

***Das familiäre Mamma- und
Ovarialkarzinom:
Beyond BRCA ?***

Prof. Dr. Alfons Meindl

Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar

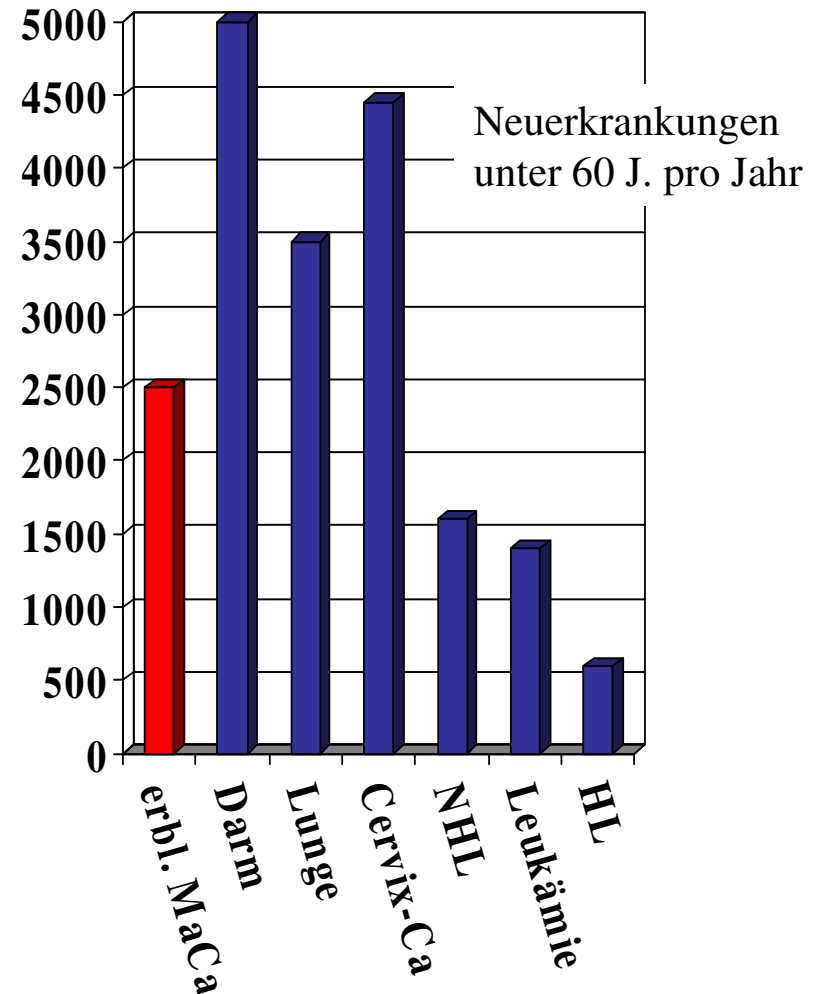
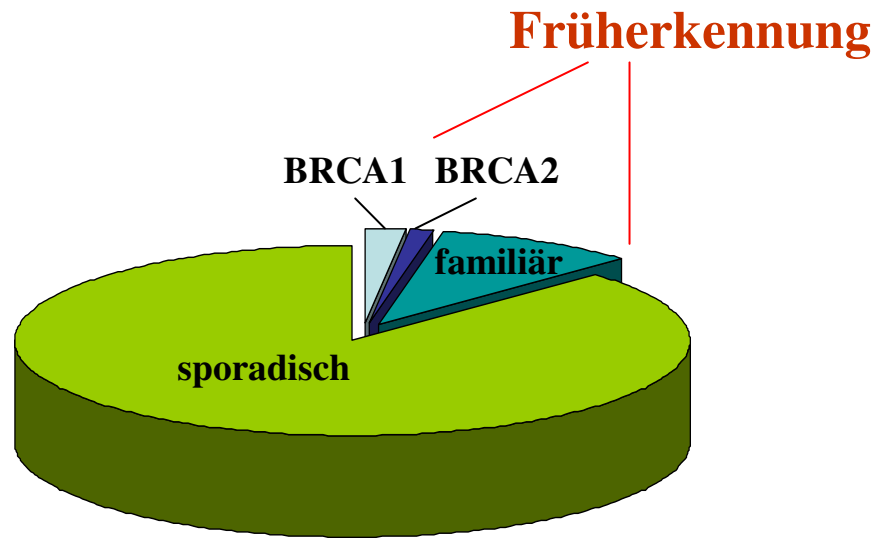
Abt. Gynäkologische Tumorgenetik

