

# Skript zur Vorlesung „Medizinische Genetik“

Hans-Michael Gerhards (HM-Gerhards@gmx.de)

Stand: WS 2003/2004  
Version 1.2

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zytogenetische und molekular-zytogenetische Diagnostik</b>	<b>4</b>
1.1	Unterscheidung von Chromosomen . . . . .	4
1.2	Chromosomenstörungen . . . . .	4
1.2.1	Strukturelle Chromosomenstörungen . . . . .	5
1.2.2	Numerische Chromosomenstörungen . . . . .	7
<b>2</b>	<b>Genmutationen</b>	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>Pränatale Diagnostik</b>	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>Methoden der Humangenetik</b>	<b>12</b>
4.1	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) . . . . .	12
4.2	Kopplungsanalyse . . . . .	13
4.3	Comparative genomische Hybridisierung (CGH) . . . . .	13
<b>5</b>	<b>Autosomal-dominant erbliche Krankheiten</b>	<b>14</b>
5.1	Beispiele für autosomal-dominant erbliche Krankheiten . . . . .	14
5.1.1	Chorea Huntington . . . . .	14
5.1.2	Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) . . . . .	15
5.1.3	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC)/Lynch-Syndrom . . . . .	16
5.1.4	Marfan-Syndrom . . . . .	16

<b>6</b>	<b>Autosomal-rezessiv erbliche Krankheiten</b>	<b>17</b>
6.1	Beispiele für autosomal-rezessiv erbliche Krankheiten . . . . .	17
6.1.1	Spinale Muskelatrophie (SMA) . . . . .	17
6.1.2	Albinismus . . . . .	18
6.1.3	Phenylketonurie . . . . .	18
6.1.4	Mukoviszidose/Zystische Fibrose: . . . . .	18
6.2	Pseudodominanz . . . . .	18
6.3	Genetische Heterogenität . . . . .	19
<b>7</b>	<b>X-chromosomal-rezessive Krankheiten</b>	<b>19</b>
7.1	Beispiele für X-chromosomal-rezessive Krankheiten . . . . .	20
7.1.1	Muskeldystrophie Typ Duchenne . . . . .	20
7.1.2	Muskeldystrophie Typ Becker . . . . .	20
7.1.3	Martin-Bell- bzw. Fragiles-X-Syndrom . . . . .	20
7.1.4	Retinopathia pigmentosa . . . . .	21
7.1.5	Anhidrotische ektodermale Dysplasie . . . . .	21
<b>8</b>	<b>Multifaktorielle Vererbung</b>	<b>21</b>
8.1	Beispiel: Neuralrohrdefekte . . . . .	22
8.2	Carter-Effekt . . . . .	22
<b>9</b>	<b>Komplexe Vererbung</b>	<b>23</b>
<b>10</b>	<b>Populationsgenetik</b>	<b>23</b>
10.1	Hardy-Weinberg-Gesetz . . . . .	23
10.2	Berechnung der Heterozygotenhäufigkeit . . . . .	24
10.2.1	Beispiel: Zystische Fibrose . . . . .	24
10.2.2	Beispiel: Phenylketonurie . . . . .	25
<b>11</b>	<b>Stammbäume</b>	<b>25</b>
<b>12</b>	<b>Molekulare Tumorzytogenetik</b>	<b>26</b>
<b>13</b>	<b>Epigenetik</b>	<b>27</b>
13.1	Imprinting/„Genetische Prägung“ . . . . .	27
13.1.1	Prader-Willi-Syndrom . . . . .	27
13.1.2	Angelman-Syndrom („Happy-Puppet-Syndrom“) . . . . .	28
13.1.3	Beckwith-Wiedemann-Syndrom . . . . .	28
<b>14</b>	<b>Pharmakogenetik</b>	<b>29</b>
14.1	Genetisch bedingte Variabilität der Arzneimittelwirkung . . . . .	29
14.1.1	Beispiel: Isoniazid . . . . .	29

14.1.2	Hydroxylierungspolymorphismen . . . . .	30
14.2	Genmutation als Grundlage atypischer Arzneimittelwirkungen	31
14.2.1	Maligne Hyperthermie . . . . .	31

# 1 Zytogenetische und molekular-zytogenetische Diagnostik

Der menschliche Chromosomensatz besteht (in den somatischen Zellen) aus 2x22 Autosomen und 2 Gonosomen (Geschlechtschromosomen).

## 1.1 Unterscheidung von Chromosomen

Die Unterscheidung von Chromosomen ist anhand verschiedener Merkmale möglich. Dazu zählen:

- Zentromerlage:
  - metazentrisch
  - submetazentrisch
  - akrozentrisch (mit Satelliten und Satellitenstiel)

Dabei wird der kurze Arm als p-Arm und der lange Arm als q-Arm bezeichnet.

- Größe
- Bänderungsmuster (z. B. GTG-Bänderung, QFQ-Bänderung, NOR-Färbung, Replikationsbänderung)

## 1.2 Chromosomenstörungen

Chromosomenstörungen äußern sich häufig in

- Fehlgeburten
- Frühgeburten
- Fertilitätsstörungen
- (inneren) Fehlbildungen
- geistiger Retardierung
- Dysmorphien

### 1.2.1 Strukturelle Chromosomenstörungen

Man unterscheidet zwischen *numerischen* und *strukturellen Chromosomenstörungen*.

Wichtige strukturelle Chromosomenstörungen sind:

- *Deletion:*  
Man unterscheidet terminale und interstitielle Deletionen, der Zentromerbereich kann mit eingeschlossen sein. Sie führen zum Verlust von Chromosomenbereichen und in seltenen Fällen zu Ringchromosomenbildung.
- *Ringchromosom:*  
Ein Ringchromosom entsteht durch zwei Brüche in beiden Chromatiden eines Chromosoms, wenn anschließend die Bruchflächen der terminalen Enden miteinander verschmelzen und so zur Bildung eines geschlossenen Rings führen. Bei der Mitose zerreißt dieser Ring willkürlich in der Anaphase und es kann zum Verlust von chromosomalem Material kommen.
- *Duplikation:*  
Eine Duplikation bezeichnet das zweimalige Auftreten desselben Chromosomensegments im haploiden Chromosomensatz. Eine mögliche Ursache dafür ist ein illegitimes Crossing-over zwischen homologen Chromosomen.
- *Inversion:*  
Eine Inversion entsteht durch Drehung eines Chromosomensegments um  $180^\circ$ . Ist das Zentromer eingeschlossen, spricht man von einer perizentrischen Inversion, ist nur ein Chromosomenarm betroffen, von einer parazentrischen.
- *Isochromosom:*  
Ein Isochromosom entsteht meist in Folge einer falschen Trennung in der Mitose. Anstelle einer Trennung in die Chromatidenpaare erfolgt eine Trennung in die Chromatidenarme. D. h. die entstehenden Chromosomen enthalten auf beiden Armen identisches Genmaterial.
- *Reziproke Translokation:*  
Eine reziproke Translokation ist ein Austausch von zwei Chromosomensegmenten zwischen zwei nicht homologen Chromosomen. Voraussetzung sind zwei Bruchereignisse. Die Translokation ist balanciert, klinische Auffälligkeiten zeigen sich nur, wenn die Bruchstelle innerhalb

eines Gens liegt.

Die Kinder von Trägern einer balancierten Translokation können

- einen normalen Chromosomensatz besitzen
- eine balancierte Translokation aufweisen (Risiko von 3%, trotzdem einen Phänotyp zu zeigen, z. B. durch kleine Verluste bei der Rekombination)
- oder einen Phänotyp zeigen.

- *Robertson-Translokation (zentrische Fusion):*

Dieser Begriff bezeichnet die zentromere bzw. zentromernahe Verschmelzung zweier akrozentrischer Chromosomen unter Bildung eines neuen metazentrischen bzw. submetazentrischen Chromosoms. Dabei kommt es zum Verlust der beiden kurzen Arme der Chromosomen. Die dort enthaltenen *NOR-Regionen* sind im menschlichen Genom redundant enthalten, so daß es zu keinen klinischen Auswirkungen kommt; die Robertson-Translokation entspricht also einer balancierten Translokation.

