

## Genetische Faktoren der Endometriose

# Pathophysiologie: polygenetisch und multifaktoriell

CLEMENS TEMPFER

Genetische Faktoren sind an der Entstehung, der klinischen Ausprägung und dem Verlauf der Endometriose beteiligt. Die vorhandenen Daten deuten auf eine polygenetische und multifaktorielle Ätiologie hin. Eine Vielzahl von genetischen Faktoren tragen gemeinsam mit einer Reihe weiterer Faktoren, z. B. retrograde Menstruation, Toxinbelastung und immunologische Beeinträchtigungen, zum Entstehen der Erkrankung bei.

Die Gruppe von Frauen mit der höchsten Prävalenz der Endometriose sind solche mit therapieresistenter Dysmenorrhö und/oder chronischen Unterbauchschmerzen. Bei ihnen wird im Rahmen einer Bauchspiegelung bei 50–80% der Fälle eine Endometriose nachgewiesen. Andere Literaturzitate sprechen plakativ davon, dass jede zehnte Frau im Laufe ihres reproduktiven Lebensalters an Endometriose erkrankt.

Diese Zahlen lassen die Schwierigkeiten erkennen, denen Studien zur familiären Häufung von Endometriose begegnen. Dennoch gehört die familiäre Häufung zu den ältesten Beobachtungen im Zusammenhang mit der Endometriose.

### Hereditäre Faktoren

Formale genetische Studien werden seit den 70er-Jahren publiziert. Simpson und Mitarbeiter konnten in einer der ersten Untersuchungen mit histologisch gesicherten Fällen von Endometriose zeigen, dass 5,9% der Schwestern sowie 8,1% der Mütter der Indexpatientinnen ebenfalls betroffen waren, aber nur 1% der Schwestern und Mütter der Ehemänner der Indexpatientinnen [6]. Dieser Zusammenhang weist darauf hin, dass bei der Endometriose hereditäre Faktoren eine gewichtige Rolle spielen.

Weitere Studien konnten nachweisen, dass nicht nur das Risiko der Entstehung, sondern auch der Schweregrad der Endometriose eine hereditäre Komponente aufweist. In einer US-amerikanischen Studie fand sich z. B. bei 61% der Patientinnen mit Endometriose eine schwere Ausprägung, wenn zumindest eine Verwandte ersten Grades ebenfalls betroffen war. War dies nicht der Fall, fand sich nur bei 23% der betroffenen



Foto: atmoserv., Photocase

**In zahlreichen Untersuchungen wird versucht, mögliche Kandidatengene der Endometriose zu identifizieren.**

Die Prävalenz der Endometriose in der weiblichen Bevölkerung ist unbekannt, da zur Diagnosesicherung eine Operation notwendig ist. Die aussagekräftigsten Daten beziehen sich auf Patientenkollektive, die sich aus unterschiedlichen Gründen einer Bauchspiegelung unterzogen haben. Die Prävalenz der Endometriose bei asympto-

matischen Frauen, bei denen eine Tubensterilisation durchgeführt wurde, liegt bei etwa 4%. Bei Frauen, die wegen primärer Sterilität laparoskopiert wurden, liegt die Prävalenz in unterschiedlichen Studien zwischen 9% und 50%. Und bei Patientinnen mit Unterbauchschmerzen wird bei 12–32% eine Endometriose gefunden.

Frauen eine schwer ausgeprägte Form der Endometriose [5].

Auch das Rezidivrisiko für Endometriose ist höher, wenn Verwandte ebenfalls betroffen sind [4]. Dies lässt den Schluss zu, dass nicht nur die Entstehung der Endometriose genetischen Einflüssen unterliegt, sondern dass genetische Faktoren auch die Pathophysiologie, den Krankheitsverlauf und die Prognose tendenziell ungünstig beeinflussen.

In einer isländischen Studie an 750 Frauen mit Endometriose und einem Vergleichskollektiv fanden Stefansson et al. bei Endometriosepatientinnen eine geringere Anzahl an gemeinsamen Vorfahren und daher ein stärkeres Ausmaß an Verwandtschaft [8]. Der Einfluss genetischer Faktoren betrifft sowohl väterliche als auch mütterliche Verwandte, allerdings stammen betroffene Verwandte doppelt so häufig aus der mütterlichen Linie [4]. Dieses Phänomen eines selektiven Einflusses väterlicher oder mütterlicher Gene wird als „genomic imprinting“ bezeichnet.

Obwohl durch die Daten aus Island sowie eine Reihe weiterer Studien die genetischen Aspekte der Endometriose heute als gut abgesichert gelten, ist aufgrund der Zahlenverhältnisse klar, dass der Einfluss genetischer Faktoren auf die phänotypische Erscheinung der Erkrankung, also die „Penetranz“, geringgradig ist. Endometriose ist keine genetische Erkrankung im Sinne einer monogenen Erbkrankheit mit dominantem Erbgang. Die involvierten genetischen Faktoren alleine sind vielmehr weder notwendig noch ausreichend, um das vollständige Krankheitsbild zu erzeugen.

