ursachen der Entstehung dieser weltweit häufigsten Tumor-

erkrankung der Frau einzugrenzen und um daraus Konzepte zur gezielten Prophylaxe und Therapie abzuleiten. Entsprechend der ausgeprägten phänotypischen Heterogenität und klinischen Variabilität der Erkrankung, deren Ätiologie vielfältige genetische, hormonelle sowie Ernährungs- und Umweltfaktoren einschließen, wurden im Laufe der Zeit eine Vielzahl möglicher Risikofaktoren beschrieben. Im Gegensatz zu den meisten der bisher ermittelten Faktoren gilt seit vielen Jahren, abgesehen vom Alter, die familiäre Häufung des MC als gesicherter und strenger Risikofaktor für die Erkrankung. Etwa ein Drittel aller an einem MC erkrankten Frauen haben in ihrer Familie einen oder mehrere Verwandte ersten Grades, die ebenfalls von einem MC betroffen sind [17]. Ein relativ geringer Teil davon, ca. 5–10%, erkrankt an erblichem MC. In den entsprechenden Familien wird das Auftreten von MC in mehreren aufeinander folgenden Generationen beobachtet, wobei zusätzlich vor allem das Ovarialcarcinom (OC), aber auch andere Tumoren, vorkommen können (Abb.1). Dabei erkranken die Frauen in der Regel vor dem 45. Lebensjahr und haben eine höhere Rate an bilateralen Tumoren. Die genetische Disposition für das MC läßt sich in den Familien auf die Weitergabe einer Mutation in einem oder mehreren autosomal-dominanten Genen mit hoher Penetranz zurückführen [4].

Im Verlauf eines, auch von der Öffentlichkeit mit großer Aufmerksamkeit verfolgten, wissenschaftlichen Wettstreites international renommierter Forschungsgruppen wurden kürzlich die beiden ersten MC-disponierenden Gene, BRCA1 und BRCA2, isoliert (BRCA steht für „breast cancer“). In mutierter Form sind beide Gene zusammengenommen für etwa 60–70% der hereditären MC verantwortlich. Eine bisher noch nicht geklärte Rolle bei der MC-Disposition scheinen auch Gene zu spielen, die bei bestimmten erblichen Syndromen in mutierter Form vorliegen, sowie Gene mit moderater und geringer Penetranz. Die Isolation und das Studium der BRCA1- und BRCA2-Gene hat gegenwärtig unser Wissen über das erbliche MC wesentlich er-

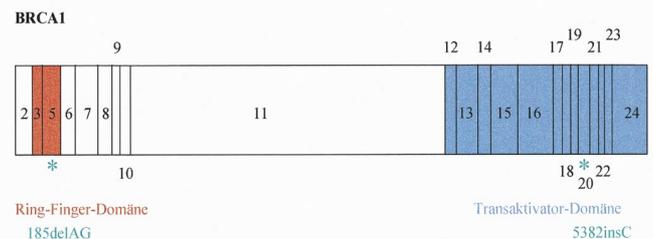


**Abb. 1.** Stammbaum einer Familie mit erblichen MC

weitere und neue Wege zur Früherkennung und Diagnose, aber auch zum besseren Verständnis der Tumorentstehung geschaffen.

## BRCA1

Mit Hilfe von genetischen Kopplungsanalysen wurde 1990 das BRCA1-Gen in der Chromosomenregion 17q21 lokalisiert und mittels positioneller Klonierungsstrategie im Dezember 1994 isoliert [11, 20]. Genetische Kopplung wurde nur in solchen Familien gefunden, in denen das MC vor dem 45. Lebensjahr auftrat und in Familien mit gehäuftem Vorkommen an MC und OC. Die Analyse von mehr als 200 Familien durch ein internationales Konsortium ergab, daß Mutationen im BRCA1-Gen (mut BRCA1) die genetische Disposition zu MC und OC in ca. 80% der Familien mit MC und OC und in ca. 45% der Familien mit hoher Incidenz an MC bestimmen [5]. Mit etwa 100 kb ist BRCA1 ein sehr großes und komplexes Gen mit ungewöhnlicher Genstruktur (Abb. 2). Insgesamt codieren 22 Exons für eine 7,8 kb große mRNA, die in ein Protein von 1863 Aminosäuren-Größe übersetzt wird. Das Gen zeigt in Säugetieren einen hohen Grad von Konservierung im Rahmen der Evolution, ohne daß auffällige Homologien zu bereits bekannten Genen existieren. Obgleich über die biologische Funktion des BRCA1-Gens noch relativ wenig bekannt ist, wird vor allem aufgrund eines für Transkriptionsfaktoren typischen Ring-Finger-Motivs und einer carboxyterminalen Transaktivator-Domäne angenommen, daß das BRCA1-Protein in Zellproliferations- und Differenzierungsvorgänge involviert ist. Ebenso weist eine Bindungsregion zum Protein RAD51, einem Protein mit DNA-Reparatur- und Rekombinationsfunktion, auf eine Beteiligung des BRCA1-Proteins an diesen Prozessen hin [2, 6].



