Genetik - Mau-Holzmann

Basisrisiko für angeborene Störungen

Zytogenetische Grundlagen

- Untersuchungsmethoden

Chromosomenstörungen

- Allgemeine Prinzipien bei Chromosomenstörungen
- Chromosomenstörungen pränatal — postnatal
- Numerische Aberrationen (Aneuploidien)
- Nomenklatur:
  - ***Die häufigsten Trisomien***
- Strukturelle Abberationen
  - Translokationen
- Chromosomenaberrationen
- Triploidie
  - Triploide - Klinik Pränatal
- Gonosomale Störungen (Geschlechtschromosomen)

Epigenetik und Genomisches Imprinting

- Genomisches Imprinting:
- Lebenszyklus eines Imprints
- Geprägte humane Gene
- Klinische Bedeutung
  - Verschiedene Mechanismen des Imprintings

UPD: Uniparentale Disomie

- Definition
- Klinische Konsequenzen
- Vererbung ohne Imprinting

Mechanismus der Vererbung beim Imprinting
Reparaturen beim Imprinting
1. Trisomic Rescue
2. Monosomic rescue
3. UPD durch Gamentenkomplementation
Autosomal-rezessive Erkrankungen:
Homozygotie eines mutanten Allels durch Isodisomie
Krankheitsbilder
Chromosomen mit UPD-Bedeutung:
Häufigkeit und Ursachen angeborener Störungen
Merkmale bei veschiedenen Erbgängen
Autosomal-dominanter Erbgang
Dominanter Erbgang
Autosomal-rezessiver Erbgang
X-Chromosomal-rezessiver Erbgang
X-Chromosomal-dominanter Erbgang
Weitere Vererbungsformen

Basisrisiko für angeborene Störungen

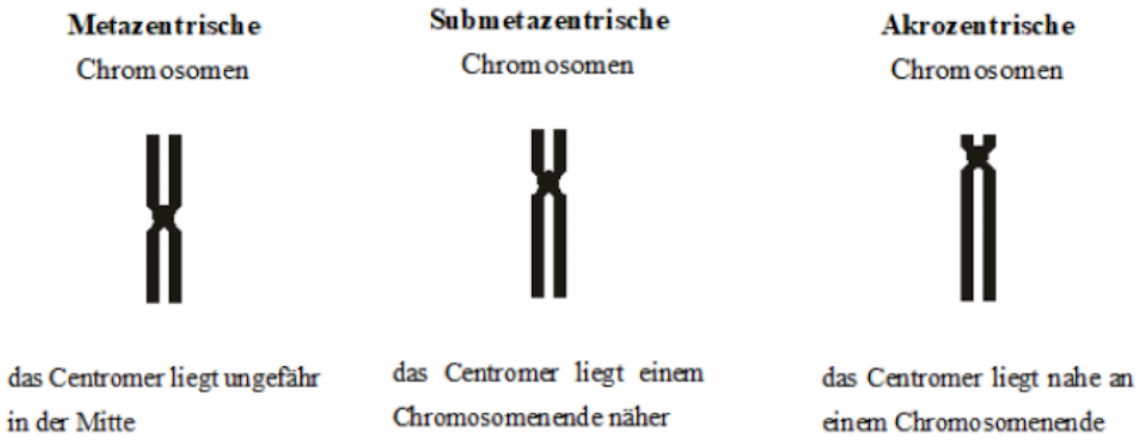
Ursache	Häufigkeit
Unauffällig	**95 %**
Angeborene Störungen (Gesamt)	**5–7 %**
Unbekannt	30–35 %
Monogen	25 %
Chromosomal (lichtmikroskopisch)	10 %
Multifaktoriell/Exom	15–20 %
Teratogen	5 %

Zytogenetische Grundlagen

- **Verdichtung:** DNA wird um Faktor 10.000 kondensiert (3,4 nm → Chromosom)

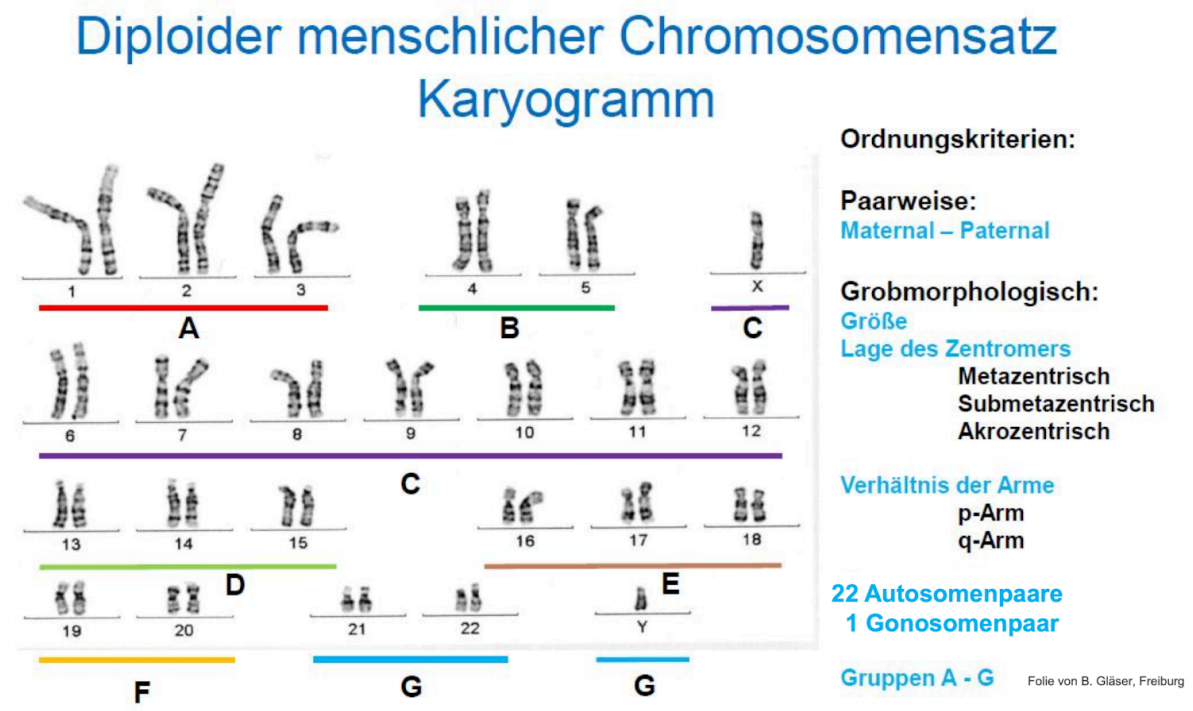
- **Klassifizierung nach Zentromerlage:**

Typ	Beschreibung
Metazentrisch	Zentromer mittig (Arme etwa gleich lang)
Submetazentrisch	Zentromer verschoben (p-Arm kürzer als q-Arm)
Akrozentrisch	Zentromer nahe am Ende (Satelliten am p-Arm)



Untersuchungsmethoden

- **Karyogramm:** Darstellung des diploiden Chromosomensatzes (46,XX oder 46,XY). Sortiert nach Größe (Gr. A–G) und Zentromerlage
- **FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung):**
  - Einsatz von DNA-Sonden (Whole Chromosome, Centromer, Telomer, Locus-spezifisch)
  - Nachweis von **Mikrodeletionen** oder spezifischen Rearrangements (z. B. Subtelomer-Rearrangements bei mentaler Retardierung)
- **Pränataldiagnostik:**
  - **Chorionzottenbiopsie (CVS):** 10.–12. SSW
  - **Amniozentese (AC):** ca. 15.–16. SSW



