



## Immunhistochemie der DNA Mismatch Repair (MMR) Proteine

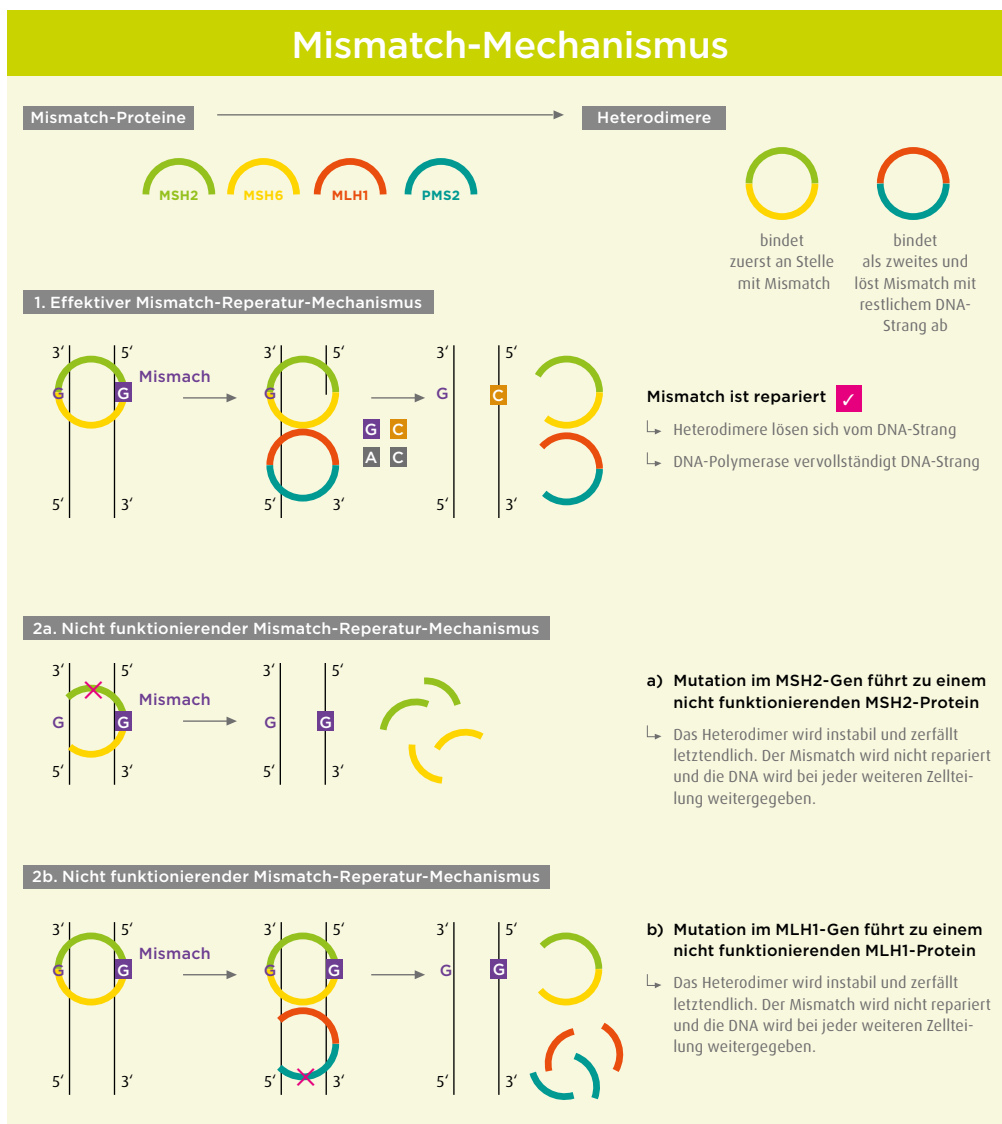
Im menschlichen Körper werden jeden Tag durchschnittlich 50 bis 70 Milliarden Zellen neugebildet. Damit keine Fehler bei der Replikation der DNA unterlaufen, gibt es verschiedene Kontroll- und Korrekturmechanismen, die bereits während der Replikation fehlerhafte Basenpaarungen (Mismatches) korrigieren.