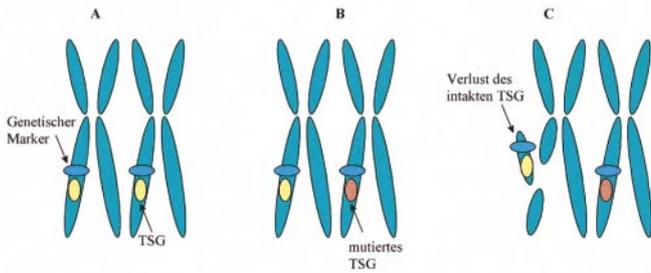
**Abb. 2.** BRCA1 – Struktur und „founder-Mutationen“

Es gibt mehrere zwingende Hinweise dafür, daß BRCA1 ein Tumorsuppressorgen (TSG) ist. Dazu gehört, daß in hereditären und sporadischen MC ein hoher Prozentsatz von LOH („in loss of heterozygosity“) für polymorphe Marker in der 17q21-Region und auch in-tragen gefunden wird, wobei es zum Verlust des nicht mutierten Allels kommt (Abb. 3). Unterstützt wird diese Aussage u. a. durch den wachstumshemmenden, tumorsupprimierenden Effekt von Wildtyp BRCA1, der *in vitro* durch retroviralen Gentransfer des Wildtyp-BRCA1-Gens in Mamma- bzw. Ovarialcarcinom-Zelllinien nachgewiesen werden konnte (Übersicht in [23]).

Trotz des häufigen Nachweises von LOH in der BRCA1-Region konnten bisher keine BRCA1-Mutationen in sporadischen MC und nur wenige in sporadischen OC gefunden werden. Es ist deshalb z. Z. noch unklar, welche Rolle BRCA1 in der Genese sporadischer MC spielt.

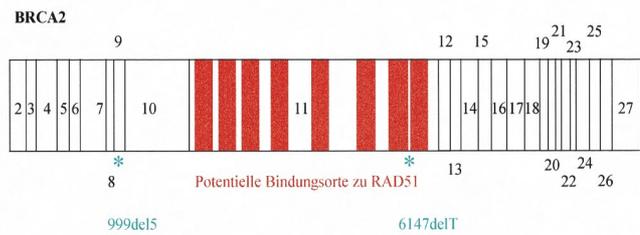
## Mutationsspektrum von BRCA1

Die Frequenz von BRCA1-Mutationen in der gesamten Bevölkerung ist unbekannt. Schätzungen gehen von einer Mutation in ca. 200–1.000 Individuen aus. Sie werden gehäuft (ca. 12%) bei jungen Frauen, die im Alter



**Abb. 3 A–C.** Schema zur Inaktivierung von TSG: **A** Chromosomen mit intaktem TSG, **B** vererbte Mutation im TSG auf einem Chromosom, **C** Verlust des intakten TSG, LOH, Tumorentstehung

