

Für ein besseres Verständnis der Folien werden vorab einige Begriffe definiert:

### **Gen – Genom – Allel**

Ein **Gen** ist die physikalische und funktionelle Einheit der Vererbung. Biochemisch ist es eine geordnete Abfolge von Nukleotiden (aus den Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin), die sich an einer ganz bestimmten Position in unserem Genom befinden. Als **Genom** bezeichnet man die gesamte Erbinformation eines Lebewesens.

In menschlichen Zellen liegt jedes **Gen** in zwei Kopien vor, diese verschiedenen Ausprägungen (Varianten) werden als **Allele** bezeichnet. Eines dieser Allele stammt von der Mutter und eines vom Vater. Sind die beiden Allele eines Gens identisch - enthalten also die gleiche Erbinformation, so handelt es sich um **homozygote** Allele. Sind sie verschieden, dann spricht man von **heterozygoten** Allelen.

Üblicherweise wird jenes Allel eines Gens, das am häufigsten in der Bevölkerung auftritt, als Wildtyp bezeichnet.

### **Genotyp - Phänotyp**

Der **Genotyp** ist eine Bezeichnung für die Gesamtheit der Erbeigenschaften eines Organismus. Zwei Organismen, die sich auch nur an einer einzigen Stelle in ihrem Genom unterscheiden, haben einen unterschiedlichen Genotyp. Unter dem **Phänotyp** versteht man die sichtbaren Eigenschaften eines Organismus, er wird vom Genotyp und der Umwelt bestimmt. Zum Beispiel tragen eineiige Zwillinge zwar den gleichen Genotyp, aber niemals einen identischen Phänotyp.

### **Penetranz von Allelen**

Im Zusammenhang mit der Vererbung von Mutationen (bzw. Allelen) ist der Begriff der **Penetranz** von Bedeutung. Damit bezeichnet man den Prozentsatz der TrägerInnen einer Mutation (AnlageträgerInnen), die auch tatsächlich den mit der Mutation in Zusammenhang gebrachten Phänotyp (=Krankheitssymptome) entwickeln. Zum Beispiel liegt bei der Erbkrankheit Chorea Huntington die Penetranz bei fast 100%. Fast alle Personen, die eine entsprechende Mutation tragen, erkranken letztendlich daran. Eine derartig hohe Penetranz ist jedoch selten, bei der überwiegenden Zahl von genetischen Erkrankungen ist sie niedriger. Zum Beispiel kann zwar eine Disposition für eine bestimmte Krankheit laut Gentest vorliegen, diese jedoch nie zum Ausbruch kommen (niedrigpenetranter Genotyp). Dies ist z.B. bei Hämochromatose (autosomal-rezessiv erbliche Eisenspeicherkrankheit) der Fall – nur bei 1-2% der AnlageträgerInnen kommt die Krankheit zum Ausbruch. Es ist daher prinzipiell wichtig, den Begriff der AnlageträgerIn zu verwenden und diesen nicht automatisch mit „krank“ oder „gesund“ gleichzusetzen.

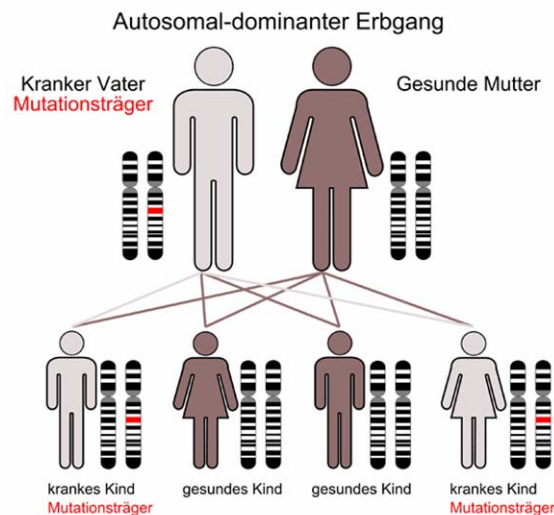
Beachten Sie: Es gibt einen fließenden Übergang zwischen **monogen bedingten Erkrankungen**, d.h. Erkrankungen, bei denen ein Hauptgen eine wichtige Rolle spielt (neben anderen) und den **multifaktoriellen Erkrankungen**, bei denen viele verschiedene Gene sowie Umweltfaktoren (Stress, Rauchen, Ernährung, Umweltgifte,...) eine Rolle spielen.

