

MLH1-PROMOTORMETHYLIERUNG

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 von Keimbahn-Mutationen in den MMR-Genen und hier v.a. im MLH1-Gen in Tumorzellen zu einer generellen Genominstabilität. Sie bewirkt somit 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 den sporadischen Fällen findet sich in einem Großteil der Fälle eine Hypermethylierung des MLH1-Promotors, oft in Verbindung mit einer sporadischen BRAF V600E Mutation, jedoch nicht in allen Fällen. Die weitere Differenzierung zwischen den Ursachen eines MLH1-Proteinausfalls in der Immunhistochemie ist somit essentiell, um ein hereditäres von einem sporadischen Geschehen abzugrenzen.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die Analytik kann an Tumormaterial durchgeführt werden (ggf. in Kombination mit der vergleichenden Untersuchung von Normalgewebe), das im Rahmen der pathologischen Diagnostik sowieso entstanden und verfügbar ist, sogenanntes Paraffinmaterial.

NACHWEISMETHODE

Für die Methylierungsanalytik wird aus Bereichen mit erhöhtem Tumoranteil (sowie ggf. aus Normalgewebe) DNA isoliert. Die DNA wird dann chemisch modifiziert (Bisulfit-Konvertierung). Im Anschluss erfolgt eine Untersuchung des MLH1-Promotors mittels der Next-Generation-Sequencing-Methode (NGS). Das Ergebnis liegt in der Regel innerhalb weniger Tage vor.

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.

Farchoukh L et al. (2016): Am J Surg Pathol. 40:1390-9. MLH1-deficient Colorectal Carcinoma With Wild-type BRAF and MLH1 Promoter Hypermethylation Harbor KRAS Mutations and Arise From Conventional Adenomas.