von 32 Jahren und darunter an MC erkrankt sind, und weniger bei in höherem Alter erkrankten Frauen ( $\geq 50$  Jahre) gefunden [16]. Die diagnostizierten Mutationen sind Keimbahnmutationen, und von den bisher über 500 unterschiedlichen Mutationen (Sequenzvarianten) wurden ca. 40% mehr als einmal gefunden. Das Mutationsspektrum ist vielfältig, und die Mutationen, vor allem „frameshift-“, „nonsense-“, „splice-“ und „missense-Mutationen“, sind über das gesamte Gen verteilt. Mehr als 81% dieser Mutationen führen zu einem verkürzten und damit inaktiven bzw. nur teilweise funktionsfähigen Protein (Website, [http://www.nhgri.nih.gov/Intramural\\_research/Lab\\_transfer/Bic/](http://www.nhgri.nih.gov/Intramural_research/Lab_transfer/Bic/)). Neben den mittels der Polymerasekettenreaktion (PCR-Technik) gefundenen Mutationstypen innerhalb der Exons und deren flankierenden Intronbereichen gibt es auch Mutationen, die durch diese Methode nicht nachweisbar sind. Das betrifft Deletionen größerer Regionen des BRCA1-Gens, die vor allem durch Rekombinationen in der genomischen DNA entstehen und durch „Alu-repeats“, das sind ca. alle 4 kb im menschlichen Genom vorkommende repetitive Elemente, vermittelt werden. Im BRCA1-Gen scheinen diese Rekombinationen, die eine Deletion im Bereich von bis zu 14 kb zur Folge haben, nicht selten zu sein [22]. Interessant ist die Frage, wie häufig diese Deletionen im BRCA1-Gen sind und ob sie möglicherweise auch zur Entstehung von sporadischen Tumoren führen. Die meisten Familien, in denen BRCA1-Mutationen gefunden wurden, waren streng selektierte Familien (s. oben), so daß Aussagen über das Mutationsspektrum in der gesamten Bevölkerung z.Z. nicht möglich sind. Jüngere Daten zeigen jedoch, daß der prozentuale Anteil einzelner Mutationen in verschiedenen Populationen erheblich schwankt [27]. Ganz besonders deutlich wird das am Beispiel der ethnischen Bevölkerungsgruppe der Ashkenazim-Juden, wo ca. 1% der Bevölkerung die BRCA1-Mutation 185delAG und 0,1–0,2% die Mutation 5382insC trägt (Abb. 2). Diese Mutationen sind für ca. 25% der MC-Fälle verantwortlich, die bei Frauen in jungem Alter auftreten [29]. Zurückgeführt werden kann diese Beobachtung auf sog. „founder-Mutationen“, von denen man annimmt, daß sie historisch in Populationen entstanden sind, die sich politisch oder geographisch von umgehenden Populationen getrennt hatten und deren Reproduktion im wesentlichen innerhalb der Gruppe erfolgt. Ob es unterschiedliche Erkrank-



**Abb. 4.** BRCA2 – Struktur und „founder-Mutationen“

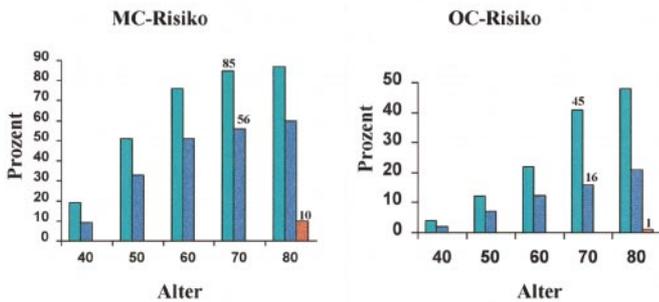
kungsrisiken für einzelne Mutationen gibt, ist gegenwärtig noch nicht klar, und ebenso wenig gibt es gesicherte Daten über eine Korrelation spezifischer Mutationen mit spezifischen Tumortypen.

## BRCA2

Die Analyse von Familien, die genetisch nicht mit BRCA1 gekoppelt waren und in denen in einigen Fällen männliche MC-Patienten gefunden wurden, führte im Jahr 1994 zur Lokalisierung und im folgenden Jahr zur Isolation eines zweiten MC-disponierenden Gens – BRCA2 [31, 32]. Nach aktuellen Angaben sind, vergleichbar mit BRCA1, etwa 32% der MC-Familien, aber nur ca. 14% (BRCA1 ca. 8%) der MC/OC-Familien BRCA2-gekoppelte Familien. Besonders auffällig ist, daß BRCA2 insbesondere disponierend für MC bei männlichen Personen wirkt (ca. 76% der Familien mit MC bei männlichen Personen sind BRCA2-gekoppelt) [8]. Das BRCA2-Gen wurde auf dem Chromosomenabschnitt 13q12-q13 lokalisiert und ist dem BRCA1-Gen strukturell ähnlich (Abb. 4). Die 26 codierenden Exons erstrecken sich über eine Länge von ca. 70 kb auf der genomischen DNA. Ähnlich wie bei BRCA1 bilden die mittleren Genregionen mit dem 4932 bp großen Exon 11 und dem knapp 1000 bp großen Exon 10 etwa 60% der codierenden Region des BRCA2-Gens (Abb. 4). Das BRCA2-Protein besteht aus 3418 Aminosäuren. Die Funktion des menschlichen BRCA2-Proteins ist bislang ebenso unklar wie bei BRCA1. Da sowohl die LOH-Analyse von MC bei Familien mit mutiertem BRCA2-Gen als auch von sporadischen MC eine hohe Rate an Heterozygotieverlust zeigt, wird vermutet, daß BRCA2 ebenfalls ein Tumorsuppressorgen ist. Des Weiteren gibt es Hinweise auf eine Bindung zum RAD51-Protein sowie eine erhöhte Strahlensensitivität BRCA2-defekter Embryonen der Maus, was – vergleichbar mit BRCA1 – auf eine Beteiligung an cellulären DNA-Reparaturprozessen hinweist [25].

