

Kreislernkungen des Auges sind ein international anerkannter Forschungsschwerpunkt des Essener Universitätsklinikums. Die Untersuchungen des Instituts für Humangenetik zur Entstehung des Retinoblastoms haben die Krebsforschung nicht nur theoretisch ein entscheidendes Stück nach vorn gebracht, sie ermöglichten darüber hinaus der Essener Augen-klinik, die diagnostischen Rahmenbedingungen für die Früherkennung dieser Kreislernkrankung in Risikofamilien deutlich zu verbessern.

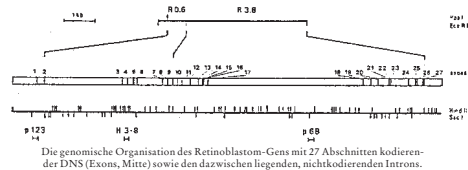
Notwendig für die Regulation des Zellzyklus

Die Rolle des RB1-Anti-Onkogens bei der Entstehung von Retinoblastomen / Von Bernhard Horsthemke*

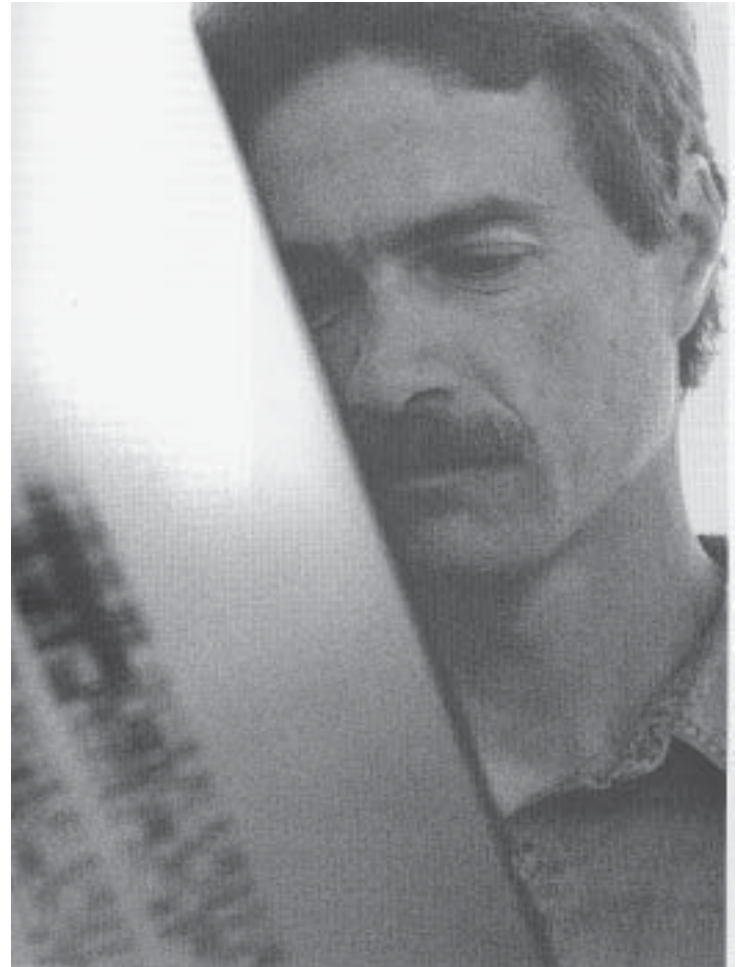
Einige seltene Krebsarten treten in bestimmten Familien häufiger als statistisch erwartet auf. Dabei kann die Häufigkeit der Erkrankung von Familienangehörigen mehr als tausendfach höher als im Bevölkerungsdurchschnitt sein. Außerdem ist zu beobachten, daß die Krankheit entgegen der statistischen Erwartung schon bei jungem Menschen ausbricht, nicht selten bereits in der Kindheit. Familiäre Veranlagung spielt aber auch bei den häufigen Krebsarten wie Brust-, Magen- und Dickdarmkrebs eine Rolle. Familiär gehäuft auftretende Kreislernkrankungen und ein

vergleichsweise junges Alter der Patienten weisen auf eine vererbte Disposition für Krebs hin. Die dafür verantwortlichen Gene spielen vermutlich auch bei jenen Kreislernkrankheiten eine Rolle, deren Ausbrechen auf krebsauslösende Umweltfaktoren - kanzerogenen Chemikalien, Strahlungen - zurückzuführen ist. Hinsichtlich der Rolle genetischer Faktoren bei der Kreislernentstehung nimmt die Forschung zum Retinoblastom eine besondere Stellung ein: Da die für das Auftreten der Krankheit verantwortlichen