Ein Risiko von 5–8% unter Verwandten ersten Grades gegenüber 1% bei Nichtverwandten ist mit einer polygenetischen und multifaktoriellen Ätiologie konsistent. Das bedeutet, dass eine Vielzahl von genetischen Faktoren gemeinsam mit einer Reihe anderer Faktoren, wie z. B. der retrograden Menstruation, der Toxinbelastung sowie der Immunsituation, zum Entstehen der Erkrankung beitragen. Erst die Summe der jeweils involvierten Faktoren und deren Interaktion führt zum klinischen Bild der Endometriose. Auch die klinische Heterogenität der Endometriose wird in diesem Modell dadurch erklärt, dass

nicht eine bestimmte Kombination von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren für die Erkrankung charakteristisch ist, sondern dass die Kombination der Faktoren ebenfalls individuell unterschiedlich ist und es nur darauf ankommt, dass eine „kritische Masse“ an negativen Einflussfaktoren akkumuliert wird. Dieses polygenetische und multifaktorielle Modell wird heute auch für viele andere Erkrankungen, wie z. B. Diabetes, Atherosklerose und Hypertonie, angenommen.

### Methoden zur Identifizierung

Auf der Suche nach den spezifischen Genen, die an der Entstehung und dem Verlauf der Endometriose beteiligt sind, bedient man sich verschiedener Methoden. Mittels genomweiter quantitativer Analysen versucht man diejenigen Stellen oder Allele auf den Chromosomen zu identifizieren, an denen bei betroffenen Verwandten überzufällig häufig polymorphe genetische Marker anzutreffen sind. Auf diese Weise hofft man dann ein oder mehrere Gene zu finden, die an solchen Genloci lokalisiert sind. Eine isländische Forschungsgruppe identifizierte auf diesem Weg einen potenziellen Endometriose-Genlocus auf Chromosom 9q [7]. Neben der genomweiten quantitativen Analyse kann man auch mittels Genexpressionsarrays untersuchen, welche Gene in Endometriosegewebeproben im Gegensatz zu normalem Endometrium in aktiver Form vorliegen, also transkribiert werden. Daraus lässt sich dann schließen, welche Gene im Rahmen der Pathophysiologie der Endometriose eine aktive Rolle spielen.

Unter Verwendung eines Microarrays, der 12.000 Gene identifizieren kann, fanden sich z. B. in einer Studie in Endometrioseläsionen 115 Gene unterexprimiert und 91 Gene überexprimiert [1]. Überexprimiert waren solche Gene, die für Adhäsionsmoleküle, Interleukin (IL)-1 beta, IFN-gamma, Tumor Necrosis Factor (TNF) alpha und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) kodieren. Gene, die im Rahmen der Implantation hochreguliert sind, waren in den untersuchten Endometrioseläsionen herunterreguliert, z. B. IL-15 und Glycodelin.

Eine andere, weit verbreitete Methode besteht in der Überprüfung der indi-

viduellen Variation von Kandidatengenem mittels Assoziationsstudien. Bei diesem methodischen Ansatz werden bestimmte Gene ausgewählt, deren Genprodukte aufgrund ihrer biologischen Funktion eine ätiologische Rolle im Rahmen der Endometriose spielen oder spielen könnten. Nun wird die Häufigkeit von individuellen genetischen Variationen, sogenannten Polymorphismen, in diesen Kandidatengen bei Betroffenen und Kontrollpersonen verglichen. Bei der Interpretation der Ergebnisse solcher Studien muss allerdings eine Vielzahl von Einschränkungen beachtet werden, etwa der ethnische Hintergrund, Klassifikationsprobleme der in Frage stehenden Erkrankung und Fallzahlprobleme bei kleineren Studien. Die Zusammenfassung vieler derartiger Assoziationsstudien zu Metaanalysen hat sich daher bewährt, um die Aussagekraft zu erhöhen.

### Den Polymorphismen auf der Spur

Unsere eigene Arbeitsgruppe hat im Rahmen einer Reihe von Assoziationsstudien zwei Kandidatengene identifiziert, die – zumindest in dem untersuchten Patientinnenkollektiv – die Suszeptibilität sowie das klinische Erscheinungsbild der Endometriose beeinflussen. In einer Studie an 95 Endometriosepatientinnen und 107 Kontrollpersonen fanden wir die homozygote Trägerschaft (väterliches und mütterliches Allel betroffen) eines Polymorphismus des Progesteronrezeptors bei 3,2% der Patientinnen und 0,9% der Kontrollen [9]. Umgekehrt lässt sich daraus – mit Einschränkungen – schließen, dass zum einen ein genetisch veränderter Progesteronrezeptor die Wahrscheinlichkeit der Entstehung von Endometriose erhöht und zum anderen die Trägerschaft dieses Polymorphismus das Risiko der Entstehung von Endometriose etwa dreifach erhöht.

