

Folie 1 – Was ist eine genetische Analyse?

Eine genetische Analyse oder Untersuchung gibt Aufschluss über die genetische Ausstattung eines Menschen. Dabei kommen molekularbiologische, zytogenetische und biochemische Techniken zum Einsatz. Mit molekularbiologischen Methoden wird die DNA einer Zelle untersucht (so genannte „Gentests“). Zellbiologische (z.B. zytogenetische) Techniken werden für die Untersuchung von Chromosomen verwendet, und mit biochemischen Methoden können Genprodukte (Proteine) untersucht werden.

Für die Durchführung eines Gentests werden Zellen eines Individuums benötigt. Prinzipiell kann jede Zelle, die einen Zellkern besitzt, für eine genetische Untersuchung verwendet werden, denn in diesem befindet sich das genetische Material (DNA), das Untersuchungsobjekt. Somit können Gewebezellen, Haarfollikel, Spermien, etc. von Erwachsenen sowie Zellen von Embryonen oder Föten für genetische Analysen verwendet werden.

Folie 2 - Genetische Analysen beim Menschen – warum?

Menschen unterscheiden sich in ihrem Aussehen, Eigenschaften und Merkmalen – jeder Mensch ist einzigartig. Dies ist durch ein Zusammenspiel der genetischen Konstitution - der Erbinformation (DNA) - und der sozialen und kulturellen Bedingungen, in denen ein Mensch aufwächst und lebt, gegeben.

Mittels genetischer Analyse können gezielt bestimmte Gene bzw. Chromosomenabschnitte untersucht werden. Eine Untersuchung aller bekannten Erbanlagen – ein „Gen-Check“ – ist weder technisch, finanziell und zeitlich realisierbar, noch sinnvoll!

Gesetzlich ist genau geregelt, in welchen Fällen in Österreich genetische Analysen erlaubt sind. Die gesetzliche Regelung steht im Gentechnikgesetz.

(http://archiv.bmbwk.gv.at/forschung/recht/gentechnik/gtg_4.xml)

Die Erbinformation eines Menschen kann aus verschiedenen Gründen untersucht werden:

- Beispielsweise können Krankheiten in einer Familie gehäuft auftreten, weil Verwandte gemeinsame, für eine bestimmte Krankheit typische („disponierende“), genetische Faktoren tragen können. Die Überprüfung auf eine „Anlageträgerschaft“ für eine erblich bedingte Erkrankung wird als „**Heterozygotentest**“ bezeichnet. Sie wird von Betroffenen zur Entscheidungsfindung bei Fragen zur Familienplanung in Erwägung gezogen und wird nur bei schweren oder nicht therapierbaren erblichen Krankheiten (Muskelatrophien, Mukoviszidose) und nach umfassender humangenetischer Beratung durchgeführt.
- Genetische Untersuchungen *bei bereits Erkrankten* können zur endgültigen **Sicherung** einer Diagnose bzw. zum **Ausschluss einer Diagnose** beitragen. Mittels der Analyse des Genoms eines Patienten/einer Patientin wird eine bereits vermutete Diagnose bestätigt bzw. eine bestimmte genetische Erkrankung ausgeschlossen. Weist ein/e Patient/in z.B. Symptome einer Chorea Huntington Erkrankung auf, so kann dies durch eine genetische Analyse bestätigt oder widerlegt werden. Bei bestimmten Krankheiten kann den PatientInnen dadurch eine schmerzhaft invasive Diagnostik (z.B. Muskelbiopsie bei Verdacht auf Muskeldystrophie) erspart bleiben.
- Bei der **prädiktiven Gendiagnostik** (eine bessere Bezeichnung wäre prä-symptomatische Diagnostik, vor dem Auftreten von Symptomen) wird eine genetische Untersuchung *beim gesunden Menschen* durchgeführt. Ergebnis ist eine Wahrscheinlichkeit, mit der eine Krankheit beim derzeit noch gesunden Menschen und dessen Nachkommen ausbrechen kann. Bei der Berechnung dieser Wahrscheinlichkeit sind Faktoren wie die Häufigkeit des Leidens in der Bevölkerung, der Verwandtschaftsgrad zum Kranken, die Schwere des Leidens in der betroffenen Familie sowie die Zahl der Betroffenen in der Familie relevant. Ein Beispiel wäre z.B. die Untersuchung der (klinisch gesunden) Verwandten einer Patientin mit Chorea Huntington Diagnose.

- Unter **Pränataldiagnostik** versteht man Untersuchungen des Fötus und der Schwangeren. Die Mehrzahl der Untersuchungen (Ultraschall, genetische Analysen) ist unauffällig, es werden keine Erkrankungen festgestellt. Prinzipiell lassen sich alle molekulargenetisch diagnostizierbaren Erbkrankheiten auch pränatal feststellen. Voraussetzung dafür ist allerdings der Nachweis einer Mutation bei einem Elternteil oder anderen Verwandten (je nach Erbgang). Die Möglichkeit von pränatalen Untersuchungen können das Bild und die Einstellung der Frau über ihre Schwangerschaft und ihr heranwachsendes Kind verändern. Eltern müssen Entscheidungen treffen über den Umfang und Konsequenzen der Diagnostik. In manchen Fällen kann ein auffälliger Befund eine pränatale Therapie und Überwachung des Fötus als Konsequenz nach sich ziehen (z.B. bei Rhesus-Faktor Inkompatibilität), in den meisten Fällen ist jedoch keine Therapie möglich.
- Die **Präimplantationsdiagnostik (PID)** ist ein Oberbegriff für genetische Untersuchungen, um bei einem durch In-vitro-Fertilisation (künstliche Befruchtung) erzeugten Embryo bestimmte Erbanlagen und Besonderheiten der Chromosomen zu diagnostizieren. Sie findet vor der Implantation (Einnistung) des Embryos in die Gebärmutter statt. Sie ist in vielen europäischen Ländern erlaubt, in Österreich jedoch verboten. Die Grafik erklärt den prinzipiellen Ablauf einer PID. Zwischen 3. und 5. Tag nach der künstlichen Befruchtung werden dem Embryo eine oder zwei Zellen entnommen und deren genetisches Material auf das Vorhandensein von bestimmten Krankheitsanlagen getestet. Nur jene Embryonen, die das untersuchte genetische Merkmal (z.B. eine Mutation, die eine schwere Erbkrankheit auslöst) nicht besitzen, werden in die Gebärmutter der Frau eingepflanzt.