form vermutlich kaum mutationsauslösende Umwelteinflüsse verantwortlich gemacht werden. Hinzukommt, daß die erbliche Disposition für diesen Tumor auf wenige genetische Faktoren zurückzuführen ist. Grundlegende molekulargenetische Zusammenhänge lassen sich daher am Beispiel des Retinoblastoms leichter als an anderen Kreislernkrankungen klären. Frühe Beschreibungen der Krankheit datieren bis ins 16. und 17. Jahrhundert zurück, doch erst Anfang des 19. Jahrhunderts ord-



Mutationen oft schon in utero angelegt sind, können für diese Kreislern-



Prof. Bernhard Horsthemke, seit 1986 Leiter des Molekulargenetischen Labors am Essener Institut für Humangenetik

nete Wardrop das Retinoblastom einem eigenständigen Krankheitsbild zu. Die Erkrankung von Geschwisterkindern an Retinoblastom wurde erstmalig 1821 dokumentiert. Daß der erste Fall eines vererbten Retinoblastoms - bei einem Elternteil und einem Kind - erst 1896 beobachtet wurde, liegt darin begründet, daß bis zur Entwicklung operativer Verfahren zur Entfernung erkrankter Augen (*Enukleationstechnik*) im Jahre 1865 fast alle Betroffenen in früher Kindheit verstarben.

Anfang des 20. Jahrhunderts wurde mit der Röntgenbestrahlung eine Therapie eingeführt, die es ermöglichte, den Augapfel zu erhalten. Weitere therapeutische Fortschritte brachten Behandlungsmethoden, die mittels Licht oder Kälte gezielt Gerinnungsprozesse auslösten (*Lichtkoagulation*, *Cryokoagulation*) sowie der Einsatz der modernen Strahlenbehandlung in den Sechziger und siebziger Jahren. Die heutige, relativ hohe Überlebensrate in den industrialisierten Ländern ist schließlich im wesentlichen auf die verbesserte Früherkennung dieser Krankheit zurückzuführen.

Histogenese

Das Retinoblastom gehört zur Gruppe embryonaler Tumoren wie Wilms-Tumor, Neuroblastom oder Medulloblastom. Von der Zellentwicklung her gesehen zählt das Retinoblastom zu den neuroektodermalen Tumoren des Gehirns: Der Tumor entspringt aus einer unreifen Netzhautzelle (*Retinoblast*). Man vermutet, daß ein Retinoblastom umso bösartiger ist, je undifferenzierter die Ursprungsquelle war. Diese Annahme könnte das gelegentliche Auftreten von gutartigen Retinoblastomen (*Retinomen*) erklären, solch ein Tumor könnte von einem relativ reifen Retinoblast abstammen. Da nach Abschluß der Retinaentwicklung im zweiten Lebensjahr kaum noch Retinoblasten vorhanden sind, ist die Entwicklung eines Retinoblastoms in

Chromosom	Tumor
3	- Kleinzelliges Bronchialkarzinom - Nierenkarzinom
5	- Kolorektales Karzinom
11	- Wilms Tumor - Rhabdomyosarkom - Mammakarzinom
13	- Retinoblastom - Osteosarkom - Kleinzelliges Bronchialkarzinom - Mammakarzinom
17	- Kleinzelliges Bronchialkarzinom - Kolorektales Karzinom - Mammakarzinom - Osteosarkom
18	- Kolorektales Karzinom
22	- Meningiome - Akustikusneurinom

(1) Verlust von Chromosomen mit Tumorsuppressor-Genen bei verschiedenen Krebsarten des Menschen.

einem späteren Alter äußerst selten. In der Abbildung 3 ist ein typischer Befund mit einem ausgeprägten Retinoblastom erkennbar. Das Retinoblastom kann *unifokal* oder *multifokal* auftreten (in oder mehrere unabhängige Tumoren). In der multifokalen Form können beide Augen in Mitleidenschaft gezogen werden (*bilateral*), es kann jedoch auch nur ein Auge betroffen sein (*multifokal-unilateral*).

