

# Genetische Analysen in der Medizin

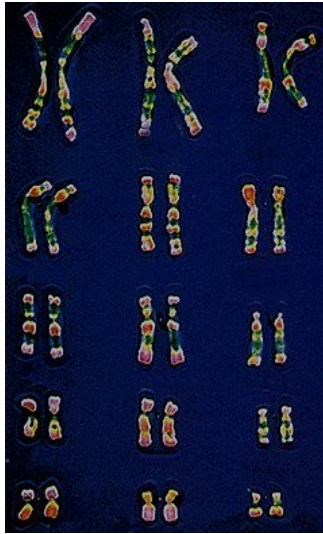
---

# Inhalt

---

- Definition genetische Analyse
- Gründe für Gentests beim Menschen
- Arten von Mutationen und ihre Auswirkungen
- Überblick - Genetisch bedingte Erkrankungen
- Details:
  - **Monogene Erkrankungen:** Häufigkeiten
    - o Cystische Fibrose
    - o Sichelzellenanämie
    - o Chorea Huntington
    - o erbliche Veranlagung für Brustkrebs
  - **Chromosomenanaomalien:**
    - o Beispiel Trisomie 21, Durchführung der pränataldiagnostischen Untersuchung
  - **Polygene Erkrankungen**
- Grundsätzliche ethische Aspekte bei Genanalysen
- Genetische Beratung

# Was ist eine genetische Analyse?



Chromosomenanalyse: Gefärbte Chromosomen-Paare

Eine genetische Analyse gibt Aufschluss über die genetische Ausstattung eines Menschen

Molekular-, zellbiologische oder biochemische Methoden werden verwendet

Für eine **genetische Analyse**

kann prinzipiell jede Zelle mit Zellkern (embryonale Zellen, Gewebezellen, Haarfollikel, Eizellen, Spermazellen) verwendet werden



# Genetische Analysen beim Menschen – warum?

- **Sicherung oder Ausschluss einer Diagnose** bei einem *bereits erkrankten* Menschen mit Symptomen, die für eine bestimmte Erbkrankheit charakteristisch sind

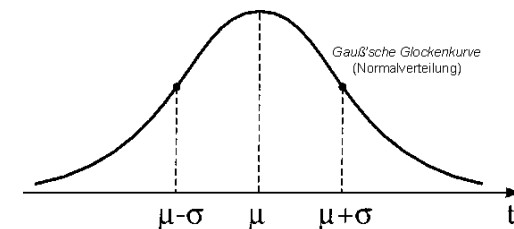
- Feststellen, ob jemand eine genetische Anlage für eine schwere, erbliche Erkrankung trägt für **Familienplanung** relevant!

**(Heterozygotendiagnostik)**



- Berechnen einer Wahrscheinlichkeit, mit der eine Krankheit *im gesunden* Menschen ausbrechen wird, wenn es in der Familie eine schwere erbliche Erkrankung gibt, die sich erst spät manifestiert

**(prädiktive Gendiagnostik)**

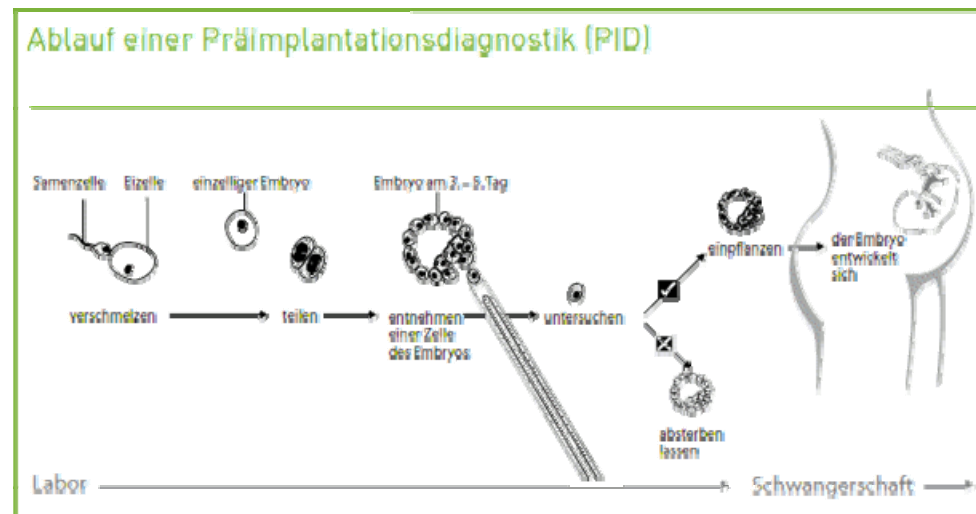


# Genetische Analysen beim Menschen – warum?

- Untersuchungen des Feten und der Schwangeren auf das Vorhandensein einer schweren erblichen Erkrankung, mittels Ultraschall und genetischer Analysen (**Pränataldiagnostik**)