Sonderfall Polkörperdiagnostik:

In Österreich ist das Auswählen von befruchteten Eizellen nur in Rahmen der *Polkörperdiagnostik* (einer speziellen Anwendung der PID) möglich. Die Diagnostik findet statt, bevor männliche und weibliche Vorkerne verschmolzen sind und sich eine Zygote gebildet hat – d.h. bevor der Befruchtungsvorgang abgeschlossen ist.

Polkörperchen bilden sich während den meiotischen Reifeteilungen, die jede Eizelle durchläuft (während der 1. Reifeteilung wird der zweifache Chromosomensatz der Eizelle auf einen einfachen Chromosomensatz verringert, während der 2. Reifeteilung werden die beiden Chromatiden getrennt). Sie tragen den von der Eizelle nicht mehr benötigten Anteil des genetischen Materials sowie einen minimalen Zytoplasma-Anteil. Nach bisherigen Erkenntnissen kommt ihnen keinerlei Funktion zu, sie werden während der frühen Embryonalentwicklung resorbiert.

Diese Polkörperchen werden genetisch untersucht. Mittels Polkörperdiagnostik können nur genetische Auffälligkeiten von Seiten der Mutter festgestellt werden (in der überwiegenden Mehrheit der Fälle handelt es sich um Störungen der Chromosomenzahl wie z.B. Trisomie 21).

Folie 3 – Was ist eine Mutation?

Eine Mutation ist eine Veränderung des Erbguts eines Organismus. Mutationen können (müssen allerdings nicht!) Erkrankungen verursachen oder an ihrer Entstehung, neben anderen Faktoren, beteiligt sein. Mutationen sind meist durch verschiedenste molekularbiologische und zellbiologische Techniken, die im Rahmen einer genetischen Analyse angewandt werden, feststellbar. Diese Analysen können langwierig sein, manche Mutationen sind trotz aufwändigster Analysen nicht auffindbar.

Die vielfältigen Mutationen werden unterschieden nach betroffenem Zelltyp, nach Ursache und ob einzelne oder mehrere DNA- bzw. Chromosomenabschnitte betroffen sind:

Sind Keimzellen (Ei- und Samenzellen) von einer Mutation betroffen, so wird die Veränderung des Genoms an die Nachkommen weitervererbt. Diese Mutationen werden als

Begleittext zum Foliensatz „Genetische Analysen in der Medizin“

„Keimbahnmutationen“ bezeichnet. Sind hingegen ausschließlich Körperzellen von einer Mutation betroffen („Somatische Mutation“), werden die eingetretenen Veränderungen des Erbguts nicht an die Nachkommen weitergegeben, sondern betreffen nur den jeweiligen Organismus selbst. Ein Beispiel: Bei einer hohen Dosis an radioaktiver Strahlung können viele Mutationen in verschiedenen Geweben auftreten, die betroffenen Zellen können „entarten“, und eine Krebserkrankung kann entstehen. Diese wird jedoch nicht an Nachkommen weitervererbt.

Die in diesem Beispiel verursachten Mutationen sind induziert, dh durch Faktoren von außerhalb des Körpers ausgelöst. Außer Röntgen-, UV- und ionisierender Strahlung können auch Mutagene (mutationsauslösende Substanzen, wie z.B. Nitrosamine, Teerstoffe, div. Chemikalien wie z.B. Ethidiumbromid) Mutationen auslösen.

Im Gegensatz dazu gibt es auch spontane Mutationen, also Basenveränderungen in der DNA, die ohne äußeren Auslöser auftreten. Sie entstehen durch fehlerhafte Prozesse in der Zelle. Beispielsweise haben DNA-Polymerasen, das sind jene Enzyme, die die DNA vor einer Zellteilung verdoppeln, eine gewisse – wenn auch äußerst geringe – Fehlerrate.

Auch während der Meiose, jenem zellulären Prozess bei der Bildung von Keimzellen, bei dem der zweifache auf den einfachen Chromosomensatz reduziert wird, können Störungen auftreten. Das kann beispielsweise zu einem dreifachen statt einem zweifachen Chromosomensatz führen, auch diese Veränderung im Genom wird im Allgemeinen als Mutation bezeichnet.

Folie 4 - Arten von Mutationen (1)

Mutationen können einzelne Gene (Genmutation), Chromosomen (Chromosomenmutation) oder ganze Chromosomensätze (Genommutation) betreffen.

Bei einer **Genmutation** ist es wesentlich zwischen einer Raster- und einer Punktmutation zu unterscheiden. Bei einer Punktmutation wird eine einzelne organische Base im genetischen Code verändert. Sie werden auch als „single nucleotide polymorphisms“ (SNPs, sprich snips) bezeichnet. Varianten von einzelnen Basen prägen den genetischen Unterschied zwischen Menschen maßgeblich. Sie können unbemerkt bleiben (stille Mutation), der veränderte Einbau von einzelnen Aminosäuren kann aber auch in einer veränderten Proteinstruktur- und -aktivität resultieren. Entsteht z.B. ein Stopp-Codon (Stopp-Signal während der Proteinbiosynthese), wird ein verkürztes Protein gebildet.

Eine Rastermutation führt zum Einschub oder Entfernen einer Base und verändert somit die gesamte Struktur des Gens. Deshalb hat die Rastermutation meist große Auswirkungen auf die Proteinsynthese.

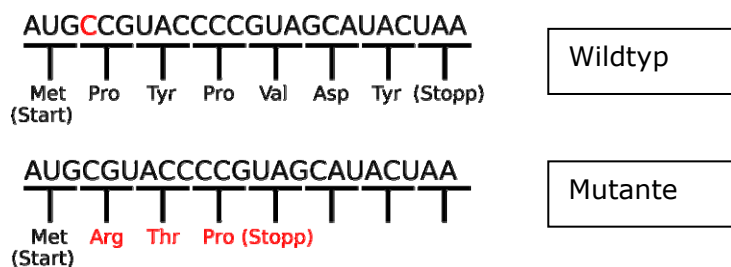


Abb. 1 Rastermutation: Das Entfernen eines Cytosin (in Rot markiert) führt zu einer Verschiebung des Leserahmens, je drei Basen codieren jetzt für eine andere Aminosäure. Des Weiteren entsteht ein Stopp-Codon (UAG), die Translation wird frühzeitig abgebrochen – ein verkürztes Protein entsteht. Quelle: wikipedia.org

Folie 5 – Arten von Mutationen (2)

Bei einer **Chromosomenmutation** wird die Struktur eines Chromosoms verändert. Ganze Chromosomenstücke können deletiert (verloren gehen), inseriert (eingefügt), dupliziert (verdoppelt) oder transloziert (an einem anderen Chromosom eingebaut) werden.