Die verschiedenen Erscheinungsbilder gehen auf zwei Grundtypen der Krankheit zurück: Retinoblastomen können

- nicht erblich (*nicht hereditär*), in Folge einer somatischen (Körperzell-) Mutation in einer Netzhautzelle oder
- erblich (*hereditär*), in Folge einer Keimzell-Mutation entstehen. Die Unterscheidung dieser beiden grundsätzlichen Formen des Retinoblastoms hat entscheidende Bedeutung für die Beurteilung des genetischen Risikos: Die bei etwa 60 Prozent aller Patienten auftretende Form des nicht erblichen Retinoblastoms ist stets einseitig. Die Krankheit nimmt ihren Ausgang von einer einzelnen, veränderten Netzhautzelle. Es findet sich deshalb in dem betroffenen Auge nur ein einziger Tumor (unifokales, einseitiges Retinoblastom). Es ist nicht familiär, eine Erkrankung birgt damit auch kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Retinoblastoms bei ihren Nachkommen.

Die bei etwa 40 Prozent aller Patienten auftretende erbliche Form des Retinoblastoms beruht auf einer Keimzellen-Mutation, die im Gegensatz zur somatischen in allen Körperzellen vorliegt, weil sie bereits in der befruchteten Eizelle (*Zygote*) vorhanden ist. Es ist meistens beidseitig, kann jedoch auch einseitig vorkommen und ist in der Regel multifokal. Bei etwa 10 Prozent der Betroffenen kann die Erkrankung auf Vererbung der Mutation von einem erkrankten Elternteil und bei 30 Prozent auf eine neue Mutation zurückgeführt werden.

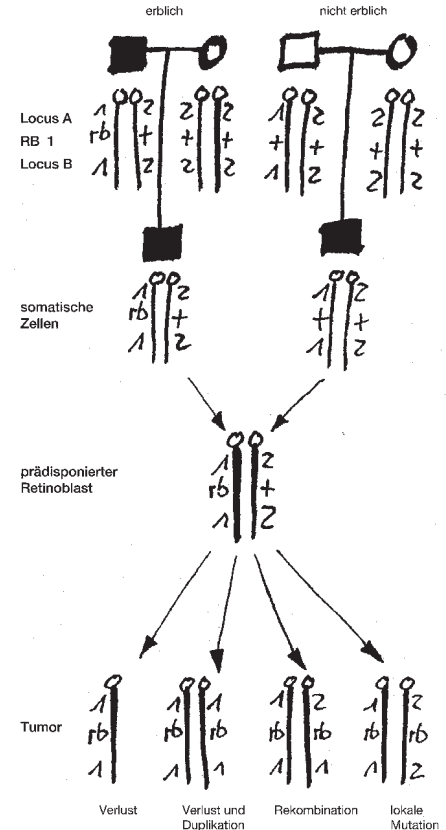
Das hereditäre Retinoblastom ist nicht-geschlechtsgebunden (*autosomal*) dominant erblich. Das heißt, der Träger des Retinoblastom-Gens gibt dieses mit 50-prozentiger Wahrscheinlichkeit an seine Nachkommen weiter. Da nicht alle Träger erkranken, besteht nur eine Wahrscheinlichkeit von insgesamt 45 Prozent für die tatsächliche Entwicklung des Augentumors.

Patienten mit erblicher Prädisposition für Retinoblastom haben auch ein erhöhtes Risiko, im späteren Leben an einem nicht-okulären Zweitumor zu erkranken. Bei der Mehrzahl dieser Zweittumore handelt es sich um Knochenkrebs (*Osteosarcome*). Von therapeutischer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß diese Tumore statistisch signifikant häufiger im Bestrahlungsfeld als in allen übrigen Körperregionen vorkommen. Die Strahlentherapie kann also Mutationen auslösen und ist deshalb ihrerseits potentiell krebszerzeugend (*onkogen*).

Mindestens zwei Mutationen

Anhand statistischer Untersuchungen postulierte Knudson 1971, daß der Tumorentstehung zwei geschwindigkeitsbestimmende Mutationsereignisse zugrunde liegen (*Zwei-Treffer Hypothese*). Bei Patienten mit erblicher Prädisposition liegt der erste Treffer in Form einer Keimzellenmutation vor. Bei drei Vierteln dieser Fälle handelt es sich um eine Neumutation, bei einem Viertel um Vererbung einer elterlichen Mutation. Die Tumorbildung wird dann durch eine weitere, somatische Mutation initiiert. Die Zahl der von dieser Mutation getroffenen Retinoblasten eines Genträgers folgt einer Poisson-Verteilung und beträgt im Durchschnitt drei. Deshalb entwickeln diese Kinder in der Regel ein bilaterales Retinoblastom. Ungefähr 10 Prozent der Mutationsträger entgehen einer somatischen Mutation und erkranken nicht (*reduzierte Penetranz*).

