

Zusammenfassung Genetik WS 23/24

Inhaltsverzeichnis

Indikationen für eine genetische Beratung:	2
Häufigkeiten und Ursachen angeborener Störungen:	2
Karyogramm:.....	2
Chromosomenaberrationen:.....	2
Allgemeine Prinzipien bei einer Chromosomenstörung:.....	3
Auffälligkeiten von Chromosomenstörungen:.....	3
Nomenklatur:	3
Translokation:	3
Erkrankungen:	4
Downsyndrom:.....	4
Edward Syndrom:	4
Patau Syndrom:.....	4
Robertson ´sche Translokation (RT):.....	5
Triploidie:.....	5
Genomisches Imprinting:	5
Ablauf Imprinting:	6
Vererbung ohne Imprinting:	6
Vererbung mit Imprinting:	6
Uniparentale Disomie (UPD):	6
Klinische Konsequenz:	6
Trisomic Rescue:.....	6
Monosomic Rescue:.....	7
Erkrankungen:	7
Prader Willi Syndrom:	7
Angelman-Syndrom:.....	7
Silver- Russel Syndrom:	8
Beckwith Wiedemann Syndrom:	8
Erbgänge:.....	8
Autosomal-dominanter Erbgang;.....	8
Autosomal- rezessiver Erbgang:.....	9
X-Chromosomal-rezessiver Erbgang:	9
X-Chromosomal-dominanter Erbgang:	10

Indikationen für eine genetische Beratung:

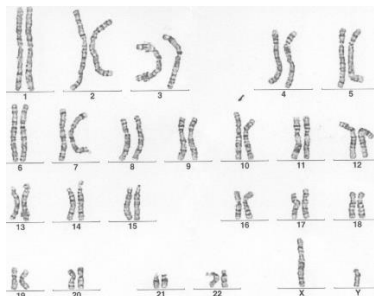
- Erkrankung/ Erbkrankheit bei Ratsuchendem
- Erkrankung/ Erbkrankheit bei Familie
- Erkrankung/ Erbkrankheit bei Kind
- Fehlgeburten
- Sterilität (unerfüllter Kinderwunsch)
- Strahlen/ Medikamente vor/ während der Schwangerschaft
- Mütterliches Alter
- Blutsverwandtschaft
- Auffälliger Befund während der Schwangerschaft

Häufigkeiten und Ursachen angeborener Störungen:

- Basisrisiko: 5-7%, davon:
 - o 5% teratogen: während der Schwangerschaft
 - o 25% monogen: Erbkrankheit
 - o 10% chromosomal
 - o 45-50% unbekannt (ca. 20% mittlerweile)

Karyogramm:

- Geordnete Darstellung der Chromosomen einer Zelle
- Nur in der Metaphase der Zelle möglich, da dann die Chromosomen „entwirrt“ sind



Chromosomenaberrationen:

= Anomalie, die Struktur oder Anzahl von Chromosomen eines Genoms betrifft

1. Numerisch:
 - a. Monosomie: ein Chromosom im diploiden Chromosomensatz fehlt
 - b. Trisomie: überzähliges Vorhandensein eines Chromosoms
 - c. Triploidie: 3 komplette haploide Chromosomensätze
2. Strukturell: Umbauten innerhalb eines oder verschiedener Chromosomen
 - a. Balanciert → keine klinischen Auffälligkeiten
 - i. Translokationen
 - ii. Inversionen
 - b. Unbalanciert
 - i. Translokationen
 - ii. Deletionen

- iii. Duplikationen
- c. Konstitutionell:
 - i. In Keimzellen
 - ii. In allen Körperzellen der betroffenen Person
 - iii. Wesentliche Ursache für Entwicklungsstörungen
 - iv. Z.B.: Trisomie 21
- d. Somatisch:
 - i. Nach dem Zygotenstadium
 - ii. Nicht in allen Körperzellen vorhanden, sondern auf einzelne Gewebe beschränkt

Allgemeine Prinzipien bei einer Chromosomenstörung:

- Jede quantitative Abweichung vom diploiden Chromosomensatz ist suboptimal
- Chromosomenstörungen können alle Organsysteme betreffen
- Der klinische Schweregrad ist abhängig von den beteiligten Chromosomenabschnitten
- Deletionen haben in der Regel deutlich stärkere Auswirkungen als Dublikationen

Auffälligkeiten von Chromosomenstörungen:

- Pränatal:
 - o Wachstumsretardierung
 - o Fehlbildungen
 - o Singuläre Nabelschnurrarterie
- Postnatal:
 - o Geistige Behinderung
 - o Körperliche Behinderung
 - o Auffälligkeiten im Wachstum
 - o Auffällige Pubertätsentwicklung

Nomenklatur:

- ISCN = International System for Cytogenetic Nomenclature
- t → translocation balanciert
- Inv → Inversion
- Del → Deletion
- Dup → Duplikation
- + oder - → zusätzliches oder fehlendes Chromosom

Translokation:

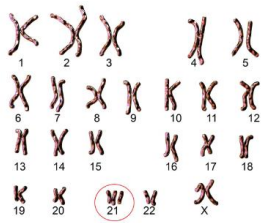
= Translokationen entstehen durch Umlagerung von Chromosomenabschnitten. Dabei tauschen in der Regel zwei Chromosomenstücke untereinander aus.

