

Hereditäres Mammakarzinom: BRCA1, BRCA2 und BRCA3

M. Kiechle

Genetische Grundlagen

Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, beträgt bei Frauen in Deutschland bis zum 70. Lebensjahr bei unbelasteter Familienanamnese etwa 10%. In etwa 5% aller Brustkrebsfälle handelt es sich um eine genetische vererbte Form, bei der eine Veränderung im Genom der Patientin die Ursache der Erkrankung ist.

In etwa 50% aller hereditären Mammakarzinome lassen sich heterozygote Mutationen in den autosomal-dominant vererbten Genen *BRCA1* („breast cancer gene“) oder *BRCA2* nachweisen. Ungefähr 5% stehen im Zusammenhang mit Mammakarzinom-assoziierten Syndromen. Für die restlichen 45% ist der genaue genetische Hintergrund bisher unbekannt. Es werden u.a. kombiniert polygene Varianten verantwortlich gemacht, oder es lassen sich seltene Mutationen in niedrig penetranten Genen wie *ATM*, *CHEK2*, *BRIP1* und *PALB2* nachweisen [1,2].

Im April 2010 haben deutsche Wissenschaftler jedoch entscheidend zur weiteren Aufklärung der genetischen Ursachen des hereditären Mamma- und Ovarialkarzinoms durch die Entdeckung eines weiteren hoch penetranten Gens beigetragen: *RAD51C* oder *BRCA3*. Pathogene Mutationen wurden in 480 *BRCA1*- und *BRCA2*-negativen Individuen aus Familien mit erblichen Mamma- und Ovarialkarzinomen nachgewiesen. Dies entspricht einer Inzidenz von ca. 2%. Bei reinen, hereditären, *BRCA1*- und *-2*-negativen Mammakarzinomfamilien wurden *BRCA3*-Mutationen allerdings sehr viel seltener, lediglich in 0,3%, nachgewiesen [3].

Interessanterweise spielen alle bislang entdeckten Brustkrebsgene, sowohl die Gene *BRCA1*, *BRCA2* und *BRCA3*, mit hoher Penetranz als auch die Gene *ATM*, *CHK2*, *BRIP1* und *PALB2* mit intermediärer Penetranz eine essentielle Rolle in der genomischen Stabilität von Zellen und sind an DNA Reparaturvorgängen beteiligt (Abb. 1).

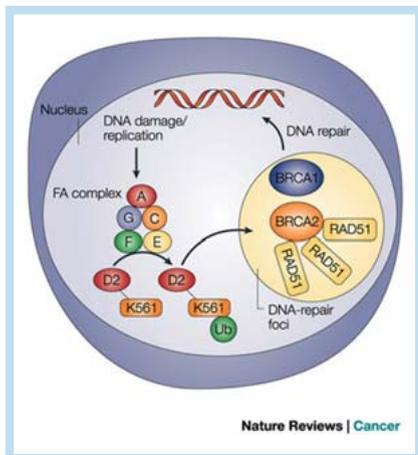


Abb. 1 DNA Reparatur durch homologe Rekombination (HR Pathway).

Krebserkrankungsrisiken

Frauen mit einer Mutation auf dem *BRCA1*-Gen haben ein bis zu 80%iges Risiko, im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken. Die Wahrscheinlichkeit, an Eierstockkrebs zu erkranken, liegt bei ca. 45–65%. Bei einer *BRCA2*-Mutation liegt die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei ca. 70% für das Mammakarzinom und ca. 20–30% für das Ovarialkarzinom.

Keimbahnmutationen im *BRCA2*-Gen gehen auch mit einem erhöhten Risiko für eine Brustkrebserkrankung beim Mann einher. Das Risiko für Kolon- und Prostatakarzinom ist gleichfalls erhöht. Eine moderate Risikoerhöhung wurde auch für Pankreas-, Zervix-, und Larynxkarzinome beobachtet.

Auch beim neu entdeckten *BRCA3*-Gen sind die Krebserkrankungsrisiken bei Mutationsträgerinnen ähnlich hoch. Das lebenslange Risiko liegt für das Mammakarzinom bei 60–80% und für das Ovarialkarzinom bei 20–40% (Tab. 1).

Tab. 1 Krebserkrankungsrisiken von BRCA-Mutationsträgerinnen.

Krebsart	BRCA1	BRCA2	BRCA3
Mammakarzinom			
Frauen	80%	70%	60–80%
Männer	–	6%	–
Ovarialkarzinom	45–65%	20–30%	20–40%
Prostata	15%	20%	?
andere Karzinome	erhöht	erhöht	?

Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist das lebenslange Risiko für Brustkrebs rund 10-fach, für Eierstockkrebs zwischen 15- und 40-fach erhöht.

Literatur

- Kiechle M, Meindl A. Das familiäre Mamma- und Ovarialkarzinom. Geburtsh Frauenheilk 2006; 66: 1–4
- German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population. Int J Cancer 2002; 97: 472–480
- Meindl A, Hellebrand H, Wiek C et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish *RAD51C* as a human cancer susceptibility gene. Nat Genet 2010; 42: 410–414

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1271518>

Senologie 2011; 8: 103

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 1611-6453

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Marion Kiechle

Ärztliche Direktorin der Frauenklinik

Technische Universität München · Klinikum Rechts der Isar

Ismaninger Straße 22

81675 München

marion.kiechle@lrz.tu-muenchen.de