Für die Nachkommen einer Person mit Robertson-Translokation  $t(14;21)$  gibt es damit folgende Möglichkeiten:

- Monosomie 21 (nicht lebensfähig)
- normaler Phänotyp bei normalem Chromosomensatz
- normaler Phänotyp bei balancierter Translokation
- Trisomie 21 (Down-Syndrom)

Die Wahrscheinlichkeiten für die einzelnen Möglichkeiten betragen dabei *nicht* jeweils 25%, da die verschiedenen Keimzellen eine unterschiedliche Vitalität aufweisen. Damit kommt es durch natürliche Selektion zum Schutz vor Chromosomenstörungen.

Weitere Beispiele für Chromosomenstörungen sind:

- *Uniparentale Disomie 15:*

Liegt bei einem der Elternteile eine  $rob(13q15q)$  vor, so kann es zu einer uniparentalen Disomie 15 kommen. Bei der Zygotenbildung führt ein als „Embryo Rescue“ bezeichneter Mechanismus zur Entfernung eines Chromosoms 15.

Dabei bleiben möglicherweise zwei Chromosomen 15 von einem Elternteil zurück. Da sich die Chromosomen von Mutter und Vater epigenetisch unterscheiden (*Genetic Imprinting*), kann es dann zu Störungen kommen.

### 1.2.2 Numerische Chromosomenstörungen

Nur wenige numerische Chromosomenstörungen sind lebensfähig, die meisten führen zum natürlichen Abort. Ausnahmen bilden genetische Mosaikformen, die durch postzygotische Störungen entstehen und demzufolge nur einen Teil der fetalen Zellen betreffen.

Trisomien entstehen durch eine Non-Disjunction. Diese liegt zu 70% in der Meiose I und zu 30% in der Meiose II.

Lebensfähig sind folgende numerischen Chromosomenstörungen:

- *Ullrich-Turner-Syndrom, 45,X0:*  
Die Monosomie X liegt häufig als Mosaikform vor. Wichtige Symptome sind:
  - Lymphödeme an Händen und Füßen
  - Hoher „gotischer“ Gaumen
  - Pterygium colli (Flügelfell)
  - niedrige hintere Haarlinie
  - Schildthorax (breiter Brustkorb)
  - weitstehende eingezogene Mamillen
  - Cubitus valgus
  - Kleinwuchs (Endgröße unbehandelt  $147 \pm 5$ cm)
  - Gonadendysgenese: Häufig primäre Amenorrhoe
  - intellektuelle Entwicklung in der Norm, häufig Teilleistungsdefizite
  - seltene Fehlbildungen: Nierenanomalien, z. B. Hufeisenniere; Herzfehler, z. B. Aortenstenose
  
- *Klinefelter-Syndrom, 47,XXY:*
  - männlicher Phänotyp
  - Häufigkeit 1:1000 männliche Neugeborene
  - niedriger Testosteronspiegel
  - unproportionierter Hochwuchs mit einer größeren Beinlänge
  - geringfügige Intelligenzminderung (IQ ca. 10 Punkte unter dem der Geschwister), keine geistige Behinderung
  - die Betroffenen sind oft unauffällig, die Diagnose wird häufig erst aufgrund von Kinderlosigkeit gestellt

- Spermatogonien sind zwar vorhanden, es findet aber keine Spermienbildung statt
- *Triple-X-Syndrom, 47,XXX:*
  - Häufigkeit 1:1000 weibliche Neugeborene
  - Intelligenzminderung um ca. 10 Punkte
  - teilweise Sprachstörungen, leichte motorische Ungeschicktheiten und Anpassungsschwierigkeiten
  - Verhaltensauffälligkeiten
  - ca.  $\frac{3}{4}$  sind fertil
- *XYY-Syndrom, 47,XYY:*
  - Häufigkeit 1:1000 männliche Neugeborene
  - keine charakteristischen Symptome
  - Verhaltensauffälligkeiten
- *Patau-Syndrom, Trisomie 13:*
  - Häufigkeit 1:5000 Neugeborenen
  - 90% sterben im ersten Lebensjahr
  - Mittelliniendefekte, v. a. im Gesichtsbereich
  - Mikro- oder Anophthalmie, Zyklopie
  - Hypotelorismus
  - ein- bzw. doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte
  - Holoprosenzephalie
  - tiefsitzende und deformierte Ohren
  - Polydaktylie
  - Herzfehler
  - Fehlbildungen des Urogenitalsystems
- *Edwards-Syndrom, Trisomie 18:*
  - Häufigkeit 1:8000 Neugeborenen
  - 95% der betroffenen Feten werden spontan abortiert
  - hypotrophe Neugeborene

- vorgewölbte Stirn, Mikrogenie, Mikrostomie
  - Minderwuchs
  - Beugekontrakturen an den Fingern, Polydaktylie
  - dysmorphe Ohren
  - Hydrocephalus
  - Augenfehlbildungen
  - Herzfehler
  - Omphalozele
  - Fehlbildungen im Urogenitalsystem
  - schwere geistige Retardierung
  - überleben die Geburt häufig nur um ca. 5 Tage, sterben meist innerhalb des ersten Lebensjahres (90%)
  - bekanntes Maximalalter 18-25 Jahre, dabei aber geistige Entwicklung nur bis zum Stand eines 6 Monate alten Kindes
- *Down-Syndrom, Trisomie 21:*
    - Mongoloide Lidachse
    - Epikanthus
    - Tiefliegende Nasenwurzel
    - Makroglossie
    - Herzfehler
    - Hypoplasie des Beckens
    - geistige Retardierung (Ausmaß vorgeburtlich nicht abschätzbar)
    - muskuläre Hypotonie, Gelenküberbeweglichkeit
    - Vierfingerfurche
    - Sandalenlücke
    - Myopie >5 Dpt.
    - durchschnittliche Lebenserwartung 56 Jahre

## 2 Genmutationen

Genmutationen sind mikroskopisch unsichtbare, kleine molekulare Änderungen des Erbguts. Es handelt sich dabei meist um *Punktmutationen*, die nur ein einziges Basenpaar betreffen. Analog zu den Chromosomenstörungen unterscheidet man folgende Formen:

- *Substitution:*  
Bei einer Substitution handelt es sich um den Austausch einer einzigen Base im Triplett. Dabei bezeichnet man die Substitution einer Purinbase durch eine Pyrimidinbase (oder umgekehrt) als *Transversion*. Wird eine Purinbase durch eine Purinbase (oder eine Pyrimidinbase durch eine Pyrimidinbase) ersetzt, so spricht man von einer *Transition*.  
Bedingt durch die unterschiedliche genetische Degeneration der einzelnen Positionen des Triplettkodes bleibt eine Mutation an der 3. Stelle eines Triplett häufig folgenlos (*Wobble-Hypothese*); es liegt eine *Same-sense-Mutation* vor.
- *Deletion:*  
Hierbei kann der Verlust eines Basenpaares oder eines oder mehrerer Triplettkodons vorliegen. In Abhängigkeit von der Zahl der deletierten Basenpaare kommt es zu einer Leserasterverschiebung (*Frame-shift-Mutation*) oder zum Ausfall von Aminosäuren in der Polypeptidkette.
- *Insertion:*  
In Umkehrung zur Deletion können auch ein oder mehrere Basenpaare neu integriert werden. Dabei kommt es ebenfalls zu einer Leserasterverschiebung.
- *Duplikation:*  
Duplikationen auf Genebene entstehen ebenso wie chromosomale Duplikationen häufig durch illegitimes Crossing-over. Beim duplizierten Segment handelt es sich dabei um einen Teil eines Gens oder ein komplettes Gen.

