

Sammenhænge mellem patientens genotype og sygdommens forløb ved arvelige kræftsygdomme

Lektor Marie Luise Bisgaard

Københavns Universitet, Institut for Medicinsk Biokemi og Genetik, Klinik for Medicinsk Genetik

De fleste arvelige sygdomme varierer meget i den måde, de viser sig på, både som forskelle imellem familier med samme sygdom og blandt afficerede inden for samme familie. Denne problemstilling blev først observeret af den danske arvelighedsforsker *Wilhelm Johannsen* (1857-1927), der beskrev en organismes fremtrædelsespræg (fænotype) som et resultat af et samspil mellem arv (organismens genotype) og miljø. I løbet af de seneste 10-20 år har man identificeret sygdomsdisponerende gener for de fleste arvelige sygdomme med monogen arvegang, hvilket har åbnet mulighed for en bedre forståelse for nogle af de bagvedliggende genetiske årsager til den fænotypiske variation.

Som det fremgår af nærværende nummer af Ugeskrift for Læger er et arveligt element beskrevet i stort set enhver cancertype, og de arvelige former med et kendt cancerdisponerende gen udgør typisk fra mindre end 1% op til ca. 10% af de tilsvarende sporadiske cancere. Langt de hyppigste og bedst beskrevne typer af arvelig kræft udgøres af hereditær mamma/ovariecancer og hereditær kolorektal cancer, derfor er især disse to kræfttyper valgt her som modeller til beskrivelse af sammenhængen mellem genotypen og varierende fænotype hos patienter med arvelig kræft.

Faktaboks

Fra mindre end 1% op til 10% af alle kræfttilfælde skyldes mutation i et enkelt gen. En langt større andel har blandet genetisk årsag.

Sygdomsbilledet kan variere meget mellem patienter med samme arvelige kræftsygdom, også selv om patienterne har samme sygdomsdisponerende mutation.

For nogle arvelige kræftsygdomme kan man ved mutationens placering i genet forudsige et særlig mildt eller særlig alvorligt forløb af sygdommen.

Kendskab og formidling af viden om sammenhænge mellem genotype og sygdomsforløb er essentiel ved genetisk rådgivning.

