

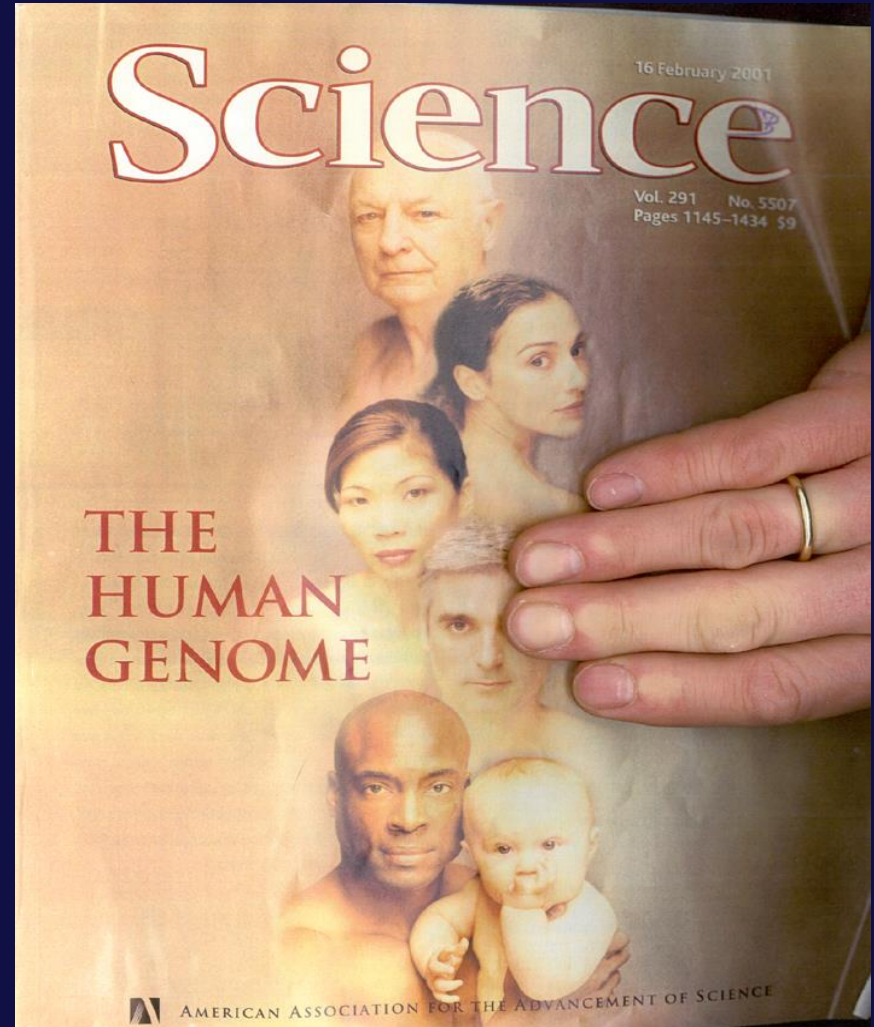
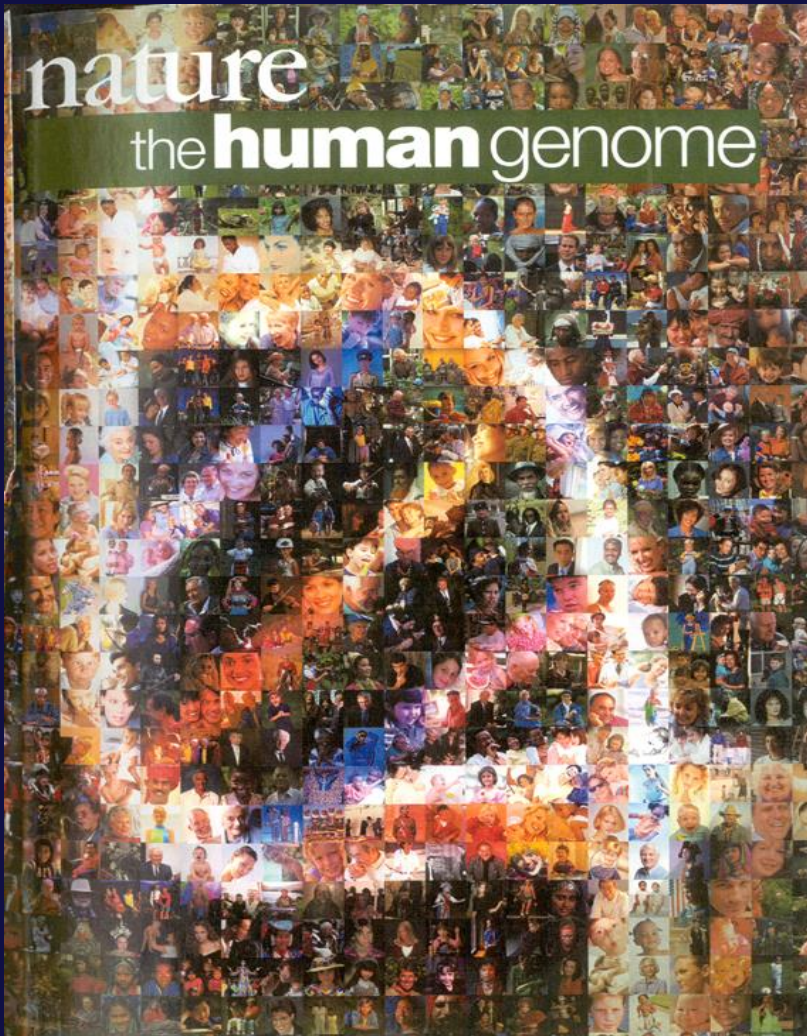
**Zentrum für
Pathobiochemie
und Genetik**