- Auswahl von künstlich befruchteten Eizellen nach medizinisch relevanten genetischen Kriterien, in Österreich verboten (**Präimplantationsdiagnostik**)



# Was ist eine Mutation?

---

Eine **Mutation** ist eine Veränderung des Erbguts eines Organismus

kann eine Erkrankung (mit-)verursachen  
durch eine genetische Analyse feststellbar

## **Unterscheidung je nach ZELLTYP:**

- Keimbahnmutation (Ei- und Samenzellen)
- somatische Mutation (Körperzellen)

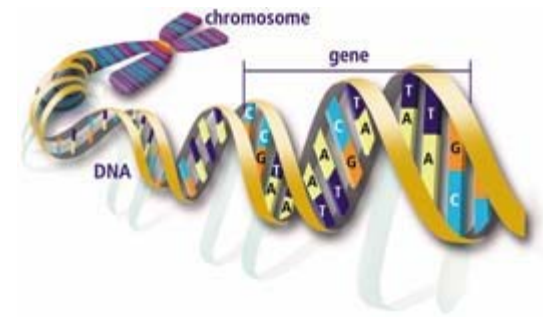
## **Unterscheidung je nach URSACHE:**

- Induzierte Mutation
- Spontane Mutation (z.B. durch fehlerhafte DNA-Synthese, Meiose)

# Arten von Mutationen (1)

## Genmutation - einzelnes Gen ist betroffen

- **Punktmutation:** Austausch einer einzelnen Base in der DNA



- **Rastermutation:** Einschub oder Entfernen einer Base, gesamte Struktur des Gens wird verändert

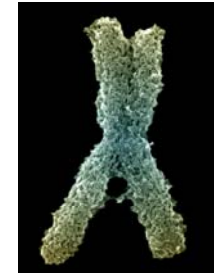
AUG**C**GUACCCCGUAGCAUACUAA  
| | | | | | |  
Met Pro Tyr Pro Val Asp Tyr (Stopp)  
(Start)

AUGCGUACCCCGUAGCAUACUAA  
| | | | | | |  
Met **Arg Thr Pro (Stopp)**  
(Start)

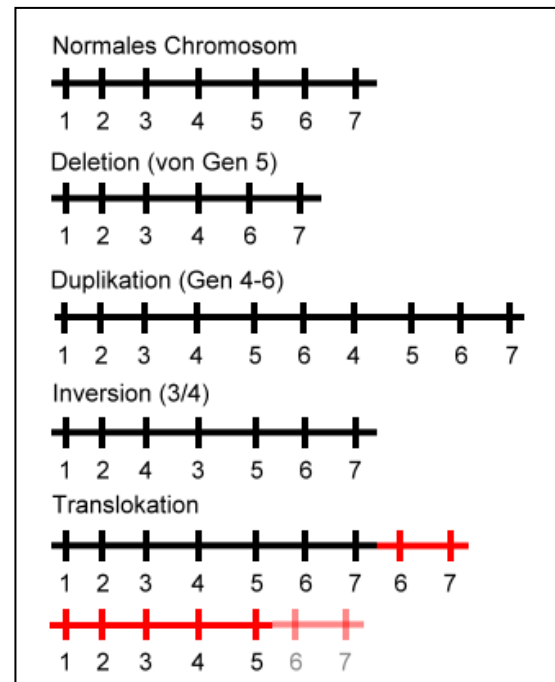
Abb.: Rastermutation: Verlust eines Cytosins (C) führt zur veränderter Abfolge der Aminosäuren in einem Protein  
Quelle: Wikipedia

# Arten von Mutationen (2)

**Chromosomenmutation** - veränderte Struktur eines/mehrerer Chromosomen



- **Deletion**
- **Insertion**
- **Duplikation**
- **Inversion**
- **Translokation**