**(Koordinator Analytik Konsortium Erbliches Mamma- und
Ovarialkarzinom = GCHBOC)**

E-mail: alfons.meindl@lrz.tum.de

Tel.: 089-4140-6750

Häufigkeit von erblichem Brustkrebs



➤ **Erblicher Brustkrebs ist häufig und eine der häufigsten Erbkrankheiten**

Strukturiertes Betreuungskonzept für Frauen mit familiärer Belastung

12 spezialisierte Zentren



Argumente für Betreuung von genetischen Hochrisikopatientinnen in den Zentren:

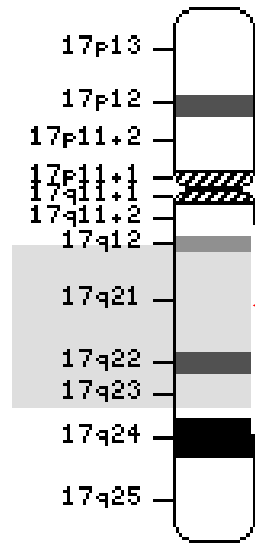
- **Ergebnisforschung**

-> **Mortalitätsreduktion durch Früherkennung (MRT, US, MG) oder später PARP-Inhibitoren**

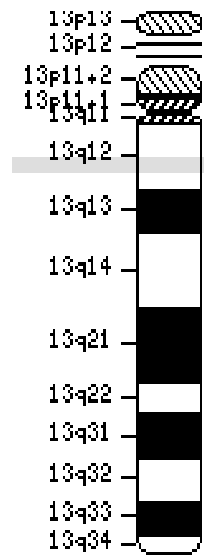
- **Assoziierte Forschungsprojekte:**

-> **Identifizierung neuer prädisponierender Gene für Ma/OvCa.**

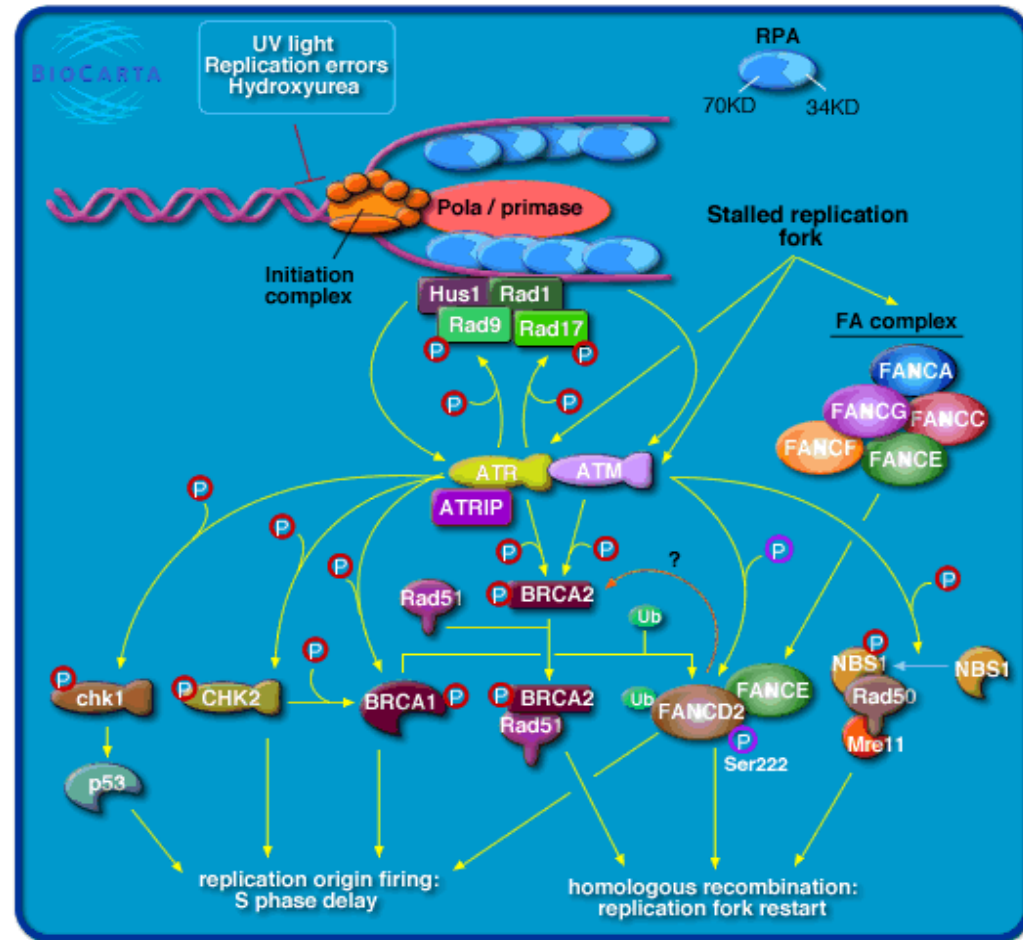
Brustkrebs-assoziierte Gene



BRCA1
1994
17q21
5589 bp
1863 aa



BRCA2
1995
13q12
10254 bp,
3418 aa



Funktion bei der DNA-Doppelstrang-Reparatur

Risikogruppen und Mutationshäufigkeit

	BRCA 1/2		
Risiko-Kategorie	Nr.	pathogen	
A: 3 <u>oder mehr</u> leiblich verwandte Frauen, die an Mammakarzinom erkrankt sind, mindestens 2 davon vor dem 51. Geburtstag.	841	26,3 %	23,4-29,4
B: Familie mit genau 3 leiblich verwandten Frauen, die an Mammakarzinom erkrankt sind, nur eine vor dem 51. L.j.	353	8,8%	6,3-12,2%