Einer dieser Mechanismen wird mit Hilfe der vier DNA Mismatch Repair Proteine (MMR) umgesetzt:

- ▶ MLH1; ▶ MSH2; ▶ MSH6; ▶ PMS2

Immer zwei dieser vier Proteine bilden Heterodimere: MSH2 mit MSH6 sowie MLH1 mit PMS2. Wenn eines dieser Proteine z. B. durch eine Mutation ausfällt, können die Heterodimere ihre Funktion nicht mehr erfüllen und die fehlerhafte Base wird nicht ausgetauscht. Der Mismatch Repair (MMR) funktioniert also nicht mehr. Der Verlust eines und/oder mehrerer der vier Proteine kann entweder durch eine Keimbahn-Mutation oder durch einen sporadischen Verlust (sporadic loss) auftreten.

▶ **Abb. 1** (nach Zhao *et al.* Journal of Hematology & Oncology 2019)

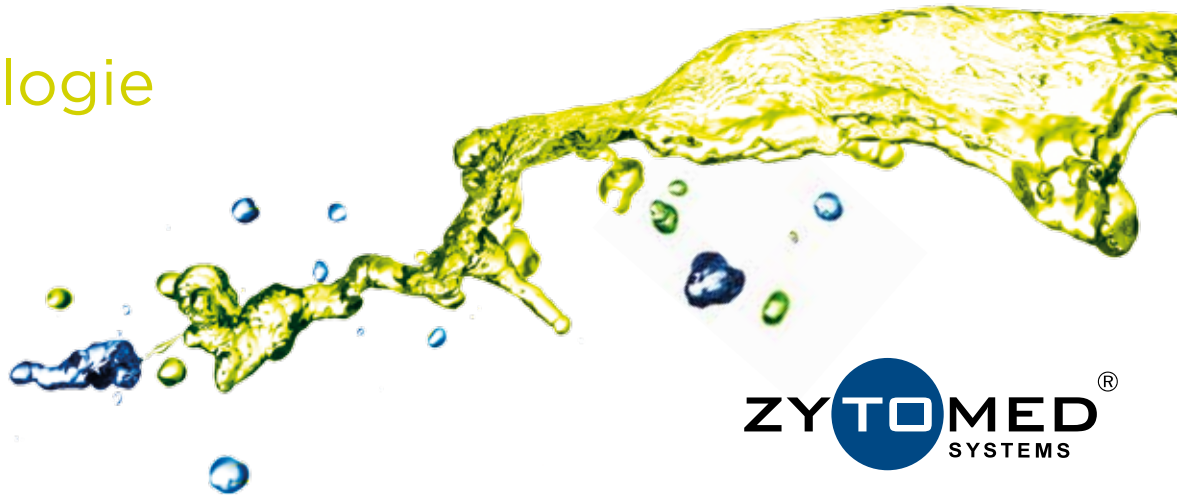


### ▶ Literatur

- [1] Hampel H *et al.* Feasibility of Screening for Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer. *J Clin Onc* 26: 5783-5788, 2008
- [2] Garg K *et al.* Selection of Endometrial Carcinomas for DNA Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry Using Patient Age and Tumor Morphology Enhances Detection of Mismatch Repair Abnormalities. *Am J Surg Pathol* 33: 925-933, 2009
- [3] Modica I *et al.* Utility of Immunohistochemistry in Predicting Microsatellite Instability in Endometrial Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 31: 744-751, 2007
- [4] Bellizzi A *et al.* Colorectal Cancer Due to Deficiency in DNA Mismatch Repair Function A Review. *Adv Anat Pathol* 16: 405-417, 2009
- [5] Shia J *et al.* Immunohistochemistry as First-line Screening for Detecting Colorectal Cancer Patients at Risk for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome. *Am J Surg Pathol* 33: 1639-1645, 2009
- [6] Quick Handbook for Surgical Pathologists, Chapter 2, Springer Verlag, 2011
- [7] Zhao *et al.* Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hem & Onc* 12:54, 2019

# Immunhistologie

## MMR-Proteine



Ein fehlerhafter MMR führt zu einer Instabilität der Mikrosatelliten (kleine repetitive DNA-Sequenzen) – MSI. Der Grad der Instabilität kann mit Hilfe der PCR ermittelt werden.