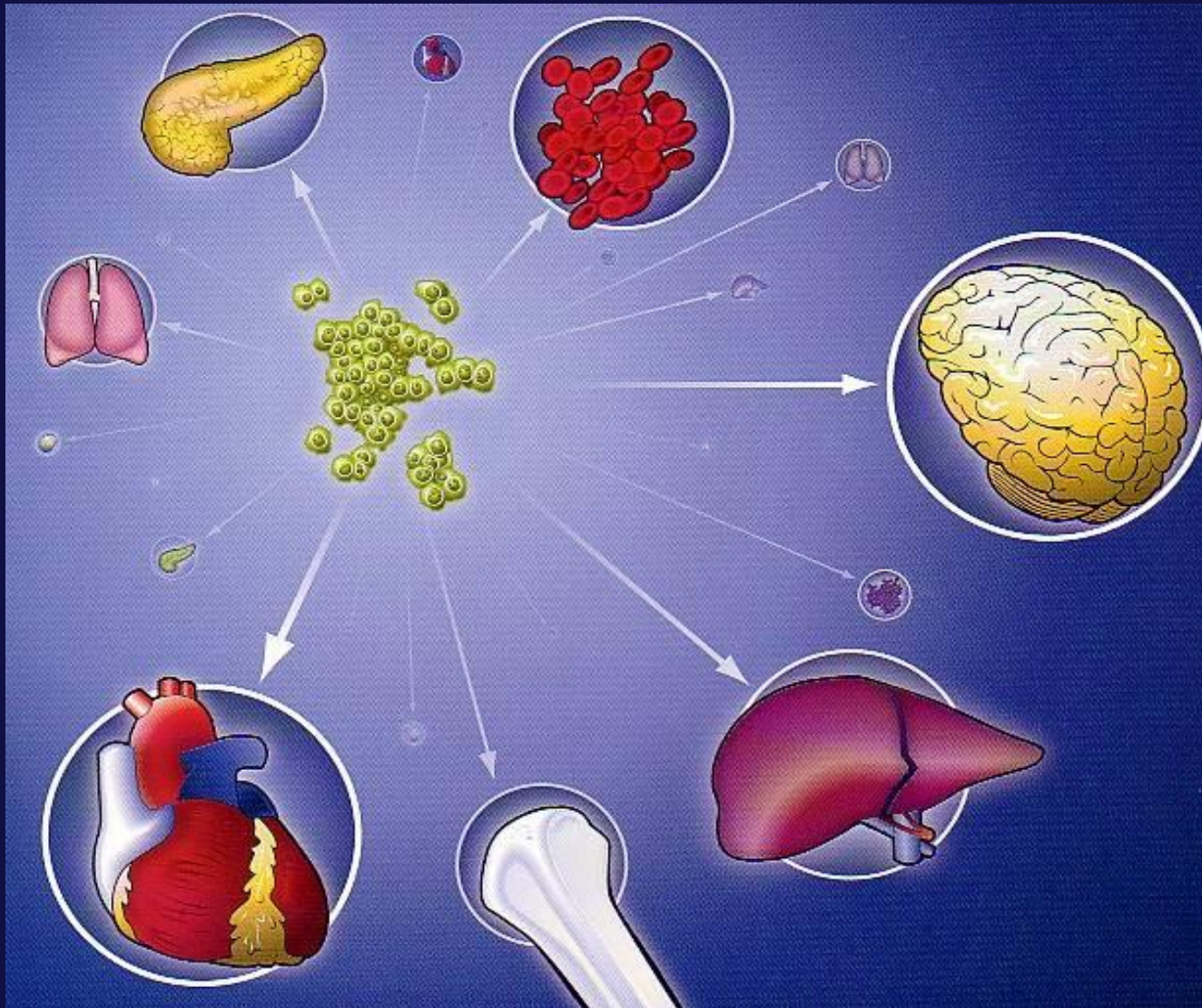
Institut für Medizinische Genetik

Univ. Prof. Dr. Markus Hengstschläger

Medizinische Genetik

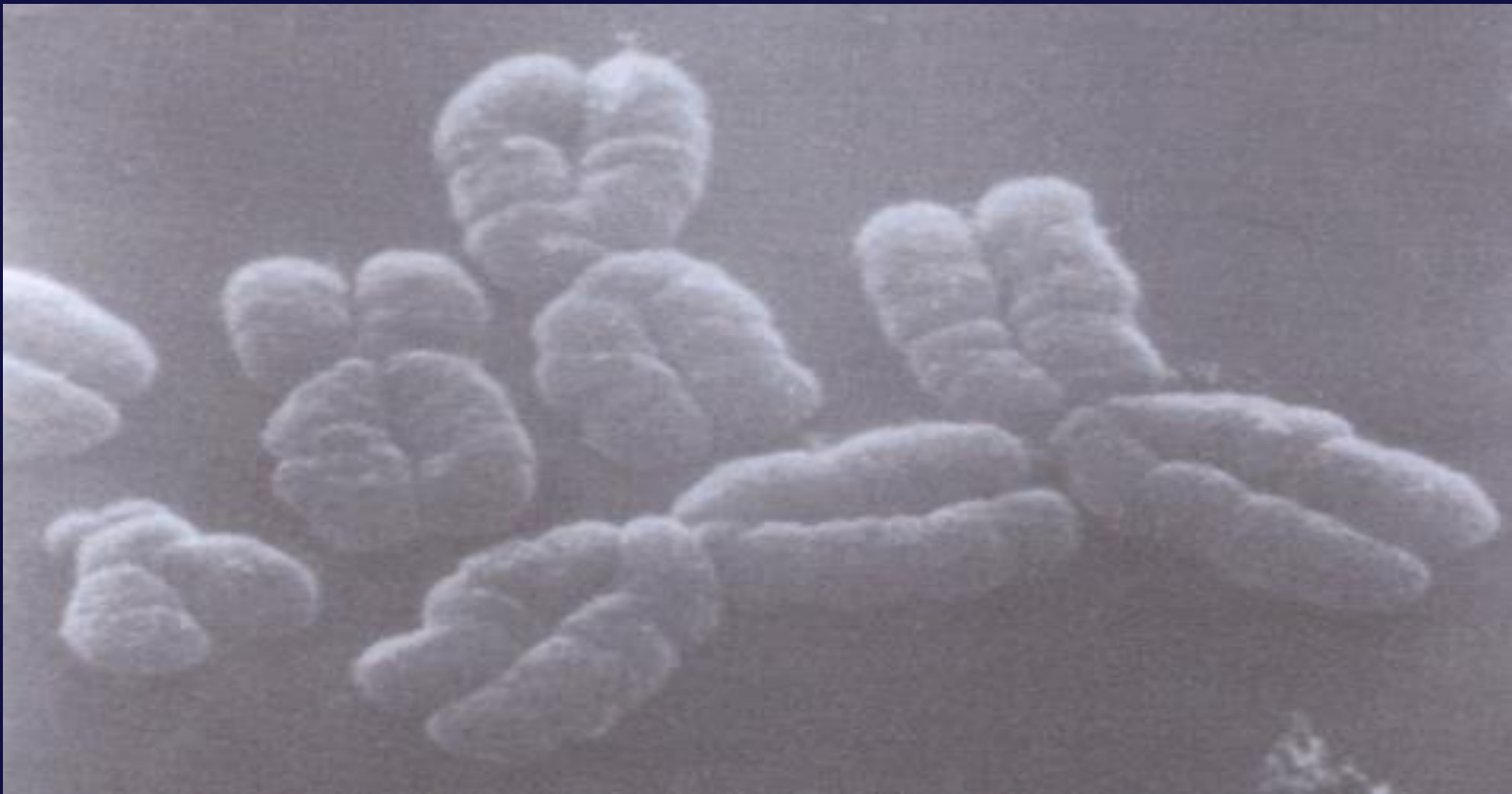


Der Mensch besteht aus Blutzellen, Knochenzellen, Herzzellen, Nervenzellen...



46 Chromosomen:

- davon 23 von der Mutter und 23 vom Vater
- Mann: 46, XY, Frau 46, XX





BEGRIFFE DER GENETIK

Genotyp: bedeutet die genetische Konstitution eines Individuums

Phänotyp: das Erscheinungsbild (physisch, biochemisch und physiologisch) eines Individuums, das aus dem Zusammenwirken von Umwelt und Genotyp resultiert

gonosomal: die Geschlechtschromosomen (X,Y) betreffend

autosomal: die Nicht-Geschlechtschromosomen (Chromosomenpaare 1-22) betreffend

dominant: ein Merkmal, das in Individuen exprimiert wird, die für ein bestimmtes Allel heterozygot sind

rezessiv: ein Merkmal, das in Individuen exprimiert wird, die für ein bestimmtes Allel homozygot sind, aber nicht in jenen, die heterozygot sind

BEGRIFFE DER GENETIK

- Locus:* Lage eines Gens auf einem Chromosom
- Allele:* sind alternative Formen eines Gens an einem bestimmten Locus
- homozygot :* bedeutet, daß beide Allele an einem Locus identisch sind
- heterozygot:* ist ein Individuum, wenn die beiden Allele an einem Locus unterschiedlich sind
- “compound“ heterozygot:* ist ein Individuum mit zwei unterschiedlich mutierten Allelen an einem bestimmten Locus

GENOMMUTATION

„numerische Änderung des Chromosomensatzes“

z.B: Patau-, Edwards-, Down-,
Klinefelter-, Turner-Syndrom

Nachweis durch
Chromosomenuntersuchung

CHROMOSOMENMUTATION

„strukturelle Chromosomenveränderung“

z.B: Wolf-Hirschhorn (4p-)
Cri-du-chat (5p-)
Cat-eye-Syndrom (+22p)

**Nachweis durch Chromosomen-
untersuchung abhängig von Größe,
FISH, CGH...**

GENMUTATION

„betrifft ein Gen“

z.B: Zystische Fibrose
Muskeldystrophie...

Nachweis durch Chromosomen-
untersuchung nicht möglich!