Samme gen, forskelligt sygdomsforløb

Mutationens placering i genet

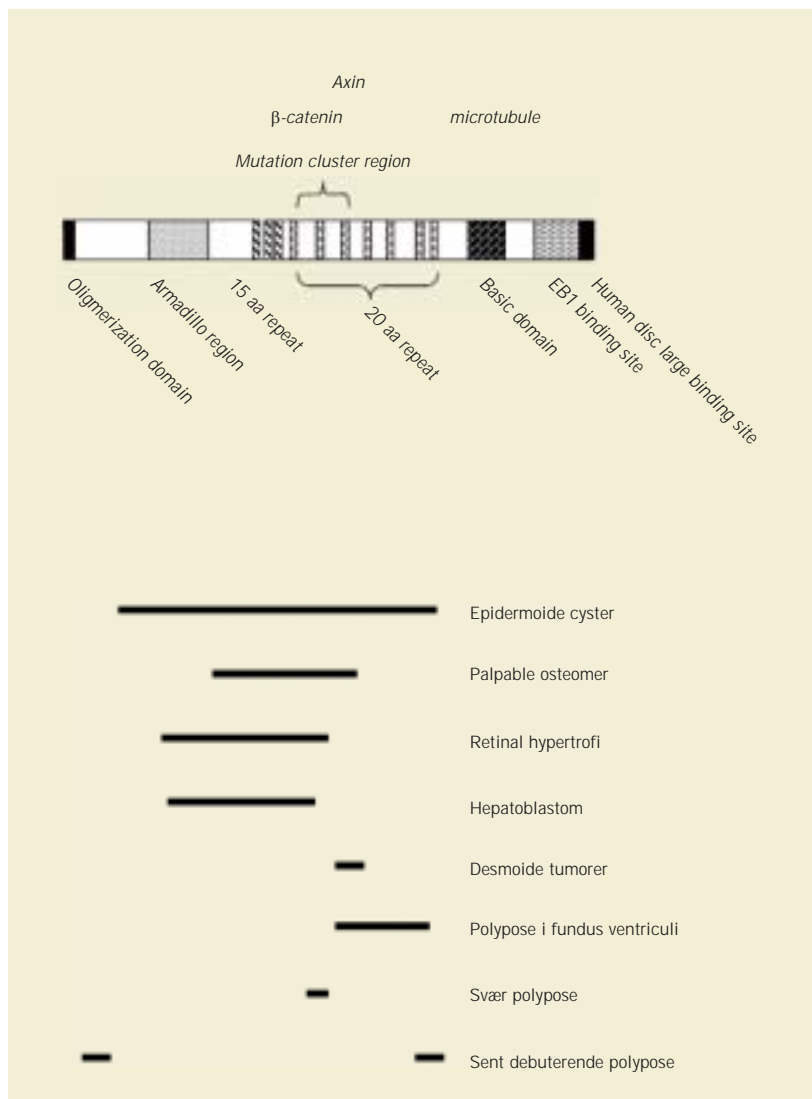
For flere arvelige kræftsygdomme er der beskrevet en sammenhæng mellem den sygdomsdisponerende mutations lokalisation i genet og fænotypen. Dette gælder for eksempel for arvelig kolorektalcancer af typen familiær adenomatøs polypose (FAP), hvor der er tendens til færre adenomer hos patienter, der har mutationen placeret først og sidst i genet (*APC*-genet), mens patienter, der har mutation placeret i genets midterregion har et betragteligt højere median antal (>3.400 adenomer) [1]. I sporadisk kolorektal cancer finder man også hyppigst mutation i *APC*-genets midterområde, der derfor har fået benævnelsen *mutation cluster region*. Hos patienter med medfødt mutation i *mutation cluster region* finder man også hyppigere ekstrakoloniske manifestationer som for eksempel retinal pigmentation og hepatoblastom (**Figur 1**). Nogle af disse forskelle kan forklares ved genets opbygning i forskellige funktionelle domæner, der har betydning for genets interaktion med andre gener. For eksempel har man kunnet påvise, at mutation i *mutation cluster region* kraftigt nedsætter genproduktets hæmmende aktivitet over for et samspillende gen, der derfor ikke bliver holdt i skak, men muliggør uhæmmet vækst [2]. Mutationslokalisationen i genet vides også at spille en rolle for arvelig mammacancer. Således mener man at have belæg for, at mutationer i den såkaldte *ovarian cancer cluster region* er associeret med den højeste risiko for ovariecancer og lidt lavere for mammacancer sammenlignet med risikoen hos kvinder med *BRCA2*-mutationer med lokalisation uden for dette område [3, 4]. For lokalisation af mutation i *BRCA1* har man fundet korrelation mellem risiko for mammacancer og mutationens lokalisation, således at risikoen for mammacancer stiger, jo fjernere fra genets begyndelse mutationen er placeret [5].

Mutationstypen

Den sygdomsdisponerende mutation kan enten medføre udskiftning af en enkelt eller enkelte aminosyrer i genproduktet (*μισσοεισε*-mutationer) eller resultere i et afkortet protein, og endelig kan mutationen bevirke ustabil translation fra DNA til mRNA. Sidstnævnte mekanisme kendes fra en *APC*-mutation, der hyppigst findes hos jøder af østeuropæisk oprindelse. Mutationen (der er en udskiftning af tyrosin med adenosin) bevirker, at der i DNA kommer til at være otte adenosinbaser lige efter hinanden, hvilket kan give problemer ved translationen og resultere i genprodukter af varierende længde. Bærere af denne mutation har ca. dobbelt så stor risiko for at få kolorektal cancer som dem, der ikke har denne mutation.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Skematisk fremstilling af *APC*-genet. Over ideogrammet er der i kursiv angivet de vigtigste af *APC*-genets interaktionsområder. I *mutation cluster region* findes de fleste mutationer i sporadisk kolorektal cancer. Under ideogrammet er der med vandrette streger angivet områder, inden for hvilke der hyppigst identificeres mutationer hos patienter med de angivne kliniske manifestationer.



Bærerne har en let øget tendens til polypudvikling i tarmen, men ingen af de øvrige karakteristika for polyposepatienter med andre typer mutationer i *APC*-genet [6]. Enkelte studier vedr. hereditær kolorektal cancer tyder på, at sygdomsforløbet hos patienter, der er bærere af visse *missense*-mutationer, er mildere end hos bærere af mutationer, der bevirker afkorting af proteinet, mens resultaterne af studier af von Hippel-Lindaus sygdom har vist, at fæokromocytom overvejende forekommer hos patienter med *missense*-mutationer, men sjældent hos patienter med mutation, der medfører afkortet protein [7].