Ohne Keimzellenmutation sind zwei somatische Mutationen für die Tumorentstehung notwendig. Da es sehr unwahrscheinlich ist, daß während der Retinaentwicklung mehr als ein Retinoblast von zwei somatischen Mutationen getroffen wird, ist das nicht erbliche Retinoblastom stets unilateral und manifestiert sich später. Da die somatischen Mutationen in diesen



(2) Zwei-Treffer Hypothese der Tumorentstehung. Durch eine Keimzellmutation im erblichen Fall oder eine somatische Mutation im nicht-erblichen Fall wird ein Wildtypallel (+) des RB1-Gens inaktiviert (rb). Das zweite Allel wird durch chromosomale Mechanismen (chromosomaler Verlust, chromosomaler Verlust/Duplikation, Rekombination) oder lokale Mutationen inaktiviert. Chromosomale Mechanismen führen zum vollständigen oder partiellen Verlust der konstitutionellen Heterozygotie des Chromosoms 13 (vergleiche die Allele der Loci A und B).

Fällen keine Auswirkung auf die Keimbahn haben, besteht hier auch kein genetisches Wiederholungsrisiko für Geschwisterkinder und die eigenen Kinder des Patienten.

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, daß diese Mutationen die beiden Allele eines einzelnen Gens auf Chromosom 13 (*RB1-Gen*) betreffen. Auf zellulärer Ebene ist ein mutantes Allel dieses Gens also rezessiv gegenüber dem Wildtyp-Allel. Erst der homozygote Funktionsverlust dieses Gens führt zur Tumorentstehung. Deshalb wurden für das *RB1-Gen* die Begriffe *rezessives Onkogen*, *Tumorsuppressor-Gen* und *Anti-Onkogen* vorgeschlagen.

Mit Hilfe von Chromosom 13-spezifischen DNS-Polymorphismen konnten Cavenee et al. 1983 zeigen, daß etwa 50 Prozent der Retinoblastome infolge mitotischer Non-Disjunktion oder mitotischer Rekombination hemi- oder homozygot für die erste Mutation sind (Verlust konstitutioneller Hetero-

zygotie). Wie die Grafik zur Zweifreffer-Hypothese zeigt, ist hier also das normale Allel am homologen Gen-Locus durch chromosomale Mechanismen verlorengegangen (Abb. 2). In der anderen Hälfte von Fällen handelt es sich bei der zweiten Mutation um ein lokales Ereignis am homologen *RB1-Locus* (Punktmutation, Deletion oder Genkonversion). Zwar ist die zweite Mutation ein seltenes Ereignis pro Zellgeneration, aber sie tritt angesichts der großen Zahl von Retinazellen doch mit hoher Wahrscheinlichkeit auf. Dies erklärt die dominante Vererbung und reduzierte Penetranz bei erblichem Retinoblastom.

Der Verlust konstitutioneller Heterozygotie für das Chromosom 13 spielt nicht nur bei der Retinoblastom-Entstehung, sondern auch bei anderen Tumoren eine Rolle. Dies wurde sowohl für das Osteosarkom, das kleinzellige Bronchialkarzinom und das Mammakarzinom gezeigt.

Das *RB1-Gen* kodiert für ein Zellzyklus-Protein

Das *RB1-Gen* erstreckt sich über 180 Kilobasen (kb). Es besteht aus 27 Exons in der Größe von 31 bp bis 1873 bp (McGee et al. 1989) und wird in eine 4,7 kb große mRNA transkribiert. Am 5'-Ende des Gens ist eine *CpG*-reiche Sequenz auffällig, die für *house-keeping genes* charakteristisch ist. Diese Sequenz schließt den Promotor mit ein. Eine TATA-Box fehlt. Diese strukturellen Befunde stehen im Einklang mit der ubiquitären Expression des *RB1-Gens*.

Die Sequenz der mRNA kodiert für ein DNS-bindendes Protein mit einem Molekulargewicht von 105 Kilodalton (*p105^{RB}*). Das *p105^{RB}* ist während des gesamten Zellzyklus in der Zelle vorhanden. In der *G₂* und *G₁* Phase trägt das Protein keine Phosphat-Gruppen. Unphosphoryliertes *p105^{RB}* scheint den Übergang der Zelle in die S Phase durch die Bindung von Transkriptionsfaktoren

zu blockieren. Wenn *p105^{RB}* durch Zellzyklus-Kinasen phosphoryliert wird, entläßt es die Transkriptionsfaktoren, die dann jene Gene "anschalten", die für den Fortgang des Zellzyklus notwendig sind. Fehlt intaktes *p105^{RB}*, werden die Zellen nicht zwischen der *G₁* und S Phase blockiert, und sie proliferieren in unkontrollierter Weise.