Im Folgenden werden verschiedene Erbgänge erklärt, mit denen Wahrscheinlichkeiten für eine Anlageträgerschaft von Mutationen vorausgesagt werden können. Sie gelten für die Vererbung von monogenen Erkrankungen.

## Folie 1 – Autosomal-dominanter Erbgang

**Autosomen** sind jene Chromosomen, die nicht an der Bestimmung des Geschlechts beteiligt sind. Von ihnen gibt es in menschlichen Körperzellen 22 Paare. Sie werden auch als Körperchromosomen bezeichnet. Erbgänge von Genen, die auf den Autosomen liegen, werden daher als autosomal bezeichnet.

**Dominante Vererbung** liegt vor, wenn ein Allel bereits im heterozygoten Vorliegen eine Erkrankung (=einen bestimmten Phänotyp) auslöst. D.h. obwohl die beiden homologen Chromosomen (von Mutter und Vater geerbt) je eine defekte und eine intakte Genvariante enthalten, bewirkt dies eine Erkrankung (siehe kranker Vater in der Abbildung). Bei einer dominanten Vererbung besteht also eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, dass ein Nachkomme erkrankt - egal ob Vater oder Mutter MutationsträgerIn ist.



**Abb.1: Autosomal-dominanter Erbgang:** Der Vater trägt eine krankheitsauslösende Mutation auf einem der beiden Allele eines Gens, das auf den Körperchromosomen liegt (in rot eingezeichnet). Aufgrund des dominanten Erbganges gibt es eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, dass seine Nachkommen erkranken.

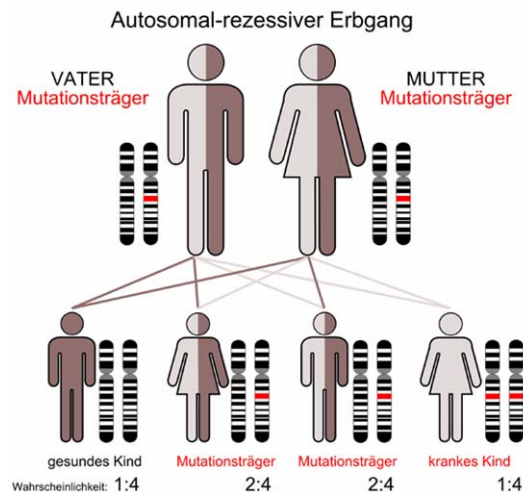
**Beispiele für autosomal-dominant vererbte Krankheiten sind:**

Chorea Huntington, Marfan-Syndrom, Neurofibromatose, Myotone Dystrophie, familiärer erblicher Brustkrebs

## Folie 2 – Autosomal-rezessiver Erbgang

**Rezessive Vererbung** liegt vor, wenn die Wirkung einer Mutation im heterozygoten Zustand keine Auswirkung auf den Phänotyp hat. D.h. die Person ist Anlageträger und selbst klinisch unauffällig (wie Mutter und Vater in der Abbildung). Nur wenn das Allel

homozygot vorliegt, d.h. nur wenn beide, das vom Vater und von der Mutter geerbte Gen, einen Defekt aufweisen, kommt es zur Erkrankung. Das Risiko, an einer autosomal-rezessiven Krankheit zu erkranken, ist für die nachfolgende Generation 1:4. Die Wahrscheinlichkeit, AnlageträgerIn („MutationsträgerIn“) zu sein, ist 50%.



**Abb.2: Autosomal-rezessiver Erbgang:** Nur wenn Vater und Mutter eine Mutation im gleichen Gen tragen (und dabei gesund sind), ist die Wahrscheinlichkeit 25%, dass ein Nachkomme erkrankt, da dann beide Allele des Gens mutiert sind.

**Beispiele für autosomal-rezessiv vererbte Krankheiten sind:**

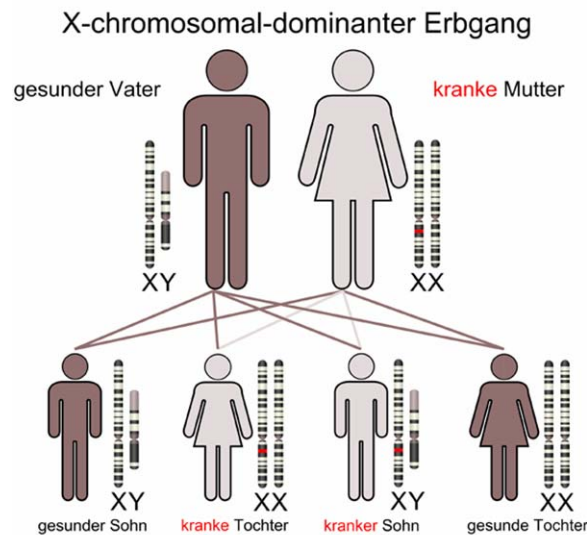
Zystische Fibrose, Phenylketonurie, Sichelzellenanämie