B2: Familie mit 3 leiblich verwandten Frauen, die an Mammakarzinom erkrankt sind, keine vor 51 !	114	6,1%	3,0-12,1%
D: Familie mit genau 2 leiblich verwandten Frauen, die an Mammakarzinom erkrankt sind, nur eine vor dem 51. L.j.	679	8,7%	6,6-11,0%

Einschlußkriterien anhand der Ermittlung von Mutationshäufigkeiten

	BRCA 1/2		
Familienkategorie	Nr.	pathogen	
C: Familie mit genau 2 leiblich verwandten Frauen, die an Mammakarzinom erkrankt sind, beide vor dem 51. Geburtstag.	483	17,6%	14,5-21,2%
E: Familie mit genau 2 leiblich verwandten Frauen, wobei eine an Mamma-, und eine an Ovarialkarzinom erkrankt ist.	277	24,2%	19,5-29,6%
E (X): Familie mit 3 x BC und 2 x OC	43	74,4%	59,8-85,1%
F: Familie mit genau 2 leiblich verwandten Frauen, die an Ovarialkarzinom erkrankt sind.	63	39,7%	28,5-52,0%

Häufigkeit von Mutationen in *BRCA1/BRCA2* bei Einzelfällen

Gruppe G (Einzelfall, vor dem 36. Lebensjahr erkrankt):

N = 220; **14,1%** (10,1-19,3%)

Gruppe I (bilaterales Mammakarzinom, 1<41. L.j.):

N = 83; **39,8%** (29,9-50,5%)

1<51. L.j. N = 115; **32,2%** (24,3-41,2%)

Wichtig: Übergewicht an *BRCA1*-Mutationen !!!!!

Neu: Genau ein OvCa: 15,3% (8,2-26,5%) !!!!