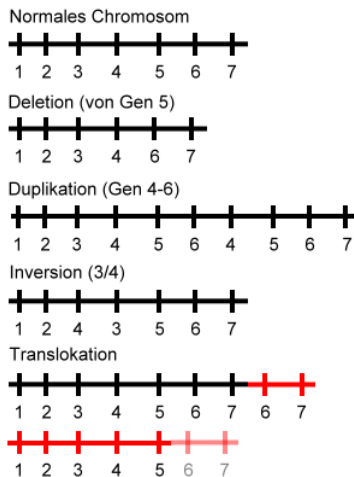


Abb. 2: Arten von Chromosomenmutationen: Zahlen stehen für einzelnen Gene. Darstellung von Deletion eines Gens, Duplikation und Inversion von Genen. Bei der Translokation wird ein Chromosomenbruchstück an ein anderes Chromosom angefügt.

Folie 6 – Arten von Mutationen (3)

Bei einer **Genommutation** ist die Gesamtanzahl der Chromosomen verändert. Sie wird üblicherweise nicht vererbt und auch als numerische Chromosomenabberation bezeichnet.

Werden einzelnen Chromosomen vermehrt oder gehen sie verloren, so spricht man von Aneuploidie (Beispiel Trisomie 21; Chromosom Nr. 21 ist dreimal statt zweimal vorhanden). Besitzt eine Zelle mehr als den üblichen Chromosomensatz (doppelt beim Menschen), so wird dies als Polyploidie bezeichnet. Sie kommt vor allem bei Pflanzen vor.

Folie 7 – Auswirkungen von Mutationen

Die reibungslose und richtige Übersetzung der RNA-Sequenz (Abfolge der Basen Adenosin, Guanin, Cytosin und Uracil) in die Abfolge von Aminosäuren während der Proteinbiosynthese kann durch Mutationen auf verschiedene Weise gestört werden.

Chromosomenmutationen und Genommutationen haben schwerwiegende Folgen, oft sind sie letal - sie führen zum Tod des Lebewesens, meist bereits während der Entwicklung des Embryos. Viele genetisch bedingte Erkrankungen basieren auf Punktmutationen oder kurzen Deletionen, die zu funktionslosen Proteinen („Loss of function Mutation“) oder Proteinen mit veränderter Funktion/Eigenschaften („Gain of function Mutation“) führen.

Die meisten Mutationen haben jedoch keine Auswirkung, sie werden als stille Mutationen bezeichnet. Entweder betreffen sie einen Abschnitt der DNA, der keine genomische Information beinhaltet (es liegt kein Gen darauf codiert), oder die Veränderung der DNA-

Begleittext zum Foliensatz „Genetische Analysen in der Medizin“

Sequenz wirkt sich nicht auf die Übersetzung in Aminosäuren aus (für viele Aminosäuren gibt es mehrere gleichwertige Codierungen).

Zum besseren Verständnis:

Die Aminosäure Prolin wird durch vier verschiedene Möglichkeiten codiert (CCU, CCC, CCA und CCG).

1. Position	2. Position	3. Position
C	C	U
C	C	C
C	C	A
C	C	G

Wird die 1. oder 2. Position durch eine Mutation verändert, so entsteht eine andere Aminosäure. Ist hingegen die 3. Position von einer Mutation betroffen, so hat dies keinerlei Auswirkungen (stille Mutation).

Folie 8 – Genetisch bedingte Erkrankungen

An der Entstehung der meisten Krankheiten sind genetische Faktoren beteiligt. Bei genetisch-bedingten Krankheiten kann man zwischen verschiedenen Formen unterscheiden:

- **Monogene erbliche Krankheiten** werden durch eine einzige Mutation oder durch mehrere Mutationen in einem einzelnen Gen ausgelöst. Dieser „Gendefekt“ führt zum Verlust oder der Fehlbildung eines bestimmten Proteins in den Körperzellen. Sie werden entsprechend den Mendel’schen Regeln an die Nachkommen vererbt.
- **Chromosomenanomalien** (Unregelmäßigkeiten, Abweichungen) können die Zahl der Chromosomen betreffen oder die Struktur einzelner Chromosomen. Sie entstehen durch Genommutationen (Polyploidien) oder Chromosomenmutationen (Deletionen, Translokationen, etc.). Sie treten meist spontan auf und werden, bis auf wenige Ausnahmen, nicht vererbt.

Für Interessierte - bekannte Beispiele sind:

Balancierte Translokation: ein Chromosom oder ein Abschnitt eines Chromosoms wird auf ein anderes Chromosom transloziert (=verlagert). Die Mutation hat keine Auswirkung auf den Phänotyp des Trägers/der Trägerin, da die Anzahl der Kopien der Gene gleich bleibt. Bei einer *unbalancierten Translokation* wird die Gesamtmenge des Erbguts verändert, diese Mutation hat meist schwere Auswirkungen.

Robertson-Translokation: entsteht durch die Verlagerung eines großen Chromosomenabschnitts auf ein nicht-homologes Chromosom. Diese Form der Translokation kommt beim Menschen relativ häufig vor, wurde 1916 von W.R.B. Robertson entdeckt und nach ihm benannt. Sie kann balanciert (ohne phänotypische Auswirkung) oder unbalanciert sein, d.h. genetisches Material geht verloren oder liegt zusätzlich vor. Dies hat Auswirkungen auf den Phänotyp.

- **Polygene Erkrankungen** (auch oft als multifaktorielle Krankheiten bezeichnet) sind durch mehrere Erbanlagen beeinflusst sowie durch Umweltfaktoren bedingt. Es handelt sich dabei um die typischen „Volkskrankheiten“ wie Diabetes mellitus oder Bluthochdruck. Die genetische Analyse solcher Erkrankungen ist sehr komplex, da eine Vielzahl von genetischen und nichtgenetischen Faktoren zu berücksichtigen ist, das Risiko wird daher empirisch (Empirie, Begriff stammt aus dem Griechischen „Erfahrung, Erfahrungswissen“) ermittelt, die Mendel’schen Regeln finden keine Anwendung.

Folie 9 – Häufigkeit von monogenen Erbkrankheiten

Diese Folie gibt einen Überblick über die häufigsten monogenen Erkrankungen (auch als „Erbkrankheiten“ bezeichnet) in der Bevölkerung. Rund 5800 genetisch bedingte Erkrankungen, die auf **ein defektes Gen** zurückzuführen sind, sind bekannt. Sie treten relativ selten auf und sind epidemiologisch unterschiedlich verbreitet, d.h. die Verbreitung ist abhängig von der Abstammung der Menschen.