Chromosomenanomalien

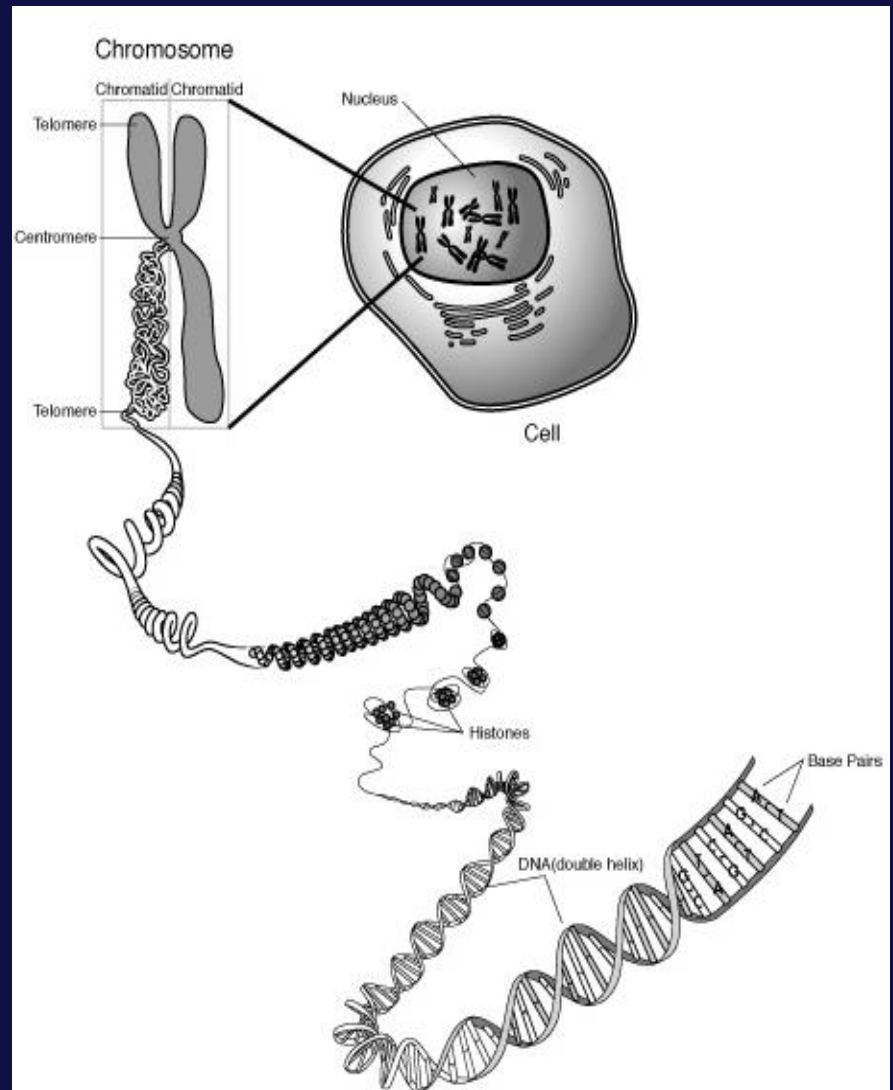
	Häufigkeit bei Geburt
Patau-Syndrom (+13)	1:5000
Edwards-Syndrom (+18)	1:3000
Down-Syndrom (+21)	1:700
Klinefelter-Syndrom (XXY)	1:1000
Turner-Syndrom (X)	1:5000
Balancierte Translokation	1:500
Unbalancierte Translokation	1:2000
Wolf-Syndrom (4p-)	1:50000
Cri-du-Chat (5p-)	1:50000

Analyse des gesamten Genoms

Chromosomenanalyse

CGH Comparative Genomic Hybridisation

NGS Next Generation Sequencing



Analyse von Teilen des Genoms

MLPA

Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

FISH Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Analyse von Teilen eines Gens