## Mutationsspektrum von BRCA2

Bisher wurden mehr als 330 unterschiedliche Keimbahnmutationen (Sequenzvarianten) gefunden, von denen mehr als die Hälfte nur einmal beschrieben wurde. Die Mutationen sind, wie bei BRCA1, über das gesamte Gen verteilt. Auch das Mutationsprofil ähnelt dem von BRCA1, wobei krankheitsverursachende Mutationen



**Abb. 5.** MC- und OC-Erkrankungsrisiko bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen (grüne Balken = Studie von Easton et al., 1993 [5]; blaue Balken = Studie von Struewing et al., 1997 [26]; rote Balken = allgemeine Bevölkerung)

zur Bildung eines verkürzten Proteins bzw. zu fehlender Transkription führen. Ein noch ungeklärtes Problem ist der Nachweis von sog. „unclassified variants“, bei denen es sich meistens um „missense-Mutationen“ handelt und die von sog. Polymorphismen, die bei gesunden Personen ebenso häufig auftreten können wie bei MC-Patienten, unterschieden werden müssen.

Auch für das BRCA2-Gen werden „founder-Mutationen“ beschrieben (Abb. 4). So wird bei 1–1,5% der Bevölkerung der Ashkenazim-Juden eine 6174delT gefunden, die sogar bei 8% der Frauen, die im Alter von 40 Jahren und darunter an MC erkrankten, nachgewiesen wird [21]. Ähnliche Beobachtungen gibt es für die 999del5-Mutation, die eine – vor allem bei Männern – am häufigsten in Island gefundene BRCA2-Mutation ist [28]. Bei 40% aller getesteten isländischen Männer mit MC ist die 999del5-Mutation nachgewiesen worden.

Ebenso wie im Falle von BRCA2 gibt es z. Z. nur wenige Hinweise für eine Korrelation spezifischer Mutationen mit einem spezifischen Tumortyp. So scheinen z. B. Abbruchmutationen in einer ca. 3,3 kb großen Region des BRCA2-Exons 11 eine höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit für OC als für MC zu vermitteln [9]. Es gibt auch erste Hinweise dafür, daß verschiedene Mutationen unterschiedliche Penetranzen für die Entstehung eines MC hervorrufen können. Das am besten beschriebene Beispiel dafür kommt ebenfalls von Untersuchungen an Ashkenazim-Juden. Wie oben dargelegt, trägt ca. 1% der Ashkenazim-Population die BRCA1-Mutation 185delAG und 1,3% die BRCA2-Mutation 6174delT. Studien an Ashkenazim-Frauen, die im frühen Alter an MC erkrankten, zeigten, daß ca. 43% der nachgewiesenen Mutationen 185delAG-Mutationen, aber nur 13% 6174delT-Mutationen waren. Rechnerisch ergibt sich für die BRCA1-Mutation ein etwa fünffach höheres Erkrankungsrisiko als für die BRCA2-Mutation [13, 14]. Bisher liegen nur wenige Daten über histopathologische Merkmale und Prognose von BRCA1- und BRCA2-assoziierten Carcinomen vor. In einer umfangreichen Studie des „International Breast Cancer Linkage Consortiums“ fanden sich in der Gruppe der BRCA1-Mutationsträger häufiger medulläre und atypische medulläre Carcinome sowie Tumoren mit einem histologischen Grad III [15], während invasiv ductale und invasiv lokuläre Carcinome bei

BRCA2-Mutationsträgern häufiger auftreten. Sowohl bei BRCA1- als auch BRCA2-Mutationsträgern ist die Zahl der Zweitcarcinome signifikant erhöht und wird z. B. bei BRCA1-Mutationsträgern bis zum Alter von 70 Jahren auf 64% geschätzt [10]. Diese und andere Untersuchungen deuten darauf hin, daß BRCA1- und BRCA2-assoziierte Tumoren unterschiedliche biologisch-pathologische und klinische Eigenschaften, auch im Vergleich zu sporadischen MC, haben.