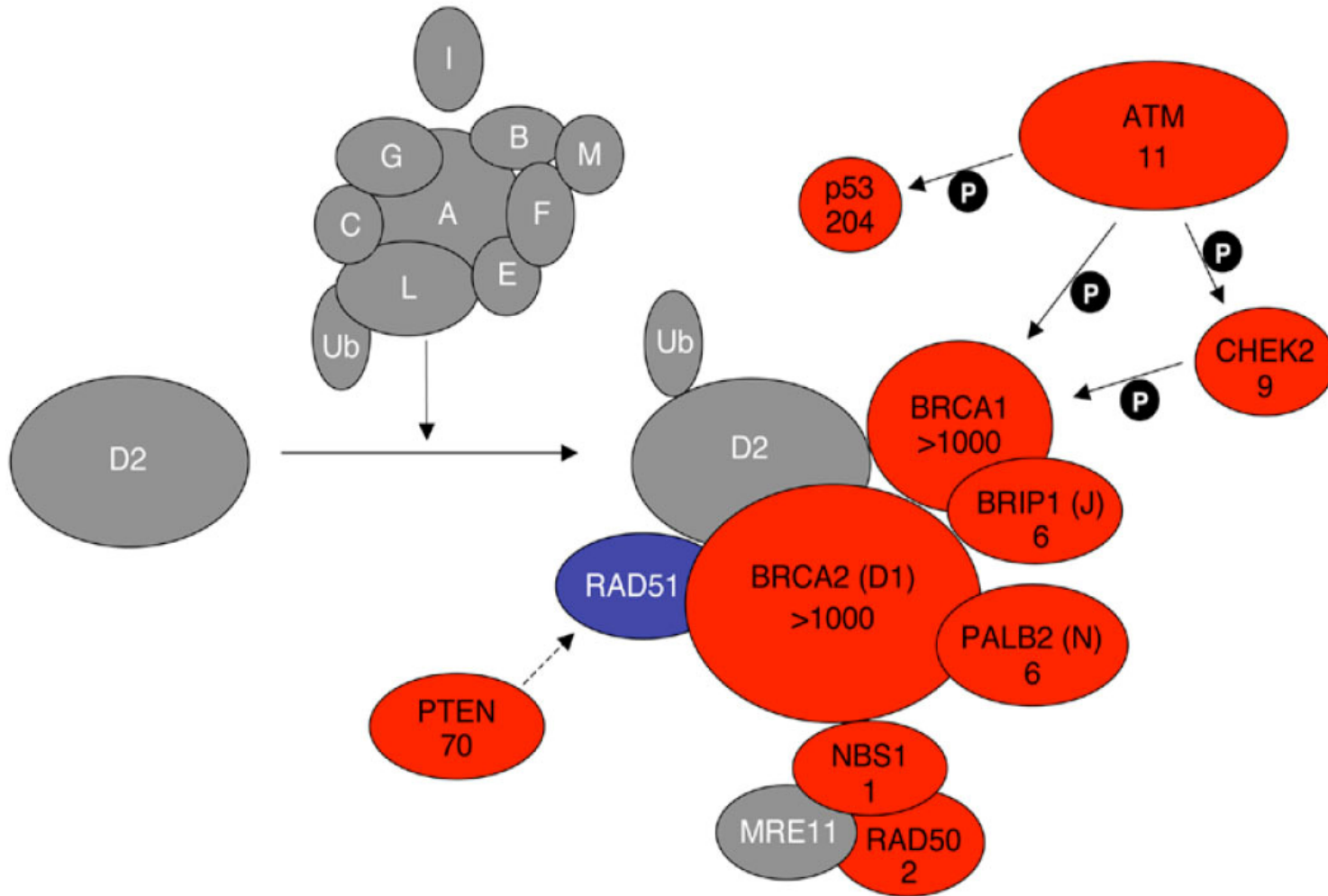
Umlagerungen im *BRCA1*-Gen bei unterschiedlichen Risikogruppen

Risikogruppe A:	12/416	=	2,9 %
Risikogruppe B:	0/240	=	0,0 %
Risikogruppe C:	2/155	=	1,3 %
Risikogruppe E:	11/253	=	4,3 %
Risikogruppe F:	2/30	=	6,7 %
Risikogruppe G:	3/90	=	3,3%