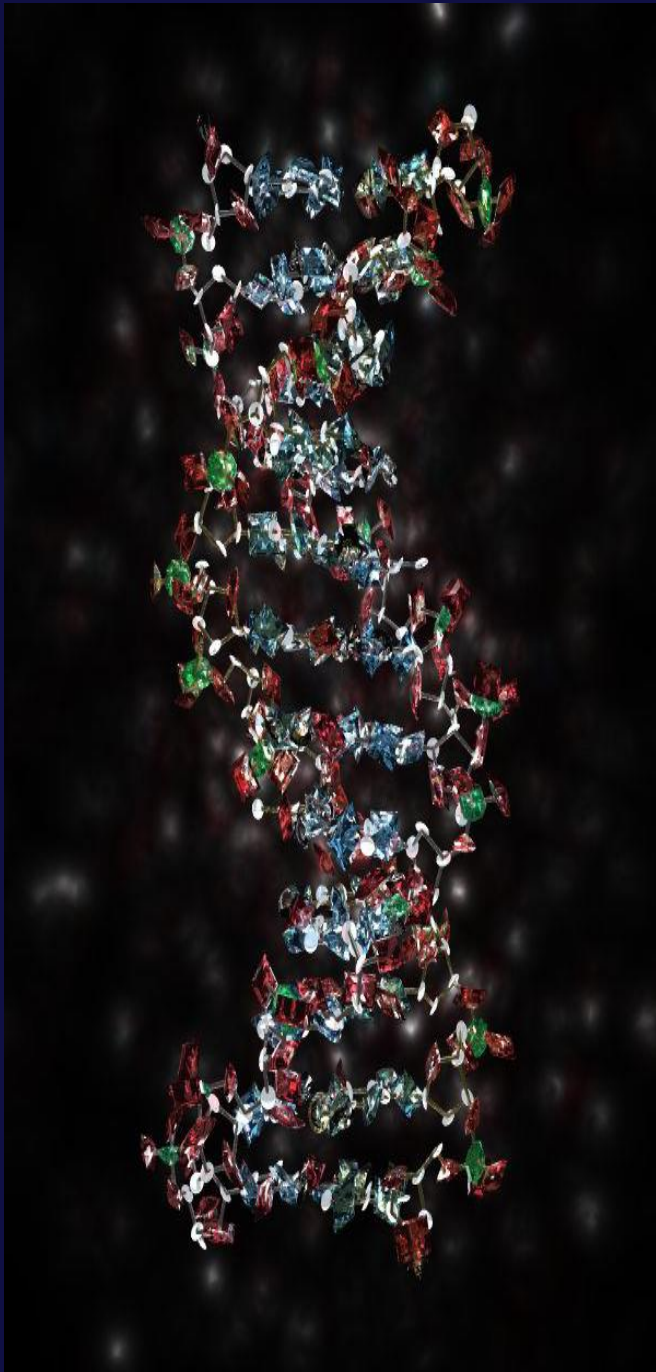
Sequenz-Analyse

Am Erwachsenen: Blutzellen,
Tumorzellen etc.

Am Fetus: Fruchtwasser
Chorionzotten
fetale DNA

Am Embryo: Blastomierzellen
Blastozysten

An der Eizelle: Polkörper



Chromosomal

Monogen

Polygen

Multifaktoriell

Expression von Allelen

Dominanz



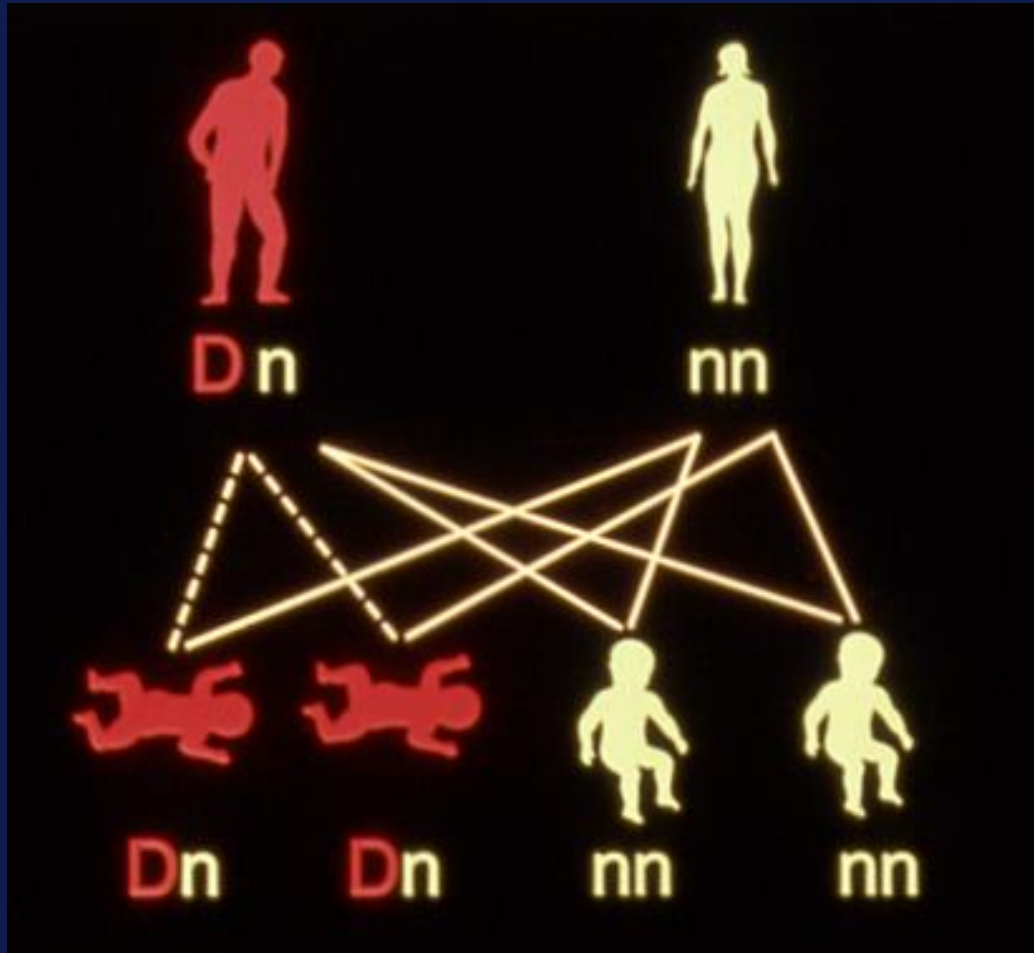
Rezessivität



Codominanz



Autosomal dominant



Achondroplasie

- Merkmale:** Kleinwuchs (Männer ~131 cm, Frauen ~124 cm)
Makrozephalie mit flachem Gesicht, prominenter Stirn und Foramen magnum-Stenose
- Kurze Extremitäten mit kurzen Fingern (sog. Dreizackhand) und gebogenen (O)-Beinen
Lendenlordose
- Erbgang:** AD mit kompletter Penetranz
- Gen:** Fibroblast growth factor receptor (FGFR3)-Gen
G380R-Mutationen in >99%
80% Neumutationen, väterlicher Alterseffekt
- Die Hypochondrogenese (leichtere Manifestationsform) und die Thanatophore Dysplasie (schwerere und letale Manifestationsform) zeigen Mutationen im gleichen *FGFR3*-Gen