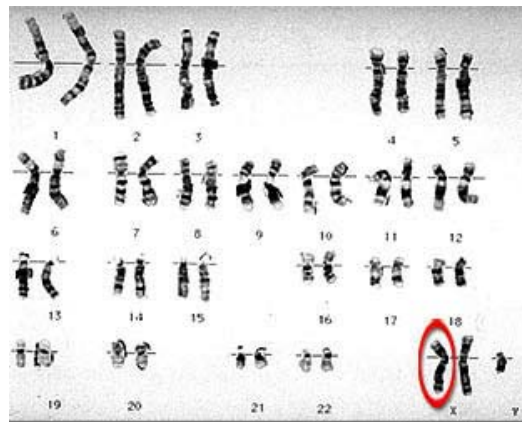
**Abb.: Chromosomenmutationen:** Zahlen stehen für einzelne Gene  
Quelle: Wikipedia



# Arten von Mutationen (3)

**Genommutation** – veränderte Anzahl der Chromosomen

- **Aneuploidie:** einzelne Chromosomen werden vermehrt oder gehen verloren, z.B. Trisomie 21, Klinefelter-Syndrom



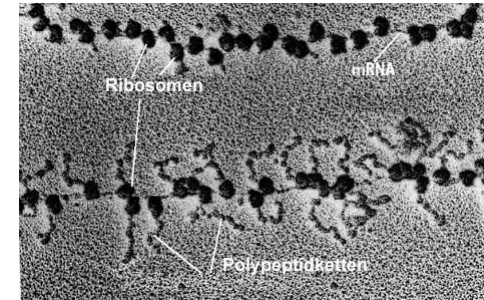
**Chromosomenanalyse eines Mannes mit Klinefelter-Syndrom  
– ein zusätzliches X-Chromosom**

(drei statt zwei Geschlechtschromosomen; zwei X-Chromosomen, 1 Y-Chromosom)

Quelle: <http://www.biologielexicon.info/alfabetmap/A/afbeeldingen/aneuploidie.jpg>

# Auswirkungen von Mutationen

Die Übersetzung des genetischen Codes in Aminosäuren während der Proteinbiosynthese kann durch Mutationen beeinflusst werden:



Elektronenmikroskopische Aufnahme der Proteinsynthese

- **Letale Mutationen** führen zum Tod des Lebewesens
- **Stille Mutationen** sind am häufigsten und haben keine Auswirkungen auf den Organismus

Genetische Erkrankungen basieren oft auf **Mutationen**, die zu

- **funktionslosen Proteinen** führen
- **Proteinen mit veränderten Eigenschaften** führen

# Genetisch bedingte Erkrankungen

---

- **Monogene erbliche Krankheiten**

- Mutation(en) in einem einzelnen Gen
- Krankheit wird von Beginn an durch Genveränderung(en) ausgelöst und an Nachkommen vererbt
- Risikoberechnung entsprechend den Mendel'schen Regeln



- **Chromosomenanomalien**

- veränderte Chromosomenzahl oder -struktur
- treten meist spontan auf
- werden bis auf wenige Ausnahmen nicht vererbt

- **Polygene Erkrankungen/Prädispositionen:**

- Zusammenwirken von mehreren, oft unbekanntem Genen sowie Umweltbedingungen
- Risiko wird empirisch ermittelt

# Häufigkeiten von monogenen Erbkrankheiten

---

Cystische Fibrose	1/2.500 (hellhäutige Menschen)
Sichelzellen-Anämie	1/500 (afrikanisch-stämmige Bevölkerung)
Duchenne Muskeldystrophie	1/3.000
$\alpha$ -1-Antitrypsin Mangel	1/3.000
Marfan Syndrome	1/3.000 – 5.000
Hämophilie A	1/6.000 – 8.000
Phenylketonurie	1/10.000
$\beta$ -Thalassämie	1 /10.000
Chorea Huntington	1/10.000 – 20.000

- bekannt sind etwa 5800 monogene Erbkrankheiten
- treten selten auf
- unterschiedliche Verbreitung auf der Welt



# Beispiel Cystische Fibrose

---

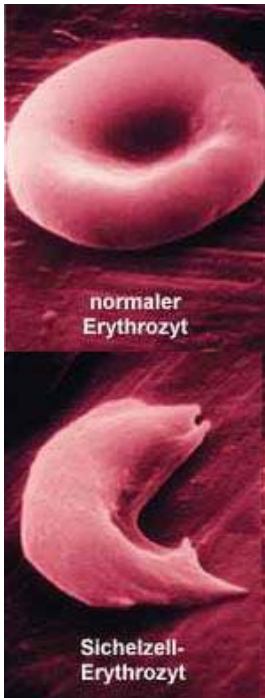
- Autosomal rezessiv vererbte **monogene Erkrankung**
- Häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung bei hellhäutigen Menschen
- Mutation in CFTR Gen (Chloridkanal in der Zellmembran) → Bildung von zähflüssigen Sekreten, die nur erschwert abtransportiert werden können
- Schwere Lungeninfektionen