## 3 Pränatale Diagnostik

Man unterscheidet zwischen nicht-invasiven und invasiven Methoden der pränatalen Diagnostik. Zu den nicht-invasiven Maßnahmen zählen:

- Ultraschalluntersuchung:  
Bestimmung des Reifegrads des Kindes und der Plazenta, Suche nach

Hinweisen auf Chromosomenstörungen (z. B. ein fetales Nackenödem), Organfehlbildungen

- AFP-Bestimmung im mütterlichen Serum:  
Bei Neuralrohrdefekten ist das  $\alpha$ -Fetoprotein im mütterlichen Serum erhöht (Erfassungsrate ca. 75%)

Indikationen für eine invasive pränatale Diagnostik sind

- erhöhtes Alter der Mutter  
(das Grundrisiko für ein Kind mit Chromosomenstörung liegt bei 0,2%, bei einer 35jährigen Mutter bei 0,5% und bei einer 39jährigen Mutter bei 1%)
- vorangegangenes Kind mit einer Chromosomenaberration
- balancierte Translokation bei einem Elternteil
- Risiko für eine monogene Erkrankung, die pränatal diagnostiziert werden kann
- Risiko eines Neuralrohrdefektes bzw. eines Anenzephalus

Invasive Routinemethoden in der Pränataldiagnostik:

- *Chorionbiopsie:*
  - Durchführung in der 11.-12. SSW
  - Abortrisiko 1-2%
  - Gewinnung von viel Material; viel DNA für direkte Diagnostik  
Bsp. zystische Fibrose: Bei Vorliegen einer Erkrankung in der Familie ist eine Suche nach einer bestimmten Mutation möglich
  - weitere Verfahrensweise mit den gewonnenen Zellen:
    - \* Cytotrophoblastzellen:  
Anlegen einer Kurzzeitkultur, Ergebnis liegt am nächsten Tag vor; hauptsächlich numerische Auswertung
    - \* Mesodermzellen:  
Anlegen einer Langzeitkultur, Ergebnis liegt nach ca. zwei Wochen vor; Durchführung einer Strukturanalyse

Das gewonnene Material hat sich in der Fetalentwicklung sehr früh abgezweigt und ist damit möglicherweise nicht repräsentativ für den Feten; falsch-positive Ergebnisse sind möglich!

- *Amniozentese:*

- Durchführung in der 14.-17. SSW
  - Abortrisiko 0,5-1%
  - weitere Verfahrensweise mit den gewonnen Zellen:
    - \* Kultivierung mit anschließender biochemischer Analyse und DNA-Analyse
    - \* Bestimmung von  $\alpha$ -Fetoprotein und Acetylcholinesterase aus dem Überstand; beide oft erhöht bei Chromosomenstörungen
- Die Ergebnisse liegen nach ca. zwei Wochen vor.

Durch die Fruchtwasserentnahme erhält man ein Gemisch aus abgeschilfertem fetalen Zellen und Amnionzellen, wodurch die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Ergebnisse deutlich geringer ist als bei der Chorionbiopsie.

- *Nabelschnurpunktion:*

- Durchführung nach der 18. SSW
- Abortrisiko 1-3%
- dient zur Gewinnung fetaler Blutzellen
- bei plazentanaher Punktion ist auch eine Gewinnung mütterlichen Blutes möglich; eine Kontrolle ist durch HbF möglich, das im fetalen, aber nicht im maternalen Blut vorliegt
- Indikation: Verdacht auf eine fetale Infektion oder eine schwerwiegende hämatologische Erkrankung
- Ergebnis liegt nach ca. fünf Tagen vor

## 4 Methoden der Humangenetik

### 4.1 Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Bei dieser Methode nutzt man DNA-Sonden, die durch modifizierte Nukleotide und angeheftete Moleküle fluoreszenzmarkiert sind. Diese gibt man zu

Metaphasechromosomen hinzu. Die DNA-Sonden binden an Chromosomenabschnitte, an denen die komplementären Sequenzen vorkommen.

Durch Sonden-DNA aus vielen verschiedenen DNA-Fragmenten, die alle von einem einzigen Chromosomentyp stammen, ist es möglich, ein ganzes Chromosom mit einem Fluoreszenzfarbstoff anzufärben, das sogenannte „chromosome painting“. Verwendet man verschiedene Fluoreszenzmarker, so kann man alle Chromosomen und sogar Teilbereiche von ihnen in unterschiedlichen Farben markieren. Z. B. Translokationen sind so (ab einer bestimmten Größe) einfach nachweisbar.

## 4.2 Kopplungsanalyse

Gene sind auf Chromosomen zusammengefaßt. Befinden sich zwei Gene auf verschiedenen, nicht homologen Chromosomen, so beobachtet man freie Rekombination. Liegen sie jedoch auf dem gleichen Chromosom, so werden sie häufiger gemeinsam vererbt, als dies bei Unabhängigkeit zu erwarten ist. Man spricht dann von *Genkopplung*. Je weiter jedoch zwei Gene auf einem Chromosom voneinander entfernt liegen, desto unabhängiger werden sie vererbt. Denn mit zunehmender Entfernung nimmt die Wahrscheinlichkeit von Crossing-Over-Vorgängen zu. Daraus folgt: Je enger zwei Gene auf einem Chromosom nebeneinanderliegen, desto häufiger werden sie gekoppelt vererbt.

Man macht sich dies zunutze, indem man z. B. *Restriktionsfragmentlängenpolymorphismen* (RFLP; Längenvariabilität von Restriktionsfragmenten der DNA, verursacht durch die Nukleotidsequenzvariabilität) als Marker für erbliche Erkrankungen benutzt. D. h. man untersucht die Betroffenen auf RFLPs, die bei gesunden Angehörigen fehlen. Kopplungsanalysen mit RFLP können nur innerhalb von Familienuntersuchungen durchgeführt werden, in denen neben dem Patienten auch seine Eltern und häufig noch andere Angehörige einbezogen sind.

Um ein Gen zu markieren, muß der RFLP auf demselben Chromosom liegen, wie das interessierende Gen, da er sonst in der Meiose wegsegregiert. Durch die Möglichkeit eines Crossing-Over bleibt trotzdem eine Unsicherheit von ca. 5%.

## 4.3 Comparative genomische Hybridisierung (CGH)

Bei der CGH vergleicht man die Fluoreszenz-Intensitätswerte nach Fluoreszenzmarkierung von Kontroll-DNA mit Tumor-DNA. Dabei dient die Tumor-DNA als Sonde. Mit diesem Verfahren lassen sich DNA-Gewinne und -Verluste in der Tumor-DNA darstellen.

## 5 Autosomal-dominant erbliche Krankheiten

Dominante Vererbung liegt vor, wenn bereits die Anwesenheit der entsprechenden genetischen Information in einfacher Dosis genügt, um das Merkmal voll zur Ausprägung zu bringen. Von autosomal-dominantem Erbgang spricht man dabei, wenn der betreffende Genlocus auf einem Autosom und nicht auf einem Geschlechtschromosom liegt.

Der heterozygote Träger des Gens zeigt die phänotypischen Auswirkungen, weil entweder die Aktivität des verbliebenen normalen Allels zur Kompensation nicht ausreichend ist (*Haploinsuffizienz*), oder weil das mutierte Genprodukt die Funktion des normalen stört (*dominant-negative Genwirkung*). Morphologische Fehlbildungen oder Anomalien und Störungen der Gewebestruktur sind häufig.

Für jedes Kind eines Merkmalsträgers ergibt sich bei einem autosomal-dominanten Erbleiden eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von  $1/2$ .

Treten solche Leiden sporadisch auf, d. h. beide Eltern sind gesund, so handelt es sich meist um eine Neumutation. Neumutationen sind im Verhältnis zur Gesamtzahl der Erkrankten um so häufiger zu beobachten, je schwerer die jeweilige Krankheit den Betroffenen schon in jungen Jahren beeinträchtigt und je seltener sich die Merkmalsträger fortpflanzen.

