

01

titelbild

Bravourös meisterte Jason, zusammen mit seinem Freund Lenmark, die anstrengenden und aufregenden Filmarbeiten zum neuen TV-Spot von Kind und Krebs.

Diagnostik des Juvenilen Polyposis-Syndroms

Eine geförderte Studie untersucht Genmutationen und schafft Grundlagen zur Abgrenzung sporadisch auftretender Polypen im Verdauungstrakt vom erblichen Juvenilen Polyposis-Syndrom. Die Erkenntnisse werden unter anderem helfen, nicht betroffene Personen von unnötiger, belastender und lebenslanger Diagnostik auszuschliessen.

Die Entdeckung von Polypen im Verdauungstrakt wirft oft die Frage nach einer möglichen genetischen Darmkrebs-Veranlagung auf. Dies gilt besonders dann, wenn mehrere Polypen oder eine spezifische Polypen-Art vorliegt und/oder Verwandte mit ähnlichen Symptomen bekannt sind. Zu diesen Polypen-Arten zählt das erbliche Juvenile Polyposis-Syndrom (JPS), das relativ selten auftritt, jedoch mit hohem Krebsrisiko für den Magen-Darm-Trakt einhergeht. Die Vorsorgemassnahmen reichen von regelmässigen Darmspiegelungen bis hin zur Entfernung von grossen Teilen des Verdauungstrakts.

Das Auftreten von juvenilen Polypen kann jedoch auch zufällig (also nicht erblich) bedingt sein und wird vergleichsweise häufig bei etwa 1–2% aller Kinder und Jugendlichen beobachtet. Im Gegensatz zum JPS gelten sporadische Polypen jedoch bezüglich Krebsrisiko als harmlos – Patienten werden nach der Polypen-Entfernung meist nicht weiter überwacht.

Da die sporadischen von den erblichen Polypen histologisch nicht unterschieden werden können, basiert die Diagnose des JPS entweder auf einer belasteten Familiengeschichte oder

auf der Anzahl Polypen (fünf oder mehr juvenile Polypen). Allerdings können bei einer Darmuntersuchung kleine, wenig ausgeprägte Polypen übersehen werden. Ausserdem gibt es bis heute keine genetischen und nur unvollständige epidemiologische Daten zum Krebsrisiko bei sporadischen juvenilen Polypen.

Bei JPS-Patienten kann in etwa der Hälfte der Fälle eine Mutation entweder auf Chromosom 18 (im *SMAD4*-Gen) oder auf Chromosom 10 (im *BMPR1A*-Gen) nachgewiesen werden. Beide Gene sind an der Steuerung von Zellfunktionen wie der Teilung oder Differenzierung mitbeteiligt. Der Nachweis einer Mutation bestätigt die klinische Diagnose und ermöglicht, abzuklären, ob gesunde Angehörige dieselbe Mutation geerbt haben. Dann wären auch bei ihnen regelmässige Vorsorgemassnahmen gegen Darmkrebs notwendig.

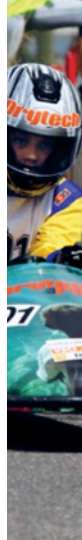
Im Mittel gibt ein Mutationsträger die JPS-Veranlagung an die Hälfte der Nachkommen weiter. Da jede Körperzelle im Normalfall je eine intakte väterliche und mütterliche Kopie des *SMAD4*- resp. *BMPR1A*-Gens enthält, hat der Ausfall einer Kopie bei Anlageträgern vor-

02

02

forschung

Es gibt bis heute keine genetischen und nur unvollständige epidemiologische Daten zum Krebsrisiko bei sporadischen juvenilen Polypen.



06

spenden

Was gibt es Schöneres, als wenn sich Kinder selbst für diejenigen Kinder einsetzen, die nicht auf der Sonnenseite des Lebens stehen. Der 12-jährige Marius aus Jenins unterstützt Kind und Krebs mit seinen Seifenkistenrennen!