### Folie 3 – X-chromosomal-dominanter Erbgang (1)

Die Geschlechtschromosomen (auch als Heterosomen oder Gonosomen bezeichnet) bestimmen beim Menschen das Geschlecht und kommen in zwei Varianten vor: X-Chromosom und Y-Chromosom. Männer haben ein X- und ein Y-Chromosom, Frauen besitzen zwei X-Chromosomen.

Bei einem X-chromosomal dominanten Erbgang liegt die Mutation am X-Chromosom. Da sie dominant ist, löst sie bereits im heterozygoten Zustand eine Erkrankung aus. Derartige Erkrankungen sind **im Allgemeinen sehr selten**, ein Beispiel wäre familiäre Rachitis (Knochenwachstum ist betroffen).

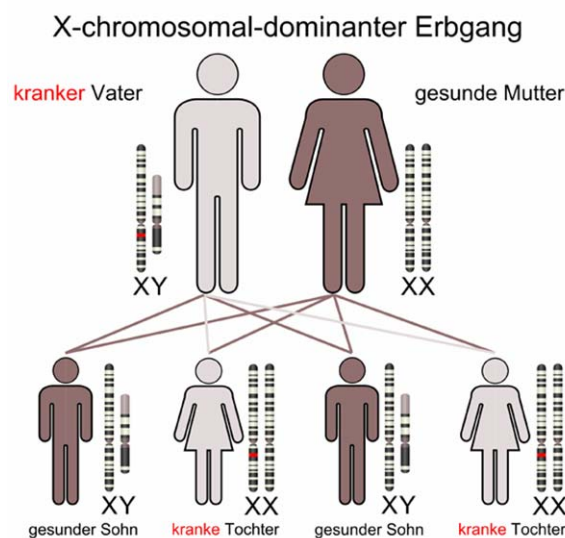
Ist die Frau betroffen, so spricht man von einem X-chromosomal-dominanten Erbgang **über die Mutter**. Da der Erbgang dominant ist, erkranken die Nachkommen mit einer Wahrscheinlichkeit von 50%. Töchter und Söhne sind gleichermaßen betroffen, da beide das betroffene X-Chromosom erben können.



**Abb.3: X-chromosomal-dominanter Erbgang über die Mutter:** Eines der beiden X-Chromosomen der Frau trägt eine krankheitsauslösende Mutation in einem Gen (in rot eingezeichnet). Aufgrund des dominanten Erbganges gibt es eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, dass ihre Kinder erkranken.

#### Folie 4 - X-chromosomal dominanter Erbgang (2)

Bei einem X-chromosomal dominanten Erbgang **über den Vater** liegt die krankheitsauslösende Mutation am X-Chromosom des Mannes. Seine Söhne sind mit Sicherheit merkmalsfrei (gesund), da sie ja nur sein Y-Chromosom geerbt haben. Seine Töchter, werden jedoch mit Sicherheit die Krankheitsdisposition erben, da ihre X-Chromosomen jeweils von Vater und Mutter stammen.



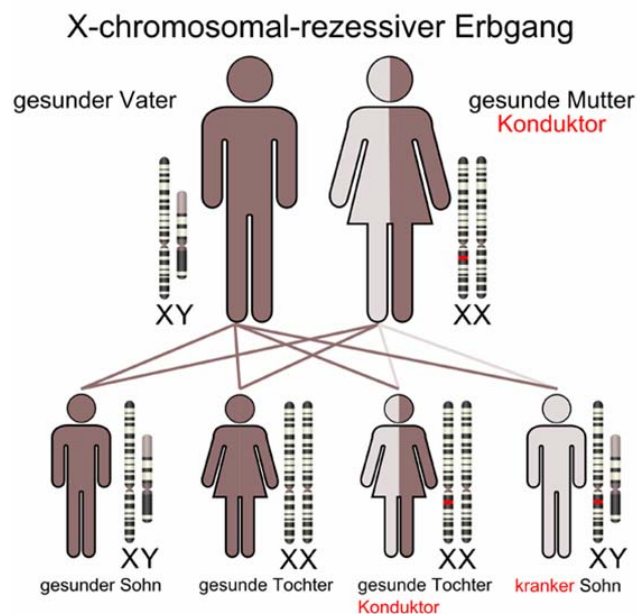
**Abb.4: X-chromosomal-dominanter Erbgang über den Vater:** Der Vater trägt eine krankheitsauslösende Mutation auf einem Gen, dass am X-Chromosoms liegt (in rot eingezeichnet). Aufgrund des dominanten Erbganges erkranken nur die Töchter.