Es kann sich allerdings auch um eine *unvollständige Penetranz* der Krankheit handeln, d. h. die Krankheit manifestiert sich nicht bei allen Genträgern. Die *Penetranz* gibt dabei an, bei wieviel Prozent der Genträger es zum Krankheitsausbruch kommt.

Die *Expressivität* gibt darüber hinaus an, wie stark der phänotypische Ausprägungsgrad der Krankheit ist.

Ein Gen kann auch voneinander unabhängige unterschiedliche Symptome verursachen, man spricht dann von *Pleiotropie*.

### 5.1 Beispiele für autosomal-dominant erbliche Krankheiten

#### 5.1.1 Chorea Huntington

Chorea Huntington ist eine neurodegenerative Erkrankung mit autosomal-dominantem Erbgang, die hauptsächlich die Basalganglien betrifft. Ihre Häufigkeit beträgt 1:10000 bei vollständiger Penetranz.

Symptome der Krankheit sind ein hyperkinetisch-hypertones Syndrom (unwillkürliche choreatische Bewegungen), neurologische Störungen, psychische Störungen und Demenz. Das Manifestationsalter liegt meist bei 30-50 Jah-

ren. Patienten mit früherem Manifestationsalter haben die Mutation von erkrankten Vätern geerbt (Einfluß des *Genomic Imprinting*). Von Beginn des Auftretens neurologischer Symptome bis zum Tod vergehen meist ca. 10-15 Jahre.

Bei Chorea Huntington ist im kodierenden Bereich für das Gen Huntingtin eine Verlängerung eines Trinukleotidrepeats (CAG = Glutamin) zu finden. Statt 9-35 Wiederholungen wie bei Gesunden, besitzen Betroffene mehr als 38 Wiederholungen. Manifestationsalter sowie Schwere der Erkrankung korrelieren mit der Zahl der überzähligen Wiederholungen, eine Vorhersage im individuellen Fall ist aber nicht möglich.

Chorea Huntington gehört damit zur Gruppe der *Trinukleotidrepeat-Krankheiten*, genauer zu den *Polyglutamin-Krankheiten* (auch andere Wiederholungsmotive sind möglich).

Als Erkrankungsmechanismus wird eine Auskristallisation von Huntingtin in Ncl. caudatus und Putamen diskutiert, die zur Apoptose von Neuronen führt. Das Erkrankungsalter in betroffenen Familien ist abnehmend, es findet eine Vorverlagerung (*Antizipation*) statt. Zu erklären ist dies durch die Neigung der Repeats, an Länge zuzunehmen. Dieser Vorgang ist bei der Keimzellbildung des Mannes ausgeprägter als bei der Keimzellbildung der Frau.

Die Diagnostik von Chorea Huntington erfolgt mit Hilfe der PCR.

### 5.1.2 Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)

Die FAP ist eine monogene Erkrankung mit autosomal-dominantem Erbgang und fast vollständiger Penetranz. Charakteristisch ist das Auftreten von zahlreichen adenomatösen Polypen in Colon und Rektum, die sich häufig bereits im Kindesalter manifestieren.

Die Häufigkeit beträgt 1:8000 – 1:20000 mit einer Neumutationsrate von ca. 10-25%. Die Diagnosestellung erfolgt rein klinisch, eine Untersuchung auf molekulargenetischer Ebene ist nur für eine prädiktive Diagnostik sinnvoll. Aufgrund des frühen Manifestationsalters und der Schwere der Erkrankung wird bei FAP ausnahmsweise eine prädiktive Diagnostik ab dem 10. Lebensjahr empfohlen (sonst grundsätzlich keine prädiktive Diagnostik bei Minderjährigen!).

Es kommt obligat zur malignen Entartung von Polypen, die Krankheit führt unbehandelt meist bis zum 40. Lebensjahr zum Tod. Eine attenuierte Form mit milderem Verlauf existiert ebenfalls, hier treten erste Polypen meist im 4. Lebensjahrzehnt auf.

Genetisch liegt eine Mutation des APC-Gens (Adenomatosis Polyposis coli) auf Chromosom 5 vor. APC ist ein Tumorsuppressorgen und sorgt für den Abbau von  $\beta$ -Katenin, das die gerichtete Proliferation von Stammzellen

in den Colonkrypten reguliert. Durch die Deregulation kommt es zu einer konstitutiven Aktivierung des c-myc-Gens und damit zu einer massiven Proliferation dieser Zellen und zur Ausbildung von Polypen.

Die Therapie der FAP besteht in einer kompletten Kolektomie.

### 5.1.3 Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC)/Lynch-Syndrom

HNPCC wird durch Keimbahnmutationen in einem der DNA-Mismatch-Reparaturgene verursacht. In 80% der Fälle sind dies Mutationen im mlh1- und msh2-Gen. Bei Vorliegen des Defekts besteht auch ein erhöhtes Risiko für Endometrium- und Urothel-Karzinome. Die Manifestation erfolgt meist im 4. Lebensjahrzehnt.

Charakteristisch ist eine *Mikrosatelliteninstabilität* (MSI) als Zeichen für eine fehlerhafte Replikation der DNA.

Mikrosatelliten sind charakteristische repetitive DNA-Sequenzen von 1-6 Basen, z. B. eine Folge von Adennukleotiden, die nicht kodierend sind. Der Ausfall des DNA-Reparatursystems begünstigt die Akkumulation von Replikationsfehlern, z. B. durch eine Einzelstrangverschiebung im Bereich der Mikrosatelliten  $\Rightarrow$  Mikrosatelliteninstabilität. Es kommt zur Verlängerung oder Verkürzung repetitiver Elemente von Mikrosatelliten, z. B.  $A_5 \rightarrow A_{10} \rightarrow A_{20} \rightarrow A_n$  (A=Adenin)

Dies kann zu einer Rasterverschiebung und damit zu einer Mutation im betroffenen Gen führen, es kommt zur Expression eines trunkierten Proteins. Die Penetranz beträgt ca. 80%.

### 5.1.4 Marfan-Syndrom

Das Marfan-Syndrom ist eine autosomal-dominant erbliche Erkrankung mit starker Penetranz, bei der eine Mutation im Fibrillin-Gen vorliegt. Dadurch kommt es zu einer Bindegewebsschwäche. Ein erheblicher Anteil der Erkrankungen ist auf Neumutationen zurückzuführen.

Typischerweise sind Patienten mit Marfan-Syndrom sehr groß gewachsen, haben lange Arme und Beine und sehr lange Finger (*Arachnodaktylie*), sowie eine starke Überstreckbarkeit der Gelenke. Charakteristisch ist auch ein „Linsenschlottern“.

Bedingt durch die Bindegewebsschwäche, leiden Patienten mit Marfan-Syndrom häufig an Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. So kann z. B. durch den hohen Kammerdruck ein Mitralklappenprolaps auftreten.

## 6 Autosomal-rezessiv erbliche Krankheiten

Von rezessivem Erbgang spricht man, wenn nur homozygote Genträger das interessierende Merkmal aufweisen, während Heterozygoten an ihrem Phänotyp nicht von homozygot Normalen zu unterscheiden sind. Für Kinder von Eltern, die beide heterozygot für eine autosomal-rezessive Krankheit sind, beträgt das Erkrankungsrisiko  $1/4$ . Genotypisch ergibt sich dabei (nach dem 2. Mendelschen Gesetz) ein Aufspaltungsverhältnis von 1:2:1, das sich phänotypisch als 3:1 manifestiert.

Einem autosomal-rezessiven Erbgang folgen insbesondere erbliche Stoffwechselleiden, speziell Enzymdefekte. Bei Heterozygoten ist dabei nur etwa 50% der normalen Enzymaktivität zu finden, was jedoch in der Regel zur Aufrechterhaltung eines normalen Phänotyps ausreichend ist.