- Reziproke Translokation:
 - o Austausch von Chromosomenabschnitten nicht-homologer Chromosomen
 - o Häufigkeit: 1:1000
 - o Nur dann phänotypische Auffälligkeiten, wenn Gene in den Bruchpunkten liegen (Risiko pro Bruchpunkt 2%)

Erkrankungen:

Downsyndrom:

- Trisomie 21
- Symptome:
 - Hypermobilität
 - Offenstehender Mund
 - Erhöhte Nackentransparenz auf dem Ultraschall, aufgrund von Wassereinlagerungen
 - Liedfalten



Edward Syndrom:

- Trisomie 18
- Häufigkeit: 1: 3000
- Mortalität:
 - 3. Monat: 50%
 - 12. Monat: 96%
- Symptome:
 - Niedriges Geburtsgewicht
 - Weit ausladender Hinterkopf
 - Tiefsitzende dysplastische Ohren
 - Typische Fingerstellung
 - Organfehlbildungen



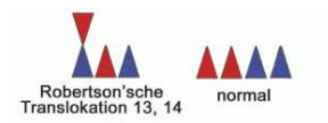
Patau Syndrom:

- Trisomie 13
- Häufigkeit: 1:5000-8000
- Mortalität: 50% im 1. Monat
- Symptome:
 - Retrognathie (Rücklagerung des Kiefers)
 - Polydaktylie (überzählige Finger/ Zehen)

- LKG-Spalte Anophtalmie (Fehlen von Augen)
- Defekte der Kopfhaut
- Mikrocephalie

Robertson'sche Translokation (RT):

- Kann neu auftreten oder familiär sein
- Zwei Chromosomen verschmelzen miteinander
- Risiko für Träger einer RT für die Geburt eines behinderten Kindes variieren und hängen ab von:
 - Beteiligte Chromosomen
 - Geschlecht des Trägers
 - Risiken können zwischen unter 1% und 100% schwanken



Triploidie:

- Typ I:
 - In ca. 20% Diandrie (2 väterliche haploide Sätze)
 - Meist Dispermie: Befruchtung der Eizelle durch 2 Spermien
 - Große Placenta und fast normal großer Fet
 - Doppelte Dosis der Wachstumsgene des Vaters
- Typ II:
 - In ca. 80% Digynie (2 mütterliche haploide Sätze)
 - Interkorporation (Zusammenlagerung) des Polkörperchens der 1. Meiose häufiger als Inkorporation des Polkörperchens der 2. Meiose
 - Kleine Placenta und kleiner Fet
- Symptome:
 - Totale Syndaktylie zw. 3. Und 4. Finger und 2. Und 3. Zeh
 - Ungleich lange Finger und Zehen
 - Variable Gesichtsdysmorphien
 - Diverse Herzfehler
 - Hirnmissbildungen
 - Nierenfehlbildungen

Genomisches Imprinting:

- Imprinting ist ein epigenetisches Phänomen, das auf DNA- Methylierungen und Histonmodifikationen beruht. Es führt dazu, dass bei bestimmten Genen das Allel eines Elternteils inaktiviert ist und daher nur das Allel des anderen Elternteils exprimiert, wird
 - Epigenetische Prozesse: reversible chemische Veränderung der DNA oder der Histone, das sind Proteine, die die DNA verpacken
- Beim Menschen: 60 Gene, die durch Imprinting reguliert werden
- Kommen zu 80% in Clustern- gemeinsam mit anderen geprägten Genen vor
- Prägung der Eltern geht in Embryonalen Keimzellen verloren und wird neu programmiert je nach Geschlecht des Kindes

Ablauf Imprinting:

- Anlagerung einer Methylgruppe führt zu Abschaffung eines Gens
- Prozesse können durch Umwelteinflüsse beeinflusst werden (z.B Ernährung)

Vererbung ohne Imprinting:

- Im Normalfall liegen beim Individuum (unabhängig vom Geschlecht) zwei aktive Genkopien vor
- Nachkommen erhalten jeweils eine aktive Genkopie von jedem Elternteil und haben somit wieder zwei inaktive Gene
- Normale Dosis: zwei aktive Gene

