

Erbliche Faktoren modifizieren das Risiko für die Knochentumor-Entstehung nach Strahlenbelastung

Institut für Pathologie

In der Maus kann es durch additive Wechselwirkung mehrerer Suszeptibilitäts-Loci zu einer erblichen Prädisposition für strahleninduzierte Knochentumoren (Osteosarkome) kommen. Dabei führt die zufällige Segregation von High-Risk Allelen beider Elterntiere bei einigen Nachkommen zu einer signifikanten Erhöhung des individuellen Knochentumor-Risikos. Dieser Tumortyp spielt beim Menschen unter anderem als Sekundärtumor nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter eine zunehmende Rolle.

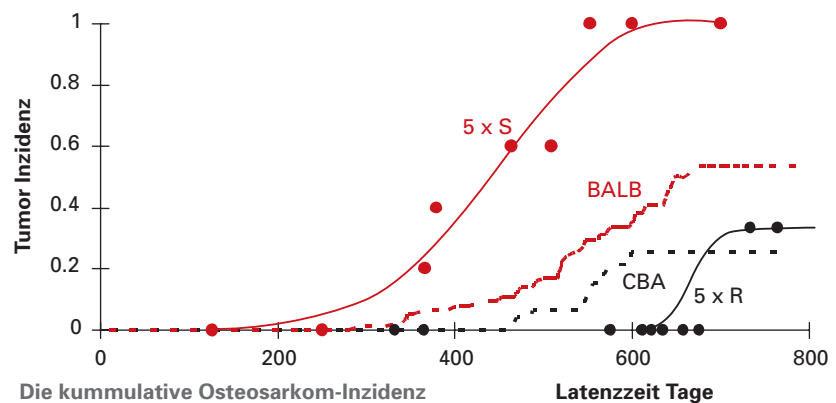
Einen erblichen Einfluss auf das Risiko der Knochentumor-Entwicklung nach Bestrahlung kennt man bisher nur bei einigen seltenen Erbkrankheiten, die zu deutlichen familiären Häufungen einer ganzen Reihe von Tumoren führen. Die Mutationen, die diesen sogenannten familiären Krebsyndromen zugrunde liegen, haben jedoch auf Grund ihrer schwerwiegenden und oft das frühe Lebensalter betreffenden



Dr. Michael Rosemann

Institut für Pathologie

Telefon 0 89 / 31 87-26 28
rosemann@gsf.de



Die kumulative Osteosarkom-Inzidenz nach Injektion mit dem knochensuchenden alpha-Emitter Thorium227 zeigt, dass es in der F2 Generation (durchgezogene Linien) zur Kombination von Suszeptibilitäts-Lozi aus den elterlichen BALB/c und CBA/CA Stämmen (gestrichelte Linien) kommen kann, die einen hypersensitiven (5 x S) bzw. hyperresistenten (5 x R) Phänotyp bei den Nachkommen zur Folge hat.

Auswirkungen in der Bevölkerung nur eine geringe Frequenz.

Wir haben durch genetische Untersuchungen an strahleninduzierten Knochentumoren bei verschiedenen Mausstämmen bisher unbekannte Chromosomen-Bereiche identifizieren können, die erst in ihrer Kombination die Häufigkeit für diese Krebsform erhöhen. Dabei kann es durch ein zufälliges Zusammentreffen von Risiko-Allelen beider Elternteile zu einer erblich bedingten Vorbelastung für diese Knochentumoren kommen, die in vorherigen Generationen nicht beobachtet wurde.

Übertragen auf den Menschen erlauben diese Beobachtungen folgende Schlussfolgerungen: anders als bei den erwähnten typischen familiären Krebsyndromen erwar-

tet man bei einem erblich bedingten Risiko für das strahleninduzierten Osteosarkom keine auffällige Häufung von Tumoren unter Verwandten. Die Untersuchung einer Familien-Anamnese ist deshalb möglicherweise nicht Erfolg versprechend. Charakteristischere Anzeichen einer erblichen Vorbelastung wären dagegen: ungewöhnlich frühes Alter der Tumorentwicklung bzw. Patienten mit multiplen Tumoren.

Dem Ziel, solch eine erbliche Vorbelastung durch einen molekularen Test feststellen zu können, bevor sich klinische Symptome manifestieren, sind wir durch diese Arbeit ein gutes Stück näher gekommen.

Literatur:

- Rosemann, M., Kuosaitė, V., Kremer, M., Favor, J., Quintanilla-Martinez, L., Atkinson, M.J.: Multilocus inheritance determines predisposition to alpha-radiation induced bone tumour-igenesis in mice. *Int. J. Cancer* 118, 2132-2138, 2006.