Da heutige Familien wenige Kinder haben, tritt die Mehrzahl der Krankheitsfälle anscheinend sporadisch auf.

### 6.1 Beispiele für autosomal-rezessiv erbliche Krankheiten

#### 6.1.1 Spinale Muskelatrophie (SMA)

Die spinale Muskelatrophie ist eine progrediente Muskelschwäche infolge des Untergangs motorischer Vorderhornzellen im Rückenmark mit entsprechenden Muskelatrophien. Die Häufigkeit beträgt 1:7000. Differentialdiagnose zur SMA ist die Duchenne-Muskeldystrophie.

Es gibt mehrere Typen der SMA, von denen die Typen SMA I–III meist noch in der Kindheit zum Tode führen. Charakteristisch ist das Bild des „floppy infant“. Bei der adulten Form SMA Typ IV beginnt die Erkrankung im zweiten bzw. dritten Lebensjahrzehnt.

Die Muskelschwäche ist symmetrisch, wobei die Beine stärker betroffen sind als die Arme; Faszikulationen treten auf. Im Gegensatz zur Muskeldystrophie Typ Duchenne/Becker ist die Kreatininphosphokinase nicht oder kaum erhöht.

Da es sich um eine autosomal-rezessive Erkrankung handelt, beträgt das Risiko für Heterozygotie bei den Geschwistern der Betroffenen bei  $\frac{2}{3}$ . Das Erkrankungsrisiko für Kinder der Betroffenen liegt bei  $\frac{1}{70}$  (die Wahrscheinlichkeit für Heterozygotie für SMA liegt bei  $\frac{1}{35}$ ).

### 6.1.2 Albinismus

Beim Albinismus liegt eine verminderte Synthese von Melanin vor, z. B. aufgrund eines Tyrosinase-Defekts. Möglich sind eine generalisierte Störung als okulokutaner Albinismus oder eine lokalisiert nur im Auge vorliegende Störung (okulärer Albinismus).

### 6.1.3 Phenylketonurie

Die Phenylketonurie ist eine autosomal-rezessive Stoffwechselstörung mit einer Häufigkeit von 1:10000 und einer Heterozygotenhäufigkeit von 1:50. Es liegt ein Defekt der Phenylalaninhydroxylase vor, der zu einem erhöhten Phenylalaninspiegel in Körperflüssigkeiten und Gewebe führt. Unbehandelt führt er durch Beeinträchtigung der Markscheidenreifung zu schwerer geistiger Entwicklungsretardierung, epileptischen Anfällen etc.

Durch einen Screeningtest in der ersten Lebenswoche (*Guthri-Test*) und gegebenenfalls eine phenylalaninarme Diät bis ca. zum 14. Lebensjahr kann eine normale Entwicklung ermöglicht werden. Bei einer vorhergehenden Antibiotika-Therapie ist jedoch ein falsch-positiver Guthri-Test möglich!

Von großer Bedeutung ist das Problem der maternalen Phenylketonurie. Denn hier besteht ein hohes Risiko, daß das Kind durch plazentagängige Phenylalaninabbauprodukte stark geschädigt wird. Vor Beginn und im Verlauf der Schwangerschaft müssen Frauen daher eine phenylalaninarme Diät einhalten, um Schädigungen zu vermeiden.

### 6.1.4 Mukoviszidose/Zystische Fibrose:

Charakteristisch für die Zystische Fibrose ist das Auftreten eines zähflüssigen Sekrets in Lunge, Darm, Pankreas und Vas deferens sowie eine hohe NaCl-Konzentration des Schweißes. Verursacht wird dies durch einen Defekt im Regulator eines  $Cl^-$ -Kanals, dem sogenannten „Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator“- (CFTR-)Gen. Die Häufigkeit beträgt in Deutschland ca. 1:2500, wobei 70% der Betroffenen in Europa dieselbe Mutation aufweisen (eine Deletion von Phenylalanin in Position 508 des Gens).

## 6.2 Pseudodominanz

Pseudodominanz ist ein Spezialfall rezessiver Vererbung. Bei einer Verbindung eines heterozygoten Genträgers mit einem homozygoten Genträger z. B. für ein erbliches Stoffwechselleiden, ist der Erwartungswert für erkrankte Kinder nicht mehr 25%, sondern 50%. Das Merkmal scheint also dominant ver-

erbt zu werden, obwohl es sich in Wirklichkeit um einen rezessiven Erbgang handelt.

### **6.3 Genetische Heterogenität**

Wenn phänotypisch gleiche Krankheitsbilder durch verschiedene Mutationen verursacht werden, spricht man von genetischer Heterogenität. Dabei bezeichnet „allelische Heterogenität“ unterschiedliche Mutationen an demselben Gen, während es sich bei „nicht allelischer“ bzw. „Lokus-Heterogenität“ um die Mutation verschiedener Gene handelt.

Genetische Heterogenität kann zur Folge haben, daß zwei homozygot Kranke mit derselben autosomal-rezessiven Erkrankung nur gesunde Nachkommen bekommen. Beispiele dafür sind die verschiedenen Typen der Taubstummheit (80 verschiedene Gene bekannt; Locus-Heterogenität) oder des Albinismus.

## **7 X-chromosomal-rezessive Krankheiten**

Bei X-chromosomal-rezessivem Erbgang gibt es für die Männer zwei, für die Frauen drei Möglichkeiten. Die Männer können jeweils hemizygot für mutierte oder normale Gene sein, während die Frauen entweder heterozygot oder homozygot für jedes Allel sein können. Ein rezessives Gen, das auf dem X-Chromosom liegt, wird sich phänotypisch beim Mann manifestieren, da er im Gegensatz zur Frau kein zweites normales Gen besitzt.

Die Übertragung X-chromosomal-rezessiver Krankheiten erfolgt nur über alle (gesunden) Töchter kranker Väter und über die Hälfte der gesunden Schwestern kranker Männer (Konduktorinnen). Söhne von Merkmalsträgern können das kranke Gen nicht von ihrem Vater erben.

Ausnahmsweise können auch Konduktorinnen Krankheitssymptome zeigen. Dies läßt sich durch die Lyon-Hypothese erklären. Denn die Inaktivierung eines X-Chromosoms erfolgt in allen Körperzellen zufällig, so daß im Mittel 50% der gesunden und 50% der geschädigten X-Chromosomen inaktiviert werden. Zufallsbedingt kann es aber auch zu einer übermäßigen Inaktivierung des gesunden X-Chromosoms kommen, so daß in einer Mehrzahl der Körperzellen das defekte Gen exprimiert wird.

## 7.1 Beispiele für X-chromosomal-rezessive Krankheiten

### 7.1.1 Muskeldystrophie Typ Duchenne

Die Muskeldystrophie Typ Duchenne ist die häufigste Form der Muskeldystrophie mit einer Häufigkeit von 1:3000 neugeborenen Jungen. Sie manifestiert sich im Alter von ca. 2-3 Jahren. Mit zunehmendem Alter treten erhebliche Schwierigkeiten beim Treppensteigen, Pseudohypertrophie der Wadenmuskulatur, Watschelgang und Schwäche der Beckengürtelmuskulatur auf. Charakteristisch sind Schwierigkeiten beim Aufstehen: Die Patienten richten sich auf, indem sie sich mit den Händen auf den Oberschenkeln abstützen (*Gower-Zeichen*).

Betroffene werden mit etwa 12 Jahren rollstuhlpflichtig und versterben meist vor dem 20. Lebensjahr.

Geschädigt ist das Dystrophin-Gen, so daß bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie das Genprodukt *Dystrophin* völlig fehlt. Dies ist meist durch eine Rasterverschiebung bedingt.  $\frac{1}{3}$  der Fälle sind Neumutationen.

Bei Überträgerinnen wird eine leichte Erhöhung der Kreatininphosphokinase beobachtet. Dies ist durch die Lyon-Hypothese zu erklären: Durch die Inaktivierung eines X-Chromosoms bei Frauen (durch Methylierung) entsteht ein physiologisches Mosaik, das teilweise den beeinträchtigten Phänotyp aufweist.