Chromosomenstörungen

Allgemeine Prinzipien bei Chromosomenstörungen

- Jede quantitative Abweichung vom diploiden Chromosomensatz ist suboptimal
- Chromosomenstörungen betreffen alle Organsysteme
- Der klinische Schweregrad ist abhängig von den beteiligten Chromosomenabschnitten
- **Deletionen haben in der Regel deutlich stärkere Auswirkungen als Duplikationen**
- Pränataler Beginn der Entwicklungsstörung
- Entwicklungsrückschritte sind untypisch

Chromosomenstörungen pränatal — postnatal

- **pränatal**

    - Wachstumsretardierung (Differenz zwischen rechnerischer und sonographischer SSW)
    - Erhöhte Nackentransparenz / Hydrops
    - Fehlbildungen (Herzfehler, Hexadaktylie, Lippenkiefergaumenspalte (LKG Spalte), Duodenalstenose, etc.)
    - Singuläre Nabelschnurarterie
    - Diskrepanz zwischen Placenta und Fetus
- **postnatal**
    - Menschen mit
        - geistiger Behinderung
        - körperlicher Behinderung (Minor- und Majoranomalien)
        - Auffälligkeiten im Wachstum
        - auffälliger Pubertätsentwicklung
        - Anomalien im Genitalbereich
    - Sterilität
    - Habituelle Aborte, Totgeburt
    - Tumore, Leukämien

Numerische Aberrationen (Aneuploidien)

- Enstehung meist durch Non-Disjunction in der Meiose I oder II
- Korrelation mit mütterlichem Alter (besonders bei Trisomie 21)

Nomenklatur:

46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21

Symbol	Merkmal
46	Gesamtzahl der Chromosomen
XX	Geschlechtschromosomen
der	Derivativchromosom - in diesem Fall Benennung einer Robertson’schen Translokation

Symbol	Merkmal
(14;21)	die an der Translokation beteiligten Chromosomen (der Größe nach genannt), durch Semikolon getrennt
(q10;q10)	Bruchpunktlokalisation, in diesem Fall stellt q10 von beiden Chromosomen die Zentromerregion dar. Der erste genannte Bruchpunkt bezieht sich auf das erste in der klammer genannte Chromosom
+21	zusätzliches Chromosom, somit unbalanciert

Detailierte Symboltabelle

⚠️ ***Die häufigsten Trisomien***

Down-Syndrom

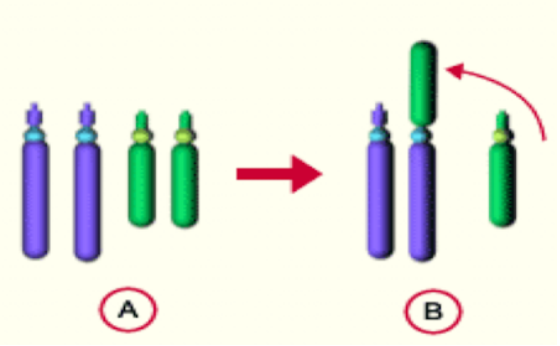
Edwards Syndrom

Pätau-Syndrom

Ulrich-Turner-Syndrom (UTS)

Strukturelle Abberationen

Translokationen



- **Robertson'sche Translokation (rob):**
  - Verschmelzung zweier **akrozentrischer** Chromosomen (13, 14, 15, 21, 22) im Zentromerbereich (q10;q10)
  - Häufigkeit: 1:1000
  - **Risiko:** Balancierte Träger sind gesund, haben aber Risiko für unbalancierte Nachkommen (z. B.

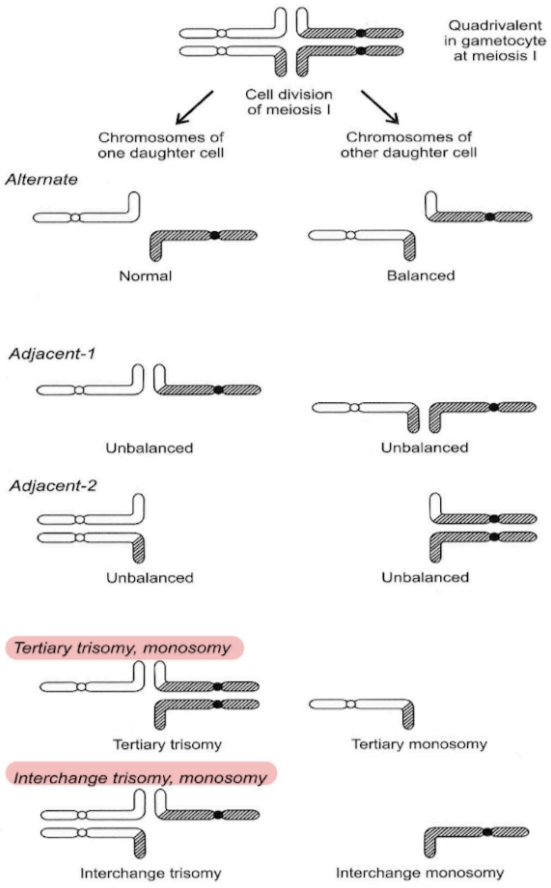
Translokations-Trisomie 13
oder 21)

	der (14;21) Trisomie 21	der (13;14) Trisomie 13	der (21;21) Trisomie 21
Carrier Frau	10-15 %	1 %	100%
Carrier Mann	< 1 %	< 1 %	100%

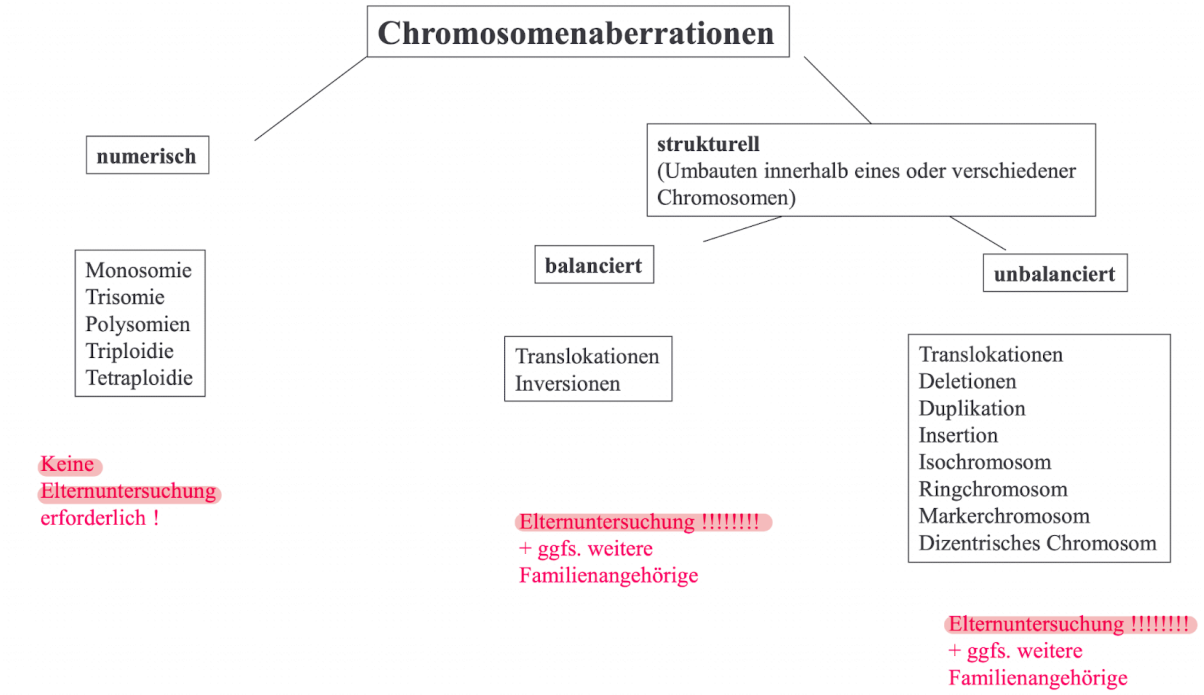
Wiederholung bei Robertson'scher Translokation