10

story

Dank modernen Hilfsmitteln und neuen Medikamenten kann Jana die Therapie zu Hause machen und muss nur für regelmässige Kontrollen und Blutuntersuchungen alle zwei Wochen zum Kinderarzt und alle sechs Wochen ins Kinderspital.



erst keine Folgen, da dank der zweiten, intakten Gen-Kopie noch genügend Gen-Produkt (Protein) produziert werden kann. Da es bei jeder Zellteilung aber zu zufälligen Mutationen in den Genen kommen kann, ist die Wahrscheinlichkeit, dass in einer Zelle beide Kopien eines Gens ausfallen, bei Betroffenen deutlich höher als bei Personen mit intakten Gen-Kopien. Dies hat in Körpergeweben mit hoher Zellteilungsrate wie der Darmschleimhaut zur Folge, dass die Entstehung von Polypen und Krebs im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich früher auftritt (Abbildung 1).

Im Gegensatz dazu kann bei rund der Hälfte der JPS-Patienten keine Mutation im *SMAD4*- oder *BMPR1A*-Gen identifiziert werden (mutationsnegativ). Bei Patienten, bei welchen nur wenige Polypen gefunden wurden und sich aus der familiären Krankheitsgeschichte mangels ausreichender Daten keine Schlüsse ziehen lassen, bleibt eine Unsicherheit bezüglich der Diagnose und der optimalen Vorsorgemassnahmen. Bei anderen Patienten scheint die Diagnose aufgrund der grossen Anzahl juveniler Polypen und anderer betroffener Familienmitglieder eindeutig. Aber auch in diesen Fällen wäre die Identifizierung der krankheitsverursachenden Mutation wichtig, um so Anlageträger vor dem Auftreten potenziell lebensgefährlicher Symptome frühzeitig zu erfassen. Nicht Betroffene könnten so zuverlässig von unnötigen, belastenden Vorsorgemassnahmen ausgeschlossen werden.

Unsere Studie, die von der Stiftung Kind und Krebs gefördert wurde, geht daher u. a. der Frage nach, ob bei Patienten ohne identifizierbare *SMAD4*-/*BMPR1A*-Gen-Mutation möglicherweise eine Mutation in anderen nicht untersuchten Gen-Regionen vorliegt oder mit den gängigen diagnostischen Methoden nicht nachgewiesen werden kann oder ob andere, bislang nicht mit JPS assoziierte Gene mutiert sind.

In einer ersten Analyse haben wir die Polypen eines JPS-Patienten mit *SMAD4*-Mutation untersucht und festgestellt, dass in den meisten Polypen, anders als in normaler Darmschleimhaut, das Produkt des *SMAD4*-Gens, das



Liebe Leserinnen, liebe Leser | Vieles hat sich in den Monaten seit Erscheinen des letzten Newsletters getan. Wir haben ihm ein neues Erscheinungsbild gegeben und wollen dadurch Forschungsberichte und Erfolgsgeschichten stärker herausstellen und weitere aktuelle News leichter lesbar machen.

Überhaupt galt es, die Öffentlichkeitsarbeit zu verstärken und über viele Kanäle auf den Zweck der Stiftung aufmerksam zu machen. So wird ein Filmspot in den nächsten Monaten auf diversen Fernsehsendern ausgestrahlt, der für unser Anliegen wirbt. Die wichtigste Informationsplattform für unsere Stiftung wird aber zukünftig die Website www.kindundkrebs.ch sein, die laufend aktualisiert wird. Neben den Berichten und News gibt es dort viele Bilder, Videos wie den aktuellen Werbespot und Veranstaltungshinweise.