- Die häufigste Erbkrankheit bei der hellhäutigen Bevölkerung ist die **Cystische Fibrose** (Details siehe Folie 10). Bei afrikanisch-stämmigen Menschen ist die häufigste monogene Erkrankung die **Sichelzellenanämie** (Details siehe Folie 11).

- **Duchenne'sche Muskeldystrophie** ist eine der häufigsten monogenen Erkrankungen bei Männern (1/3.000). Diesem Typ der Muskeldystrophie (Sammelbegriff für degenerative Muskelerkrankungen) können verschiedene Mutationen im Dystrophin-Gen zugrunde liegen: in 60-70% der Fälle eine Deletion, in ca. 5% eine Duplikation und in ca. 35% eine Punktmutation. Mehr als 98% der Mutationen verursachen eine Verschiebung des Leserasters und führen damit zu einem kompletten Verlust des Dystrophinproteins.

Das Dystrophin-Gen liegt auf dem X-Chromosom (Geschlechtschromosom). Frauen, die das Krankheitsmerkmal auf einem der beiden X-Chromosomen haben (X^{krank}/X), erkranken selbst nicht, sie übertragen dieses jedoch mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent auf ihre Nachkommen. Da Männer nur ein X - Chromosom besitzen, kann der Defekt nicht wie bei den Frauen durch ein gesundes X-Chromosom teilweise kompensiert werden. Frauen erkranken daher nur, wenn die Mutation auf beiden X-Chromosomen vorhanden ist, was sehr selten vorkommt. Bei Männern genügt nur eine Mutation, da sie nur ein X-Chromosom besitzen. Der Erbgang ist daher X-chromosomal rezessiv.

Bei ca. 1/3 der Erkrankten haben Neumutationen stattgefunden, in 2/3 der Fälle wurde die Mutation von den Eltern vererbt. Hauptmerkmal der Erkrankung ist Muskelschwund, der bereits im frühen Kindesalter zu unsicherem Gang und häufigem Stolpern führt. Bereits um das 10. Lebensjahr benötigen die Erkrankten einen Rollstuhl, die Lebenserwartung ist deutlich begrenzt.

- **α -1-Antitrypsin Mangel** (Verbreitung 1/3.000): α -Antitrypsin gehört zu den Akute-Phase-Proteinen, von denen es ca. 30 verschiedene gibt. Sie werden bei Verletzungen und Infektionen von der Leber freigesetzt und unterstützen das Immunsystem. Gleichzeitig ist es einer der wichtigsten Proteasehemmer im Serum (wirken gegen Gewebezersetzung). Eine Mutation im α -Antitrypsin Gen führt zu Leberzirrhose und Lungenemphysem (Endpunkt vielfältiger Lungenerkrankungen). Die Lebenserwartung von Betroffenen beträgt rund 50 Jahre. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv.

- Zwei in Wien beforschte monogene Erkrankungen sind das **MarfanSyndrom** (1/3000–1/5000) und **Neurofibromatose Typ 1** (1/4000). Berühmte Persönlichkeiten, wie Peter der Große und Abraham Lincoln hatten das Marfan-Syndrom. Die amerikanische Volleyball-Olympia-Silbermedallengewinnerin Flo Hyman starb 1986 während eines Spieles an einem Aorta-Riss (dem Hauptsymptom) infolge des Marfan-Syndroms. Ein fehlerhaft aufgebautes Bindegewebe führt zu verschiedenen Symptomen, die das Herz-Gefäßsystem, Augen und Skelett betreffen. Da die klinischen Symptome oft sehr unterschiedlich sind, ist der genetische Nachweis ein wichtiger Fortschritt für eine korrekte Diagnosestellung und Behandlung.

Neurofibromatose Typ 1 ist eine monogene Multiorganerkrankung (Symptome sind z.B. Cafe-au-lait Flecken, Milchkaffee-farbene Hautveränderungen), Nerventumore), die autosomal-dominant vererbt wird. Vor allem die Haut und das Nervensystem sind betroffen.

- **Hämophilie A** (Verbreitung 1/6000 – 8000 Männer) ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung, auch Bluterkrankheit genannt. Die Blutgerinnung ist gestört, da der Blutgerinnungsfaktor VIII nicht oder nur in einer unzureichenden Menge gebildet wird. Das Blut von Hämophilie-Patienten gerinnt nicht oder langsamer als bei Gesunden. Je nach Schweregrad können sogar Spontanblutungen auftreten, d. h. Blutungen ohne entsprechende Verletzung. Die heutige Therapie besteht im Allgemeinen darin, prophylaktisch oder bei Bedarf den fehlenden Faktor zu zuführen, so dass der Patient ein relativ normales Leben führen kann.

Begleittext zum Foliensatz „Genetische Analysen in der Medizin“

• **Phenylketonurie** ist mit einem Auftreten von 1/10.000 die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung. Sie wird autosomal rezessiv vererbt. Die mit der Nahrung aufgenommene Aminosäure Phenylalanin kann aufgrund eines fehlenden Enzyms (Phenylhydroxylase) nicht in die Aminosäure Tyrosin abgebaut werden. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Konzentration von Phenylalanin im Blut, was zu schweren Schädigungen, insbesondere im heranwachsenden Organismus, führt. Jedes Neugeborene wird routinemäßig nach der Geburt im Rahmen des Neugeborenen Screenings auf Phenylketonurie untersucht. Bei frühzeitig beginnender Behandlung sowie strikter Diät ist die Prognose der klassischen Phenylketonurie ausgesprochen gut.

• **β-Thalassämie** tritt mit einer Häufigkeit von 1 /10.000 auf. Es handelt sich um eine Erkrankung der roten Blutkörperchen, bei denen durch einen Gendefekt das Hämoglobin (roter Blutfarbstoff) nicht ausreichend gebildet bzw. gesteigert abgebaut wird. Mehr als 4000 verschiedene Mutationen am β-Globin Gen sind bekannt. Die meisten Mutationen werden autosomal rezessiv vererbt und treten vor allem in einstigen Malariagebieten im Mittelmeerraum (Malta, Sardinien, Sizilien, Griechenland, Zypern), im vorderen Orient und bei der afrikanischstämmigen Bevölkerung auf.

• **Chorea Huntington** tritt mit einer Häufigkeit von 7/100.000 auf (Details siehe Folie 12).