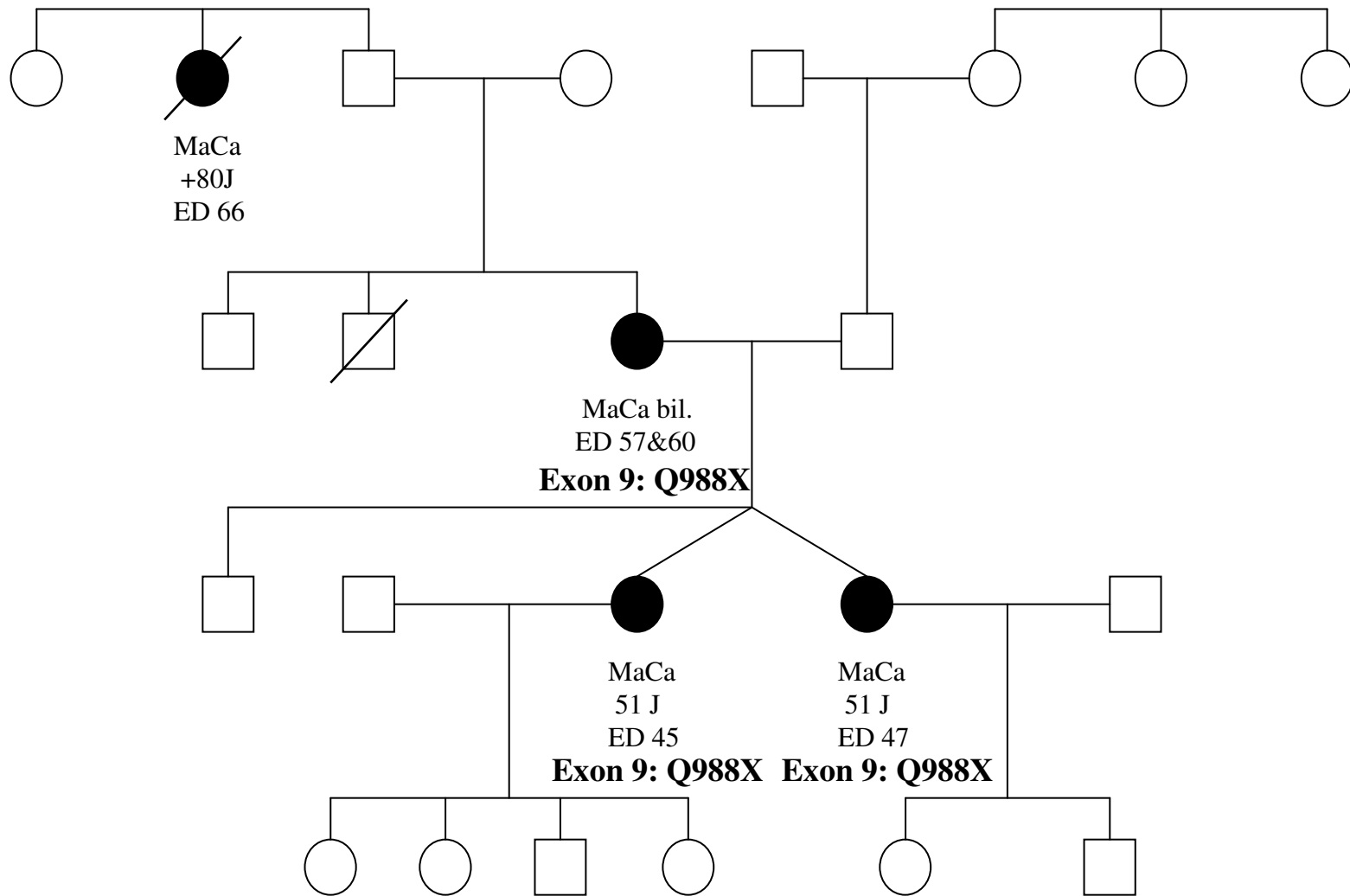
**Zusammenfassung: 9.9% aller *BRCA1*-Mutationen
(Engert et al., Hum Mut, 2008)**

Was erklärt den Rest?

1. Moderat penetrante Gene ?



Stopp-Mutation in *PALB2*:



Klassische Mutationen

**Aber: auch (vorher *CHEK2*) niedrige
Frequenz von *PALB2*-Mutationen**

**Nur vier trunkierende und zwei
Aminosäurenaustausche in 818 familiären
Fällen aus Deutschland
(Hellebrand et al. Hum Mut, submitted)**

oder 2. Niedrigrisikovarianten ?

„Neue Genetik“: ermittelt durch genomweite Assoziationsstudien, in der Regel keine klassischen Mutationen, sondern regulatorische Varianten (bis jetzt 13-15 bekannt): niedrige Risikoerhöhung, aber häufig in der Population (z. B. Ahmed et al., Nat Genet, 2009)!