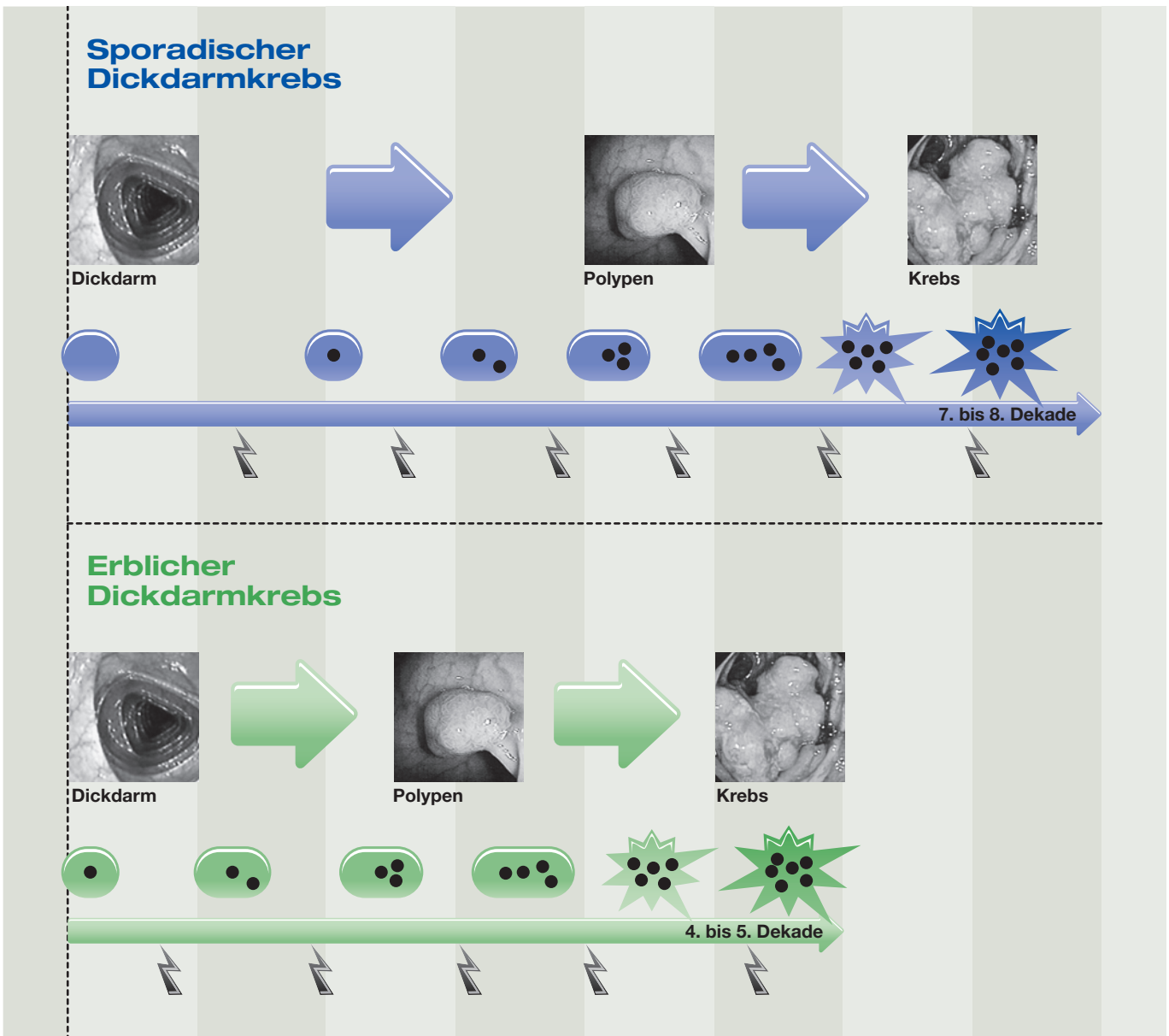
Wir haben eine möglichst verständliche Sprache gewählt und Fachbegriffe auf der Seite und im Glossar erklärt – Ärzte und Forscher finden Fachinformationen und alles zur Projektförderung und zum Antrag für Fördermittel. Ganz spontan online spenden – das ist jetzt auf der Website ebenfalls möglich. Natürlich kann man auch auf anderem Wege spenden oder helfen.

