

Hanna Glatthaar

Dr. med.

Diagnostische und prognostische Bedeutung genetischer Polymorphismen des Östrogenrezeptor α Gens beim malignen Melanom

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Ulrich Mahlke

Die Inzidenz des malignen Melanoms ist in der westlichen Welt steigend. Eine Verbindung zwischen Melanominzidenz und Schwangerschaft und demnach einem hohen Östrogenlevel war über die Jahre Gegenstand regelmäßiger Diskussionen. Daher wurde eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen jedem von vier Östrogenrezeptor α Polymorphismen [ESR1 intron 4 SNP_2464 C/T (rs3020314), ESR1 intron 2 SNP_-4576 C/T (rs1514348), ESR1 intron 3 SNP_1619 A/G (rs2347867) und ESR1 intron 3 SNP_6362 C/T (rs6557171)], dem Auftreten und dem Krankheitsverlauf des malignen Melanoms zu evaluieren.

Die Studienpopulation bestand aus 205 kaukasischen Melanompatienten und 208 gesunden kaukasischen Kontrollen jünger als 30 Jahre. Da nicht für jede DNS-Probe, auch nach mehrfacher Testung, ein PCR-Ergebnis erzielt werden konnte, variierte die definitive Anzahl an Patienten- und Kontrollproben von SNP zu SNP.

Der SNP_2464 C/T der Kontrollgruppe musste aufgrund einer signifikanten Abweichung zum Hardy Weinberg Gleichgewicht aus der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Die Genotypfrequenz der Patientengruppe zeigte keinen Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen. SNP_-4576 C/T steht im Zusammenhang mit einem gesteigerten Risiko bei heterozygotem Genotyp an einem malignen Melanom zu erkranken und einer geringeren Prädisposition bei Homozygotie des Wildtyp Allels. Diese Korrelation wird zudem durch einen gesteigerten Bedarf an Chemotherapie, abhängig vom Genotyp des ER SNPs unterstützt. So benötigten diejenigen Patienten mit dem geringeren Erkrankungsrisiko im Falle der Erkrankung signifikant häufiger Chemotherapie. Der SNP_1619 A/G geht dagegen mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit einher, wenn dieser auf dem häufiger frequentierten Wildtyp Allel lokalisiert ist. Bei Lage auf dem weniger gebräuchlichen Allel zeigt sich dagegen eine erniedrigte Wahrscheinlichkeit. Patienten mit SNP_6362 C/T auf dem

weniger frequentierten Allel zeigten einen günstigeren Ausgang und weniger Krankheitsrezidive.

Die Ergebnisse suggerieren somit, dass vor allem SNP_1619 A/G und SNP_6362 C/T bei homozygoter Lage des entsprechenden Polymorphismus auf dem selteneren Allel bei Kaukasieren mit einer günstigeren Krankheitsprognose, einer niedrigeren Rezidivrate und einer kürzeren Krankheitsdauer einhergehen. Entsprechend zeigte sich bei homozygoter Lage des SNP_1619 A/G auf dem Wildtyp Allel ein gesteigertes Risiko.

Eine erhöhte ER mRNA Expression steht in Korrelation mit der Breslow Dicke. Allerdings erbrachte eine Untersuchung der Ansprechrate und Überlebensrate unter Therapie mit ER Antagonist Tamoxifen keine positiven Ergebnisse.

Des Weiteren scheinen exogen zugeführte Östrogene keinen Einfluss auf das maligne Melanom auszuüben, wohingegen endogenes Östrogen eher einen protektiven Effekt zu haben scheint. Schwangerschaften dagegen beeinflussen nicht wie lange vermutet die 5-Jahres-Überlebensrate.

Die Studie ermöglicht die Testung auf genetische Dispositionen, unter anderem in Zusammenhang mit dem Erkrankungsrisiko für das maligne Melanom. Sie erlaubt außerdem eine Aussage bezüglich des Krankheitsverlaufs und der Krankheitsdauer schon zu Beginn der Diagnosestellung, hat allerdings keinen Einfluss auf den Krankheitsausgang.

Es ist allerdings auch eine ethische Frage, ob Patienten mit solch einer trostlosen Prognose auf diesen Risikofaktor getestet werden sollten, da dies, bei positivem Ergebnis, mit einer noch schlechteren Prognose für das voraussichtlich durchschnittliche Überleben verbunden ist.