In einer zweiten Studie untersuchten wir die Häufigkeit eines Polymorphismus des IL-6-Gens. Es kam heraus, dass bei Frauen mit Endometriose dieser Polymorphismus überzufällig häufig anzutreffen war, wenn eine bestimmte Krankheitsausprägung, nämlich das Bild der ovariellen zystischen Endometriose (Endometriome, Schokoladenzysten) zu finden war. Parallel dazu waren auch die IL-6-Serumkonzentrationen bei Patien-

tinnen mit Endometriose höher als bei Kontrollpersonen, am höchsten jedoch bei Patientinnen mit Endometriomen [10].

In einer weiteren Arbeit, die in unserem Haus durchgeführt wurde, untersuchten wir die Genotypfrequenzen von Polymorphismen in zehn verschiedenen östrogenmetabolisierenden Genen. In einem multivariaten Modell zeigte sich, dass ein Polymorphismus des Gens der 17-beta-Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 1 (HSD17) viermal so häufig bei Endometriosepatientinnen zu finden war als bei Kontrollpersonen. Alle anderen untersuchten Polymorphismen zeigten keine Assoziation oder Interaktion mit dem HSD17-Polymorphismus [3].

Eine Vielzahl anderer Arbeitsgruppen hat Assoziationsstudien mit Endometriosepatientinnen durchgeführt. Das Spektrum der untersuchten Kandidatengene mit positiven Assoziationen reicht von Sexualsteroiden und deren Rezeptoren (Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, Aromatase, CYP17) über Detoxifikationsenzyme (CYP1A1, NAT2) bis hin zu Adhäsionsmolekülen, Angiogenesefaktoren, Matrixmetalloproteinasen, Zytokinen und Chemokinen. Alle diese Kandidatengene wurden in Einzelstudien oder einer geringen Zahl von Studien an meist niedrigen Fallzahlen untersucht, wie dies auch für die Daten unserer Arbeitsgruppe gilt. Diese Kandidatengene können daher bestenfalls als gut fundierte Hinweise darauf gelten, dass die oben genannten Gene in die Ätiologie der Endometriose involviert sind.

Die beste Evidenz existiert derzeit für einen Polymorphismus des GSTT1-Gens, welches für das Phase-I-Detoxifikationsenzym Glutathion-S-Transferase T1 kodiert. In einer Metaanalyse von insgesamt neun Studien an 746 Frauen mit Endometriose und 834 Kontrollpersonen ergab sich für Trägerinnen des GSTT1-null/null-Polymorphismus ein um 29% erhöhtes Risiko an Endometriose zu erkranken [2]. Diese Daten zeigen, dass mit hoher Sicherheit eine Beeinträchtigung der Verarbeitung, konkret der Konjugation, von Toxinen das Risiko für Endometriose mäßig, aber signifikant erhöht.

Bisher gelang es keiner Arbeitsgruppe Gene oder genetische Marker zu iden-

tifizieren, die ein substanzielles Risiko vermitteln bzw. eine hohe Penetranz aufweisen, was wiederum den polygenetischen und multifaktoriellen Charakter der Endometriose unterstreicht.

#### Literatur

1. Eyster KM, Boles AL, Brannian JD. DNA microarray analysis of gene expression markers of endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 38–42
2. Guo SW. Glutathione S-transferase M1/T1 gene polymorphisms and endometriosis: a meta-analysis of genetic association studies. *Mol Hum Reprod* 2005; 11: 729–43
3. Huber A, Keck C, Hefler LA, Schneeberger C, Huber JC, Bentz E, Tempfer CB. Ten estrogen-related polymorphisms and endometriosis. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1025–31
4. Hull DB, Gibson A, Hart A. The heritability of endometriosis in large Utah families. *Fertil Steril* 2002; 77: S21
5. Malinak LR, Buttram VC, Elias S. Heritage aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 332–7
6. Simpson JL, Elias LR, Malinak LR. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 327–31
7. Stefansson H, Geirsson V, Guanason GA. A genome-wide search for endometriosis genes in icelandic patients. *Am J Hum Genet* 1998; 63: A310
8. Stefansson H, Geirsson V, Steinthorsdottir V. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod* 2002; 17: 555–9
9. Wieser F, Schneeberger C, Tong D, Tempfer C, Huber JC, Wenzl R. PROGINS receptor gene polymorphism is associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 309–12
10. Wieser F, Fabjani G, Tempfer C, Schneeberger C, Sator M, Huber J, Wenzl R. Analysis of an interleukin-6 promoter polymorphism in women with endometriosis by pyrosequencing. *J Soc Gynecol Invest* 2003; 10: 32–6

#### Prof. Dr. med. Clemens Tempfer

Klinische Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Medizinische Universität Wien

Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien

Währinger Gürtel 18–20

A-1090 Wien