

Predisposition für die strahleninduzierte Osteosarkomagenese bei der Maus ist genetisch gekoppelt mit Loci auf Chromosom 7 und 14¹

M. ROSEMAN², M. LINTROP³, J. FAVOR⁴ und M. J. ATKINSON²

Genetische Komponenten für die Osteosarkom(OS)-Predisposition beim Menschen wurden bisher lediglich zusammen mit anderen, auffälligeren Tumorlokalisationen bei familiären Krebs-Syndromen gefunden, so bei Patienten mit bilateralem Retinoblastom (Keimbahnmutationen des RB1-Genes) und in Li-Fraumeni-Familien (Keimbahnmutationen des p53 Genes). Kopplungsanalysen, die in der Lage wären weitere genetische Faktoren zu identifizieren sind auf Grund der geringen Zahl spontaner OS-Fälle in der Bevölkerung (nur etwa 2 auf 100000) nicht möglich.

In der vorgestellten Arbeit wurde deshalb versucht, erbliche Faktoren für die Predisposition des strahleninduzierten Osteosarkoms bei der Maus zu identifizieren. Die untersuchten Tiere stammten aus einer T-stock × (C3H×102) F1-Hybrid Kreuzung, mit der ursprünglich der Zusammenhang zwischen Keimbahn-Mutationen und paternalen Onkogenese untersucht wurde. Von 66 weiblichen Nachkommen, die im Alter von 4 Monaten eine einmalige Injektion des kurzlebigen, knochenaffinen α -Emitters ²²⁷Th (35 kBq/kg i.p., T_{1/2} = 19d, ca. 2 Gy Knochendosis) erhielten, entwickelten 21 Tiere ein radiologisch und histologisch diagnostiziertes Osteosarkom (Inzidenz = 31 %, mittlere Latenzzeit = 682 Tage).

Von diesen sowie von 26 ²²⁷Th-injizierten, OS-freien Tieren mit vergleichbarer Altersverteilung wurde Normalgewebs-DNA extrahiert und PCR-gestütztes Allelotyping an Mikrosatelliten(MS)-Marker durchgeführt. Insgesamt wurden 481 potentiell polymorphe MS-Marker untersucht. 181 Marker erwiesen sich als informativ für die Identifizierung konservierter C3H Regionen im Genom der 102 Maus und definierten damit kongene, d. h. nichtsegregierende Genom-Abschnitte. In den segregierenden Bereichen des Genoms wurde an 42 Marker-Positionen nach Kopplung des C3H- bzw. 102-Allele mit der Osteosarkomagenese gesucht.

Für 95 % des Genoms der (C3H×102)-Hybriden konnte kein Zusammenhang mit der OS-Predisposition gefunden werden. Zwei jeweils etwa 15cM große Regionen auf Chromosom 7 (D7Mit229) und auf Chromosom 14 (D14Mit125) zeigten dagegen starke Kopplung zur Osteosarkomagenese (p = 0,002 und p = 0,016). Beim Locus D7Mit229 vermittelte das C3H-Allel OS-Suszeptibilität, wogegen beim Locus D14Mit125 das 102-Allel mit OS-Suszeptibilität kosegregiert. Die Nachkommen zeigten je nach dem von den Eltern geerbten Haplotyp folgenden OS-Inzidenzen: D7^{C3H}D14¹⁰² (77 %), D7¹⁰²D14¹⁰² (45 %), D7^{C3H}D14^{C3H} (50 %), D7¹⁰² D14^{C3H} (14 %). Das zeigt, daß der doppelt sensitive Haplotyp mit 77 % OS-Inzidenz und der doppelt resistente Haplotyp mit 14 % OS-Inzidenz erst durch Rekombination der Allele beider Inzuchtstämme im Zuge der Kreuzung gebildet wurde. Nachkommen mit jeweils nur einem Suszeptibilitäts-Allel (D7¹⁰²D14¹⁰² bzw. D7^{C3H}D14^{C3H}) haben dagegen mit 45 % bzw 50 % eine intermediäre OS-Inzidenz. Diese Beobachtung ist in Bezug auf die mögliche Wechselwirkung zweier Gene bei der OS-Predisposition interessant.

Auf den beiden auf 15cM eingegrenzten Regionen findet man als Kandidatengene u. a. *Fosb*, *Xrcc1* und *Bax* (alle bei D7Mit229) bzw. *Rb1* (bei D14Mit125). In diesen Kandidatengenen suchen wir gegenwärtig nach Keimbahn-Mutationen im C3H- bzw. 102-Allel, um die molekularen Mechanismen der OS-Predisposition besser verstehen zu können.

¹ Projekt finanziert durch EG-Vertrag PL 950079.

² GSF Institut für Pathologie, Neuherberg.

³ Abteilung für Radiologie, Maarjamdisa Polyclinic, Tartuu, Estland.

⁴ GSF Institut für Säugetiergenetik, Neuherberg.