**Zusammenarbeit mit BCAC
und CIMBA**

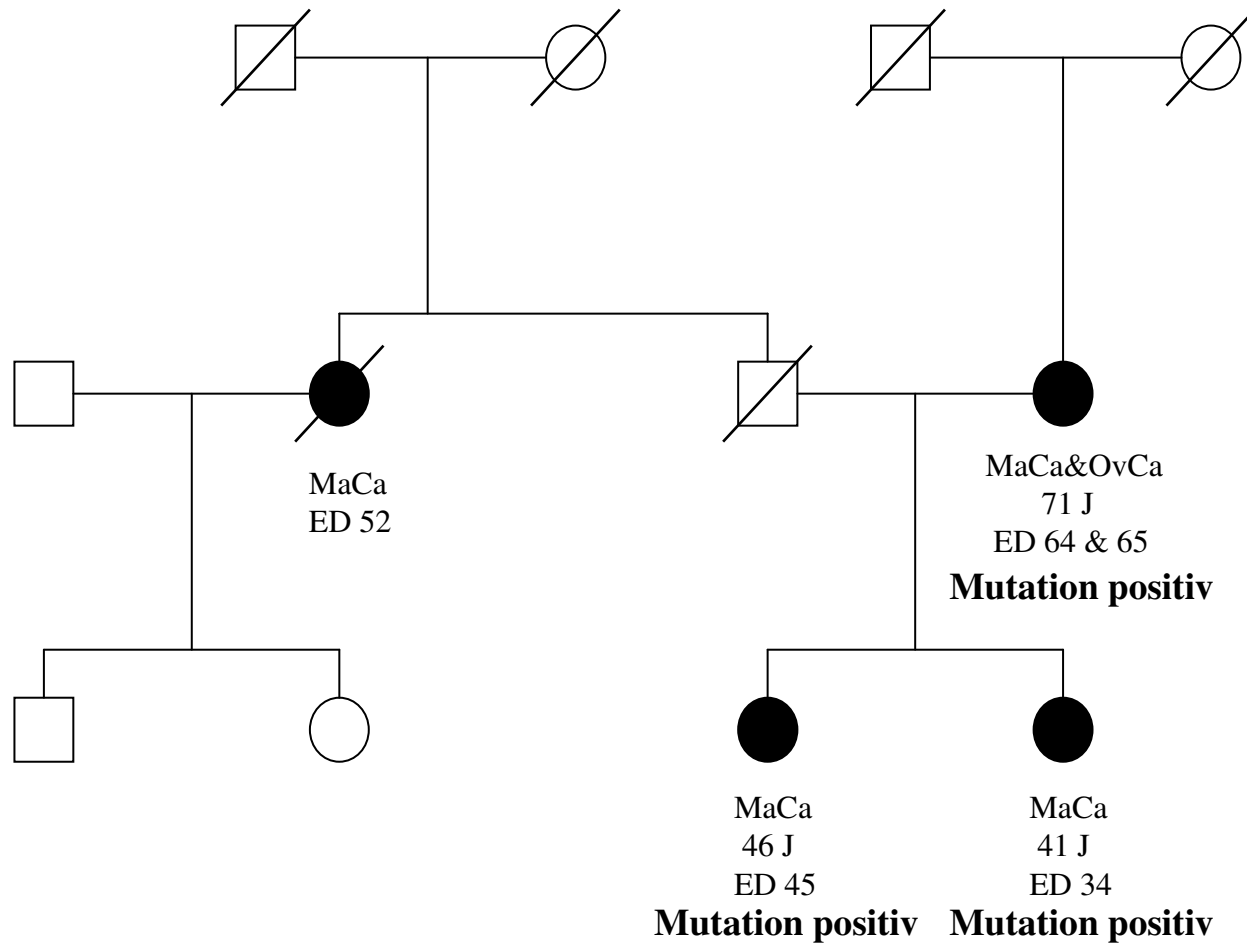
**a) *FGFR2* and *TOX3* sind „Modifier“
bei *BRCA2* Mutationsträgerinnen
(Antoniou et al. AJHG, 2007)**