Samme sygdom, forskelligt gen

For nogle af de arvelige kræftsygdomme kendes indtil videre kun et gen, der i muteret form disponerer for sygdommen. Det gælder for eksempel *VHL*-genet, der disponerer for von Hippel Lindaus sygdom. For hereditær mamma/ovariecancer og hereditær kolorektal cancer kendes flere. Familiær adeno-

matøs polypose (FAP) kan enten nedarves autosomt dominant ved mutation i *APC*-genet eller autosomt recessivt ved mutation i begge *MYH*-genets alleler.

Penetrans - højpenetrante gener

En mutation i enten *BRCA1*- eller *BRCA2*-genet er den hyppigst beskrevne årsag til hereditær mamma/ovariecancer. Overordnet er der tale om samme sygdom, nemlig adenokarcinom i mammae. Om sygdommen er spontant opstået eller opstået på baggrund af en nedarvet mutation i det ene eller det andet af generne kan ikke afgøres på baggrund af den enkelte patients fænotype, men ved statistiske analyser af forskellige fænotypiske træk ses alligevel markante og signifikante forskelle i fænotypen hos *BRCA1*- og *BRCA2*-mutationsbærere. Livstidsrisikoen for udvikling af mammacancer for bærere af mutation i et af disse gener er angivet til at være så høj som 80% [3] baseret på beregninger i højrisikofamilier, men i adskillige undersøgelser findes lavere penetrans [5].

Risikoen for udvikling af cancer i det kontralaterale bryst er stærkt forhøjet for kvinder med mutation i enten *BRCA1* eller *BRCA2*, men risikoen beskrives at falde efter menopausen for bærere af *BRCA1*-mutation og stige for bærere af *BRCA2*-mutation. Til gengæld har bærere af *BRCA2*-mutation en lidt højere medianalder for debut [8]. Forskellene mellem de to geners penetrans bliver endnu mere markant, når det drejer sig om livstidsrisikoen for udvikling af ovariecancer, og der er bred enighed om, at risikoen er højest for *BRCA1*-mutationsbærere, hvor den angives at være helt op til 65% mens den er 35% for *BRCA2*-mutationsbærere [5]. Man har fundet øget risiko for ventrikelcancer og leukæmi/lymfom hos slægtninge til *BRCA1*-mutationsbærere, mens risikoen for især kolorektal cancer var væsentligt forøget for slægtninge til bærere af *BRCA2*-mutationer [6]. Endvidere skal nævnes *TP53*, der i muteret form er årsag til Li-Fraumeni syndrom. Li-Fraumeni-patienter tegner sig kun for ca. 1% af de arvelige tilfælde af mammacancer, men kvindelige mutationsbærere, der overlever de cancere, der rammer i barnealderen har ca. 90% livstidsrisiko for at få mammacancer [9].

Penetrans – lavpenetrante gener

Mutation i en lang række af andre gener vides at kunne være årsag til mammacancer, men med en betragtelig lavere penetrans. Det drejer sig dels om gener, der er beskrevet i forbindelse med andre arvelige kræftsygdomme for eksempel *ATM*, *PTEN* og *STK11/LKB1*, der er involveret i henholdsvis ataxia telangiectasia, Cowdens sygdom og Peutz-Jeghers syndrom. Også mutationer i *CHEK2* skal nævnes blandt de lavpenetrante gener. *CHEK2* er ikke associeret med et kendt syndrom, men vides at give en forøget risiko for såvel mammacancer som kolorektal cancer [10].

Heller ikke for de lavpenetrante gener kan man klinisk eller histopatologisk bestemme den bagvedliggende genetiske årsag, og mutation i et af de lavpenetrante gener kan være årsag til ophobede tilfælde mammacancer i visse familier. Dette især fordi mutation i nogle af disse gener er ganske hyppig i befolkningen, for eksempel er en enkelt mutation i *CHEK2* (del1100C) beskrevet at forekomme hos ca. 1% af befolkningen [10].

