

Welcher Vererbungsmodus liegt hereditärem Prostatakarzinom zugrunde?



Johann Gregor Mendel (1822-1884)

Einige Prozent der Fälle von Prostatakrebs können als hereditär eingestuft werden. Der Beginn der Erkrankung erfolgt etwa sechs Jahre früher als bei sporadischem Prostatakrebs. Bislang ist es allerdings nicht gelungen, ein Hochrisiko-Allel zu identifizieren. Dementsprechend gibt es keine genetischen Tests für Prostatakrebs, so dass die Bestimmung des diesbezüglichen Risikos einer erblichen Prädisposition nur anhand der Familienanamnese erfolgen kann. Zur Risikoabschätzung und Beratung von Männern mit betroffenen Verwandten ist die Kenntnis des Erbgangs bei hereditärem Prostatakarzinom hilfreich [1]. Hierzu durchgeführte Segregationsanalysen in verschiedenen Populationen erbrachten keine einheitlichen Ergebnisse.

Sporadische, hereditäre und familiäre Fälle

Bereits vor mehr als 50 Jahren wurde registriert, dass Prostatakrebs in einer Reihe von Familien gehäuft auftritt. Seither wurden zahlreiche Familienstudien durchgeführt, in denen eine familiäre Häufung bis zu 26 % vorgefunden wurde.

Prostatakarzinome treten in den meisten Fällen sporadisch auf, d.h. zumeist ist nur ein Familienangehöriger betroffen. Allerdings bedingt die Häufigkeit, mit der Prostatakrebs in der männlichen Bevölkerung vorkommt, dass öfter auch zwei Fälle von sporadischem Prostatakarzinom in einer Familie auftreten können.

Die familiäre Häufung von Prostatakrebs beinhaltet eine Mischung von Fällen, die durch dominante Hochrisiko-Gene, Risiko-modulierende Gene, Umfeldfaktoren und das Alter verursacht werden.

Die weithin anerkannte Definition des hereditären Prostatakarzinoms nach Carter et al. [2] sieht folgende Kriterien vor:

- drei Betroffene in aufeinander folgenden Generationen (mütterlicher- und väterlicherseits),
- mindestens drei betroffene Verwandte ersten Grades oder
- zwei Brüder mit einem Erkrankungsalter unter 55 Jahren.

Bei den meisten Familien, die die Kriterien für hereditäres Prostatakar-

zinom erfüllen, liegt wahrscheinlich eine Mutation in einem Hochrisiko-Gen vor.

Analyse des Erbgangs mittels Segregationsanalysen

Mittels einfacher Segregationsanalyse lässt sich testen, ob die in aufeinander folgenden Generationen auftretenden Phänotypen im Einklang mit den Mendelschen Regeln stehen. Die komplexe Segregationsanalyse erlaubt die Untersuchung größerer, nahezu beliebig strukturierter Stammbäume.

Bei der Feststellung des Vererbungsganges einer Krankheit mittels Segregationsanalyse werden verschiedene genetische und nicht-genetische Vererbungsmodelle den familiären Daten angepasst. Jedes Modell wird daraufhin untersucht, wie wahrscheinlich es unter den gegebenen Daten ist, d.h. welches Modell die Daten am besten erklärt. Hierzu wird es mit dem uneingeschränkten generellen Modell verglichen. Zumeist erfolgt dies mittels Wahrscheinlichkeitsverhältnis-Test (likelyhood ratio test; LRT), indem die doppelte Differenz zwischen den ln-Wahrscheinlichkeiten beider Modelle gebildet wird.

Bei der komplexen Segregationsanalyse können nicht genetische systematische Effekte simultan in das Modell integriert werden, so dass sich monogene, polygene/multifaktorielle und gemischt monogene-polygene/

multifaktorielle Erbgänge unterscheiden lassen. Zudem können Korrelationen zwischen Familienmitgliedern und das alters- und geschlechtsabhängige Auftreten von Merkmalen berücksichtigt werden.

Segregationsanalyse eines autosomal dominanten Gens

Segregationsanalysen in teils unterschiedlichen Bevölkerungen haben bislang mehrheitlich Beweise für eine autosomal dominante Vererbung von Prostatakrebs geliefert. In drei amerikanischen Studien [2-4] sowie einer schwedischen [5], einer australischen [6] und einer französischen [7] Studie wurde die Existenz einer genetischen Suszeptibilität für Prostatakrebs bestätigt, wobei die beobachtete familiäre Häufung am besten mit der Segregation eines dominanten Gens im Einklang stand:

Die Ergebnisse aller drei amerikanischen Studien [2-4] sprachen für die Segregation eines seltenen, autosomal dominant vererbten Gens (Allel-Häufigkeit 0,003-0,006) mit hoher Penetranz. Insgesamt umfassten die Analysen 6 178 Familien. Die Probanden hatten sich aufgrund eines primären, lokalisierten Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen, so dass sie nicht für alle Fälle von Prostatakrebs als repräsentativ einzustufen sind.