### 7.1.2 Muskeldystrophie Typ Becker

Die Muskeldystrophie Typ Becker hat ein ähnliches Erscheinungsbild wie die Muskeldystrophie Typ Duchenne, zeigt jedoch ein späteres Manifestationsalter und einen milderen Verlauf. Verantwortlich ist ein Defekt desselben Gens. Während das Genprodukt „Dystrophin“ bei der Duchenne-Muskeldystrophie völlig fehlt, wird es beim Typ Becker vermindert bzw. abnormal produziert. Typisch ist eine frühe Beeinträchtigung der Beckengürtel- und Oberschenkelmuskulatur sowie eine Pseudohypertrophie der Wadenmuskulatur (durch Fetteinlagerung und Bindegewebe). Die Betroffenen haben eine um ca. 20 Jahre herabgesetzte Lebenserwartung, eine Therapie ist nicht möglich.

Charakteristisch ist eine exorbitante Erhöhung der Kreatininphosphokinase mit CK-Werten von über 5000.

### 7.1.3 Martin-Bell- bzw. Fragiles-X-Syndrom

Das Martin-Bell-Syndrom folgt einem X-chromosomal-rezessiven Erbgang, wobei aber auch merkmalsfreie Anlageträger und klinisch betroffene Überträger-

rinnen (durch den Lyon-Effekt!) auftreten. Charakteristisch sind eine geistige Behinderung (IQ <50), vergrößerte Hoden und akromegale Gesichtszüge. Mit einer Häufigkeit von 1:1000-1:1500 ist es die häufigste Form erblicher geistiger Behinderung bei Männern.

Die Ursache für das Martin-Bell-Syndrom liegt in der fragilen Region des X-Chromosoms. Das verantwortliche Gen wird als FMR1 bezeichnet. In seiner nicht-translatierten Region befindet sich eine repetitive CGG-Sequenz (*Trinukleotidrepeat*), die normalerweise aus 6-54 Wiederholungen besteht. In einer Vorstufe (*Prämutation*) des Martin-Bell-Syndroms liegen 50-200 Wiederholungen vor, dies verursacht aber keine klinischen Symptome. Erst bei mehr als 200 Wiederholungen kommt es zu einer Hypermethylierung der Repeats und einer benachbarten regulatorischen Sequenz, wodurch das Gen nicht mehr abgelesen werden kann und es zum Ausfall des Genproduktes kommt.

#### 7.1.4 Retinopathia pigmentosa

Bei der Retinopathia pigmentosa sind autosomal-dominante, autosomal-rezessive und X-chromosomal-rezessive Erbgänge bekannt. Darunter ist die X-chromosomal-rezessive Form die am schwersten ausgeprägte, mit 20 Jahren sind nahezu 100% betroffen.

#### 7.1.5 Anhidrotische ektodermale Dysplasie

Die Anhidrotische ektodermale Dysplasie folgt einem X-chromosomal-rezessiven Erbgang. Charakteristische Symptome sind dünne, schütterere Haare, unterentwickelte Zähne und das Fehlen von Schweißdrüsen. Dies führt dazu, dass sich der Körper schon bei geringen Anstrengungen sehr stark erwärmt; größere Belastungen sind daher unbedingt zu vermeiden.

## 8 Multifaktorielle Vererbung

Im Gegensatz zu monogenen Krankheiten werden multifaktorielle Merkmale oder Erkrankungen nicht durch ein einziges Gen vererbt. Hier liegt eine Interaktion von mehreren Genen (*Polygenie*) und *Umweltfaktoren* vor.

Multifaktorielle Erkrankungen haben eine größere Häufigkeit als monogene Erkrankungen. Zu ihnen zählen beispielsweise Hypertonie, Diabetes mellitus und andere sogenannte „Volkskrankheiten“, aber z. B. auch die angeborene Hüftgelenkluxation. Auch Merkmale wie „Körpergröße“ werden multifakto-

riell vererbt.

## 8.1 Beispiel: Neuralrohrdefekte

Normalerweise schließt sich am Ende der 4. Embryonalwoche das Neuralrohr. Ist dieser Vorgang gestört, so kommt es zu Defekten mit unterschiedlicher Ausprägung. Dabei handelt es sich meist um eine Spina bifida und (im Extremfall) um einen Anenzephalus.

Die Häufigkeit einer Spina bifida beträgt ca. 1:1000. Es existiert eine gewisse Familiarität, so daß sich das Wiederholungsrisiko bei einem ersten Kind mit Spina bifida auf etwa 4% erhöht (empirisch ermittelter Wert).

Wie Studien aus Wales und Schottland gezeigt haben, wird das Entstehen einer Spina bifida durch einen relativen Folsäuremangel begünstigt. Daher empfiehlt es sich, Schwangeren zusätzlich Folsäure zuzuführen. Dadurch wird das Entstehungsrisiko für eine Spina bifida verringert, allerdings nicht gänzlich beseitigt. Offensichtlich sind also noch andere Faktoren an der Entstehung von Neuralrohrdefekten beteiligt.

Zur Früherkennung von Neuralrohrdefekten haben sich Ultraschalluntersuchungen sowie die Bestimmung des  $\alpha$ -Fetoproteins (AFP) im mütterlichen Serum und im Fruchtwasser bewährt.

## 8.2 Carter-Effekt

Manche Erkrankungen mit multifaktoriellem Erbgang manifestieren sich deutlich häufiger bei einem Geschlecht. So ist z. B. die hypertrophe Pylorusstenose bei Jungen etwa fünfmal häufiger als bei Mädchen. Dies liegt daran, daß unspezifische, geschlechtsabhängige Faktoren die Manifestation der Erkrankung bei Mädchen unterdrücken können. Daher ist bei Mädchen eine deutlich stärkere genetische Disposition (also mehr „geschädigte Gene“) nötig, als bei Jungen (der „Schwellenwert“ liegt höher), damit es zur Krankheitsmanifestation kommt.

Im Gegenzug folgt daraus, daß die direkten männlichen Verwandten erkrankter Frauen ein deutlich höheres Erkrankungsrisiko haben. Denn Verwandte ersten Grades haben statistisch gesehen 50% der Gene gemeinsam. Da bei Männern bereits eine deutlich geringere Zahl an betroffenen Genen für einen Krankheitsausbruch ausreichend ist, ist die Wahrscheinlichkeit für eine Manifestation bei ihnen deutlich erhöht.

Nicht immer sind Frauen stärker betroffen. Die angeborene Hüftluxation beispielsweise verhält sich spiegelbildlich, hier sind Frauen deutlich häufiger betroffen als Männer. Daher haben hier die weiblichen Verwandten erkrankter

Männer ein stark erhöhtes Erkrankungsrisiko.

## 9 Komplexe Vererbung

Neben den anfangs erwähnten, relativ einfach zu diagnostizierenden Vererbungsformen sind auch komplexere Formen der Vererbung zu beobachten. Diese können verursacht sein durch

- genetische Heterogenie (Lokus-Heterogenie oder allelische Heterogenie)
- multifaktorielle Vererbung
- Anlage-Umwelt-Interaktion
- variable Expressivität (vor allem bei dominanten Krankheiten)
- unvollständige Penetranz
- Pleiotropie (eine genetische Veränderung führt zu mehreren phänotypischen Veränderungen)
- Phänokopie (ein genetisches Krankheitsbild wird durch exogene Faktoren simuliert; Bsp.: eine Thalidomid-(Contergan-)Embryopathie zeigt den Phänotyp des Holt-Oram-Syndroms)

## 10 Populationsgenetik

### 10.1 Hardy-Weinberg-Gesetz

Das Hardy-Weinberg-Gesetz beschreibt die Beziehung zwischen den Häufigkeiten der Allele und denen der Heterozygoten und Homozygoten. Es besagt, daß die Genhäufigkeiten und damit die Häufigkeiten von Heterozygoten und Homozygoten, von Generation zu Generation konstant bleiben, wenn folgendes gilt:

- In einer Population wird vorausgesetzt, daß jedes ihrer Individuen die gleiche Chance hat, sich mit jedem Individuum des anderen Geschlechts mit gleicher Fruchtbarkeit zu paaren (*Panmixie*).
- Es dürfen keine Mutationen erfolgen; Selektion ist ausgeschlossen.
- Genimport oder -export dürfen nicht stattfinden.