Folie 10 – Beispiel Cystische Fibrose

Cystische Fibrose (auch Mukoviszidose genannt) ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung bei hellhäutigen Menschen. Sie wird autosomal rezessiv vererbt, dh heterozygote TrägerInnen (tragen je ein gesundes und ein defektes Gen) erkranken nicht. Jede(r) 20. ÖsterreicherIn ist TrägerIn dieses Gendefekts.

Wenn beide Elternteile Träger eines mutierten Gens sind, erkranken ihre Nachkommen mit 25%iger Wahrscheinlichkeit, da diese homozygot (auf beiden Allelen) die Mutation tragen.

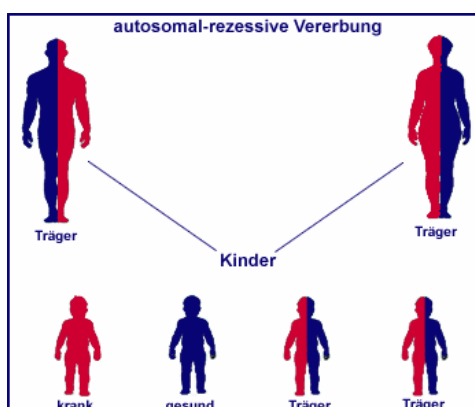


Abb. 3: Autosomal-rezessiver Erbgang

Quelle: <http://www.fataxie.net/die-krankheit/basiswissen/vererbung.html>

Die Erkrankungsrate liegt bei ca. 1:2500 Neugeborenen, in Schottland sogar bei 1:500. Menschen asiatischer Abstammung haben hingegen ein Risiko von 1:90.000.

Die Ursache für die Erkrankung ist ein Defekt am Chromosom 7. Das betroffene Gen codiert für CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), ein Protein, das in der Zellmembran als Chloridkanal fungiert. Durch eine Mutation wird die Kanal-funktion des Proteins gestört, und es werden nicht mehr genügend Chlorid-Ionen aus der Zelle hinaus transportiert. Dies bewirkt eine gestörte Osmose und einen zu geringen Wassergehalt der Körpersekrete.

Bei PatientInnen ist der Schweiß außergewöhnlich salzig. Ein zäher Schleim verstopft eine Reihe lebenswichtiger Organe: vor allem die Lunge, die Bauchspeicheldrüse, die Leber und den Darm. Der zähe Schleim in den Lungen ist ein idealer Nährboden für Bakterien. Immer wiederkehrende Entzündungen zerstören das Lungengewebe und führen zur Lungeninsuffizienz. Weitere Symptome sind Verdauungsstörungen, Untergewicht bei Kindern und das Auftreten von Diabetes mellitus. Eine Heilung ist nicht möglich, nur eine Therapie der verschiedenen Organstörungen.

Seit 1998 gibt es in Österreich einen flächendeckenden Früherkennungstest (wird im Rahmen des Neugeborenencreenings durchgeführt). Durch eine bereits im Säuglingsalter beginnende Therapie ist die Lebenserwartung von betroffenen Neugeborenen heutzutage auf 45-50 Jahre gestiegen, früher verstarben viele Kinder bereits im Vorschulalter.

Warum ein Allel, das so eine schwerwiegende Erkrankung hervorruft, so weit verbreitet ist, dafür gibt es noch keine schlüssige Erklärung. Eventuell geht mit dem heterozygoten Status ein Schutz vor Tuberkulose einher.

Folie 11 – Beispiel Sichelzellenanämie

Sichelzellenanämie ist eine vererbte Erkrankung der roten Blutkörperchen (Erythrozyten). Eine Punktmutation im Hämoglobin-Gen (roter Blutfarbstoff) verursacht einen Austausch der Aminosäuren Glutaminsäure durch Valin. Dadurch können die Erythrozyten nur eingeschränkt Sauerstoff transportieren, dies bewirkt deren sichelförmige Gestalt. Die Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt.

Homozygote TrägerInnen leiden an Gefäßverstopfungen und Infarkten – durch Transplantation von Knochenmark ist eine Heilung möglich! In heterozygoten TrägerInnen ist nur etwa 1% aller Erythrozyten deformiert, nur unter Extrembedingungen (etwa bei starker körperlicher Aktivität oder Aufenthalt in großer Höhe) kommt es zu Durchblutungsstörungen.

Die Erkrankung betrifft vorwiegend die afrikanisch-stämmige Bevölkerung (1:500), im tropischen Afrika sind bis zu 40% der Bevölkerung heterozygote TrägerInnen.

Das sich die Sichelzellenmutation evolutionär durchsetzt, hat einen Grund: Sichelzellenanämie tritt auffallend häufig in Malaria-Gebieten auf, heterozygote TrägerInnen weisen eine erhöhte Malaria-Resistenz auf und haben daher einen Überlebensvorteil!

Hintergrund: Die Malaria-Erreger (Plasmodien) vermehren sich in Erythrozyten, sind diese instabile Sichelzellen-Erythrozyten, werden die Erreger gleich mit abgebaut, einer Vermehrung ist somit Einhalt geboten.

Folie 12 – Beispiel Chorea Huntington

Chorea Huntington ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung des Gehirns. Als **autosomal dominant** werden Erbkrankheiten bezeichnet, die schon beim Vorhandensein nur einer defekten Genkopie auftreten. Das Gen am zweiten Chromosom ist nun nicht mehr in der Lage, den Defekt seines "Nachbarn" zu kompensieren. Der Träger/die Trägerin dieses Gens erkrankt auf jeden Fall. Ist ein Partner erkrankt (mit einem defekten Gen) und der andere gesund, besteht für eine Erkrankung des Kindes eine Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent.

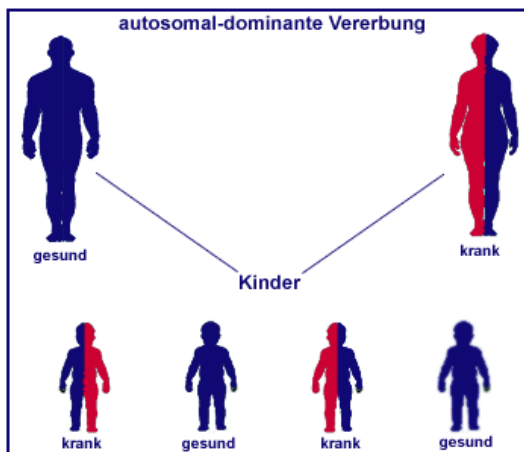


Abb.4: autosomal-dominanter Erbgang

Quelle: <http://www.fataxie.net/die-krankheit/basiswissen/vererbung.html>

Das betroffene Gen codiert für das Protein Huntingtin. Bei einem gesunden Menschen wiederholt sich im Huntingtin-Gen das Basen-Tripletts CAG (Cytosin-Adenosin-Guanin), das die Aminosäure Glutamin codiert, zehn- bis 35-mal. Bei AnlageträgerInnen kommt dieses Tripletts bis zu 250-mal vor.