Interessanterweise können virale Onkoproteine (wie Adenovirus *EA1*, *SV40* Large Antigen, Papilloma *16E7*) das *p105^{RB}* durch Komplexbildung inaktivieren. Schon länger war bekannt, daß bei Ratten Retinoblastome durch intravitreale Injektionen von Adenovirus Typ 12 induziert werden können. Hier wirken also Onkogene und Anti-Onkogene zusammen.

Hilfe für Risiko-Familien

In erblich belasteten Familien kann das Erkrankungsrisiko von Neugeborenen unter Umständen durch DNS-Untersuchungen bestimmt

werden. Mit Hilfe molekulargenetischer Techniken können Mutationen am *RB1-Locus* in Tumorzellen und - bei Patienten mit hereditärem Retinoblastom - auch in Blut- und anderen Körperzellen nachgewiesen werden. Der Nachweis von Mutationen beweist die Identität des *RB1-Gens* und ermöglicht den Nachweis der erblichen Tumorprädisposition unabhängig von der klinischen Manifestation (*prädiktive DNS-Diagnostik*); dies ist für die humangenetische Beratung, die Tumorfürerkennung und die Abschätzung des genetischen Wiederholungsrisikos von besonderer Bedeutung: Aufgrund der reduzierten Penetranz von Mutationen am *RB1-Locus* können durchaus auch klinisch unauffällige Familienangehörige Träger einer *RB1-Mutation* sein.

Am einfachsten ist der Nachweis größerer Strukturanomalien des *RB1-Gens* wie beispielsweise Deletionen mit Hilfe von Southern Blot Hybridisierung (Horsthemke et al. 1987; Abb. 4). Größere Deletionen liegen in etwa 15 Prozent der Fälle vor. Durch enzymatische DNS-Amplifikation und Sequenzierung der einzelnen Exons können auch Deletionen von wenigen Basenpaaren sowie Punktmutationen nachgewiesen werden. Aufgrund der Heterogenität der Mutationen sowie des hohen technischen und zeitlichen Aufwandes dieser Methoden ist dies jedoch in der Routine-Diagnostik noch nicht praktikabel.

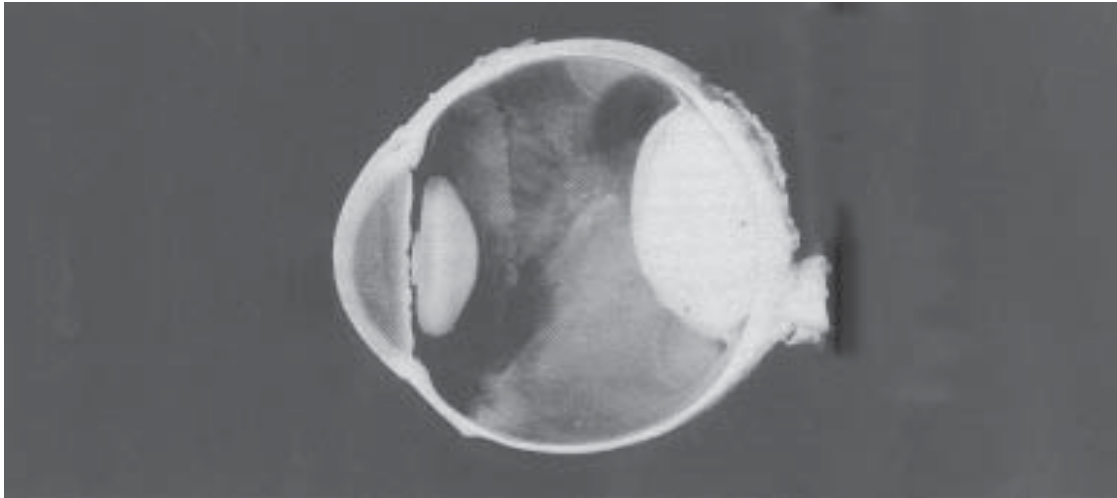
Bei bestimmten Familienkonstellationen kann das die *RB1-Mutation* tragende Chromosom 13 aber auch unabhängig vom direkten Nachweis der Mutation identifiziert werden. Hierzu wird eine Segregationsanalyse mit neutralen DNS-Polymorphismen durchgeführt. Eine solche indirekte Diagnose erfordert die Untersuchung der gesamten Familie. Ferner muß die Familie für mindestens einen der Marker informativ sein. Aufgrund der großen Anzahl von Markern ist dies jedoch bei mehr als 90 Prozent der