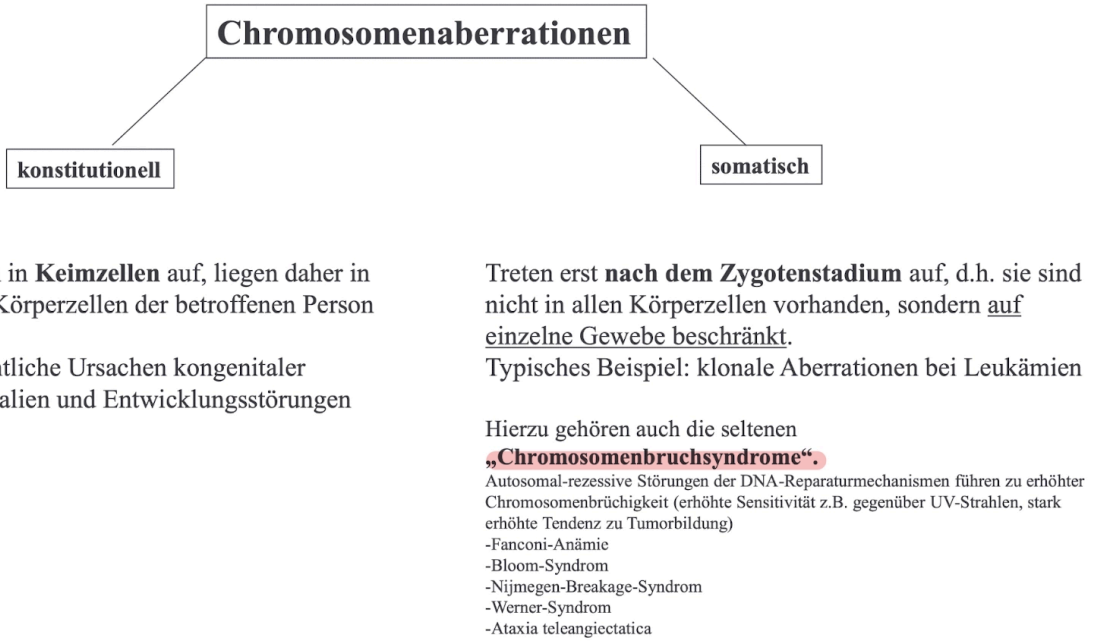
Merke: Die Risiken für Träger einer RT für die Geburt eines behinderten Kindes variieren und hängen von den beteiligten Chromosomen und vom Geschlecht des Trägers ab.

- **Reziproke Translokation:**
  - Austausch zwischen nicht-homologen Chromosomen
  - Bildung von **Quadrivalenten** in der Meiose → Segregation entscheidet über balanciert/unbalanciert (Adjacent-1, Adjacent-2, Alternate)



Chromosomenaberrationen

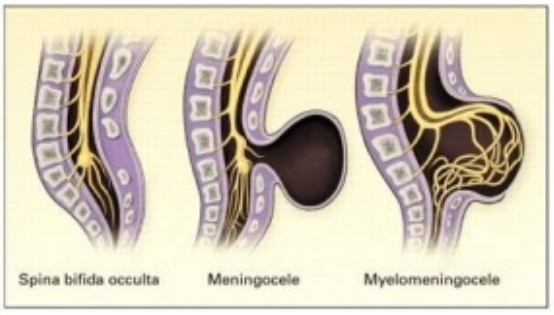




Triploidie

- **Karyotyp:** 69,XXX oder 69,XXY (dreifacher Chromosomensatz)
  - *69,XYY extrem selten*
- **Ursachen:**

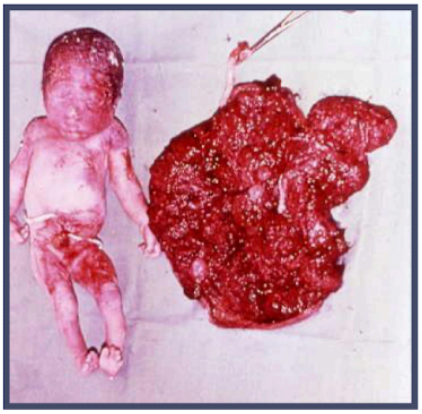
    - **Diandrie** (20 %): Befruchtung durch 2 Spermien → Große Plazenta, kleiner Fetus
    - **Digynie** (80 %): 2 mütterliche Sätze → Kleine Plazenta, sehr kleiner Fetus
- **Merkmale:**
    - Typisch: totale **Syndaktylie** 3./4. Finger & 2./3. Zeh
    - ungleich lange Finger und Zehen
    - variable Gesichtsdysmorphien
    - Hirnmissbildungen, insbesondere Holoprosencephalie (*Vorderhirn trennt sich nicht vollständig in zwei Hemisphären, <u>siehe Pätau-Syndrom</u>)*
    - Lumbale Meningomylocelen
        - ”offener Rücken” → unvollständiger Verschluss der Wirbelsäule und des Neuralohrs



    - Kolobom, Mikrophthalmie (Augenabnormalitäten)
    - diverse Herzfehler
    - Nierenfehlbildungen
- Häufigste Chromosomenstörung in frühen Spontanaborten neben Monosomie X und Trisomie 16

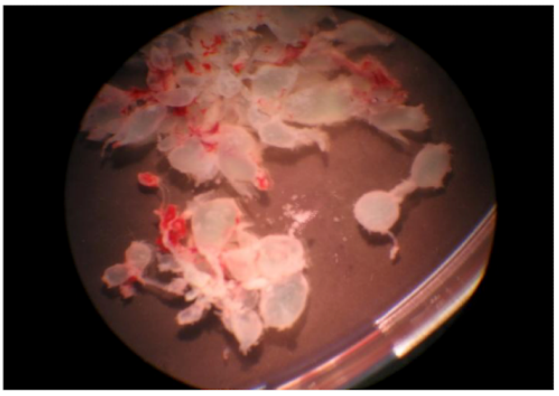
Merkmal	Diandrie (Väterlicher Fehler)	Digynie (Mütterlicher Fehler)
Typ	Typ 1-Triploide	Typ 2-Triploide
Chromosomen	2/3 vom Vater	2/3 von der Mutter

Merkmal	Diandrie (Väterlicher Fehler)	Digynie (Mütterlicher Fehler)
Plazenta	**Groß, zystisch** (sieht aus wie "Trauben") → **Partialmole**	**Sehr klein**, fibrotisch
Fetus	Normale Größe oder leicht wachstumsretardiert	**Extrem klein** (schwere Wachstumsretardierung)
Leitsymptom	Verdacht oft durch auffälligen Ultraschall der Plazenta	Verdacht durch viel zu kleinen Fetus ("Small for Dates")
Häufigkeit	selten	häufig