Die Mutation ist eine „Gain of function“ Mutation und entsteht durch ein Verrutschen der DNA-Polymerase bei der DNA-Replikation (Verdopplung des Erbguts vor der Zellteilung). Die Verlängerung des Gens führt zu einem Huntingtin-Protein mit einer veränderten Struktur, dadurch wird der programmierte Zelltod („Apoptose“, eine Art „Selbstmord“) von Nervenzellen eingeleitet.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der CAG-Repeats sowie dem Beginn und der Schwere der Erkrankung. Eine Erkrankung definiert sich jedoch durch die klinischen Symptome und nicht nur durch die Anzahl der CAG-Repeats. Bei Personen mit 36-39 CAG-Repeats ist es sehr schwierig, überhaupt eine Diagnose zu erstellen, einige werden an Chorea Huntington erkranken, die anderen tragen nur die Anlage dafür. Ab 40 CAG-Repeats geht man davon aus, dass sich eine Erkrankung entwickeln wird. Je häufiger die CAG-Tripletts vorkommen, desto früher tritt die Erkrankung auf. Meistens bricht die Krankheit zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr aus, es gibt jedoch auch eine juvenile Form (bei mehr als 60 Tripletts), die bereits im Kindheits- und Jugendalter auftritt.

Chorea Huntington ist eine schwere neuro-degenerative Erkrankung, die zu psychischen Beschwerden bis hin zur Demenz sowie zu schweren Bewegungsstörungen führt. Es gibt keine Heilung, der Tod tritt durchschnittlich 15 Jahre nach Beginn der ersten Symptome ein.

Folie 13 – Ethische Aspekte – Beispiel Chorea Huntington

Mittels prädiktiver Diagnostik (genetische Analyse bei Risikopersonen, ohne Krankheitssymptome) kann eindeutig geklärt werden, ob der betreffende Mensch entweder niemals oder aber mit Sicherheit die Erkrankung bekommen wird. Aufgrund des autosomal-dominanten Erbgangs liegt für Kinder eines betroffenen Elternteils die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Erkrankung bei 50%. Die Entscheidung darüber, ob eine solche Diagnostik gewünscht wird, ist höchstpersönlich und kann nur nach einer umfassenden Aufklärung getroffen werden.

Durch Diagnostik werden auch Informationen über andere Blutsverwandte bekannt! Prädiktive Diagnostik berührt die Privatsphäre und Lebensplanung. Das Ergebnis kann von Sorgen befreien, für den Einzelnen und die Familie jedoch auch mit starken emotionalen Belastungen verbunden sein.

Beispiel: Jemand mit einem choreakranken Großelternanteil, der positiv auf die Genveränderung getestet wird, weiß damit genau, dass auch Mutter oder Vater Anlageträger sein können, auch wenn dieser Elternteil (noch) keinerlei Krankheitssymptome hat. Soll sich der Enkel nun testen lassen oder nicht? Wenn sich der Enkel testen lässt und er/sie AnlageträgerIn ist, dann ist das gleichzeitig eine Diagnose für einen Elternteil.

Welche Folgen hat eine Diagnose für die Familie des Betroffenen? Wie wirkt sich eine Anlageträgerschaft auf Partnerschaft und Kinderwunsch aus? Sollen sich die Familienangehörigen einer prädiktiven Diagnostik unterziehen oder nicht?

Folie 14 – Diagnose einer erblichen Veranlagung am Beispiel Brustkrebs

Brustkrebs ist in Industrieländern die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Das Risiko an Brustkrebs zu erkranken liegt in Österreich bei rund 10%. Ein geringer Teil, 5-10% der Fälle, entsteht durch eine genetische Veranlagung (so genannte „Prädisposition“) und wird als „erblicher Brustkrebs“ bezeichnet. In Österreich erkranken jährlich etwa 225 – 450 Frauen mit einer familiären genetischen Prädisposition an Brustkrebs. Diese Frauen stammen aus Familien, in denen gehäuft weibliche Verwandte an Brust- und/oder Eierstockkrebs bereits in jungen Jahren erkrankt sind.

Die Veranlagung für Brust- und/oder Eierstockkrebs beruht in vielen Familien auf Mutationen in den so genannten „Brustkrebsgenen“. Die beiden bekanntesten Brustkrebsgene sind BRCA1 und BRCA2 (BRCA steht für **B**reast **c**ancer). BRCA-Gene sind Tumor-Suppressor-Gene, sie verhindern die Krebsentstehung in einer Zelle, da sie in Kontrollmechanismen von Zellwachstum und Zellteilung eingebunden sind. Sind sie mutiert, dann können sie diese Schutzfunktion nicht mehr ausüben. Da diese beiden Gene sehr groß und daher viele verschiedene Mutationen möglich sind, ist das Auffinden von relevanten Mutation(en) schwierig. Allerdings führt nicht jede Mutation zu einem erhöhten Risiko.

Es wird angenommen, dass zwei Mutationen erforderlich sind, damit Brustkrebs entsteht. Beim familiären Brustkrebs wird eine Mutation im BRCA1 oder BRCA2 Gen bereits von einem Elternteil vererbt (Keimbahnmutation), d.h. sie befindet sich in allen Körperzellen. Erst wenn das zweite Allel (Genkopie) vom anderen Elternteil durch eine Mutation seine Funktion verliert, entsteht Krebs. Mehr als 85% der BRCA1 Anlage-Trägerinnen erkranken bis zum 70. Lebensjahr. Familien mit Mutationen in BRCA1 haben neben dem hohen Brustkrebsrisiko auch ein erhöhtes Risiko, an Eierstockkrebs bzw. an Darmkrebs und - bei Männern - an Prostatakrebs zu erkranken.

Die prädiktive Gendiagnostik in Risikofamilien kann zur Tumorfrüherkennung beitragen. Frauen mit einer genetischen Veranlagung, die jedoch noch nicht erkrankt sind, werden in einem speziellen onkologischen Vorsorgeprogramm (mit Untersuchungen in kurzfristigen Abständen) betreut, da die Früherkennung die größte Chance einer Heilung

bringt. Ein negatives Testergebnis bedeutet für Frauen, dass sie nicht länger der seelischen Belastung unterliegen, ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Brust- und Eierstockkrebs zu haben.

