

## HNPCC-ANALYTIK

### WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Das HNPCC (Hereditäres Nicht-Polyposis-assoziiertes Kolorektales Karzinom) ist die häufigste erbliche Form des Kolonkarzinoms und tritt mit einer Häufigkeit von ca. 1:500 auf. Generell sind etwa drei bis fünf Prozent der Kolonkarzinome erblich. Eine Abgrenzung zu sporadischen Fällen ist sehr wichtig. Bei erblichem Tumorgeschehen ergeben sich für den Patienten sowie für weitere betroffene Familienangehörige erhöhte Risiken für das Wiederauftreten von Tumoren sowie für das Auftreten von Karzinomen in anderen Organen (z.B.: Gebärmutter, Ovar, Magen). Entsprechend wird die Teilnahme an intensivierten Vorsorgeuntersuchungen empfohlen. Das HNPCC folgt einem autosomal-dominanten Erbgang, somit können in jeder Generation Betroffene auftreten und das Wiederholungsrisiko liegt bei 50 Prozent. Es wird durch Mutationen in verschiedenen so genannten DNA-Reparaturgenen („Mismatch-repair“-/MMR-Genen) verursacht.

### INDIKATION

Bei HNPCC kommt es in der Folge der Mutationen in Tumorzellen zu einer generellen Genominstabilität. Sie bewirkt eine so genannte Mikrosatelliten-Instabilität (MSI). Diese kann diagnostisch genutzt werden zur Beantwortung der Frage, ob ein erbliches Tumorgeschehen vorliegt. Eine MSI findet sich bei etwa 90 Prozent aller HNPCC-Fälle. Bei sporadischen Tumoren tritt diese im Gegenzug nur selten auf (bei etwa 10 Prozent der Tumoren).

Bei 60 bis 70 Prozent aller HNPCC-Patienten sind Keimbahn-Mutationen in den zwei Genen *MLH1* und *MSH2* als Ursache der Erkrankung nachweisbar. Bei den restlichen Patienten können genetische Veränderungen in zahlreichen anderen Genen vorliegen. Mittels Immunhistochemie kann gezielt überprüft werden, welche der involvierten DNA-Reparaturenzyme/-enzymkomplexe (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) nicht mehr in der Zelle nachweisbar sind. Die Untersuchung ermöglicht somit die Eingrenzung der betroffenen Gene und daher eine gezielte Mutationsanalytik im Anschluss.

### UNTERSUCHUNGSMATERIAL

MSI-Analytik und Immunhistochemie können beide an Tumormaterial durchgeführt werden, das im Rahmen der pathologischen Diagnostik sowieso entstanden und verfügbar ist, sogenanntes Paraffinmaterial.

### NACHWEISMETHODE

Ausgehend von Schnittpräparaten dieses Materials auf Glasobjektträgern wird die Analytik durchgeführt. Für die MSI wird aus Bereichen mit erhöhtem Tumoranteil sowie aus Normalgewebe DNA isoliert. Mit Hilfe der sogenannten PCR-Technik lassen sich dann aus der DNA von Normal- und Tumorgewebe fünf Mikrosatelliten (Bethesda Marker-Panel) amplifizieren und die Fragmentlänge und eine mögliche Instabilität mittels eines Verfahrens zur exakten Fragmentlängenanalyse (z.B. ABI 310 genetic analyzer) vergleichend bestimmen. Das Analyseergebnis liegt üblicherweise wenige Tage nach Probeneingang vor und wird dem behandelnden Arzt übermittelt.

### LITERATUR

Sutter C. et al. (1999): Mol Cell Probes. 13: 157-65. Molecular screening of potential HNPCC patients using a multiplex microsatellite PCR system.

Umar A et al. (2004): J Natl Cancer Inst. 96:261-8. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability.

**UNIKLINIK**  
**RWTHAACHEN**



Frau Professor Dr. med. R. Knüchel-Clarke  
**Institut für Pathologie**

MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
**RWTH** AACHEN

Leitung Molekularpathologie:  
Univ.-Prof. Dr. Edgar Dahl  
Tel.: 0241-8088431  
Stellv. Leitung:  
Dr. Nadina Ortiz Brühle  
Tel.: 0241-8085825