Forklaringen på forskelle i fænotype for de forskellige gener kan tvangsfrit forklares ud fra de beskrevne geners funktioner, også selv om denne ikke kendes i alle detaljer.

Uidentificerede gener

For både hereditær kolorektal cancer og for hereditær mamma/ovariecancer gælder det, at en sygdomsdisponerende mutation kun identificeres i ca. 30% af de danske familier, hvor man ud fra familieanamnesen vurderer, at sygdommen forekommer arveligt. Fænotypen hos patienter med mutation i et af de kendte gener og fænotypen hos de patienter, hvor det ikke er lykkedes at identificere mutationer, frembyder ofte forskelle, mest sandsynligt fordi de sidstnævnte patienter har mutation i et endnu ikke identificeret gen. Inter-

nationalt er mange forskningsgrupper gået sammen for at få indkredset disse ukendte gener, og man er efterhånden overbevist om, at det ikke kan dreje sig om et enkelt eller få gener i traditionel forstand, men formentlig om mange gener eller andre mekanismer.

Samspil mellem flere gener

Tvillingeundersøgelser har vist, at arv spiller en væsentlig rolle ved især prostatacancer, kolorektal cancer og mammacancer, hvor det genetiske bidrag er estimeret til at være betydende for henholdsvis 42%, 35% og 27% af tilfældene. Mindre end 10% af disse kræfttyper kan forklares ved monogen arv, og en forklaring kunne være et samspil mellem mange forskellige gener, der hver især findes i flere udgaver (polymorfe). Hos enæggede tvillinger vil alle gener forefindes i samme udgave, mens der hos de tveæggede vil kunne findes et bredt spektrum af kombinationer.

Modificerende gener, der arves uafhængigt af det sygdomsdisponerende gen, kan forklare intrafamiliar forskelle i fænotypen for sygdomme med monogen arv. For hereditær mamma/ovariecancer har man fokus på fire forskellige gener, der er involveret i enten kønshormonmetabolisme eller DNA-reparation, og for hereditær kolorektal cancer er især et gen, som virker modificerende på fænotypen, i fokus. For begge sygdomme er det dog oplagt, at mange flere gener kan være involverede. Ved mange arvelige kræftsygdomme ses der etnisk diversitet, for eksempel er ventrikelcancer meget hyppigere i hereditær kolorektal cancer-familier fra det sydlige Europa end i tilsvarende familier fra Danmark. Forklaringen kunne være kost eller andre miljøfaktorer, men den kunne også være geografisk variation i modificerende gener.

Klinisk betydning

Kendskab til korrelationen mellem genotype- og fænotypekorrelation har indtil videre størst betydning i den genetiske rådgivning af patienten, hvor der ofte er stort behov for at kunne forklare den rådsøgende, at det sygdomsbillede han eller hun kender så godt fra sin nærmeste familie meget vel kan blive et helt andet hos den rådsøgende selv og hos vedkommendes eventuelle børn. Under den genetiske rådgivning kan det typisk være væsentligt at formidle til den rådsøgende, at netop den mutation, der er fundet i hans eller hendes familie, vides hyppigst at have et mildere forløb end det forløb, der er beskrevet i patientinformationen. Med tiden vil flere og flere gener og mekanismer blive kortlagt, og man må forvente, at forståelsen for korrelationerne mellem genotype og fænotype vil kunne udmønte sig i en mere individualiseret behandlingsstrategi.

Korrespondance: Marie Luise Bisgaard, Klinik for Medicinsk Genetik, Institut for Medicinsk Biokemi og Genetik, Panum Institut 24.4, Blegdamsvej 3, DK-2200 København N. E-mail: bisgaard@imb.gu.dk

Antaget: 8. maj 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Craptree MD, Tomlinson IPM, Hodgson SV et al. Explaining variation in familial adenomatous polyposis: relationship between genotype and phenotype and evidence for modifier genes. *Gut* 2002;51:420-3.
2. Dihlmann S, Gebert J, Siermann A et al. Dominant negative effect of the APC1309 mutation. *Cancer Res* 1999;59:1857-60.
3. Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Nature Rev Cancer* 2002;2:113-23.
4. Thompson D, Douglas E, Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001;68:410-9.
5. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001;68:700-10.
6. Locker GY, Lynch HT. Genetic factors and colorectal cancer in Ashkenazi Jews. *Fam Cancer* 2004;3:215-21.
7. Clifford SC, Maher ER. Von Hippel-Lindau disease: clinical and molecular perspectives. *Adv Cancer Res* 2001;82:85-105.
8. Nicoletto MO, Donach M, Nicolo AD et al. BRCA-1 and BRCA-2 mutations as prognostic factors in clinical practice and genetic counselling. *Cancer Treat Rev* 2001;27:295-304.
9. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2339-47.
10. Cybulski B, Gorski T, Huazarski B et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2004;75:1131-5.