BRCA1 und BRCA2 Mutationen können in einem autosomal-dominanten Erbgang an die Kinder vererbt werden, d.h. die Wahrscheinlichkeit beträgt 50% das veränderte Gen zu erben.

Folie 15 – Chromosomenanomalien – Beispiel Trisomie 21

Trisomie 21 – auch als Down-Syndrom bezeichnet – beruht auf einer speziellen Genommutation, der Verdreifachung des Chromosoms 21 oder Teilen davon. Dies passiert durch eine fehlerhafte Meiose während der Reifung der Eizellen. Mit zunehmendem Alter der Mutter – und ihrer Eizellen – steigt die Wahrscheinlichkeit für die Geburt eines Kindes mit Trisomie 21 oder anderer Trisomien, wie z.B. Trisomie 18 - Edwards-Syndrom - oder das XXY Syndrom (eine Verdreifachung der Geschlechtschromosomen), auch als Klinefelter-Syndrom bezeichnet. Ist die Mutter 25 Jahre alt, beträgt die Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit Down-Syndrom zu gebären, weniger als 0,1%, im Alter von 40 Jahren bei ca. 1%.

Trisomie 21 ist die häufigste Chromosomenanomalie, ca. 1 aus 600-800 Neugeborenen ist betroffen. Sie entsteht spontan und wird grundsätzlich nicht vererbt, außer die Mutter hat selbst Down-Syndrom. Der Schweregrad der Erkrankung variiert sehr stark. Es gibt große Unterschiede in den geistigen und körperlichen Entwicklungsmöglichkeiten sowie in der Sprachentwicklung. Down-Syndrom Kinder sind oft sehr fröhliche Kinder, teilweise erwerben Menschen mit Trisomie 21 auch Regelschulabschlüsse! Die Lebenserwartung liegt mittlerweile bei durchschnittlich 60 Jahren.

Eine pränataldiagnostische Abklärung ist möglich, bei Frauen über 35 werden Kinder mit Trisomie 21 häufig vorgeburtlich erfasst. Nur ca. 10% der Kinder werden ausgetragen, die meisten Eltern entscheiden sich für einen Schwangerschaftsabbruch nach Erhalt der Diagnose.

Folie 16 – Pränataldiagnose Trisomie 21

Für eine genetische Untersuchung des Fötus werden fötale Zellen aus dem Fruchtwasser verwendet. Diese werden durch eine Amniozentese (Fruchtwasseruntersuchung), bei der mittels Punktion Fruchtwasser aus der Fruchtblase entnommen wird, gewonnen. Die so gewonnenen Zellen (auch als Amnionzellen bezeichnet) werden für zwei Wochen im Labor vermehrt. Dies ist wichtig, da nur die Chromosomen von sich teilenden Zellen zytogenetisch untersucht und dargestellt werden können (Metaphase-Chromosomen). Die Chromosomen werden gefärbt, durch ein Mikroskop fotografiert und nach morphologischen Gesichtspunkten wie Größe, Lage des Zentromers und Bandenmuster sortiert. Das Ergebnis ist ein Karyogramm, eine geordnete Darstellung der Chromosomen. Im abgebildeten Karyogramm sieht man eine Verdreifachung des Chromosoms Nr. 21 (Trisomie 21), Hinweis durch roten Pfeil.

Bei Risikoschwangerschaften ist auch ein Schnelltest mittels FISH Analyse (Fluoreszente In Situ Hybridisierung) möglich, der eine Antwort bezüglich der häufigsten Chromosomenanomalien in 24 Stunden liefern kann. Die Kosten hierfür werden jedoch nicht von der Krankenkasse übernommen.

Die Amniozentese ist mit einem 0,5% -1%igem Risiko eines Aborts verbunden. Sie wird ab der 16. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Eine frühere Möglichkeit, genetische Analysen durchzuführen, ist gegeben, wenn die kindlichen Zellen durch eine „Chorionzottenbiopsie“ gewonnen werden (zwischen 10.-12. Schwangerschaftswoche). Diese Zellen müssen auch nicht kultiviert werden, daher liegt ein Ergebnis schnell vor, es ist jedoch etwas unsicherer.

Folie 17 – Pränataldiagnostik - Ethische Aspekte

Die Folie zeigt nur einige der ethischen Fragestellungen auf, die die Pränataldiagnostik mit sich bringt, und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Die Entscheidung für oder gegen einen Schwangerschaftsabbruch nach der Diagnose einer genetischen Erkrankung bzw. Veranlagung bei einem Ungeborenen ist vom ethischen Standpunkt aus schwierig zu bewerten. Ein Kind mit Down-Syndrom kann ein Pflegefall sein, es kann jedoch auch ein voll integriertes Leben führen, einen Beruf ergreifen – je nach Schweregrad des Syndroms. Ein Neugeborenes mit einer Chorea-Huntington Anlage kann jahrzehntelang ein erfülltes Leben führen, und bis zum Ausbruch der Krankheit könnte vielleicht schon eine Therapie entwickelt worden sein.

Wie sehr ist unsere Gesellschaft bemüht, Behinderte und Erkrankte wertzuschätzen und zu integrieren? Gibt es einen gesellschaftlichen Druck auf Frauen, kein behindertes Kind zur Welt zu bringen? Jede Frau hat ein Recht auf Selbstbestimmung und Abtreibung. Was sind die Rechte von Ungeborenen? Wann beginnt das Leben?

Gleichzeitig hat jeder Mensch ein Recht auf Früherkennung einer Krankheit durch die eine frühe Behandlung möglich werden könnte, wie z.B. bei Cystischer Fibrose. Eine pränataldiagnostische Abklärung von möglichen Risiken kann die Ängste einer Mutter zerstreuen, ein Kind zur Welt zu bringen, das behindert oder krank ist bzw. eine genetischen Anlage für bestimmte Krankheiten hat.