Die Genhäufigkeit einer bestimmten Generation hängt dann von der Häufigkeit der Allele in der vorherigen Generation ab.

Geht man beispielsweise von den beiden Allelen A und a eines autosomalen Gens aus, wobei A dominant über a sei, dann kann man die Häufigkeit des Allels A mit  $p$  und des Allels a mit  $q$  bezeichnen. Falls es keine weiteren Allele an diesem Locus gibt, gilt

$$p + q = 1$$

Diese Formel bezeichnet dann die Gesamthäufigkeit der Allele an diesem Genort. Für die Gleichgewichtshäufigkeiten der Genotypen gilt dann entsprechend:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Dabei ist

$$\begin{aligned} p^2 &= \text{die Häufigkeit des homozygoten Genotyps für das dominante Allel} \\ 2pq &= \text{die Häufigkeit des heterozygoten Genotyps} \\ q^2 &= \text{die Häufigkeit des homozygoten Genotyps für das rezessive Allel} \end{aligned}$$

Für einen Genlocus mit 3 Allelen gilt entsprechend

$$(p + q + r)^2 = 1$$

## 10.2 Berechnung der Heterozygotenhäufigkeit

Meist ist die Häufigkeit der rezessiv Homozygoten (Genotyp aa) bekannt. Ausgehend davon läßt sich die Heterozygotenhäufigkeit mittels des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts berechnen. Die Gruppe der rezessiv Homozygoten hat dabei die Häufigkeit  $q^2$ .

### 10.2.1 Beispiel: Zystische Fibrose

Die Häufigkeit von zystischer Fibrose beträgt 1:2500. Damit gilt:

$$\begin{aligned} q^2 &= \frac{1}{2500} \\ q &= \sqrt{\frac{1}{2500}} \\ &= \frac{1}{50} \end{aligned}$$

Die Häufigkeit des dominanten Allels ist dann:

$$p + q = 1$$

$$\begin{aligned}
 p &= 1 - q \\
 &= \frac{49}{50}
 \end{aligned}$$

Damit ergibt sich für die Heterozygotenhäufigkeit  $2pq$ :

$$\begin{aligned}
 2pq &= 2 \cdot \frac{1}{50} \cdot \frac{49}{50} \\
 &\approx \frac{1}{25}
 \end{aligned}$$

### 10.2.2 Beispiel: Phenylketonurie

Analog zur zystischen Fibrose folgt für die Phenylketonurie mit einer Häufigkeit von 1:10000:

$$\begin{aligned}
 q &= \sqrt{\frac{1}{10000}} \\
 &= \frac{1}{100}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 p &= 1 - \frac{1}{100} \\
 &= \frac{99}{100}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 2pq &= 2 \cdot \frac{99}{100} \cdot \frac{1}{100} \\
 &\approx \frac{1}{50}
 \end{aligned}$$

## 11 Stammbäume

Beim Zeichnen eines Stammbaumes sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

- der Ratsuchende wird mit einem Pfeil gekennzeichnet
- Männer werden durch ein Quadrat, Frauen durch einen Kreis symbolisiert; Individuen unbekanntes Geschlechts (z. B. ungeborene Kinder) werden durch eine Raute symbolisiert
- bei Partnerschaften/Ehen steht der Mann links, die Frau rechts
- Verwandtenehen werden durch eine doppelte Linie gekennzeichnet

- Kinder werden nach dem Alter sortiert eingezeichnet (das älteste Kind links, das jüngste Kind rechts)
- Merkmalsträger werden schraffiert/ausgemalt
- Konduktoren werden mit einem Punkt gekennzeichnet
- Verstorbene Personen werden diagonal durchgestrichen
- die Angabe des Geburtsjahres erfolgt vierstellig
- das Erkrankungsalter wird als „xx J.“ angegeben
- das Sterbealter wird als „+ xx J.“ angegeben
- Generationen werden ausgehend von der ältesten Generation mit römischen Ziffern bezeichnet; innerhalb der Generation wird von links nach rechts durchgehend arabisch nummeriert

## 12 Molekulare Tumorzytogenetik

Man unterscheidet zwischen konstitutiven Chromosomenstörungen, die in allen Körperzellen enthalten sind, und somatischen Chromosomenstörungen, die nur in einigen Körperzellen vorliegen (z. B. bei somatischen Tumorerkrankungen).

Zur Tumorentstehung kann es sowohl durch Inaktivierung als auch durch Aktivierung bestimmter Gene kommen. Wird die Tumorentstehung durch die Inaktivierung von Genen verursacht, so spricht man von *Tumor-Suppressor-Genen*, andernfalls handelt es sich um *Proto-Onkogene*.

Für die Inaktivierung von *Tumor-Suppressor-Genen* gilt: Beide Allele müssen inaktiviert werden. Dies kann nach der *Two-Hit-Hypothese* (Knudson, 1971) z. B. durch Punktmutation (1. Hit) und Deletion (2. Hit) geschehen.

Für die Aktivierung eines *Proto-Onkogens* ist bereits die Aktivierung eines Allels ausreichend. Dadurch kommt es zu einer Verstärkung seiner physiologischen Funktion. Mögliche Ursachen dafür sind

- Mutationen, die die Transkriptionsrate erhöhen
- Mutationen, die die mRNA-/Protein-Stabilität erhöhen
- eine vermehrte Anzahl an Genkopien

## 13 Epigenetik

Die Epigenetik befaßt sich mit der Modulation von Genen durch zusätzliche Moleküle. Dabei handelt es sich insbesondere um zusätzliche Methylgruppen.

### 13.1 Imprinting/„Genetische Prägung“

Normalerweise werden Gene eines Chromosoms exprimiert. Die Expression eines Gens kann jedoch in Abhängigkeit von seiner Herkunft variieren, d. h. unter Umständen werden nur vom Vater oder von der Mutter vererbte Gene exprimiert. Dies ist auf das Phänomen des „Genetic Imprinting“ zurückzuführen.

Bei der Keimzellbildung kommt es in den primordialen Keimzellen zur „Imprintausradierung“. In den Keimzellen findet dann eine „Imprintetablierung“ statt, d. h. in Abhängigkeit davon, ob es sich um männliche oder weibliche Keimzellen handelt, werden unterschiedliche Gene methyliert und auf diese Weise inaktiviert. In der Zygote sowie im entstehenden Embryo bleibt dieser Imprint dann erhalten und ist später in allen somatischen Zellen des Kindes zu finden.

Störungen können auftreten, wenn zwei homologe Chromosomen eines Elternteils in der Zygote existieren (*uniparentale Disomie*) oder ein „Imprinting Defekt“ vorliegt. Welche Symptome dann auftreten, hängt davon ab, ob das vom Vater oder das von der Mutter vererbte Gen inaktiviert wurde.

Liegt eine Deletion eines genomisch geprägten Gens vorliegt und dabei das aktive Allel verlorengelht, so entsteht strukturell zwar eine Monosomie, aber funktionell liegt eine Nullsomie vor, womit die Expression dieses Gens komplett ausgeschaltet ist. So können z. B. Prader-Willi-Syndrom und Angelman-Syndrom durch dieselbe Deletion verursacht werden.

Dabei ist *nicht* entscheidend, welches Geschlecht das Kind hat, sondern nur, *von welchem Elternteil* es das mutierte Gen geerbt hat.