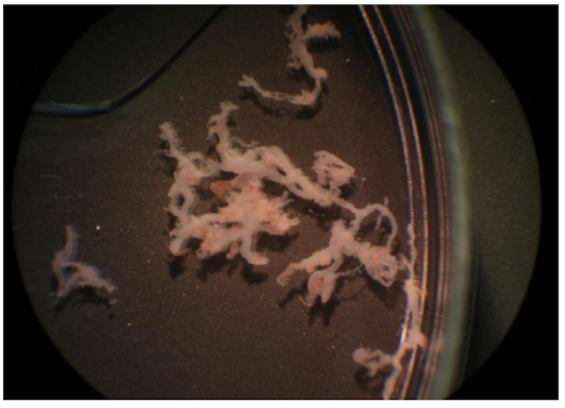




Triploide - Klinik Pränatal



"Aufgeblase" → Ödem



Normal

Gonosomale Störungen (Geschlechtschromosomen)

Im Gegensatz zu den autosomalen Störungen sind diese oft lebensfähig und phänotypisch milder

z.B. Ulrich-Turner-Syndrom UTS

Epigenetik und Genomisches Imprinting

Genomisches Imprinting:

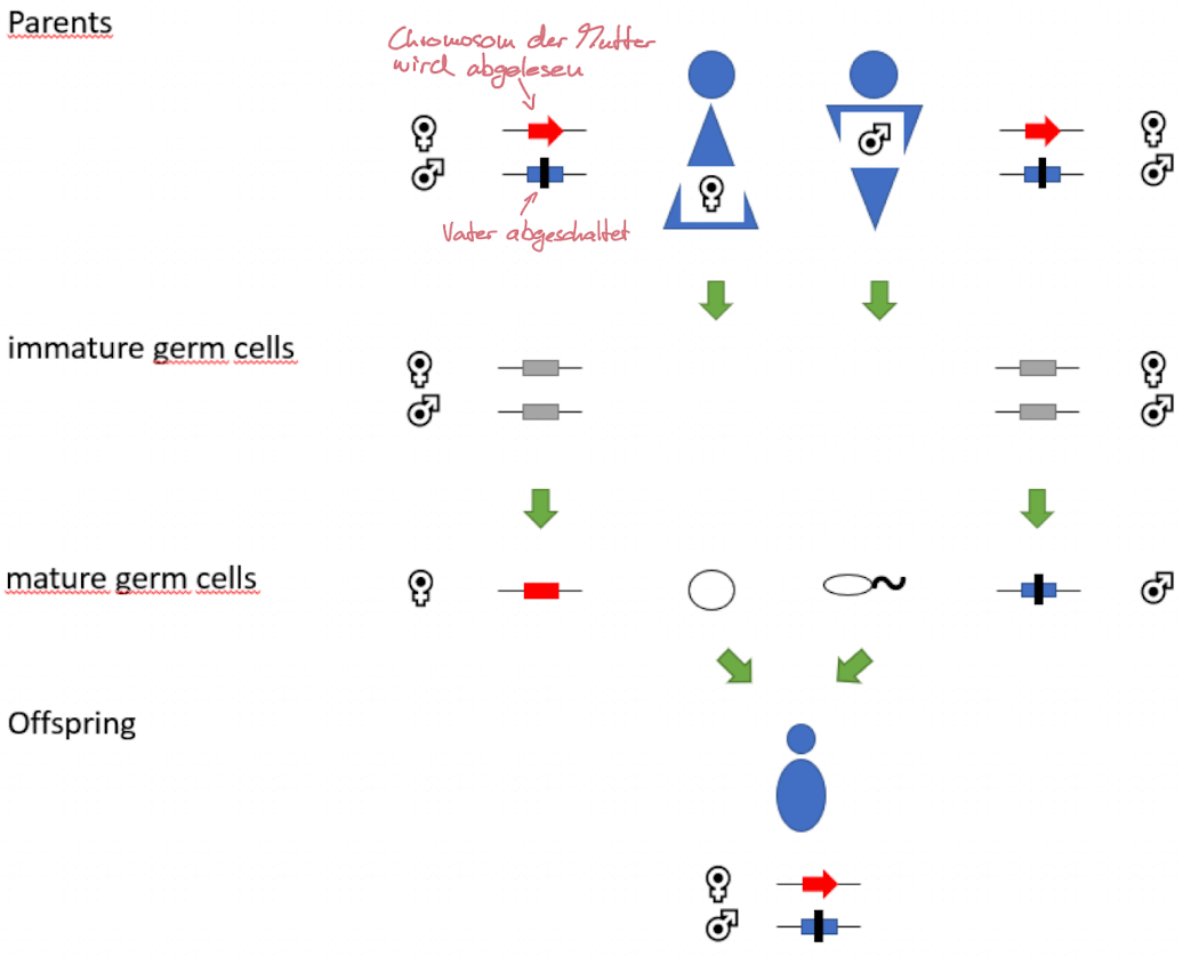
Ein e**pigenetischer Mechanismus**, bei dem bestimmte Gene abhängig von ihrer elterlichen Herkunft – väterlich oder mütterlich – unterschiedlich ausgeprägt werden.
Durch DNA-Methylierung wird ein Allel stillgelegt, sodass nur die Kopie eines Elternteils aktiv ist. Dies verstößt gegen die Mendelschen Regeln und spielt eine wichtige Rolle bei Entwicklung und Wachstum

Wichtige Merkmale:

- **Epigenetische Regulation:** Die DNA-Sequenz selbst wird nicht verändert, sondern durch Mechanismen wie DNA-Methylierung und Histonmodifikationen gesteuert
    - Basically Komma in Grammatik (verändern Bedeutung der DNA ohne sie zu ändern
        - ***You*** killed me
          You ***killed*** me ← Immer gleicher Satz (DNA) aber veschiedene Bedeutung/Betonung
          You killed ***me***
- **Monoallelische Expression:** Bei geprägten Genen ist nur eine Kopie (Allel) aktiv, während die andere inaktiv ist → Genexpression eines Allels und Unterdrückung des anderen Allels
- **Mitotisch Stabil:** bleiben während Entwicklung und Wachstum eines Organismus erhalten
- **Elterlicher Ursprung:** Ob das väterliche oder mütterliche Allel inaktiviert wird, ist spezifisch für das jeweilige Gen
- **Relevanz bei Erkrankungen:** Fehler im Imprinting (z. B. durch Deletionen) können zu schweren genetischen Erkrankungen wie dem Angelman-Syndrom oder Prader-Willi-Syndrom führen
- **Vorkommen:** Imprinting tritt hauptsächlich bei Säugetieren und Blütenpflanzen auf
- **Funktion:** Viele geprägte Gene regulieren das Wachstum des Nachwuchses *(oft wachstumsfördernd väterlich, wachstumsbegrenzend mütterlich)*

- **Konflikt-Theorie**
  - Eltern haben unterschiedliche Interessen *(egoistischen Gen)*
    - Vater: möglichst oft seine Gene an Nachkommen weiterzugeben
    - Mutter: möglichst vor zu astrengenden Schwangerschaften schützen und nicht zu viele ihrer Resourcen an die Nachkommen weiterzugeben
- **Dynamik:** Die Prägung wird in der Keimbahn gelöscht und je nach Geschlecht des Organismus neu gesetzt