Familien gegeben. Da jedoch Marker-Locus und Mutation nicht identisch sind, muß prinzipiell mit der Möglichkeit eines *Cross-overs* zwischen der Mutation und dem Marker und damit einer falschen Diagnose gerechnet werden. Diese Gefahr ist umso größer, je weiter beide Loci auseinander liegen. Bei den heute hauptsächlich verwendeten intragenen Markern kann die Rekombinationsfrequenz jedoch praktisch vernachlässigt werden.

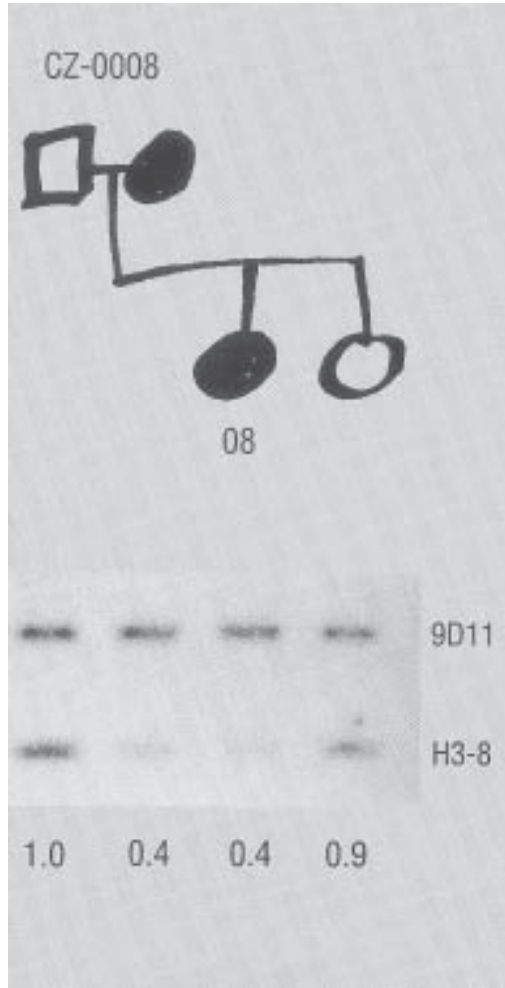
Epigenetische Veränderungen bei nicht-erblichen Retinoblastomen

Die Inaktivierung eines Gens muß nicht unbedingt von einem strukturellen Defekt herrühren. Vielmehr kann die Expression eines Gens auch durch epigenetische Mechanismen ohne Veränderung der Nukleotid-Sequenz beeinflusst werden. Die Methylierung von DNS am 5'-Kohlenstoff des Cytosins innerhalb des Dinukleotids *CpG* wird als ein wesentlicher Faktor der epigenetischen Kontrolle der Genexpression angesehen. So haben Experimente an Zelllinien gezeigt, daß die transiente Expression transifizierter Gene durch Methylierung inhibiert wird und Demethylierung inaktive endogene Gene reaktivieren kann.

Wie oben beschrieben hat das *RB1-Gen* am 5'-Ende eine *CpG*-reiche Sequenz. Die Cytosin-Reste dieser Sequenz sind in der Regel unmethyliert. Bei 10 Prozent der unilateralen Retinoblastomen ist diese Sequenz jedoch methyliert (Greger et al. 1989). Bei bilateralen (hereditären) Tumoren wurde dies bislang nicht gefunden. Ob die Hypermethylierung die Inaktivierung des *RB1-Gens* verursacht hat, aufrecht erhält oder einfach nur widerspiegelt, ist allerdings unklar. Bei der Sequenzierung hypermethylierter Allele wurden bislang keine strukturellen Mutationen gefunden. Es ist deshalb möglich, daß die Hypermethylierung eine Epimutation darstellt. Die Hypermethylierung könnte eine Folge fehlerhafter *de novo* Methylierung



(3) Schnitt durch ein enukleiertes Auge: Links ist die vordere Augenkammer und die Linse sichtbar, rechts ein Retinoblastom.