Penetranz

Prozentualer Anteil der Individuen, die einen spezifischen Genotyp auf Phänotypebene (z.B. als Krankheit) manifestieren.

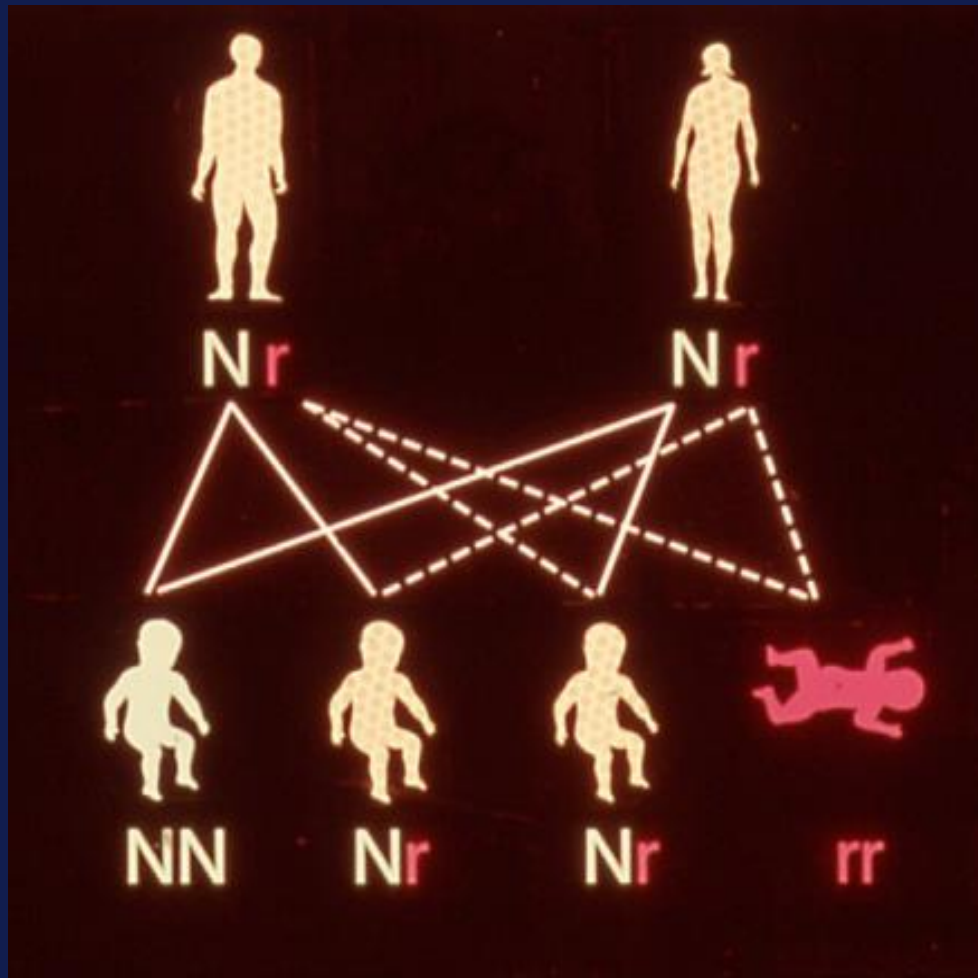
Expressivität

Das Ausmaß, in dem ein spezifischer Genotyp (z.B. Genmutation) im Phänotyp (= klinisches Erscheinungsbild) exprimiert wird.

Pleiotropie

**Die Eigenschaft eines Gendefektes,
mehrere verschiedene Merkmale
bzw. Störungen an unterschiedlichen
Organen zu verursachen**

