

Retinoblastom

Retinoblastom (OMIM 180200) ist ein von noch nicht endgültig differenzierten Zellen der Retina (Retinoblast) ausgehender Tumor. Tumorerde entstehen in der Netzhaut in einem oder beiden Augen. Die Ursache ist eine Inaktivierung beider Allele des *RB1*-Gens durch somatische oder Keimbahn-Mutation. *RB1* ist das erste, 1986 identifizierte Tumor-Suppressor-Gen.

A. Phänotyp

Retinoblastom (Rb) tritt bei Neugeborenen, im Säuglingsalter und Kleinkindesalter bis etwa zum 5. Lebensjahr mit einer Häufigkeit von 1:15000 auf. Es kann ein oder beide Augen betreffen. Das häufigste Erstsymptom ist ein weißer Reflex in der Pupille („Katzenaugen“) (1). Typisch ist ein rasch fortschreitender Strabismus. Jeder Tumorerd ist auf der Netzhaut ab einer bestimmten Größe sichtbar (2). Der Tumor wächst rasch in das Innere des Auges (3), aber Metastasen treten in frühen Stadien nicht auf. Bei einer Keimbahn-Mutation treten mehrere Tumoren multifocal in einem, aber meistens in beiden Augen auf. Es besteht ein Risiko für andere Tumoren.

Die Inaktivierung des ersten Allels ist die prädisponierende Mutation. Sie kann eine Keimbahnmutation sein (Hereditäres Rb) oder als somatische Mutation in der Retina auftreten (Nicht-hereditäres Rb). Die zweite, das andere Allel inaktivierende Mutation ist die tumorauslösende (Zweischritt-Mutationsmodell nach Knudson, 1971).

B. Der Retinoblastom-Locus

Das *RB1*-Gen liegt auf Chromosom 13q14.2. Ursprünglich wurde es durch kleine, aber lichtmikroskopisch noch sichtbare interstitielle Deletionen kartiert. Somatische Mutationen sind für etwa 60% der Erkrankungen verantwortlich, ca. 30% durch neue Mutation überwiegend väterlicher Herkunft und ca. 10% durch Transmission von einem der Eltern als autosomal dominantes Merkmal. In einigen Familien entwickelt ein Träger der ersten Mutation in der Keimbahn kein Rb oder eine benigne Variante, ein Retinom. Ein Träger einer Keimbahnmutation mit reduzierter oder fehlender Penetranz, kann jedoch die Mutation autosomal dominant vererben.

Die Mutationen sind über das ganze Gen verteilt, Substitutionen 58,6%, Deletionen 21%, Insertionen 7,1%, Duplikationen 2,2%. Bei etwa

65% der Tumoren kommt es infolge der zweiten Mutation zum Verlust der Heterozygotie (LOH, s.S. 266).

C. Das *RB1*-Gen und das Protein pRB

Das Gen hat 27 Exons in 183 kb genomischer DNA (1, 2). Es wird in eine 4,7-kb-mRNA transkribiert. Das 110-kD Genprodukt pRB ist ein Phosphoprotein mit 928 Aminosäuren (3). Es ist ein negativer Regulator des Zellzyklus durch Bindung an den Transkriptionsfaktor E2F (OMIM 189971). Es unterdrückt die Transkription von Genen, die den Eintritt in die S-Phase regulieren. pRB wird beim Eintritt in die S-Phase an mehr als 10 Serin- und Threonin-Resten phosphoryliert. In der C-terminalen Hälfte finden sich Bindungsstellen für Zellzyklus-abhängige Transkriptionsfaktoren und ein nukleäres Lokalisierungssignal (NLS).