Genetisk epidemiologi og kræft

Forskningschef Jørgen H. Olsen,
afdelingslæge Johanne M.D. Hahnemann &
professor Karen Brøndum-Nielsen

Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk
Kræftforskning, og
Kennedy Institutttet – Statens Øjenklinik, Glostrup

Epidemiologien er den del af sundhedsvidenskaben, hvor man måler forekomsten af sygdomme i befolkningen, og hvor man systematisk søger at sætte navn på determinanterne for sygdom. Genetisk epidemiologi er en ung, men hurtigt voksende disciplin, hvor man søger at integrere genetiske og epidemiologiske tilgange til forståelse af sygdom, dvs. at afdekke de familiære determinanter for sygdom og at beskrive samspillet mellem genetiske og ikkegenetiske faktorer i årsagskæden, som fører til sygdom [1].

Interessen for de genetiske determinanter for kroniske sygdomme har været stigende. Umiddelbart kan udviklingen synes mærkelig, fordi der er datamæssigt grundlag for at hævde, at miljøet spiller en dominerende rolle. Det gælder for store sygdomsgrupper som forhøjet blodtryk, astma, depression og kræft. Ikke desto mindre er der et voksende videnskabeligt grundlag for synspunktet, at den genetiske variation fra menneske til menneske er en vigtig forudsætning for en rigtig forståelse af miljøets negative indvirkning på helbredet. Det er i udforskningen af de komplekse sygdomme, heriblandt kræft, og dispositioner herfor, at den genetiske epidemiologi som forskningsfelt er allermost lovende, om end identifikationen af genetiske varianter, der disponerer for komplekse sygdomme, har vist sig at være betydelig vanskeligere, end man havde forudset. Større studier, mere intensiv genotypbestemmelse og stærkere statistiske værktøjer ventes at forbedre mulighederne.

Genetikens genstandsfelt er at identificere genetiske faktorer som årsag til specifik sygdom, ofte med en sammenhæng, der indikerer et gen – en sygdom. Det humane genomprojekt i 1990'erne har medvirket til, at der er identificeret et stort antal gener, der er involveret i monogene sygdomme med kendt fænotype, herunder syndromer associeret med cancer, som von Hippel Lindaus syndrom, arvelig non-polypøs kolorektal cancer (HNPCC), arvelig bryst- og ovariecancer (HBOC) og mange flere. Det er landvindinger, som har styrket troen på, at genetisk prædisponering for sygdom er vigtig – også i de tilfælde, hvor tendensen til en familiær ophobning ikke har kunnet forklares ved en simpel mendelsk arvegang. I denne statusartikel ser vi specielt på kræftområdet.

Genetisk epidemiologi og kræft

I dag har en betydelig del af forskningen i årsager til kræft genetisk epidemiologi som metodemæssig platform. Det er – på trods af den dominerende miljømæssige genese – ikke helt så mærkeligt, eftersom kræft er cellens sygdom; alt tyder på, at trinene i karcinogenesen er et resultat af et sæt af genetiske malfunktioner.

Genetisk epidemiologi på kræftområdet sigter således mod: 1) at påvise det genetiske aspekt i årsagsbilledet, 2) at lokalisere og funktionsbestemme det eller de gener, som er årsag til den forøgede kræftisiko, og 3) at måle størrelsen af det årsagsmæssige bidrag fra de involverede gener og fra samspillet mellem generne og miljøet. I genetisk epidemiologi fokuserer man på den del af kræftforekomsten, som er afhængig af den genetiske variation i befolkningen, men man skal samtidig tage højde for det konkrete miljø, fordi visse af de genetiske varianter kun øger kræftrisikoen, hvis personen eksponeres for den rette faktor.

Tablet 1 giver en forenklet opstilling af arv og miljø, som driver sygdomsforekomsten. Tabellen illustrerer, at arvelige