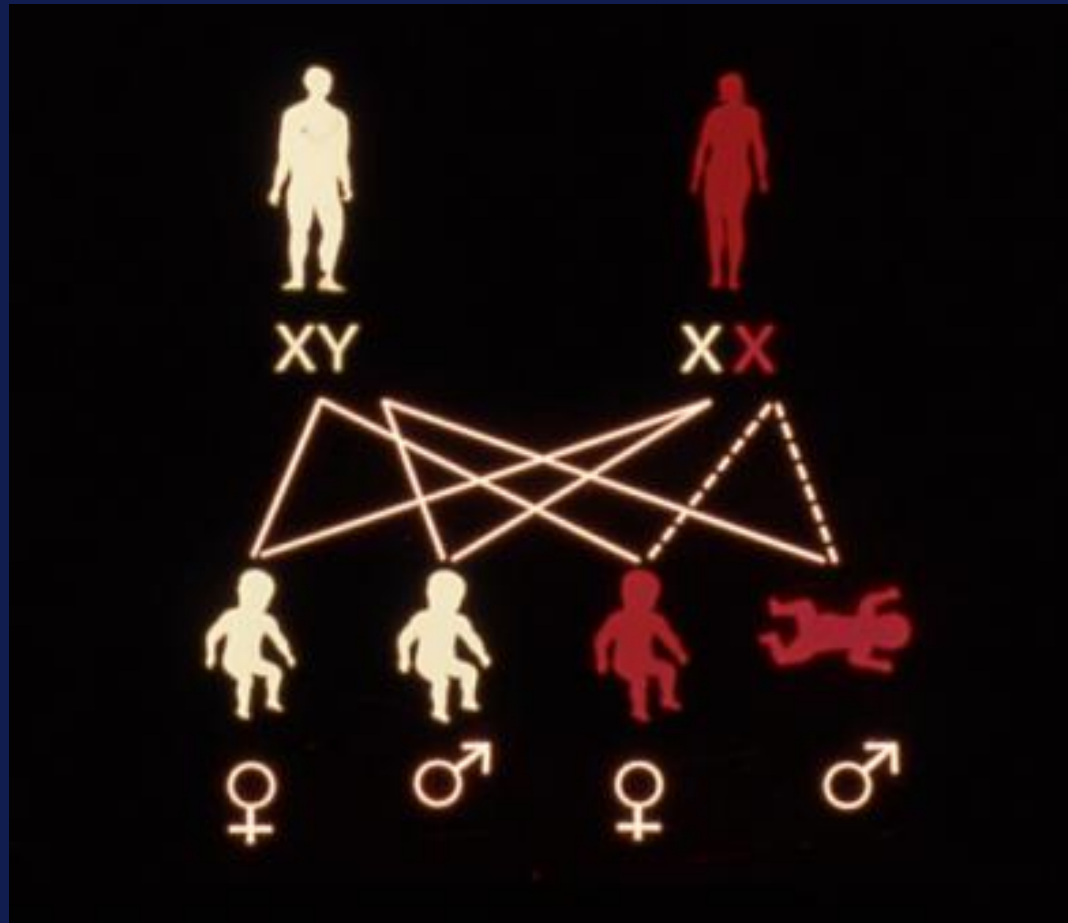
Autosomal-rezessiv



Phenylketonurie (PKU)

Basisdefekt:	Defizienz der Phenylalaninhydroxylase
Merkmale:	Phenylketonurie, Hyperphenylalaninämie Psychomotorische Störungen, Mentale Retardierung Erbrechen, Ekzem, Epileptische Krämpfe, EEG-Anomalien, Mikrozephalie,
Manifestation:	Kindesalter
Erbgang:	AR - Gen in 12q22-q24.2
Präsymptomatische Diagnose:	GUTHRIE – Test bei Neugeborenen
Präsymptomatische Therapie:	Phenylalaninarme Diät

X-chromosomal-rezessiv



Duchenne'sche Muskeldystrophie

Progressiver Muskelschwund mit Pseudohypertrophie der Bein(Waden)muskulatur und typischer abstützender Stellung beim Aufrichten

1 : 4600 männliche Neugeborene sind betroffen, 38,5 % familiär.

Beginn vor dem 5. Lebensj.

Mutationen (vorw. Deletionen) im Dystrophin-Gen in Xp21

X-chromosomal-dominant

Incontinentia pigmenti Bloch-Sulzberger (X-chromosomal dominant)

**Hyperpigmentierte Streifen der Haut entlang der Blaschko-Linien
assoziiert: mentale Retardierung, Krampfneigung,
Gefäßveränderungen d.Retina u.a.**

Multifaktoriell

**Vererbungsmodus, der durch
ein Zusammenwirken von
Erbanlagen und Umweltfaktoren
gekennzeichnet ist**

Polygen:

**Zusammenwirken mehrerer oder
vieler Gene zur Ausprägung
morphologischer oder funktioneller
Eigenschaften**

Multifaktoriell: HERZFEHLBILDUNGEN

<u>Erkrankung</u>	<u>Inzidenz</u>	<u>Wh-Risiko</u>
VSD*	2 : 1000	3 %
Truncus arteriosus communis**	0,15 : 1000	1 %