### Andere für Mammacarcinome disponierende Gene

Eine kürzlich durchgeführte Analyse von MC-Familien mit wenigstens 4 Fällen von MC mittels genetischer Kopplungs- und Mutationsanalyse ergab, daß ca. 52% der Familien BRCA1, ca. 32% BRCA2 und 16% weder BRCA1 noch BRCA2 zugeordnet werden können [8]. Diese und vergleichende Daten weisen auf die Existenz von einem oder mehreren MC-disponierenden Genen (BRCAX) hin. Wenigstens einem weiteren Gen, TP53, wird eine MC-Disposition zugeschrieben. TP53-Keimbahnmutationen wurden bei Frauen mit dem Li-Fraumeni-Syndrom beschrieben. Die Betroffenen entwickeln neben MC im frühen Alter auch Hirntumoren und verschiedene Sarkome [18]. Anders als BRCA1 und BRCA2 werden TP53-Mutationen in mehr als 50% der sporadischen MC und anderen Tumoren gefunden, was darauf hindeutet, daß dieses Gen eine wichtige Rolle bei der Progression, aber auch Disposition dieser Tumoren spielt.

In mehreren anderen erblichen Syndromen, wie dem Cowden-Syndrom, dem Peutz-Jeghers-Syndrom, dem Reifenstein-Syndrom, Ataxia-Telegangiectasia u. a., werden ebenfalls gehäuft MC beobachtet. Für die meisten dieser Syndrome sind Mutationen in disponierenden Genen nachgewiesen worden, die wahrscheinlich eine geringe Penetranz entwickeln, aber deren Bedeutung für das MC noch unklar ist (Tabelle 1).

Eine Reihe von Beobachtungen weisen darauf hin, daß die Ausprägung des Tumorphenotyps durch zusätzliche exogene Faktoren und Gene mit geringer Penetranz und spezifischen genetischen Polymorphismen modifiziert werden kann. Zu letzteren zählen u. a. die Gene Cytochrom P450, 1A1, HRAS1 und Glutathion-S-Transferase M1.

### Risikoeinschätzung bei BRCA1 und BRCA2-Mutationsträgern

Bei der Berechnung des Erkrankungsrisikos für Frauen, die BRCA1- oder BRCA2-Mutationsträgerinnen sind, werden zahlreiche Faktoren berücksichtigt, wie z. B. die Zahl der betroffenen Familienmitglieder, der Verwandtschaftsgrad, das Alter bei der Erkrankung, Bilateralität, das Auftreten anderer Tumoren, aber auch hormonelle und Umwelteinflüsse. Basierend auf Ergebnissen umfangreicher Studien haben BRCA1-Mutationsträger ein Gesamtrisiko von ca. 85% bis zum 70. Lebensjahr an MC und von ca. 45% an OC zu erkranken

**Tabelle 1.** Erbliche Syndrome und deren MC-disponierende Gene

Syndrom	Gen	Chromosomen-Lokalisation	Tumortyp
Erbliches Brustkrebs-Syndrom (HBC)	BRCA1 BRCA2	17q21 13q12–13	MC, Colorectale Tumoren, Prostatacarcinom, Lymphom, Melanom
Erbliches Brust-Ovarial-Krebs-Syndrom (HBOC)	BRCA1	17q21	MC, OC
Li-Fraumeni-Syndrom (LFS)	TP53	17p13	Sarkom, MC, Gehirntumor, Leukämie
Cowden-Syndrom	PTEN (MMAC1)	10q23	Gehirntumor, MC, Schilddrüsentumor
Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS)	STK1	19p13	Gastrointestinale Tumoren, MC, OC
Reifenstein-Syndrom	Androgenrezeptoren	Xq11–12	MC
Ataxia-Telegangiectasia (AT)	ATM-Gen	11q22	MC