*Pseudomonas aeruginosa*, häufiger Erreger von Lungenentzündung bei CF-PatientInnen

- **Viele Organe betroffen. Heilung nicht möglich**
- Flächendeckender Früherkennungstest → Lebenserwartung der heute Neugeborenen: 45-50 Jahre

# Beispiel Sichelzellenanämie



- Autosomal rezessiv vererbte **monogene Erkrankung**
- Häufigste genetische Erkrankung in der afrikanisch-stämmigen Bevölkerung, im tropischen Afrika sind bis zu 40% heterozygote TrägerInnen
- Mutation im Hämoglobin-Gen → rote Blutkörperchen haben sichelförmige Gestalt, schlechter O<sub>2</sub>Transport
- Gefäßverstopfungen und Infarkte → **Heilung möglich** (Knochenmarkstransplantation)
- Malariaerreger überleben in den verformten Blutkörperchen schlechter, Überlebensvorteil für Heterozygote!

# Beispiel Chorea Huntington

---

- Autosomal dominant vererbte **monogene Erkrankung**
- Betroffenes Gen liegt auf Chromosom 4: Bei gesunden Menschen wiederholt sich dort das Basentriplett CAG circa 9 bis 35 Mal, bei AnlageträgerInnen kommt dieses Triplett von 36 bis zu 250 Mal vor
- Erste Symptome zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr
- Psychische Beschwerden bis zur Demenz, Bewegungsstörungen
- **Neuro-degenerative Krankheit**, nimmt immer einen schweren Verlauf und führt zum Tod
- Eine **Therapie**, welche die Krankheit an sich heilt oder dauerhaft aufhält, ist **nicht bekannt**



Nervenzelle

# Ethische Aspekte am Beispiel Chorea Huntington

- Nach der **prädiktiven Diagnostik** ist eindeutig geklärt, ob der betreffende Mensch die Erkrankung bekommen wird
- Für Kinder eines betroffenen Elternteils liegt 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!

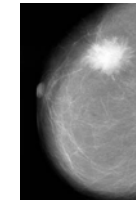


Beispiel: Jemand mit einem chorea-kranken Großeltern teil, der positiv auf die Genveränderung getestet wird, weiß damit genau, dass auch Mutter oder Vater AnlageträgerIn sein können, auch wenn dieser Elternteil noch keinerlei Krankheitssymptome hat



# Diagnose einer erblichen Veranlagung am Beispiel Brustkrebs

- häufigstes Karzinom der Frau
- **5-10%** der Brustkrebsfälle durch familiäre genetische Veranlagung verursacht
- autosomal-dominanter Erbgang
- Mutationen in den „Brustkrebsgenen“ **BRCA1 und BRCA2**
- mehr als 85% der Trägerinnen von Mutationen erkranken bis zum 70. Lebensjahr
- Familien mit Mutationen in BRCA1 haben auch ein erhöhtes Risiko für Eierstockkrebs, Darm- und Prostatakrebs
- **prädiktive Gendiagnostik** in Risikofamilien kann zur Tumorfrüherkennung beitragen



Mammographie, ca. zwei cm großer Brusttumor (heller Bereich), der strahlenförmige Ausläufer ins umliegende Gewebe schickt

# Chromosomenanomalien – Beispiel Trisomie 21

---

= Down-Syndrom

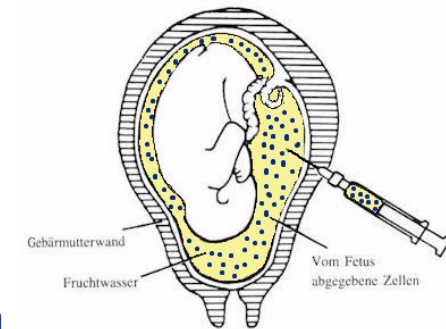
- häufigste Chromosomen-Anomalie  
→ Verdreifachung (Trisomie) des Chromosoms Nummer 21
- betrifft ca. **1 von 600 - 800 Neugeborenen**
- Schweregrad der Erkrankung variiert sehr stark → Unterschiede in den geistigen und körperlichen Entwicklungsmöglichkeiten
- **Wahrscheinlichkeit** ein Kind mit Down-Syndrom und andere Trisomien zur Welt zu bekommen, **wächst mit steigendem Alter der Mutter!**
- **Pränataldiagnostische Abklärung** möglich