(4) Nachweis einer RB1-Gen-Deletion auf einem Chromosom 13 mit Hilfe quantitativer Southern Blot Hybridisierung von DNS aus peripheren Blutzellen. Die betroffenen Familienmitglieder haben für die RB1-Gensonde H3-8, die Exon 4 umfaßt, im Vergleich zum Standard 9D11 ungefähr eine halbe Dosis (0.4). Grafik: Universität GH Essen/Horsthemke/M.L.K.S.

oder fehlerhafter Beibehaltung eines elterlichen *Imprints* sein.

Tumorprogression

Nach dem homozygoten Funktionsverlust des RB1-Gens sind wahrscheinlich weitere (epi)genetische Ereignisse für die vollständige Transformation der Zelle und für die Tumorprogression verantwortlich. Hinweise darauf geben in Tumorzellen beobachtete Chromosomenaberrationen. *Double minutes* und *homogeneously staining regions*, die in einigen Retinoblastomzelllinien gefunden werden, enthalten amplifizierte Onkogene. In etwa 30 Prozent der Tumoren kann eine Amplifikation und Überexpression des Onkogens *N-myc* nachgewiesen werden. Das RB1-Genprodukt ist jedoch kein Repressor der Expression von *N-myc*, wie zeitweilig angenommen wurde, sondern die Expression von *N-myc* in Tumorzellen ist abhängig davon, ob die Ursprungszelle *N-myc* exprimierte oder nicht.

Cytogenetisch besonders auffällig ist, daß alle bislang untersuchten Retinoblastomzelllinien ein Isochromosom für den kurzen Arm eines Chromosoms 6 (*i(6p)*) haben und/oder trisom für den langen Arm eines Chromosoms 1 sind. Während Trisomie 1*q* auch bei anderen Tumoren zu finden ist, tritt das *i(6p)* fast ausschließlich in Tumorzellen des Retinoblastoms auf. Unter Verwendung von DNS-Polymorphismen für den kurzen und den langen Arm des Chromosoms 6 konnten wir zeigen, daß die Tumorzelle in Folge mitotischer Non-disjunction zuerst trisom für das Chromosom 6 wird, und sich das Isochromosom dann durch transversale Spaltung des Centromers unter Verlust der langen Arme bildet (Horsthemke et al. 1988).

Da das Isochromosom zusätzlich zu zwei normalen Chromosomen 6 vorliegt, sind die Zellen tetrasom für 6*p*. Es wurde vermutet, daß die Isochromosombildung zur Aktivierung des *K-ras1* Pseudogens

auf *6p12-11* oder zur Amplifikation wachstumsfördernder Gene auf *6p* führen könnte. Eine Aktivierung von *K-ras1* konnte jedoch ausgeschlossen werden. Es ist auch möglich, daß die Isochromosombildung die Expression von Genen des Histokompatibilitäts-Komplexes auf *6p21.3* verändert, so daß die Tumorzellen der Erkennung durch die Immunabwehr entgehen. Interessanterweise sind Primärkulturen von Retinoblastom-Zellen zwar immortalisiert, zeigen *in vitro* aber kein invasives Wachstum (Griegel et al. 1990). Die Fähigkeit zu invasivem Wachstum und Metastasierung entwickelt sich offensichtlich sehr spät und scheint von weiteren genetischen Faktoren abhängig zu sein, die beim Retinoblastom jedoch noch nicht bekannt sind.

Ein paradigmatisches Tumorsuppressor-Gen

Das RB1-Gen kann somit als Paradigma für die Funktionsweise von Tumorsuppressor-Genen angesehen werden. Ein Verlust konstitutioneller Heterozygotie wurde auch bei anderen Tumoren und anderen Chromosomen gefunden. Die Aufstellung (Abb. 1) gibt hierfür einige Beispiele. Der Verlust konstitutioneller Heterozygotie deutet auf die Anwesenheit von Tumorsuppressor-Genen auf diesen Chromosomen hin. Keimzellmutationen an diesen Loci können für eine familiäre Tumorprädisposition verantwortlich sein. Neben dem RB1-Gen wurde kürzlich auch das Wilms Tumor-Gen und das Kolonkarzinom-Gen kloniert.