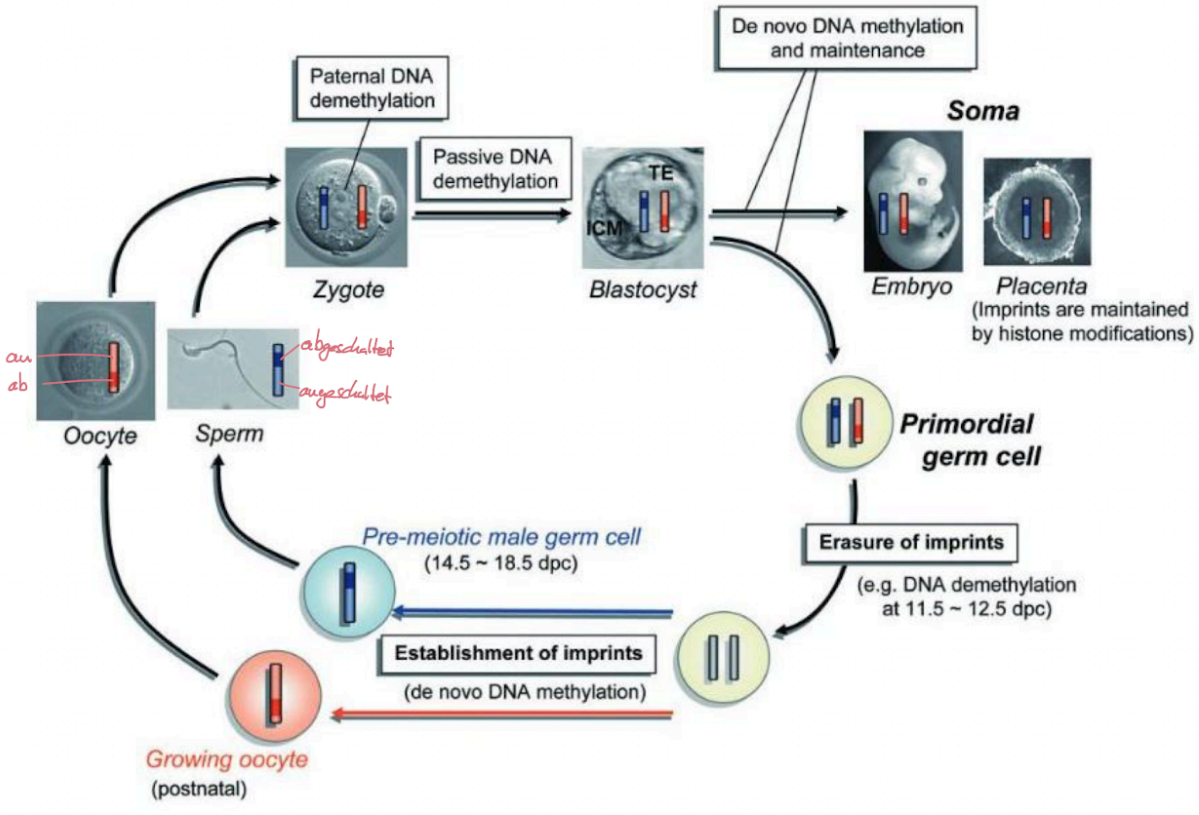
Lebenszyklus eines Imprints



→ 1x angeschalten & 1x ausgeschaltet ist die “richtige Dosis”

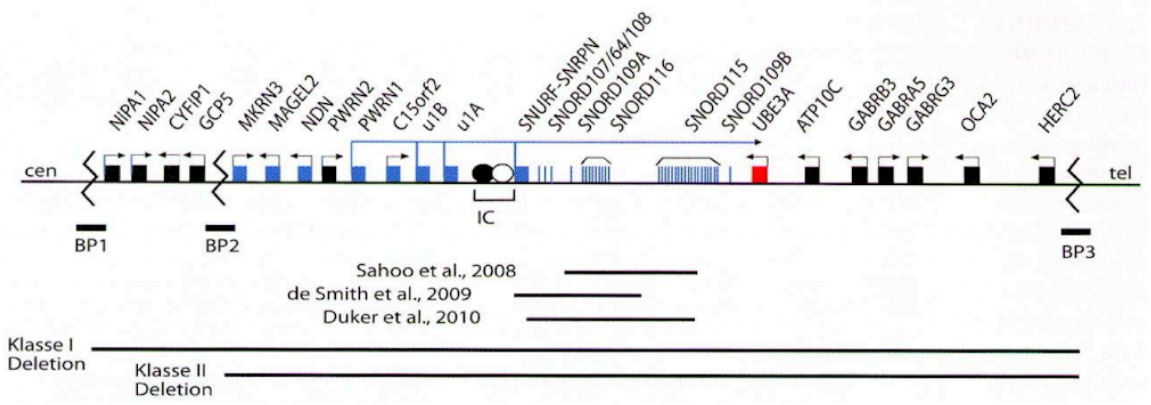
❗ Wenn beide abgeschaltet sind dann geht gar nix ⚡
Wenn beide angeschaltet sind dann zu viel ⚡

1. **In Körperzellen (Soma):**
   Die Markierung ("Wer ist Mama, wer ist Papa?") bleibt ein Leben lang **stabil erhalten**.
2. **In der Keimbahn (Urkeimzellen): ⚠️ WICHTIGSTER SCHRITT!**
   - **Löschung (Erasure):** Die alten Stempel der Eltern werden **gelöscht**. Die DNA ist kurz "neutral".
   - **Neu-Markierung (Reset):** Der Stempel wird neu gesetzt, passend zum **eigenen Geschlecht**.
     - 👩 **Frau:** Setzt auf *alle* Eizellen den "Mutter-Stempel".
     - 👨 **Mann:** Setzt auf *alle* Spermien den "Vater-Stempel".
3. **Befruchtung:**
   Das neue Kind hat wieder genau eine mütterliche und eine väterliche Kopie.



Geprägte humane Gene

- kommen zu 80% in Clustern — gemeinsam mit anderen geprägten Genen — vor
  (Chr. 6, 7, 11, 14, 15, 20)
- in einigen Clustern findet man Imprinting Center bzw. Imprinting-Kontrollregionen (IC/ICR)
- dies reflektiert vermutlich eine koordinierte Genregulation in einer spezifischen chromosomalen Domäne



Klinische Bedeutung

→ Imprintingfehler können zu definierten Krankheitsbildern führen

→ Imprinting spielt eine Rolle bei der Tumorentstehung

Verschiedene Mechanismen des Imprintings

Allgemeine Mechanismen

- Imprinting Center Mutationen
- Methylierungsdefekte
- RNA (nicht translatierte RNA als Silencer)
- UPD (Uniparentale Disomie)

Imprinting bei Krebs

- LOI
- LOH

- Inaktivierung / Verlust eines Tumorsupressorgenes durch Hypermethylierung
- Aktivierung eines Onkogens durch Demethylierung