(zum Vergleich: ca. 10 % bzw. 1 % für die Gesamtbevölkerung) [5]. Zusätzlich haben BRCA1-Mutationsträger ein ca. vierfach erhöhtes Risiko für colorectale Tumoren, und männliche Mutationsträger erkranken etwa dreimal häufiger an einem Prostatacarcinom als Nichtbetroffene. Nach Statistiken des „International Breast Cancer Linkage Consortiums“ liegt das Gesamtrisiko für Trägerinnen mit BRCA2-Mutationen, bis zum 70. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken, bei ca. 70 % und ist somit dem Risiko für BRCA1-Trägerinnen ähnlich. Das Risiko an einem OC zu erkranken wird mit 15–20 % geschätzt. Für Männer, die eine BRCA2-Mutation tragen, beträgt das Brustkrebsrisiko ca. 5 %, ist damit ca. 200fach höher als das Gesamtrisiko in der Bevölkerung und höher als das Risiko für BRCA1-Mutationsträger. Andere Tumoren treten bei BRCA2-Mutationsträgern überrepräsentiert auf, wie z. B. Prostatacarcinome, Lymphome und Melanome. BRCA2-Mutationen wurden insbesondere auch bei Pankreas- und hepatozellulären Carcinomen nachgewiesen.

Bei der Bewertung der Risikozahlen-Angaben muß berücksichtigt werden, daß die Daten auf Untersuchungen von Angehörigen aus Hochrisikofamilien basieren und daher möglicherweise überschätzt werden. Erste Studien an Nichthochrisikofamilien ergaben dann auch, daß die oben genannten Risikozahlen relativiert werden müssen und geben beispielsweise ein geschätztes Risiko von ca. 56 % für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen an, bis zum 70. Lebensjahr an MC zu erkranken. Diese Zahlen verdeutlichen, wie vorsichtig und differenziert damit, insbesondere im Hinblick auf einen BRCA1/2-Gentest, umgegangen werden muß [26].

### Molekulargenetische Diagnostik von BRCA1 und BRCA2

Die Clonierung und Sequenzierung der BRCA1- und BRCA2-Gene hat die Voraussetzungen für eine präsymptomatische Mutationsanalyse geschaffen und weltweit ein starkes, nicht nur wissenschaftlich, sondern auch kommerzielles Interesse an der Etablierung geeigneter Gentests ausgelöst. Diesem Wunsch nach einer breiten Anwendung des BRCA1/2-Gentests stehen

zahlreiche ungelöste Probleme entgegen, wie die bereits erwähnten Unsicherheiten bei der Risikoabschätzung, bei der Interpretation der Mutationsdaten und Sequenzvarianten unbekannter Signifikanz sowie ihrer Assoziation mit anderen Tumortypen, der Notwendigkeit methodischer Entwicklungen zum Mutationsnachweis sowie umfassende Untersuchungen über Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Wissensbedarf besteht darüber hinaus vor allem in der Entwicklung und Anwendung geeigneter Beratungskonzepte für die Betroffenen, Aufschlüsse über die Akzeptanz einer genetischen Beratung und Testung in der Bevölkerung sowie der psychischen Belastung der Betroffenen und nicht zuletzt in der Entwicklung von Konzepten zur Früherkennung, Prophylaxe und Therapie des hereditären MC. Ein BRCA1/2-Gentest kann deshalb gegenwärtig kein routinemäßiges Screening-Verfahren darstellen, sondern sollte – nach Meinung vieler Experten und nationaler Beratergremien – vorerst nur im Rahmen von interdisziplinären, multizentrischen wissenschaftlichen Studien erfolgen [1, 12, 13, 19, 30].

### Methoden zum Mutationsnachweis

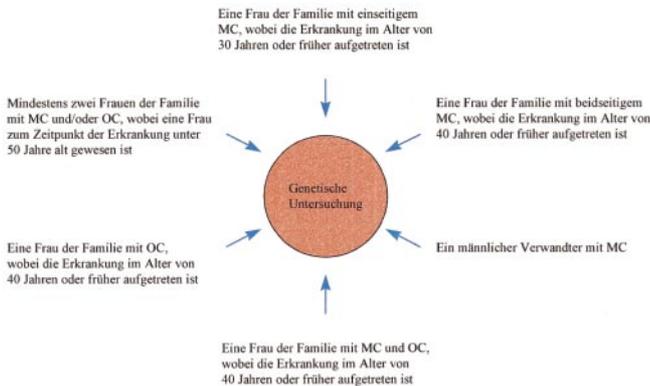
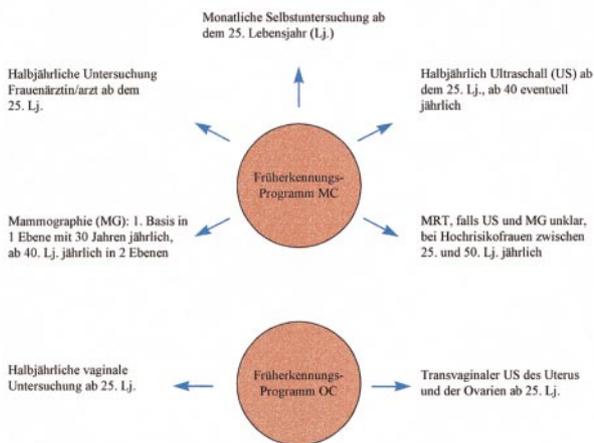
Die technischen Anforderungen an einem BRCA1/2-Mutationsnachweis im Rahmen eines Gentests, der den Anspruch erhebt, schnell, sensitiv, kostengünstig und nutzerfreundlich zu sein, sind anspruchsvoll, kosten- und arbeitsintensiv. Das liegt vor allem daran, daß die Gene sehr groß und die bisher nachgewiesenen Mutationen über das gesamte Gen verteilt sind. Die gegenwärtig angewendeten Methoden zum Nachweis von Genmutationen sowie die Sensitivität dieser Methoden bei der BRCA1/2-Genanalyse sind als Überblick in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt. Dabei wird die höchste Sensitivität mit mehr als 99 % Mutationsnachweis mit der Methode der direkten DNA-Sequenzierung beider Gene erreicht.