Vererbung mit Imprinting:

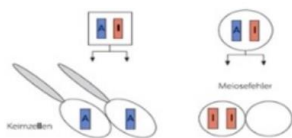
- Bei geprägten Genen weist ein Individuum im Normalfall eine aktive und eine inaktive Genkopie von einem bestimmten Gen auf
- Bei der Keimzellbildung wird diese Prägung aufgehoben
- Je nach Geschlecht erhält das Gen eine neue Prägung, sodass Nachkommen dann jeweils wieder eine aktive und eine inaktive Genkopie besitzen
- Normale Gendosis: eine aktive Genkopie

Uniparentale Disomie (UPD):

- Herkunft beider Homologen eines Chromosoms von nur einem Elternteil → während der Meiose
- Maternal: doppeltes mütterliches Chromosom
- Paternal: doppeltes väterliches Chromosom

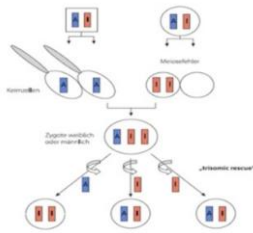
Klinische Konsequenz:

- Bei UPD eines Chromosoms oder einer chromosomalen Region mit einem geprägten Gen kommt es zum Auftreten von spezifischen Krankheitsbildern
- Die Häufigkeit einer UPS wird angesichts der hohen Aberrationsrate in humanen Keimzellen und bei spontanen Aborten auf 1,65 pro 1000 Konzeptionen geschätzt
- Das Risiko steigt mit dem mütterlichen Alter
- Reparaturmechanismen: Trisomic Rescue und Monosomic Rescue



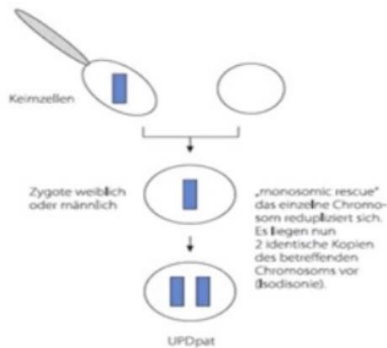
Trisomic Rescue:

- Wird das inaktive mütterliche Allel entfernt ($\frac{2}{3}$ aller Fälle) resultiert eine bi-parentale Vererbung (Gene von beiden Eltern) mit einer aktiven und einer inaktiven Genkopie
→ kein Krankheitsbild
- Kommt es zu einem Verlust des väterlichen aktiven Gens führt dies zu einer mütterlichen UPS mit nur inaktiven Genkopien
- Trisomie 21, 13, 18 meist lebensfähig



Monosomic Rescue:

- Normal ausgestattete Keimzelle trifft auf eine nullisome Keimzelle
- Das betreffende Chromosom redupliziert sich → Individuum ist wieder disom
- Allerdings liegt ein elterliches Chromosom doppelt vor (Isodisomie)
- Problem wenn:
 - Vorliegen von geprägten Genen („falsche Gendosis“)
 - Vorliegen einer rezessiven Mutation auf entsprechendem Chromosom



Erkrankungen:

Prader Willi Syndrom:

- Häufigkeit: 1:1000
- Ursache:
 - UPD 15mat (30%)
 - Deletion 15q11-13 (60%)
- Symptome:
 - Im Säuglingsalter: massive Muskelhypotonie, Trinkschwäche
 - Später: zunehmende Adipositas, Minderwuchs

Angelman-Syndrom:

- Häufigkeit: 1:16000
- Ursache
 - UPD 15pat (5%)
 - Deletion 15q13mat (60-80%)
- Mütterliches aktives Gen geht verloren
- Symptome:
 - Zunächst unauffällig
 - Später „happy-puppet“
 - Mikrozephalie (zu kleiner Kopf), ataktischer Gang
 - EEG-Veränderung, Epilepsie, Entwicklungsverzögerung

Silver- Russel Syndrom:

- Maternale UPD von Chromosom 7
- Ursache meist sporadisch (plötzlich auftretend)
- Symptome:
 - o Prä- und postnataler grazier Minderwuchs bei relativ großem Hirnschädel
 - o Dreieckiges GEsich
 - o Körperasymmetrien

Beckwith Wiedemann Syndrom:

- Paternale UPD von Chromosom 11p15
- Häufigkeit: unklar
- Ursache: komplex
- Symptome:
 - o Somatischer Gigantismus
 - o Visceromegalie (große Organe)
 - o Ohrkerben
 - o Makroglossie (Vergrößerung der Zunge)
 - o In bis zu 5%: Entwicklung eines Tumors