#### 13.1.1 Prader-Willi-Syndrom

Beim Prader-Willi-Syndrom liegt eine Deletion auf dem paternalen Chromosom 15 vor. Das Syndrom geht einher mit folgenden Symptomen:

- schmale Stirn bei ausgeprägtem Vorderhaupt
- lateral ansteigende (mandelförmige) Augen
- Strabismus

- dreieckiger offener Mund (muskuläre Hypotonie)
- in 75% der Fälle Pigmentarmut
- blaue Augen, blonde Haare
- kleine Hände, Akromikrie
- Kleinwuchs
- Hypogenitalismus
- Hypogonadismus
- Infertilität
- Häufigkeit 1:16000

Häufig tritt das Prader-Willi-Syndrom in Verbindung mit Albinismus auf, da das entsprechende Gen ebenfalls in der PWS/AS-Region liegt.

### **13.1.2 Angelman-Syndrom („Happy-Puppet-Syndrom“)**

Das für das Angelman-Syndrom verantwortliche Gen liegt in unmittelbarer Nachbarschaft des PWS-Gens auf Chromosom 15. Dieses Syndrom tritt auf, wenn die Deletion das maternale Chromosom 15 betrifft. Typisch sind:

- Mikrozephalie
- Makrostomie
- Progenie
- weitgestellte Zähne
- schwere psychomotorische Retardierung mit fehlender Sprachentwicklung
- unmotivierte Lachepisoden
- ataktisch-ruckartige Extremitätenbewegungen

### **13.1.3 Beckwith-Wiedemann-Syndrom**

Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom geht meist nicht mit geistiger Retardierung einher. Es handelt sich dabei um ein Großwuchssyndrom mit häufigem Auftreten von Wilms-Tumoren und Rhabdomyosarkomen.

## 14 Pharmakogenetik

Faktoren, die den Effekt eines Pharmakons beeinflussen können, sind:

- Körpergewicht
- Alter
- Geschlecht
- Art der Applikation
- Gewöhnung
- Krankheiten
- Interaktion von Pharmaka
- Genetische Faktoren

Evolutionär betrachtet ist der Mensch nicht auf die Einnahme eines Medikamentes vorbereitet. Daß Pharmaka trotzdem vertragen werden, liegt daran, daß sie Mechanismen der Resorption, Metabolisierung und Ausscheidung benutzen, die sich im Laufe der Evolution eigentlich für andere Zwecke entwickelt haben. Da aber jeder Mensch eine individuelle Genzusammensetzung besitzt, ist er auch auf biochemischer Ebene individuell zu betrachten. Alle für die Medikamentenaufnahme, -wirkung und -ausscheidung wichtigen Mechanismen können deshalb prinzipiell individuell verschieden ausgeprägt sein und so unterschiedliche Reaktionen auf Medikamente bedingen. Die Pharmakogenetik beschäftigt sich daher mit dem Einfluß genetischer Faktoren auf die Reaktion gegenüber Pharmaka.

### 14.1 Genetisch bedingte Variabilität der Arzneimittelwirkung

#### 14.1.1 Beispiel: Isoniazid

Isoniazid ist ein Tuberkulostatikum, das vom Körper durch Acetylierung inaktiviert und ausgeschieden wird.

Bei Gabe einer einmaligen Dosis von Isoniazid beobachtet man nach mehreren Stunden eine bimodale Verteilungskurve der Serumkonzentration. Sie wird verursacht durch ein Vorkommen von „schnellen“ und „langsamen Acetylierern“, d. h. in manchen Organismen erfolgt die Inaktivierung schneller als in anderen. Genetisch betrachtet handelt es sich um ein System multipler

Allelie, in dem man zwischen den zwei Gruppen von „schnellen“ und „langsamen Acetylierern“ unterscheiden kann. Es handelt sich um einen autosomal-dominanten Erbgang, wobei die Gene für „schnelle Acetylierung“ über die „langsame Acetylierung“ dominieren.

Diese Tatsache ist von klinischer Bedeutung, da bei „schnellen Acetylierern“ Isoniazid deutlich schneller inaktiviert wird und so für eine suffiziente Therapie eine deutlich höhere Dosierung erforderlich wird. Andernfalls ist die Zahl der Therapieversager erheblich erhöht. Andererseits darf die Therapiedosis nicht grundsätzlich höher gewählt werden, da Isoniazid bei Überdosierung schwere Nebenwirkungen (Polyneuropathien, toxische Hepatitis) hat. Die jeweilige Dosis muß also individuell bestimmt oder alternativ eine mittlere Dosis gewählt werden.

Auch zahlreiche andere Medikamente und sonstige Stoffe (z. B. Koffein) werden über dieses System abgebaut und ausgeschieden.

In Europa sind „schnelle“ und „langsame Acetylierer“ etwa gleichverteilt. „Langsame Acetylierer“ haben immer den Genotyp (LA—LA), während „schnelle Acetylierer“ sowohl homozygot (SA—SA) als auch heterozygot (SA—LA) sein können.

Mit dem *Hardy-Weinberg-Gesetz* folgt damit für die Berechnung der Allelhäufigkeiten:

$$\begin{aligned}q^2 &= 0,5 \\q &= \sqrt{0,5} \\&= 0,71 \\p &= 1 - q \\&= 0,29\end{aligned}$$

Dies zeigt: Obwohl „langsame“ und „schnelle Acetylierer“ phänotypisch gleichverteilt sind, ist das rezessive Allel deutlich häufiger!

#### 14.1.2 Hydroxylierungspolymorphismen

Ähnlich wie im Acetylierungssystem, existieren auch Polymorphismen des Hydroxylierungssystems. Hier ist ebenfalls eine bimodale Verteilung zu finden, allerdings mit einem Anteil von 95% schnellem und 5% langsamem Abbau. Der schnelle Abbau ist dominant.

Ein davon betroffenes Medikament ist z. B. Phenylhydantoin, das zur Epilepsiebehandlung eingesetzt wird.

Wie oben bereits angemerkt, geschieht nicht nur der Abbau von Medikamenten, sondern auch der anderer Stoffe über diese Systeme. Dies führt dazu, daß die Disposition für Bronchialkarzinome bei Rauchern in hohem Maße vom individuellen Hydroxylierungstyp abhängt. Denn die beim Rauchen aufgenommenen polycyclischen Kohlenwasserstoffe (insbesondere Benzpyren) werden erst durch die Hydroxylierung kanzerogen. Beim langsamen Hydroxylierungstyp geschieht diese Hydroxylierung in vermindertem Maße. Daher ist hier die Exposition gegenüber kanzerogenen Noxen deutlich verringert und somit auch das Risiko für das Auftreten eines Bronchialkarzinoms (und ebenso eines Blasenkarzinoms) reduziert.

## **14.2 Genmutation als Grundlage atypischer Arzneimittelwirkungen**

### **14.2.1 Maligne Hyperthermie**

Die Maligne Hyperthermie ist eine seltene (ca. 1:40000) aber gefürchtete Narkosekomplikation. Sie wird (in 50-70% der Fälle) verursacht durch eine Mutation im Gen des Ryanodin-Rezeptors. Dadurch kommt es bei Verwendung von depolarisierenden Muskelrelaxanzien (z. B. Succinylcholin, Suxamethionin, Halothan) zu einer extremen Stoffwechselsteigerung (Anstieg der Körpertemperatur innerhalb weniger Minuten auf Werte über 41°C, ausgeprägte metabolische Azidose, Anstieg der Herzfrequenz) und ein starker Rigor der quergestreiften Muskulatur. Die Therapie erfolgt symptomatisch mit Dantrolen.

Die Maligne Hyperthermie folgt einem autosomal-dominanten Erbgang.

## **Literatur**

- [1] G. Tariverdian, W. Buselmaier: *Humangenetik*, Springer-Verlag, 3. Auflage (2004)
- [2] *Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch*, de Gruyter Verlag, 258. Auflage (2002)