### Interdisziplinäres Beratungskonzept

Die Wahrscheinlichkeit, in einer Familie BRCA1/2-Mutationen zu finden, hängt ganz entscheidend von der

**Tabelle 2.** Methoden der BRCA1/2-Genanalyse

Methode	Sensitivität [%]	Vorteile	Nachteile
Direkte Sequenzierung	> 99	Höchste Sensitivität	Arbeitsaufwendig, teuer
DGGE (denaturierende Gradienten-Gelelektrophorese)	95	Sehr sensitiv, preiswert, nutzerfreundlich	Hoher Optimierungsaufwand
CMC („chemical mismatch cleavage“)	> 95	Sehr sensitiv	Nicht nutzerfreundlich, arbeitsaufwendig
SSCP („single strand conformation polymorphism“)	60–90	Nutzerfreundlich	Variable Sensitivität
PTT („protein truncation test“)	50–90	Schnell, preiswert	Variable Sensitivität RNA erforderlich

**Abb. 6.** Kriterien für eine genetische Untersuchung bei erblich belasteten Familien**Abb. 7.** Empfehlungen für Frauen mit hohem Risiko für MC und/oder OC

Anzahl der weiblichen MC-Fälle in der Familie sowie vom zusätzlichen Auftreten von OC sowie MC bei männlichen Familienmitgliedern ab. Um die aufwendigen Mutationsanalysen einzugrenzen, wurden Kriterien zur Auswahl von Familien(-mitgliedern) geschaffen (Abb. 6) [1, 8, 12, 19]. Entsprechende Indikationen liegen auch den BRCA1/2-Genuntersuchungen zugrunde, die seit 1996 im Rahmen eines Förderprogramms der Deutschen Krebshilfe in 12 regionalen Zentren in Deutschland durchgeführt werden. Im Rahmen interdisziplinärer Programme werden ratsuchenden und be-

troffenen Familienmitgliedern humangenetische, molekularbiologische, klinische und psychotherapeutische Beratung und Betreuung angeboten. Das Ziel dieses Vorhabens besteht insbesondere darin, die rasch zunehmenden Kenntnisse über die genetische BRCA1/2-Disposition auf ihre Verwertbarkeit für Beratung und Betreuung der Betroffenen zu überprüfen sowie für die Krebsvorsorge und -früherkennung einzusetzen [7]. In den nächsten Jahren sollen vor allem Aufschlüsse über die Häufigkeit und das Spektrum von BRCA1/2-Mutationen in Deutschland ermittelt, optimale Testmethoden entwickelt, die Qualitätssicherung gewährleistet und Konzepte zur klinischen Betreuung von Mutationsträgern ermittelt werden. Darüber hinaus bieten die regionalen Zentren schon heute betroffenen Frauen abgestimmte interdisziplinäre Vorsorgeprogramme an (Abb. 7) [3, 24]. Ratsuchende Frauen und Familien sollten darüber von ihren betreuenden Ärzten informiert und ihnen die Kontaktaufnahme zu den Zentren vermittelt werden.