Gegenüber der MSI-Testung mittels PCR hat allerdings die immunhistochemische Bestimmung der MMR-Proteine den wesentlichen Vorteil, dass das defekte Protein eindeutig detektiert wird. Somit können Keimbahn-Mutationen und das Risiko, an weiteren Tumoren zu erkranken, identifiziert werden. Das Screening kann auf weitere Familienmitglieder ausgeweitet werden, um deren Risiko, z. B. am Lynch-Syndrom (HNPCC) oder an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, vorherzusagen. [1, 2, 3, 4, 5]

Aus dem paarweise Auftreten der vier MMR-Proteine ergeben sich fünf mögliche Färbemuster, bei denen

die Kerne angefärbt werden – bzw. beim Fehlen des jeweiligen Proteins eben nicht. Die Färbemuster kommen dadurch zustande, dass, je nachdem welches Protein defekt ist, auch beide Proteine nicht gefärbt sein können:

- ▶ MLH1 und PMS2 bilden das Heterodimer MutLa. Wenn der Verlust bei MLH1 (der dominante Partner) liegt, wird auch PMS2 nicht mehr detektiert. Wenn aber ein Verlust von PMS2 vorliegt, wird MLH1 weiterhin angefärbt.
- ▶ Ähnlich verhält es sich bei MSH2 und MSH6 (MutSa). Hier ist MSH2 der dominante Partner. Bei einem Verlust von MSH2 wird auch MSH6 nicht detektiert. Bei einem Verlust von MSH6 aber wird MSH2 weiterhin angefärbt [6].

### ► Interpretation der immunhistochemischen Färbungen der DNA MMR-Proteine\*

MLH1	PMS2	MSH2	MSH6	Interpretation IHC	Implikation betreffend Keimzell-Mutation (Lynch Syndrom) vs. sporadischer Verlust (sporadic loss)
+	+	+	+	Keine Defekte (alle DNA MMR-Proteine exprimiert)	Kein Beweis defekter MMR durch IHC
-	-	+	+	MLH1 Defekt	~ 90 % sporadischer Verlust (Hypermethylierung des Promoters) ~ 10% Keimbahnmutation
+	-	+	+	PMS2 Defekt	Keimbahnmutation ist der häufigste Mechanismus für Geninaktivierung (nur sehr wenige Fälle einer MLH1 Mutation resultiert in diesem Färbemustern)
+	+	-	-	MSH2 Defekt	Keimbahnmutation ist der häufigste Mechanismus für Geninaktivierung**
+	+	+	-	MSH6 Defekt	Keimbahnmutation ist der häufigste Mechanismus für Geninaktivierung

\* nach Hatch SB *et al.* Clin Cancer Res 11:2180-2187, 2005

+ invasives Adenokarzinom behält nukleäre Expression bei (Expression kann lückenhaft oder schwach sein)

- kompletter Verlust der Kernfärbung durch invasives Adenokarzinom (lückenhafte Expression wird nicht bewertet)

\*\* Neuere Daten zeigen, dass der Verlust von MSH2 entweder durch ererbte Mutation des MSH2-Gens oder durch ererbte Deletion des 3' Endes des EPCAM-Gens verursacht werden kann und zu einer Inaktivierung des benachbarten MSH2-Gens durch Einleitung der Methylierung seines Promoters führt.

Anmerkung: Als interne Positivkontrollen können Epithelzellen im Normalgewebe, Lymphozyten und Stromazellen herangezogen werden, die in jedem Fall eine positive Immunreaktion zeigen müssen.

Der nachfolgenden Tabelle können Sie die genauen Geninformationen zu den MMR-Proteine entnehmen.

### ► Geninformation

Gen	Bezeichnung	Synonyme	Gen-ID	Gen-Lokalisation
<b>MLH1</b>	MutL homolog 1	COCA2, FCC2, HNPCC, HNPCC2, hMLH1	MIM120436	3p22.2
<b>MSH2</b>	MutS homolog 2	COCA1, FCC1, HNPCC, HNPCC1, LCF52	MIM609309	2p21
<b>MSH3</b>	MutS homolog 3	DUP, MRP1	MIM600887	5q14.1
<b>MSH6</b>	MutS homolog 6	GTBP, GTMBP, HSAP, p160, HNPCC5	MIM609309	2p16.3
<b>PMS2</b>	PMS2 postmeiotic segregation increased 2 (S. cerevisiae)	HNPCC4, H_DJ0042M02.9, PMSL2, MLH4	MIM600259	7p22.1