**b) *FGFR2* und *TOX3* zeigen höhere ORs in
familiären Fällen
(Hemminki et al., IJC, online, in press)**

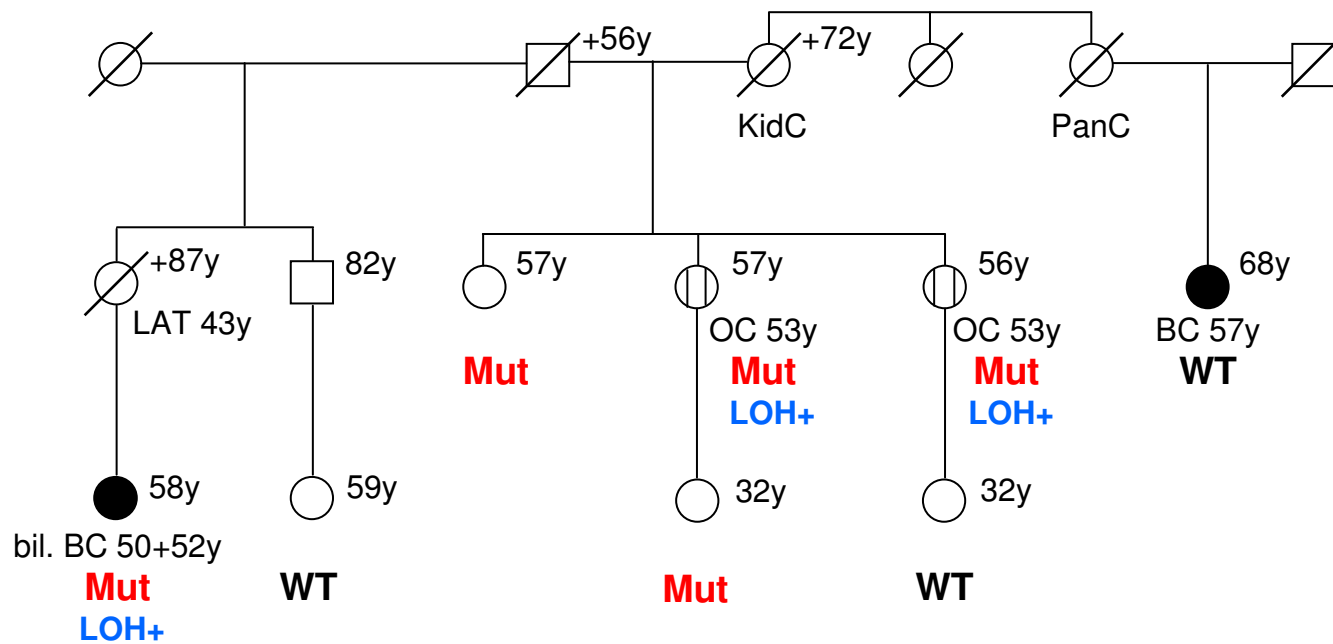
**(Collaboration zwischen GC-HBOC und
CIMBA)**