D. Prinzip der DNA-Diagnostik

Molekulargenetische Diagnostik kann zwischen hereditären und nicht-hereditären Formen von Rb unterscheiden. Bei etwa 3–5% kann eine interstitielle Deletion lichtmikroskopisch nachgewiesen werden (1). Bei einer indirekten DNA-Untersuchung (2) werden die elterlichen Haplotypen (a/b beim Vater, sowie c/d bei der Mutter) mit den beim erkrankten Kind II-1 (b/c) und gegebenenfalls auch in Tumorgewebe vorhandenen Haplotypen verglichen. Der die Mutation tragende Haplotyp muss a sein, so dass die Schwester (II-2) kein erhöhtes Krankheitsrisiko hat. Bei der heute häufiger angewandten direkten DNA-Analyse wird die Mutation unmittelbar durch Sequenzierung nachgewiesen, hier durch eine Transversion von C nach T in Codon 575 (3, 4). (Befunde von D. Lohmann, Essen)

Knudson AG: Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. Proc Nat Acad Sci 68: 820–823, 1971.

Lohmann DR, Gallie BL: Retinoblastoma: revisiting the model prototype of inherited cancer. Am J Med Genet C Semin Med Genet 129: 23–28, 2004.

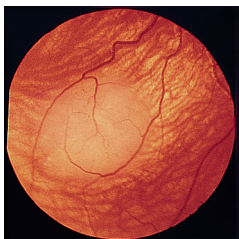
Murphree AL, Clark RD, Randolph LM: Retinoblastoma and the RB1 Cancer Syndrome, p. 3241–3264. In: Rimoin DL et al eds: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 5th ed. Elsevier-Churchill-Livingstone, Philadelphia, 2007.

Taylor M et al: Genotype-phenotype correlations in hereditary familial retinoblastoma. Hum Mutat 28: 284–293, 2007.

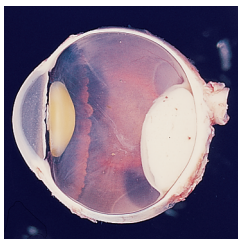
Online Information: D. Lohmann, Essen (<http://rb1-lsdb.d-lohmann.de/>).



1. „Katzenauge“

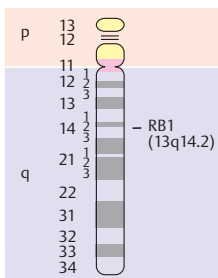


2. Tumor in der Netzhaut

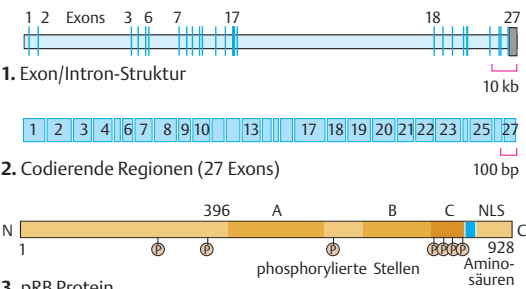


3. Großer Tumor im Auge

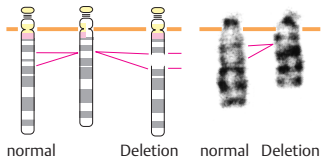
A. Phänotyp



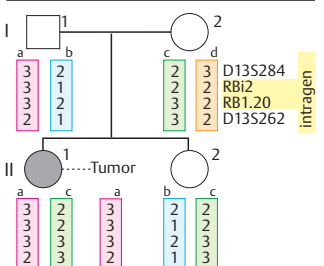
B. Retinoblastoma-Locus auf Chromosom 13



C. Retinoblastom-Gen RB1 und das pRB-Protein

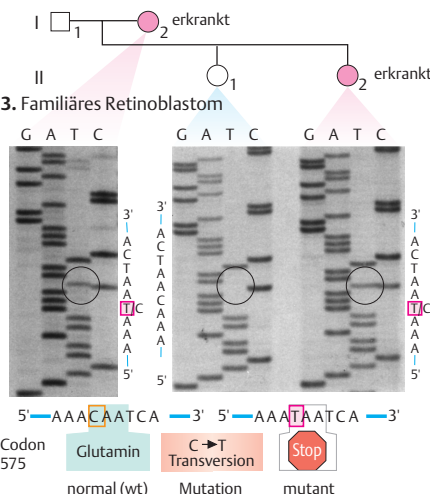


1. Interstitielle Deletion



2. Haplotyp-Analyse

D. Diagnostisches Prinzip



4. Sequenz-Analyse