## Literatur

1. Beckmann MW, Niederacher D, Goecke TO, Boddien-Heidrich R, et al (1997) Hochrisikofamilien mit Mamma- und Ovarialkarzinomen. Dt Ärztebl 94: A-161
2. Bertwistle D, Ashworth A (1998) Functions of the BRCA1 and BRCA2 genes. Curr Opin Genet Dev 8: 14
3. Bick U (1997) Integriertes Früherkennungskonzept bei Frauen mit genetischer Prädisposition für Brustkrebs. Radiologe 37: 591
4. Claus EB, Risch N, Thompson WD (1991) Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroidal hormone study. Am J Hum Genet 48: 232
5. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP, et al (1993) Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. Am J Hum Genet 52: 678
6. Feunteun J (1998) Breast cancer and genetic instability: the molecules behind the scenes. Mol Med Today 4: 263
7. Fischer R, Jonat W, Propping P (1998) Sonderprogramme der deutschen Krebshilfe zu genetisch bedingten Krebsdispositionen. medgen 10: 247
8. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, et al (1998) Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 62: 676
9. Gayther SA, Mangion J, Russell P, Seal S, et al (1997) Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different mutations of the BRCA2 gene. Nat Genet 15: 103

10. Greene MH (1997) Genetics of breast cancer Mayo Clin Proc 72: 54
11. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JF, et al (1990) Linkage of early onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science 250: 1684
12. Hoffebert S, Backe J, Worrigen V, Caffier H, et al (1998) Familiäres Mamma- und Ovarial-Carcinom: Interdisziplinärer Ansatz zur genetischen Testung. medgen 10: 253
13. Holinski-Feder E, Brandau O, Nestle-Krämling C, Derakhshandeh-Peykar P, et al (1998) Genetik des erblichen Mammakarzinoms. Dt Ärztebl 95: A-600
14. Krainer, M, Silva-Arrieta S, Fitzgerald M, Shimada A, et al (1997) Differential contributions of BRCA1 and BRCA2 to early-onset breast cancer. N Engl J Med 336: 1416
15. Lakhani SR, Easton DF, Stratton MR and the Breast Cancer Linkage Consortium (1998) Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. Lancet 349: 1505
16. Langstone A, Malone K, Thompson J, Daling JR, et al (1996) BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. N Engl J Med 334: 137
17. Lynch HAT, Lynch JF (1986) Breast cancer genetics in an oncology clinic. Cancer Genet Cytogenet 22: 369
18. Malkin D (1993) p53 and the Li-Fraumeni-syndrome. Cancer Genet Cytogenet 66: 83
19. Meindl A, Golla A (1998) Molekulargenetische Diagnostik bei Brustkrebs: Neueste Ergebnisse und Auswirkungen auf die genetische Beratung. medgen 10: 250
20. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, et al (1994) A strong candidate for the breast and ovarian-cancer susceptibility gene BRCA1. Science 266: 66
21. Neuhausen S, Gilewski T, Norton L, Tran T, et al (1996) Recurrent BRCA2 6174 delT mutations in Ashkenazi Jewish women affected by breast cancer. Nat Genet 13: 126
22. Petrij-Bosch A, Peelen T, van Vliet M, van Eijk R, et al (1997) BRCA1 genomic deletions are major founder mutations in Dutch breast cancer patients. Nat Genet 17: 341
23. Scherneck S, Jandrig B (1997) Bedeutung molekulargenetischer Veränderungen für eine verbesserte Risikoabschätzung beim Brustkrebs. In: Zeller WS, zur Hausen H (Hrsg) Handbuch Onkologie, 1. Aufl. ecomed, Landsberg, S II-6/1
24. Schmutzler RK (1998) Die Bedeutung von Tumorgenen für die klinische Diagnostik und Therapie. medgen 10: 259
25. Sharan SK, Morimatsu M, Albrecht V, Lim D-S, et al (1997) Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacting BRCA2. Nature 386: 804
26. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, et al (1997) The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. N Engl J Med 336: 1401
27. Szabo CI, King M-C (1997) Population genetics of BRCA1 and BRCA2. Am J Hum Genet 60: 1013
28. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, Neuhausen S, et al (1996) A simple BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from iceland with varied cancer phenotypes. Nat Genet 13: 117
29. Tonin P, Weber B, Offit K, Couch F, et al (1996) Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families. Nat Med 2: 1179
30. Weber BL (1996) Genetic testing for breast cancer. Sci Am Sci Med: 12
31. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion, J, Quirk Y, et al (1994) Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science 265: 2088
32. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Switff S, et al (1995) Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 378: 789

Dr. S. Scherneck  
AG Tumorgenetik  
MDC für Molekulare Medizin Berlin-Buch  
Robert-Rössle-Straße 10  
D-13122 Berlin