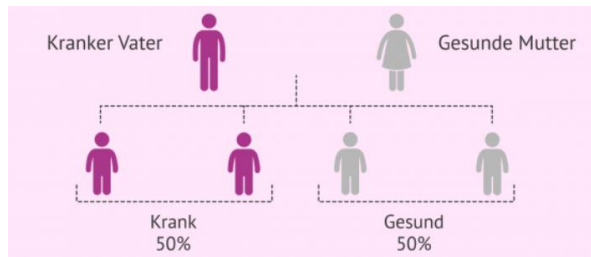
Erbgänge:

- Autosomal-dominant
- Autosomal-rezessiv
- X-chromosomal-rezessiv
- X-chromosomal-dominant

Autosomal-dominanter Erbgang:

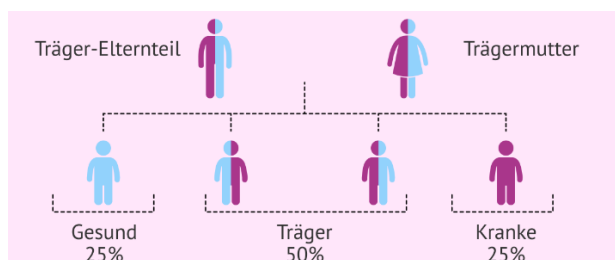
- Vertikale Vererbung über mehrere Generationen
- Übertragung Mann zu Mann möglich
- Männer und Frauen gleich häufig betroffen
- Risiko für Nachkommen beträgt 80%
- Beispiele:
 - o Achondroplasie (Kleinwuchs):
 - Neumutation (7 von 8 Fälle) oder als klassischer autosomal- dominanter Erbgang
 - Bei Neumutation Wiederholungsrisiko bei gleichem Paar von bis zu 5% aufgrund von Keimzellmosaiken
 - Häufigkeit; 1:20000
 - Abhängig von väterlichem Alter
 - Symptome:
 - Schwere Wachstumsstörung (123-132cm)
 - Normale Intelligenz, normale Lebenserwartung
 - Großer Schädel, Wirbelsäulenverkrümmung, eingesunkene Nasenwurzel
 - o Chorea Huntington:
 - Autosomal-dominant
 - Von einem Elternteil vererbt

- Keine Neumutationen (max. 3% der Fälle)
- Neurologische Erkrankung
- Symptome:
 - Bewegungsstörung
 - Organische Wesensveränderung
 - Demenz
 - Erkrankungsalter: 25-60
 - Oft Antizipation (erste Krankheitssymptome treten von Generation zu Generation immer früher auf)



Autosomal- rezessiver Erbgang:

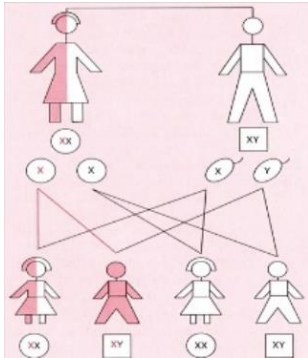
- Beide Elternteile der erkrankten Person sind gesund
- Für gewöhnlich Erkrankungen in einer Generation
- Männer und Frauen gleich häufig betroffen
- Beispiel:
 - Mukoviszidose:
 - Autosomal-rezessiv
 - CFTR-Mutation
 - Chromosom 7q31.2
 - Häufigkeit 1:2000-2500
 - Symptome:
 - Dystrophie (Unterernährung) → Verdauungsstörung
 - Zäher Schleim in der Lunge mit rezidivierenden Infektionen
 - Pankreasinsuffizienz
 - Später zunehmender Sauerstoffmangel
 - Herzinsuffizienz, Diabetes



X-Chromosomal-rezessiver Erbgang:

- Für gewöhnlich nur männliche Betroffene
- Risiko für eine Überträgerin für einen betroffenen Sohn oder eine Tochter, die die Mutation trägt 50%
- Alle Söhne eines Betroffenen sind gesund, alle Töchter sind Überträgerinnen

- Keine Übertragung Mann zu Mann
- Beispiel:
 - o Duchenne Muskeldystrophie:
 - X-Chromosomal-rezessiv
 - Zunächst normal
 - Dann Muskelschwäche



X-Chromosomal-dominanter Erbgang:

- Übertragung durch eine betroffene Frau an Söhne und Töchter
- Übertragung durch einen betroffenen Mann nur an Töchter
- Keine Übertragung von Mann zu Mann
- Beide Geschlechter sind betroffen, Frauen häufiger als Männer
- Ein Großteil der Krankheitsbilder ist letal für männliche Betroffene