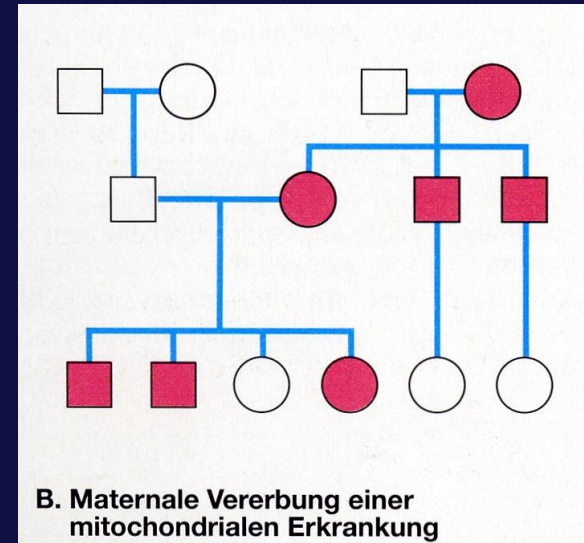
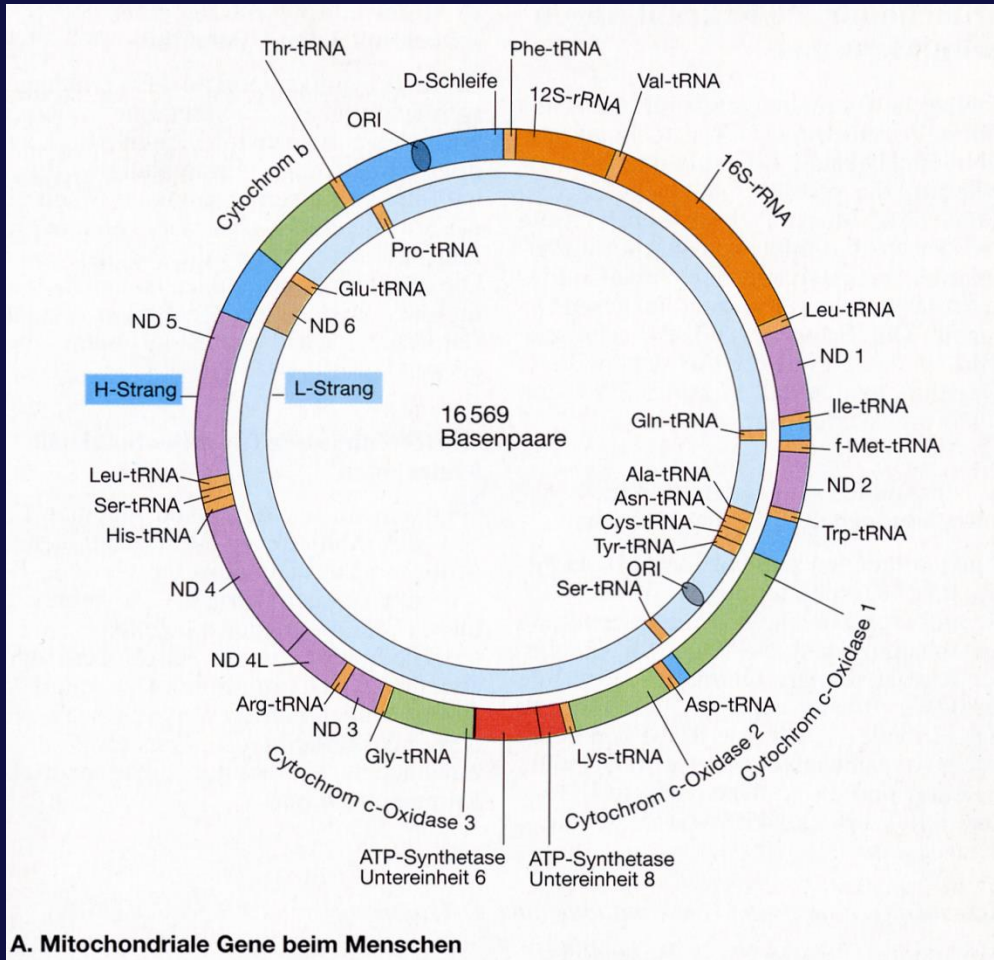
* Ventrikelseptumdefekt (VSD) = Loch in der
Kammerscheidewand des Herzens
(A = Aorta, S = Kammerseptum)

** Fehlende Trennung von Hauptschlagader (Aorta)
und Lungenschlagader (Arteria pulmonalis) und
damit Persistenz eines gemeinsamen, vom
Herzen entspringenden Gefäßstamms

Mitochondrial

maternale Vererbung

Myopathien + Enzephalomyopathien



Das mitochondriale Genom besteht aus einem einzigen zirkulären Doppelstrang von 16,6 kp. Es umfaßt 37 Gene. 13 kodieren Untereinheiten für vier der fünf respiratorischen Komplexe. Alle anderen Proteine der Mitochondrien (80 Untereinheiten) werden im Kerngenom synthetisiert. Die übrigen 24 mitochondrialen Gene codieren 22 Arten von t-RNA sowie zwei r-RNA-Moleküle

Genetische Diagnostik bei klinisch manifesten Erkrankungen

- **Bestätigung des klinischen Befundes**
 - **Differentialdiagnose**
- **Genotyp-Phänotyp Korrelation:
Mutation-Schweregrad**
- **eventuell bestimmte Therapie**
 - **Wiederholungsrisiko**

*Genetische Diagnostik vor
Eintreten einer Erkrankungen*

- prädiktive Gentests
- „ja oder nein“ versus
Wahrscheinlichkeitsangaben
- Prophylaxe
- eventuell bestimmte Therapie

medizinische

soziale

psychologische

Konsequenzen

BERATUNG!



ZIELE der genetischen BERATUNG

- **Klärung medizinischer/genetischer Fakten**
- **den erblichen Anteil der Erkrankung und das Wiederholungsrisiko für bestimmte Verwandte begreifen**
- **die verschiedenen Möglichkeiten mit dem Wiederholungsrisiko umzugehen, zu erkennen**
- **Entscheidungen zu finden**
- **so gut wie möglich auf die eventuelle Behinderung einstellen zu können**

Zentrum für
Pathobiochemie
und Genetik



DANKE!