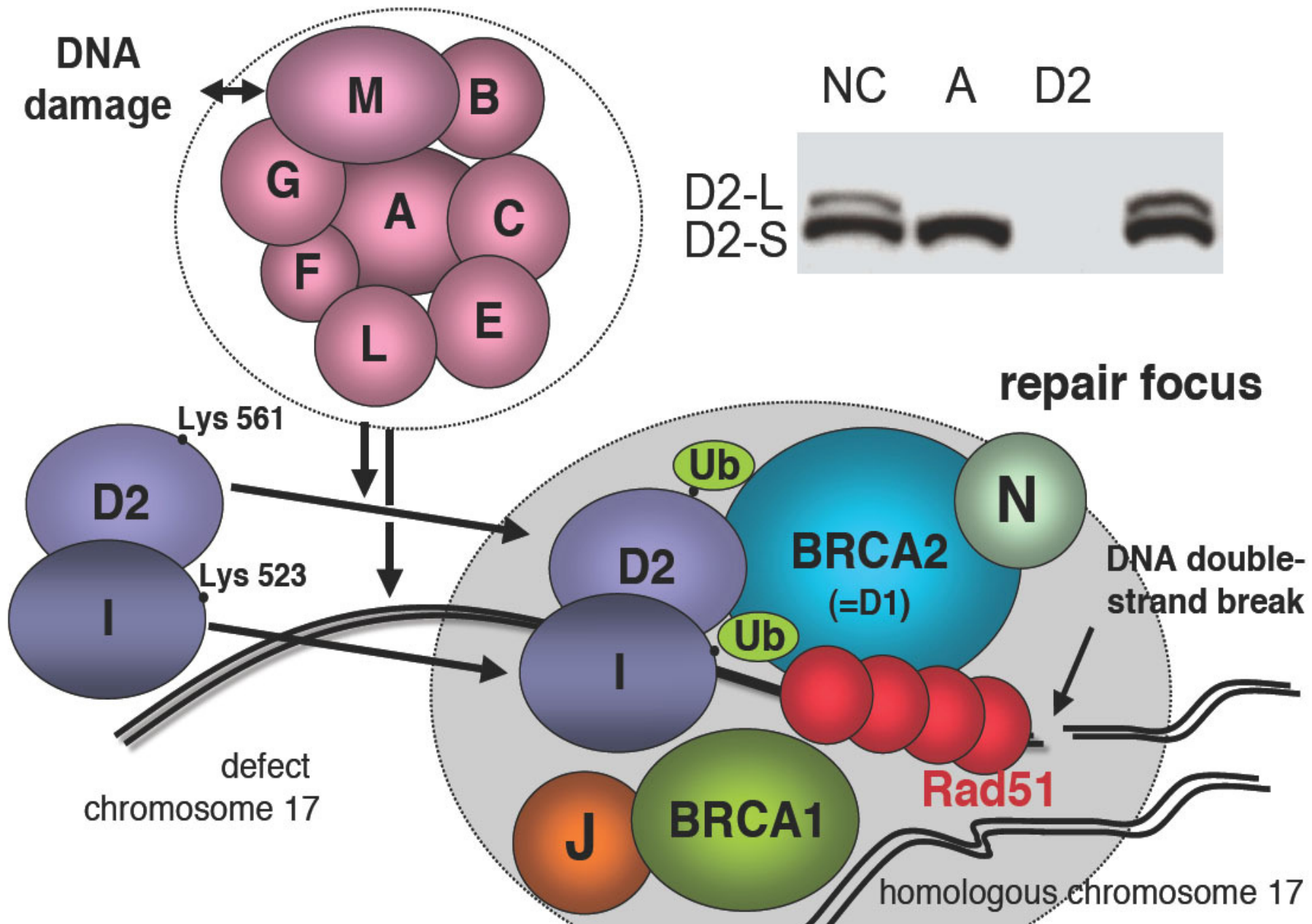
oder: 3. Neue Gene ?

Stammbaum 1:



Stammbaum 2:





Zusammenfassung 1

- **Je höher die Anzahl von Fällen (Brust/und oder Eierstockkrebs) in einer Familie, um so höher die Wahrscheinlichkeit, dass ein noch nicht bekanntes Gen dafür verantwortlich ist.**
- **Je niedriger die Zahl der Fälle einer Familie, um so wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer polygenen Vererbung (Moderat penetrante Mutationen (bis jetzt 4) und Niedrigrisikovarianten (bis jetzt 13-15)).**
- **Ausnahmen können sein: „early onset“, bilaterales BC**

Zusammenfassung 2

- 5,0% aller Mammakarzinome werden durch Mutationen in den beiden hochpenetranten Genen **BRCA1** and **BRCA2** verursacht.
- Weitere 10-15% aller Mammakarzinome resultieren aus der Interaktion **moderat penetranter Mutationen** (**PALB2, CHEK2**) und **weniger Niedrigrisikovarianten** oder (noch) **unbekannten Genen** (DNS-Reparatur).

Nur die ca. 80% sporadischen Fälle sind ausschließlich polygen erklärbar: aber auch hier tragen **moderat penetrante Genmutationen** (in Wechselwirkung mit **vielen „low-risk variants“**) zur Entstehung bei !

Danksagungen

- **Deutsches Konsortium für Erbliches Mamma- und Ovarialkarzinom, unterstützt von der Deutschen Krebshilfe, Bonn. Koordinatorin: Prof. Rita K. Schmutzler, UFK Köln**
- **Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Leipzig: Prof. Loeffler, Dr. C. Engel**
- **Heinrich-Heine Universität Düsseldorf: Prof. Dr. H. Hanenberg, Dr. Dieter Niederacher**
- **UFK Kiel: Prof. N. Arnold; IfH Heidelberg: Dr. C. Sutter**
- **Klinikum rechts der Isar, München: Heide Hellebrand, Stefanie Engert, Dr. Eva Groß, Prof. M. Kiechle**
- **Mamma Mia: Sonderheft zum Familiärem Brust- und Eierstock: www.mammamia-online.de**