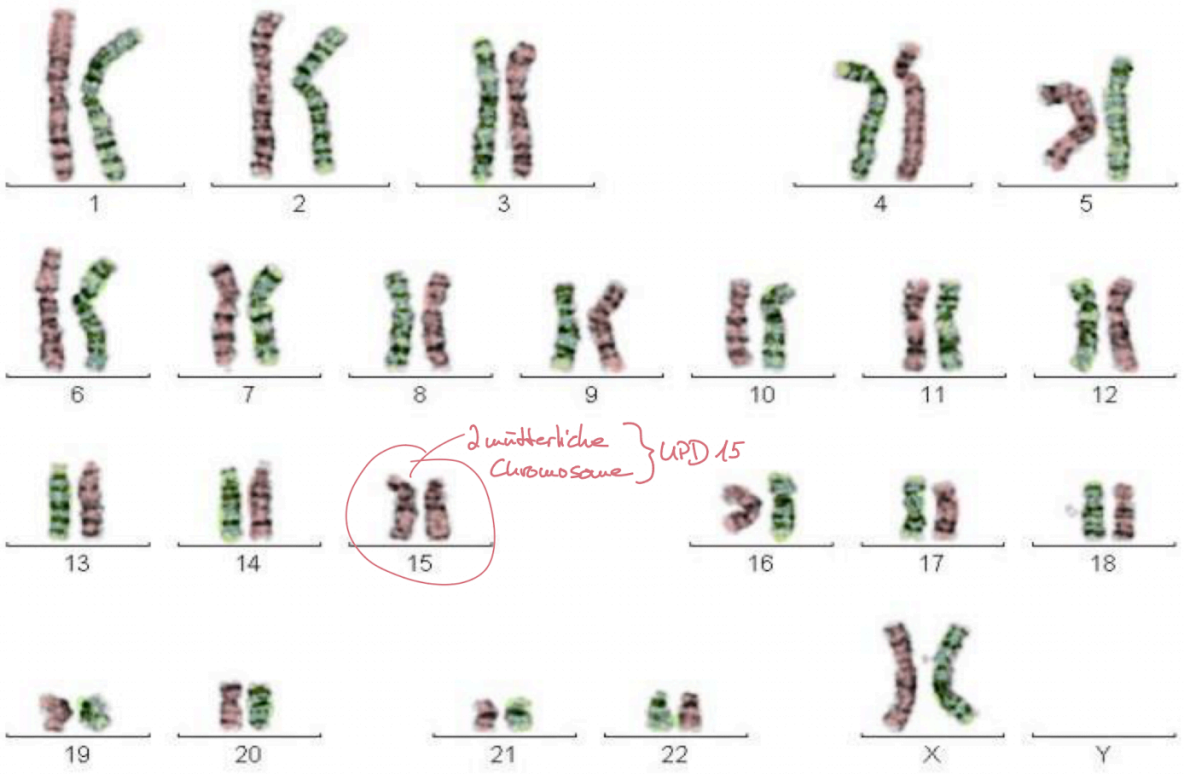
Epigenetische Regulation der Genexpression

- Reaktion auf intrinsische Signale und Umweltfaktoren

UPD: Uniparentale Disomie

Definition

Herkunft beider Homologen eines Chromosoms von nur einem Elternteil



Klinische Konsequenzen

- wenn Erbanlagen oder chromosomale Regionen betroffen sind, deren Expression von der elterlichen Herkunft abhängig ist *(Prägung = genomic imprinting)*
- Die Häufigkeit einer UPD wird angesicht der hohen Aneuploidierate in humanen Keimzellen und bei spontane Aborten auf 1,65 pro 1000

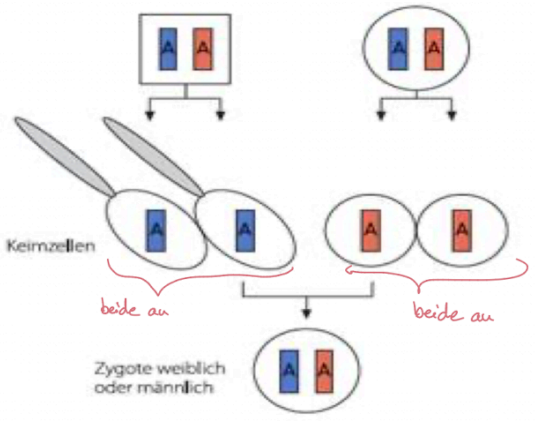
Konzeptionen geschätzt

- Risiko steigt mit dem mütterlichen Alter

> ❗ Klausurrelevant / Lernziele:
>
> - mindestens 3 UPD—Krankheitsbilder und deren wichtigsten klinischen Symptomen nennen können
> - Entstehungsmechanismen einer UPD erklären können

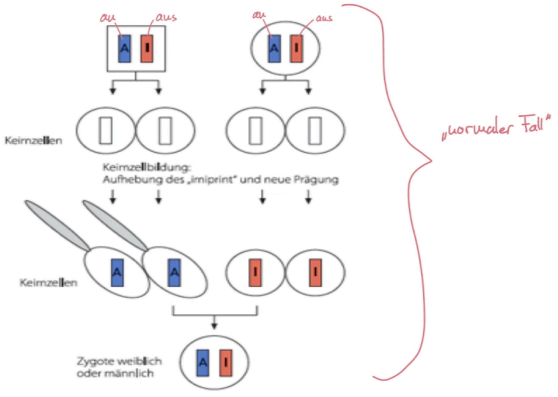
Vererbung ohne Imprinting

Im Normalfall liegen beim Individuum - unabhängig vom Geshclecht - zwei aktive Genkopien (A) vor. Nachkommen erhalten jeweils eine aktive Genkopie von jedem Elterteil und haben somit z.b. 2 intakte Gene für die 21-Hydroxylase.
Normale Gendosis: zwei aktive Genkopien



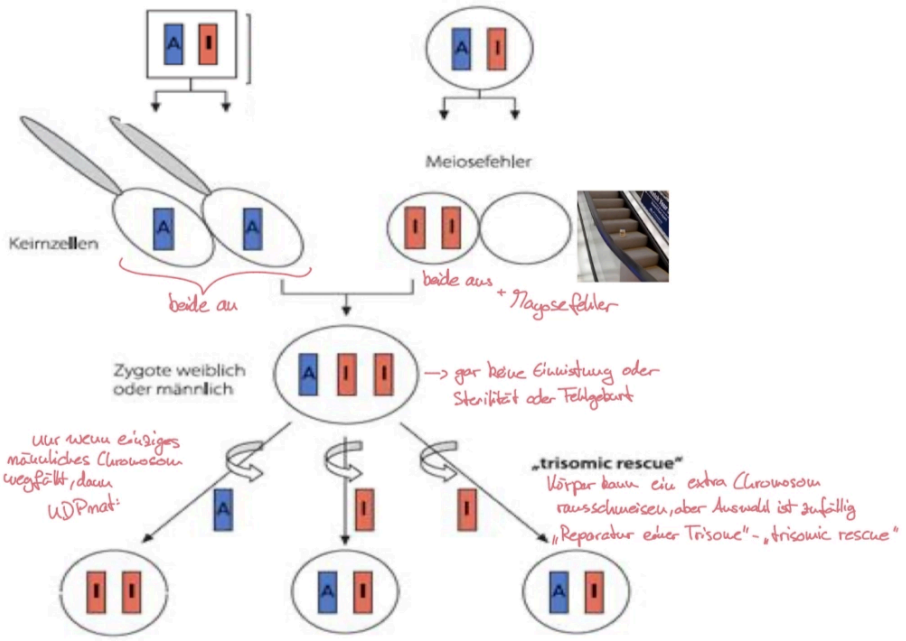
Mechanismus der Vererbung beim Imprinting

Bei geprägten Genen weist ein Individuum im Normalfall eine aktive (A) und eine inaktive (I) 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



Reparaturen beim Imprinting

1. Trisomic Rescue



A. Der Ausgangspunkt (Keimzellen & Befruchtung)

- **Vater:** Das Spermium ist normal und trägt **ein** aktives Chromosom
- **Mutter:** In der Eizelle ist ein **Meiosefehler** (Non-Disjunction) passiert. Sie enthält fälschlicherweise **zwei** inaktive Chromatiden/Chromosomen desselben Typs