Die schwedische Segregationsanalyse wurde mit den Daten von 2 857

Prostatalkrebs-Familien durchgeführt. Die bevölkerungsbasierte Stichprobe wurde aus dem schwedischen Krebsregister anhand der Identifizierung eines betroffenen Vaters mit der Prostatakrebs-Diagnose in den Jahren 1959–1963 ausgewählt. Die beobachtete Häufung von Prostatalkrebs in den Familien wurde am besten durch dominante Vererbung eines Gens mit großer Häufigkeit in der Bevölkerung (1,67 %) und mäßiger Penetranz erklärt [5].

Die australische Studie [6] mit 1 476 bevölkerungsbasierten Familien erfasste Prostata-Diagnosen vor dem 70. Lebensjahr. Ein Zwei-Locus-Modell entsprach besser als ein Ein-Locus-Modell und beinhaltete insbesondere bei frühem Krankheitsbeginn ein dominant vererbtes Risiko. Hingegen war ein rezessiver oder X-gekoppeltes Risiko mit einem späteren Krankheitsbeginn verbunden.

Eine Segregationsanalyse von 691 französischen Prostatalkrebs-Familien zeigte die Segregation eines seltenen autosomal dominanten Gens (Allel-Häufigkeit 0,03 %) mit hoher Penetranz, bei dem eine zusätzliche familiäre Komponente (genetisch und/oder umfeldbedingt) erforderlich ist, um die familiäre Häufung erklären zu können [7].

Bevölkerung mit rezessivem Erbgang des hereditären Prostatakarzinom

Die Möglichkeit eines rezessiven Erbgangs des hereditären Prostatakarzinoms in einigen Familien wurde von Dong und Hemminki [8] in der schwedischen Bevölkerung festgestellt.

In einer Segregationsanalyse von 1 546 finnischen Prostatalkrebs-Familien (Diagnosestellung zwischen 41,8 und 96 Jahren) fanden Pakkanen et al. [9], dass die Vererblichkeit von Prostatalkrebs in der finnischen Bevölkerung am besten anhand eines Mendelschen rezessiven Vererbungsmodells mit einem signifikanten väterlichen Regressionskoeffizien-

ten erklärbar ist. Der väterliche Regressionskoeffizient deutet auf eine polygene/multifaktorielle Komponente hin. Auch in den separaten Segregationsanalysen für Familien mit frühem (<61 Jahre, n = 557) und spätem (≥61 Jahre, n = 989) Krankheitsbeginn waren die Modelle basierend auf keinem Hauptgen, sowie auf codominanter, dominanter und Umfeld beeinflusster Vererbung im Vergleich mit dem uneingeschränkten generellen Modell praktisch nicht mit den Daten vereinbar und wurden verworfen ($p < 0,001$). Bei einer abgeschätzten Häufigkeit des seltenen vermeintlichen Hochrisiko-Allels von 0,09 würden 0,81 % der finnischen Bevölkerung Träger des Merkmals sein.

jfs ◀

Literatur:

- [1] Bratt O. 2006. What should a urologist know about hereditary predisposition to prostate cancer. *BJU Int* 99:743-748.
- [2] Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al. 1992. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:3367-3371.
- [3] Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, et al. 1998. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 62:1425-1438.
- [4] Verhage BA, Baffoe-Bonnie AB, Baglietto L, et al. 2001. Autosomal dominant inheritance of prostate cancer: a confirmatory study. *Urology* 57:97-101.
- [5] Gronberg H, Damber L, Damber JE, et al. 1997. Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance. *Am J Epidemiol* 146:552-557.
- [6] Cui J, Staples MP, Hopper JL, et al. 2001. Segregation analysis of 1.476 population-based Australian families affected by prostate cancer. *Am J Hum Genet* 68:1207-1218.
- [7] Valeri A, Briollais L, Azzouzi R, et al. 2003. Segregation analysis of prostate cancer in France: evidence for autosomal dominant inheritance and residual brother-brother dependence. *Ann Hum Genet* 67:125-137.
- [8] Dong C, Hemminki K. 2001. Modification of cancer risks in offspring by sibling and parental cancers from 2.112.616 nuclear families. *Int J Cancer* 92:144-150.
- [9] Pakkanen S, Baffoe-Bonnie AB, Matakainen MP, et al. 2007. Segregation analysis of 1,546 prostate cancer families in Finland shows recessive inheritance. *Hum Genet* 121:257-267.