Folie 18 – Polygene Erkrankungen - Prädispositionen

An der Entstehung von polygenen („polygen“, zahlreiche Gene sind involviert), auch als „multifaktoriell“ bezeichnete, Erkrankungen sind verschiedene Erbanlagen und auch Umweltfaktoren (Stress, Ernährung, Umweltgifte...) beteiligt. Es handelt sich um die typischen „Volkskrankheiten“ wie z.B. Adipositas, Bluthochdruck oder Diabetes mellitus. Auch Krebserkrankungen haben eine genetische Komponente - eine „Prädisposition“ (erbliche Veranlagung) liegt vor. „Volkskrankheiten“ zeichnen sich durch ein hohes Erkrankungsrisiko oder eine beträchtliche Sterberate aus und betreffen wesentlich mehr Menschen als die vergleichsweise seltenen monogenen Erkrankungen.

Die genetische Analyse von multifaktoriellen Erkrankungen ist viel komplexer als bei monogenen Erkrankungen und wird in der Praxis nicht durchgeführt. Es werden zwar zunehmend mehr Erkrankungen mit einzelnen Basenveränderungen in der DNA in Verbindung gebracht. Diese so genannten SNPs (sprich snips, „single nucleotide polymorphisms“) sind "erfolgreiche" Punktmutationen, d.h. genetische Veränderungen, die sich zu einem gewissen Grad in einer Population durchgesetzt haben. Das Tragen eines solchen „Risikogens“ – jeder Mensch dürfte mehrere dieser Krankheitsprädispositionen tragen - erhöht das Erkrankungsrisiko jedoch meist nur um das maximal zwei- bis fünf-fache.

Möglich wäre, dass eines Tages genetische Risikoprofile für multifaktorielle Erkrankungen erstellt werden, die z.B. zur Prävention eingesetzt werden könnten. Aber selbst wenn man alle genetischen Ursachen kennen würde, kann eine Wahrscheinlichkeit des Auftretens bzw. die Schwere der Erkrankung aufgrund der ebenfalls relevanten Umweltfaktoren nicht verlässlich vorhergesagt werden.

Folie 19 – Grundsätzliche ethische Aspekte bei Genanalysen

Das Wissen um die genetische Veranlagung kann weit reichende Auswirkungen auf die Lebensführung und Familienplanung der jeweiligen Person haben, und es können auch weitere Familienangehörige betroffen sein.

Die Entscheidungsfreiheit der betroffenen Person, ob sie eine genetische Analyse durchführen lassen möchte oder nicht, muss gewährleistet sein. Jede Person hat sowohl ein Recht auf Wissen als auch das Recht auf Nicht-Wissen. Eine genetische Beratung vor der Gendiagnose und bei der Befundmitteilung durch speziell ausgebildete ÄrztInnen ist in bestimmten Fällen gesetzlich verpflichtend.

Die durch eine Genanalyse gewonnenen genetischen Daten sind höchstpersönlich und bergen erhebliches Diskriminierungspotential. Wesentlich ist, wer Zugang zu den genetischen Daten hat (Arbeitgeber, Versicherungen...) und wie mit den Daten umgegangen wird.

Zu berücksichtigen ist auch, dass es für viele genetische Erkrankungen/Veranlagungen zwar eine diagnostische Abklärung jedoch keine Therapie gibt, und Menschen werden dadurch als „Risikopersonen“ klassifiziert, obwohl sie vielleicht ihr Leben lang nicht erkranken werden.

Um den Betroffenen Unterstützung in der Entscheidungsfindung und im Umgang den Ergebnissen und deren Auswirkungen zu bieten, ist in manchen Fällen eine genetische Beratung gesetzlich vorgeschrieben.

Folie 20 – Was ist genetische Beratung?

Das spezielle Wissen zu Ursachen, Folgen und zur Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten oder zur Therapie einer erblichen Erkrankung vermitteln speziell geschulte FachärztInnen. Sie helfen in der persönlichen Situation im Rahmen der so genannten Genetischen Beratung.

Genetische Beratung wird in eigenen Beratungsstellen durchgeführt. Dort wird besprochen, ob und welche möglicherweise erblichen Erkrankungen in der Familie vorkommen oder vorgekommen sind. Außerdem werden Hintergrundinformationen über erbliche Erkrankungen gegeben, über die aktuellen diagnostischen Möglichkeiten und über die Wahrscheinlichkeit bei der Rat suchenden Person, selbst eine erbliche Erkrankung zu haben oder ein Kind mit einer erblichen Erkrankung zu bekommen. Es wird Hilfe zur Entscheidungsfindung bereitgestellt und falls gewünscht, werden entsprechende Untersuchungen in die Wege geleitet.

Schließlich wird die weitere Vorgehensweise koordiniert. Grundprinzipien dabei sind u.a. das Vermeiden von Fehlinformation, der sorgsame Umgang mit Genetischen Daten, ein Angebot niederschwelliger psychosozialer Unterstützung.

Wann ist eine Genetische Beratung sinnvoll?

- Bei Personen und Familien mit bestehenden oder vermuteten erblichen Erkrankungen, z.B. körperlichen oder geistigen Behinderungen, Nervenleiden oder Stoffwechsel-Erkrankungen.
- Bei einer möglicherweise erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein genetisch (mit)bedingtes Leiden, z.B. wenn in der Familie gehäuft Krebs- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen auftreten.
- Bei Familienplanung/Schwangerschaft, z.B. wenn die Eltern bereits älter sind (Frauen über 35, Männer über 50 Jahre), bei mehrmaligen Fehlgeburten, bei

Begleittext zum Foliensatz „Genetische Analysen in der Medizin“

Planung einer künstlichen Befruchtung, bei einer Ehe unter Verwandten oder bei Risikoschwangerschaft.

- Vor und nach Durchführung einer Genanalyse, unabhängig davon, ob es sich um eine Untersuchung vor- oder nach der Geburt handelt. In bestimmten Fällen ist eine Genetische Beratung sogar gesetzlich verpflichtend vorgeschrieben.
- Wenn der Wunsch nach Information einer Veranlagung für eine bestimmte Krankheit bei der Rat suchenden Person selbst besteht oder sie Information zur Weitergabe einer bestimmten Veranlagung an ihre Kinder wünscht.

Verschiedene Gentests sowie die dazu verpflichtend vorgeschriebene Genetische Beratung werden von den Krankenkassen unter Berücksichtigung der gesetzlichen Vorgaben bezahlt.

Nach der derzeitigen Gesetzeslage dürfen Arbeitgeber und Versicherungen genetische Informationen weder fordern noch annehmen.

Ein umfassender Artikel zu Humangenetischer Beratung von Klaus Zerres ist als Download verfügbar unter <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=38904>. In diesem Artikel werden der Beratungsablauf, Anlässe für eine humangenetische Beratung, Voraussetzungen für die Durchführung humangenetischer Beratung etc. geschildert.