## Folie 5 - X-chromosomal rezessiver Erbgang (1)

Bei einem X-chromosomal rezessiven Erbgang liegt die Mutation am X-Chromosom, die Auswirkungen sind unterschiedlich, je nachdem, ob sie am X-Chromosom des Mannes oder der Frau liegt.

**Beispiele für X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankungen sind:** Hämophilie A und B, Duchenne Muskeldystrophie

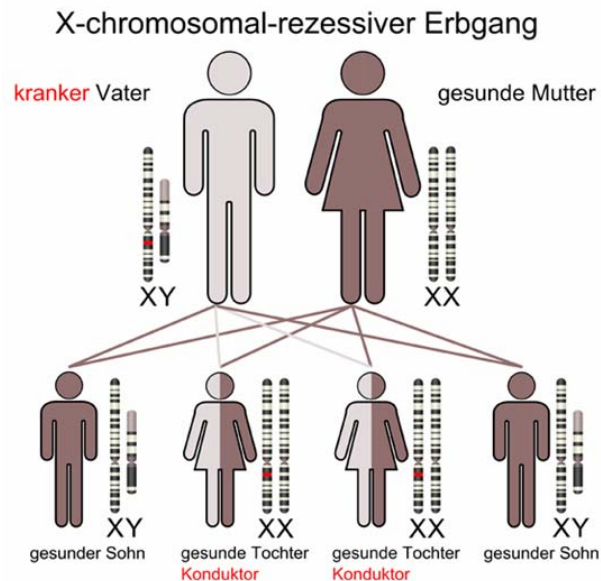
Bei einem X-chromosomal rezessiven Erbgang **über die Mutter** liegt die Mutation am X-Chromosom der Frau. Sie selbst ist gesund, da ihr zweites X-Chromosom den Defekt ausgleicht. Frauen sind meist nur Überträgerinnen (Konduktorinnen) und erkranken selbst nicht. Bei Männern ist die Situation anders: Da Mutationen auf dem X-Chromosom bei Männern nicht durch ein anderes X-Chromosom kompensiert werden können, sind sie von den Auswirkungen besonders betroffen. Alle Männer, die das defekte Gen von der Mutter geerbt haben, erkranken. Frauen erkranken nur, wenn beide X-Chromosomen die entsprechende Mutation tragen (was sehr selten ist).



**Abb.5: X-chromosomal-rezessiver Erbgang über die Mutter:** Eines der beiden X-Chromosomen der Frau trägt eine krankheitsauslösende Mutation in einem Gen (in rot eingezeichnet). Aufgrund des rezessiven Erbganges ist sie selbst nur Überträgerin. Jene männlichen Nachkommen, deren X-Chromosomen von der Mutter stammen, werden erkranken.

## Folie 6 – X-chromosomal rezessiver Erbgang (2)

Bei einem X-chromosomal rezessiven Erbgang **über den Vater** liegt die Mutation am X-Chromosom des Mannes. Er selbst ist erkrankt, da er nur ein X-Chromosom besitzt und der Defekt nicht ausgeglichen wird. Seine Söhne, die ja nur sein Y-Chromosom erben, sind merkmalsfrei (gesund). Seine Töchter werden jedoch mit Sicherheit die Krankheitsdisposition erben und als Überträgerinnen fungieren, ohne selbst zu erkranken.



**Abb.6: X-chromosomal rezessiver Erbgang über den Vater:** Der Vater trägt eine Mutation auf einem Gen, das am X-Chromosom liegt (in rot eingezeichnet). Da er kein zweites Allel besitzt (er hat nur ein X-Chromosom!), erkrankt er. Seine Töchter werden als ÜberträgerInnen fungieren.