Tumorsuppressor-Gene sind Wildtyp-Allele von Genen, die eine Rolle bei der Zellproliferation, Differenzierung und anderer systemischer Prozesse spielen. Im Gegensatz zu dominant wirkenden Onkogenen wie beispielsweise *N-myc* und *K-ras* ist nicht ihre Aktivierung, sondern ihr Verlust oder ihre Inaktivierung onkogen. Wie die Aufstellung zeigt, kann ein und dasselbe Tumorsuppressor-Gen in

verschiedenen Tumoren inaktiv sein, und mehrere Tumorsuppressor-Gene können in dem selben Tumor inaktiv sein. Bei der Krebsentstehung wirken mehrere Onkogene und Tumorsuppressor-Gene zusammen.

SUMMARY

Retinoblastoma belongs to a group of childhood tumors to which predisposition can be inherited as an autosomal dominant trait. The predisposing gene (RB1) has been assigned to chromosome 13. The RB1 gene encodes a cell cycle regulatory protein. Loss of function of both copies of the RB1 gene initiates retinoblastoma tumor formation and plays a role in other cancers. Genes on chromosome 1 and 6 appear to play a role in the progression of retinoblastoma. Various germline and somatic mutations at the RB1 locus have been characterized at the molecular level. In some families, this information can be used for predictive testing and early diagnosis of newborns. The RB1 gene is a paradigm for tumor suppressor genes, which are wild type alleles of genes that play a regulatory role in cell proliferation and differentiation. It is their loss or inactivation that is oncogenic.

Figures: (1) Loss of chromosomes carrying tumor suppressor genes in different classes of human cancer. (2) Two hit hypothesis. Retinoblastoma tumor formation is initiated by the loss of function of both alleles of the RB1 gene. (3) Typical finding of a retinoblastoma. (4) Detection of a RB1 gene deletion by quantitative Southern blot hybridization. Affected family members have only one gene copy.

Der Autor:

Diplom-Chemiker Dr. Bernhard Horsthemke habilitierte sich 1989 an der Medizinischen Fakultät der Universität Essen im Fach

Humangenetik, im März 1992 wurde er zum Professor für Humangenetik, insbesondere Molekulare Humangenetik ernannt. Seit 1986 ist er am Essener Institut für Humangenetik Leiter des Molekulargenetischen Labors. Seine Forschungsschwerpunkte liegen auf den Gebieten der Hereditären Tumoren, der Mikrodeletions Syndrome und der molekularen Analyse des menschlichen Genoms. Prof. Bernhard Horsthemke ist gewähltes Mitglied der Human Genome Organization (HUGO) und Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift PCR METHODS AND APPLICATIONS, Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Anmerkungen:

* Für die Zusammenarbeit dankt der Autor Herrn Prof. Dr. Eberhard Passarge, Herrn Prof. Dr. Wolfgang Höpping, Herrn Prof. Dr. Manfred Rajewsky, Herrn Prof. Dr. R. Becher, Frau Dr. Valerie Greger, Frau Dr. Sabine Griegel und Frau Birgit Brandt. Teile der Untersuchungen wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Deutschen Krebshilfe finanziert.

Literatur:

- Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA, Benedict WF, Godbout R, Gallie BL, Murphree AL, Strong LC, White RL (1983) Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. NATURE 305:779-784
DeCaprio JA, Ludlow JW, Lynch D, Furu-kawa Y, Griffin J, Pivnicka-Worms H, Huang CM, Livingston DM (1989) The product of the retinoblastoma susceptibility gene has properties of a cell cycle regulatory element. CELL 58:1085-1095
Greger V, Passarge E, Höpping W, Messmer E, Horsthemke B (1989) Epigenetic changes may contribute to the formation and spontaneous regression of retinoblastoma. HUM GENET 83:155-158
Griegel S, Cheng H, Frötschl R, Hülsler DF, Greger V, Horsthemke B, Rajewsky MF (1990) Newly established human retinoblastoma cell lines exhibit an "immortalized" but not an invasive phenotype *in vitro*. INT J CANCER 46:125-132
Horsthemke B, Barnert HJ, Greger V, Passarge E, Höpping W (1987) Early diagnosis in hereditary retinoblastoma by detection of molecular deletions at the gene locus. LANCET 1:511-512
Horsthemke B, Greger V, Becher R, Passarge E (1988) Mechanism of isochromosome (6*p*) formation in retinoblastoma tumor cells. CANCER GENET CYTOGENET 37:95-102
Knudson AG (1971) Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. PROC NATL ACAD SCI USA 68:820-823
McGee T, Yandell DW, Dryja TP (1989) Structure and partial genomic sequence of the human retinoblastoma gene. GENE 80:119-128