B. Die trisome Zygote

- Es entsteht nach Verschmelzung eine befruchtete Zelle (Zygote) mit **drei** Chromosomen (Trisomie): 1x aktiv Vater & 2x inaktiv Mutter
- **Konsequenz:** Wie im Bild notiert, führt eine solche Trisomie oft dazu, dass keine Einnistung stattfindet, oder es zu einer Fehlgeburt kommt ("gar keine Einnistung oder Sterilität oder Fehlgeburt")

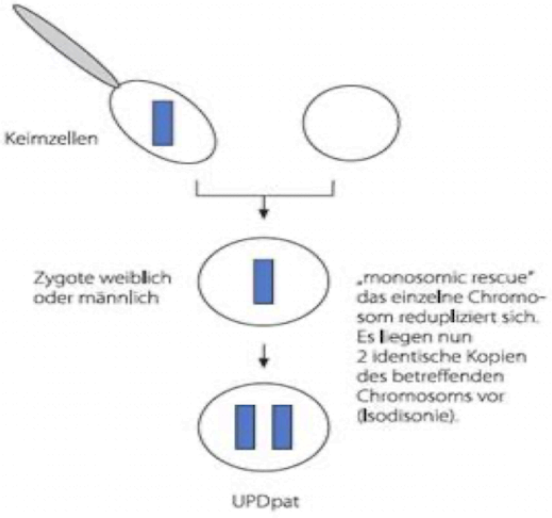
C. Der Reparaturversuch ("Trisomic Rescue")

- Um das Überleben der Zelle zu sichern, versucht der Körper, die Trisomie zu korrigieren

- **Der Vorgang:** Die Zelle stößt zufällig eines der drei überzähligen Chromosomen aus.
  → Dies nennt man **Trisomic Rescue**
- Da die Auswahl zufällig ist, gibt es drei Möglichkeiten, welches Chromosom entfernt wird

  1. **Normaler Zustand (Mitte & Rechts):**
     - Wird eines der *doppelten mütterlichen* (roten) Chromosomen rausgeworfen, bleibt ein blaues und ein rotes übrig.
     - **Ergebnis:** Das Kind hat einen normalen Chromosomensatz (biparental). Das passiert in 2 von 3 Fällen.
  2. **UPD (Links - Der kritische Fall):**
     - Wird zufällig das **einzige väterliche** (blaue "A") Chromosom rausgeworfen, bleiben nur die **beiden mütterlichen** (rote "I") Chromosomen übrig.
     - **Ergebnis:** Die Zelle ist nun wieder diploid (hat 2 Chromosomen), aber **beide stammen von der Mutter**.
     - Dies nennt man **Maternale UPD** bzw **UPDmat**(Uniparentale Disomie mat.)

2. Monosomic rescue

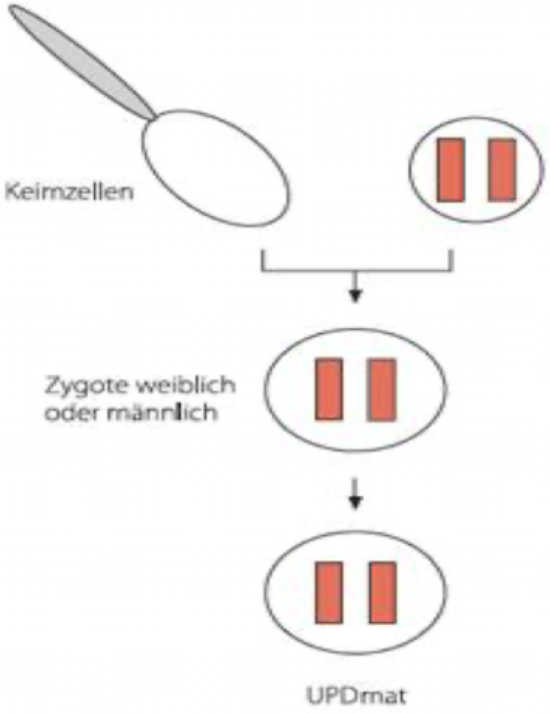


- Korrekturmechanismus der Zelle, bei dem eine befruchtete Eizelle, die nur **eine einzige Kopie** eines bestimmten Chromosoms besitzt (Monosomie), dieses einzelne Chromosom **verdoppelt**, um wieder auf den normalen Satz von zwei Chromosomen (Disomie) zu kommen
- **Das Ergebnis:** Da das einzige vorhandene Chromosom kopiert wird, entstehen zwei identische Chromosomen, die beide vom selben Elternteil stammen. Dies

führt **immer** zu einer uniparentalen Disomie (speziell einer *Isodisomie*, da die Kopien identisch sind)

3. UPD durch Gamentenkomplementation

- Bei der **Gametenkomplementation** treffen zufällig zwei fehlerhafte Keimzellen (Gameten) aufeinander, deren Fehler sich gegenseitig mathematisch "aufheben".
- Es entsteht also direkt bei der Befruchtung eine Zygote mit der korrekten Chromosomenanzahl (2), obwohl die Verteilung der Eltern falsch ist.



Autosomal-rezessive Erkrankungen: Homozygotie eines mutanten Allels durch Isodisomie

bei allen Homozygoten Erkrankungen müssen dei Eltern getestet werden
→ wenn beide Eltern Homozygoten sind, dann Wahrscheinlichkeit beim Kind 25%

Krankheitsbilder

! Häufigkeiten nicht lernen

UPD15mat → Prader-Willi-Syndrom

Prader-Willi-Syndrom

UPD15pat → Angelman-Syndrom

Angelman-Syndrom

UPD7mat → Silver-Russel-Syndrom

Silver-Russel-Syndrom

UPD11p15pat → Beckwith-Wiedemann-Syndrom

Beckwith-Wiedemann-Syndrom

Chromosomen mit UPD-Bedeutung:

Grundsätzlich kann eine UPD auf **jedem** der 23 Chromosomenpaare auftreten, allerdings führt eine UPD nicht immer zu einer Krankheit. Sie ist **klinisch nur dann relevant**, wenn sich auf dem betroffenen Chromosom Gene befinden, die dem **Imprinting** unterliegen.

💡 **Für Klausur wichtig:**
Chromosomen: 6, 7, 11, 14, 15, 16, 20

Chromosom	paternal	maternal
15	Angelman	Prader-Willi
11	Beckwith-Wiedemann	
7		Silver-Russel

Bei Isodisomie: für jedes Chromosom möglich
Homozygotie für autosomal-rezessive Krankheitsbilder)

1. **Die "Klassiker" (Sehr wichtig für Prüfungen)**
   - **Chromosom 15:** Das wichtigste UPD-Chromosom überhaupt.
     - **matUPD 15:** Führt zum **Prader-Willi-Syndrom (PWS)**
     - **patUPD 15:** Führt zum **Angelman-Syndrom (AS)**
   - **Chromosom 11:**

    - **patUPD 11p:** Führt zum **Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS)** (ca. 20% der Fälle).
- **Chromosom 7:**
    - **matUPD 7:** Ist eine häufige Ursache für das **Silver-Russell-Syndrom (SRS)**

2. **Weitere relevante Imprinting-Chromosomen**
    - **Chromosom 14:**
        - **matUPD 14:** Temple-Syndrom (ähnlich wie Silver-Russell).
        - **patUPD 14:** Kagami-Ogata-Syndrom (schwere Fehlbildungen, Brustkorbdeformität "Kleiderbügel-Rippen").
    - **Chromosom 6:**
        - **patUPD 6:** Transienter Neonataler Diabetes mellitus (TNDM).
    - **Chromosom 20:**
        - **patUPD 20:** Pseudohypoparathyreoidismus (PHP).
3. **Sonderfall: Chromosom 16**
    - **Chromosom 16** trägt zwar keine bekannten, stark krankheitsverursachenden Imprinting-Gene, ist aber extrem wichtig in der **Pränataldiagnostik**.
    - **Grund:** Die Trisomie 16 ist die häufigste Autosomen-Trisomie bei Fehlgeburten. Oft überlebt das Kind nur durch einen "Trisomic Rescue".
    - **Folge:** Es bleibt oft eine UPD 16 zurück. Diese führt meist nicht zu einem Syndrom, kann aber zu schwerer **Wachstumsverzögerung (IUGR)** in der Schwangerschaft führen, da die Plazenta oft noch trisom ist.

