

## **DMBT1: heißer Kandidat für ein Brustkrebs-Risikogen**

**Bei der Suche nach Faktoren, die das Brustkrebsrisiko modifizieren, stieß ein Team aus amerikanischen und deutschen Genetikern auf das Gen DMBT1. Sowohl bei der Maus als auch beim Menschen korrelieren niedrige DMBT1-Spiegel mit einem erhöhten Risiko, an Brustkrebs zu erkranken.**

Untersuchungen an Zwillingen kommen zu der Einschätzung, dass rund 27 Prozent aller Brustkrebserkrankungen auf erbliche Faktoren zurückzuführen sind. Nur ein Drittel dieser erblichen Erkrankungen ist durch bekannte Mutationen, etwa in den so genannten „Brustkrebsgenen“ BRCA1 und BRCA2 oder in dem als „Wächter des Genoms“ bekannten Protein p53, bedingt. Diese Erbgutveränderungen klassifizieren Genetiker als „hoch penetrant“: Sie wirken sich bei einem hohen Prozentsatz der Mutationsträger aus – in Form einer Krebserkrankung, oft schon in jungen Jahren.

Trotz jahrelanger intensiver Suche konnten keine weiteren solchen Risikogene mit hoher Durchschlagskraft gefunden werden, die für die restlichen Fälle von erblichem Brustkrebs verantwortlich sind. Daher vermuten Genetiker inzwischen, dass eine ganze Reihe Genvarianten, die jede für sich in der Bevölkerung häufig auftreten, das Brustkrebsrisiko mit niedriger „Penetranz“ modifizieren. Dies würde sich auch auf das Erkrankungsrisiko von Trägerinnen einer der „hoch penetranten“ Mutationen auswirken. Um die Hypothese zu überprüfen, hatten sich **Professor Dr. Annemarie Poustka** und **PD Dr. Jan Mollenhauer** aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum mit Kollegen aus verschiedenen amerikanischen Universitäten und Forschungsinstitutionen zusammengetan.

Mit einem Vergleich von zwei Maus-Zuchtlinien mit identischem Defekt im p53-Gen, aber unterschiedlichem Erkrankungsrisiko für Brustkrebs, suchten die Genetiker systematisch nach solchen risikomodifizierenden Genen. Tiere mit einer Mutation im p53-Gen wurden gewählt, weil dieser Defekt sowohl bei einem Teil der familiären Brustkrebsfälle vererbt wird, andererseits aber auch bei rund 40 Prozent der nicht erblichen bösartigen Tumoren der Brust auftritt. Bei Kreuzungsexperimenten und genetischen Kopplungsanalysen stießen die Forscher auf einen als SuprMam1 bezeichneten Bereich im Chromosom 7, in dem sich die Zuchtlinie mit geringem von der mit hohem Brustkrebsrisiko unterscheidet. Tragen Mäuse die Hochrisiko-Variante von SuprMam1 gleich auf beiden Chromosomen, so erkrankten sie doppelt so häufig an Brustkrebs wie ihre Artgenossen, die nur eine Kopie davon besitzen – und das außerdem durchschnittlich zehn Wochen früher.

Im Bereich SuprMam1 ist unter anderem das Gen DMBT1 angesiedelt, auf das Poustka und Mollenhauer bereits 1997 stießen. Es geriet ins Visier der Krebsforscher, weil Teile des Gens im Erbgut bösartiger Hirntumoren sowie vieler anderer Krebsformen verloren gegangen waren. Die deutsch-amerikanische Studie zeigt nun, dass die Menge von DMBT1-RNA in den Brustdrüsen der krebsempfindlichen Mäuse reduziert ist. Untersuchungen am Menschen ergaben, dass normales Brustdrüsengewebe von Brustkrebspatientinnen deutlich weniger

DMBT1-Protein enthält als das Gewebe gesunder Frauen. Offensichtlich steht ein niedriger DMBT1-Spiegel bereits vor Ausbruch der Erkrankung mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko in Zusammenhang.

„DMBT1 ist ein Krebsgen mit einer ganzen Reihe weiterer interessanter Eigenschaften, es spielt möglicherweise auch bei Infektabwehr und Entzündungsprozessen eine Rolle“, erläutert Jan Mollenhauer. „Es ist denkbar, dass hohe DMBT1-Spiegel die Zelle besser schützen und damit das Brustkrebsrisiko senken. Wichtig ist jetzt, herauszufinden, in welcher Weise DMBT1 der Krebsentstehung entgegenwirkt und wie es bei manchen Menschen zu niedrigen DMBT1-Spiegeln kommt. Außerdem müssen wir prüfen, ob sich nicht noch andere Gene in der SuprMam1-Region auf das Krebsrisiko auswirken.“

A.C. Blackburn, L.Z. Hill, A.L. Roberts, J. Wang, D. Aud, J. Jung, T. Nikolchewa, J. Allard, G. Peltz, C.N. Otis, R.S.J. Ricketts, S.P. Naber, J. Mollenhauer, A. Poustka, D. Malamud, J. Jerry: Genetic mapping in mice identifies DMBT1 as a candidate modifier of mammary tumors and breast cancer risk. American Journal of Pathology, 13. April 2007

Das Deutsche Krebsforschungszentrum hat die Aufgabe, die Mechanismen der Krebsentstehung systematisch zu untersuchen und Krebsrisikofaktoren zu erfassen. Die Ergebnisse dieser Grundlagenforschung sollen zu neuen Ansätzen in Vorbeugung, Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen führen. Das Zentrum wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren e.V.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter [www.dkfz.de/pressemitteilungen](http://www.dkfz.de/pressemitteilungen)

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
D-69120 Heidelberg  
T: +49 6221 42 2854  
F: +49 6221 42 2968