# Pränataldiagnose Trisomie 21

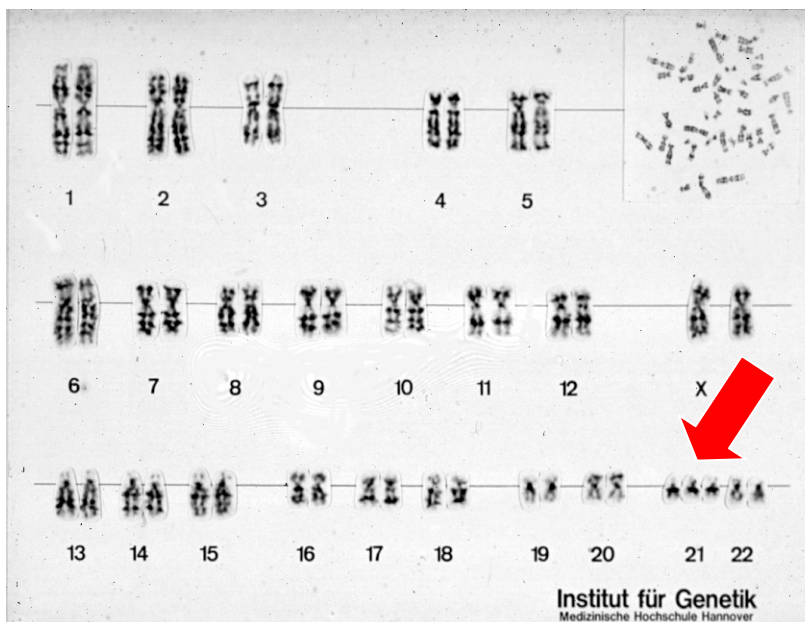
## 1. Amniozentese

Entnahme von embryonalen Zellen aus dem Fruchtwasser



## 2. Zytogenetische Untersuchung

Analyse der Chromosomen mittels Karyogramm



Karyogramm

- Kultur der Amnionzellen für zwei Wochen - nur Metaphase-Chromosomen können dargestellt werden

- Färben der Chromosomen

- Chromosomen einer Zelle werden durch ein Mikroskop fotografiert

Chromosomen werden nach verschiedenen Kriterien (Größe, Zentromerlage, Bandenmuster) sortiert

# Pränataldiagnostik

## Ethische Aspekte

---

- Schwangerschaftsabbruch JA oder NEIN?  
Genetische Veränderung sagt oft nicht genau aus,  
mit welcher Schwere bzw. wann die Erkrankung auftritt
- Gesellschaftlicher Druck auf Frauen, kein  
behindertetes Kind zu gebären
- Recht auf Selbstbestimmung der Frau vs.  
Schutz des Lebens von Ungeborenen
- Chance auf Krankheitsfrüherkennung und  
–behandlung
- Kann Ängste der Mutter zerstreuen



# Polygene Erkrankungen - Prädispositionen



- **Polygen** - zahlreiche Gene sind an der Entstehung der Krankheit beteiligt
- **Umweltfaktoren** spielen eine Rolle (Ernährung, Stress, Umweltbelastung..)
- **Häufige Erkrankungen** (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, Adipositas, Diabetes)

Jeder Mensch besitzt mehrere angeborene Krankheits-Prädispositionen („Risikogene“) für multifaktorielle Erkrankungen

**Genetische Analysen** haben hier nur eine sehr eingeschränkte Aussagekraft!



# Grundsätzliche ethische Aspekte bei Genanalysen

---

- Entscheidungsfreiheit und Freiwilligkeit
- Recht sowohl auf Wissen als auch auf Nicht-Wissen von genetischen Informationen
- Umgang mit den entstandenen genetischen Daten birgt erhebliches Diskriminierungspotential (Arbeitgeber, Versicherungen)!
- Gesunde AnlageträgerInnen werden zu Risikopersonen!
- Genetische Beratung kann hilfreich sein und ist in manchen Fällen gesetzlich vorgeschrieben

# Was ist genetische Beratung?

---

In der **genetischen Beratung** wird versucht, Fragen und Probleme zu klären, die in Zusammenhang mit einer tatsächlichen oder vermuteten genetisch bedingten Erkrankung auftreten



- Weitergabe und Erklärung medizinischer Fakten
- Unterstützung bei der Bewältigung der Situation
- Informierte Entscheidung der Ratsuchenden ermöglichen

Die genetische Beratung wird durch entsprechend dafür ausgebildete FachärztInnen durchgeführt