Häufigkeit und Ursachen angeborener Störungen

Häufigkeit:

- 93-95% unauffällig
- 5-7% angeborene Störungen

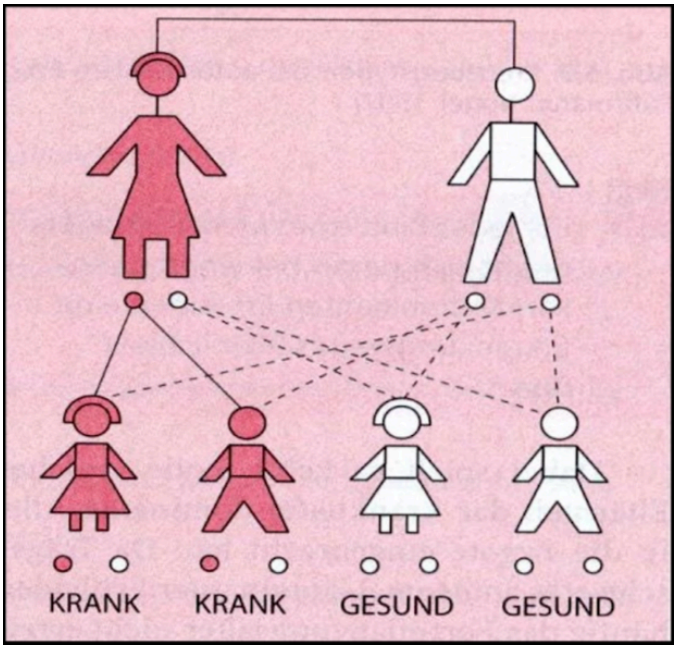
```
%%{ init: { 'theme': 'dark', 'themeVariables': { 'fontFamily': 'monaco',
'pieSectionTextSize': '25px' }}}%% pie showData title Ursachen
"monogen": 25 "teratogen": 5 "CNV": 10 "chromosomal lichtmikroskopisch":
10 "unbekannt": 20 "durch exom/genom Analyse": 30
```

Merkmale bei veschiedenen Erbgängen

Autosomal-dominanter Erbgang

- Vertikale Vererbung über mehrere Generationen
- Übertragung von Mann zu Mann möglich
- Männer und Frauen gleich häufig betroffen
- Risiko für Nachkommen eines Betroffenen beträgt 50%
- bei dominanten Krankheitsbildern: reduzierte Penetranz und variable Expressivität

Dominanter Erbgang



💡 Krankheitsbeispiele:

Achondorplasie

Chorea- / Morbus-Huntington

Autosomal-rezessiver Erbgang

- Beide Eltern der erkrankten Person sind gesund
- Für gewöhnlich Erkrankungen in einer Generatino *(Geschwisterreihe)*
- Männer und Frauen gleich häufig betroffen
- Positive Korrelation mit Blutsverwandtschaft der Eltern *(Für Dumme: Inbreeding)*
- Risiko für Nachkommen von Eltern eines Betroffenen beträgt 25%
    - für Nachkommen eines Betroffenen sehr gering

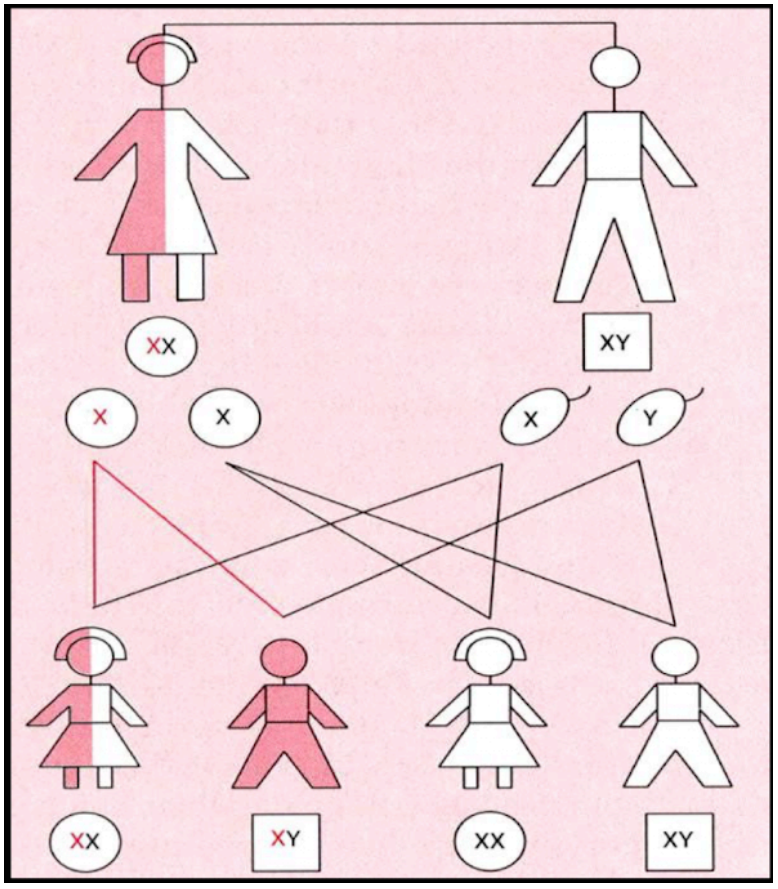


Krankheitsbeispiele:

Mukoviszidose

X-Chromosomal-rezessiver Erbgang

- Betrifft fast nur Männer (Hemizygotie).
- Frauen sind Konduktorinnen (Überträgerinnen). Söhne einer Überträgerin haben ein 50 % Risiko zu erkranken.
- Keine Vater-Sohn-Vererbung (Männer geben Y an Söhne weiter).



💡 Krankheitsbeispiele:

- Duchenne Muskeldystrophie (DMD)
- Fragile-X-Syndrom

X-Chromosomal-dominanter Erbgang

- Betrifft beide Geschlechter, Frauen jedoch häufiger
- Übertragung durch eine betroffene Frau an Söhne **und** Töchter
- Übertragung durch einen betroffenen Mann **nur** an Töchter
- Oft letal für männliche Feten (z. B. Incontinentia pigmenti)

Weitere Vererbungsformen

- **Mitochondrial:**
  - ausschließlich über die Mutter vererbt (da Spermien keine Mitochondrien beisteuern)
  - Betrifft beide Geschlechter
  - Schweregrad hängt vom Anteil mutierter Mitochondrien ab (Heteroplasmie)
- **Chromosomal:**
  - Balancierte Translokationen bei Eltern können zu unbalancierten Störungen bei Kindern führen
  - Stammbäume zeigen oft regellose Verteilungen von Fehlgeburten und betroffenen Kindern