Wir hoffen, dass Ihnen der Newsletter und unsere Website zusagen und wünschen uns einen regen Austausch mit Ihnen, den Unterstützern und Spendern.

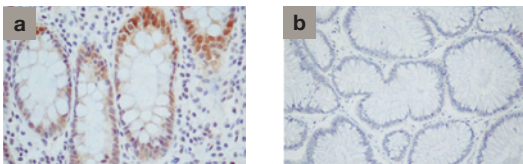
editorial

Franziska Derungs
Geschäftsführerin





↑ **Abbildung 1: Entstehung von Dickdarmkrebs.** Mutationen (⚡) in den Körperzellen (●) geschehen bei jeder Zellteilung und sind natürlicher Bestandteil des Wachstums und der Alterung. Durch diese Mutationen können zunächst Polypen und daraus in einer späteren Lebensdekade Krebs entstehen. Bei Personen mit einer genetischen Veranlagung (●) wird die Anzahl kritischer Mutationen in den betreffenden Genen zu einem viel früheren Zeitpunkt erreicht.



↑ **Abbildung 2: Vergleich von gesundem Gewebe und juvenilen Polypen.** a) In den kreisförmig angeordneten Drüsenzellen von normaler Dickdarmschleimhaut können die *SMAD4*-Proteine braun markiert werden. b) Im Gewebe eines juvenilen Polypen von einem *SMAD4*-Mutationsträger fehlen die Proteine. Die einzelnen Drüsen sind charakteristisch vergrößert.

SMAD4-Protein, fehlt (Abbildung 2). Dies wird erwartet, wenn in den Polypen neben der ererbten *SMAD4*-Mutation auch eine schädliche Mutation in der zweiten, intakten Gen-Kopie aufgetreten ist. Es konnte aber in keinem der Polypen eine solche zweite Mutation identifiziert werden. Die Mutationen liegen daher womöglich in bislang nicht bekannten Regionen des Gens. Die Analyse verschiedener Gen-Produkte in den Polypen von JPS-Patienten mit und ohne bekannte Mutation, aber auch von Patienten mit sporadischen juvenilen Polypen ist daher Gegenstand unserer Untersuchungen.

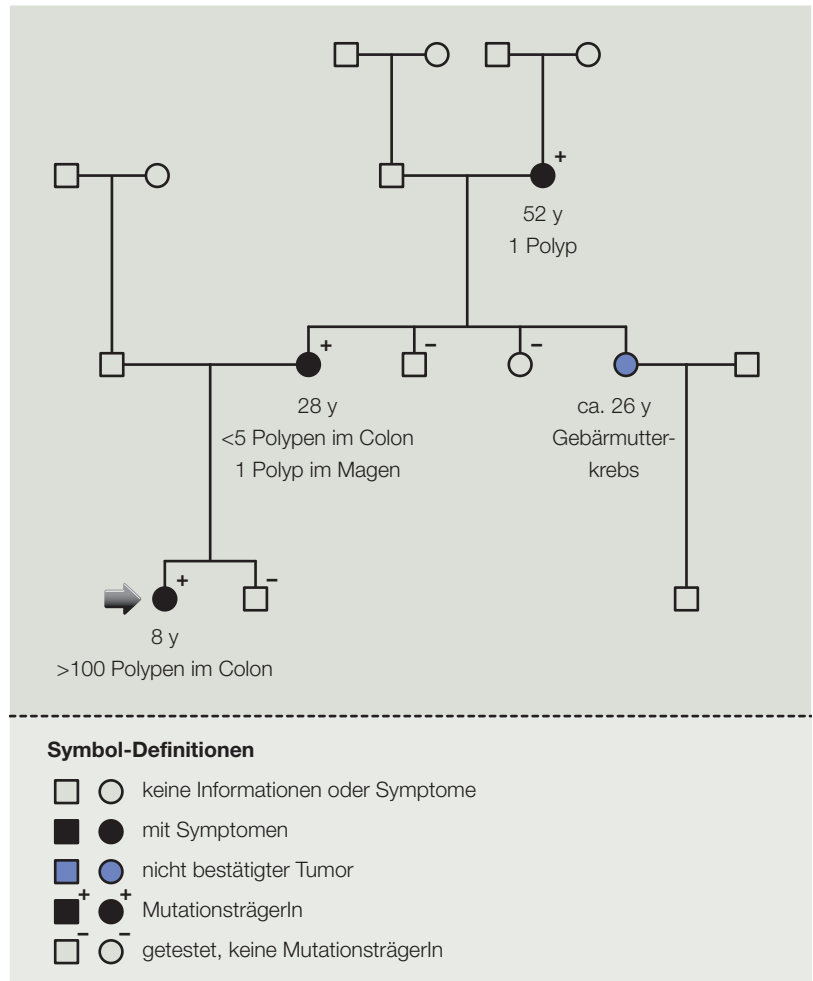
Die Notwendigkeit einer besseren Abgrenzung eines JPS von sporadisch aufgetretenen juvenilen Polypen wurde ausserdem durch eine epidemiologische Analyse unserer Patientendaten bekräftigt. Bei auffällig vielen JPS-Familien weisen die jungen Patienten (bis 24 Jahre) eine grosse Anzahl juveniler Polypen auf, während beim betroffenen Elternteil (29 bis 56 Jahre) kaum Polypen diagnostiziert werden. Dies, ob-

schon beide dieselben genetischen Veränderungen im *SMAD4*- oder *BMPRI1A*-Gen aufweisen (Abbildung 3). Das Phänomen eines über die Generationen früher und/oder schwerer auftretenden Krankheitsbildes ist in der Literatur über Darmkrebs nur gelegentlich und bei JPS unseres Wissens noch nicht beschrieben. Der Effekt kann auf genetischen Unterschieden zwischen Eltern und Kindern oder umweltbedingten Faktoren beruhen. Es ergeben sich neue Fragen zur Diagnose des JPS, da diese bei mehreren Eltern ohne die Symptome der Kinder vermutlich erst in einem späteren, womöglich gefährlichen Stadium gestellt worden wäre.

Wie beispielhaft aufgezeigt, führt die vergleichende molekulargenetische Forschung zu einer vertieften Kenntnis der genetischen Veränderungen bei erblichen und sporadischen juvenilen Polypen. Die dadurch erzielte Verbesserung der klinisch-genetischen Diagnostik soll eine individualisierte Krebsprävention und eine bessere genetische Beratung der Patienten und ihrer Eltern ermöglichen.



Dr. Robert Blatter
(links) und
PD Dr. Karl Heinemann



↑ **Abbildung 3: Stammbaum einer Familie mit *SMAD4*-Mutation. Beispiel einer Familie mit Antizipation. Bei der Hauptpatientin (➡) wurden im Alter von acht Jahren (8 y) Hunderte von juvenilen Polypen entdeckt, worauf der Dickdarm entfernt wurde. Bei der Mutter der Patientin wurden in der Folge maximal fünf Polypen in Dickdarm und Magen entdeckt, bei der Grossmutter ein Polyp. Alle drei Patientinnen sind Trägerinnen (+) derselben Mutation im *SMAD4*-Gen. Die anderen getesteten Familienmitglieder waren nicht Träger (-) der Mutation. Eine Tante der Patientin war anscheinend an Krebs erkrankt, konnte aber nicht getestet werden.**

Kinderkrebs unterscheidet sich vom Erwachsenenkrebs

Kinder erkranken an anderen Krebsformen, und zudem verläuft die Krankheit anders als bei Erwachsenen. Krebszellen vermehren sich bei kindlichen Tumoren enorm schnell, auch werden andere Organe als bei den Erwachsenen befallen. Dies prägt die Behandlungsmöglichkeiten; muss doch auf den schnellen Krankheitsfortschritt Rücksicht genommen werden. Spezielle Therapien sind auch erforderlich, weil krebskranke Kinder auf sie ausserordentlich empfindlich ansprechen.

