

## Humangenetik

### Allgemein

- Human-DNA: **3 Mrd. BP** in ~40.000 Genen (Virus: ~3000BP, Bakterium ~3 Mio. BP).
- Fehlbildungen bei 5% der NG, davon 1% Monogen, 0.6% Chromosomenaberrationen.
- **Genotyp**: Gesamtheit der Gene eines Trägers, bestimmt den Phänotyp.
- **Phänotyp**: Summe aller Merkmale eines Trägers (Erscheinungsbild).
- Wildtyp: Nicht mutiertes Gen.
- **Hardy-Weinberg Gesetz (Genfrequenz)**: Häufigkeit eines Phänotyps für die Allele p und q nach  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$  (=100%).
  - $p^2$ =Homozygoter dominant,  $q^2$ =Homozygot rezessiv,  $2pq$ =Heterozygoter Genotyp.
  - Gilt nur für autosomalen Erbgang und ideale Populationen.
- **Polymorphismus**: Vorliegen verschiedener Allele eines Gens, als Marker verwendbar.
  - SNP (single nucleotide polymorphism), Punktmutation.
  - RFLP (Restriction fragment length polymorphism), Verlust von Schnittstellen für Restriktionsenzyme.
  - **Mikrosatelliten-DNA**, repetitive DNA (meist CA-Repeats) unbekannter Funktion → Risiko für frame-shift (Leseraster-Verschiebung). PCR-fähig.
- **Markerchromosomen** (sSMC, mar): Kleine, überzählige Chromosomen, die von jedem Chromosom abstammen können und in 70% klinisch unauffällig sind.
- **Pleiotropie**: Symptome an vielen verschiedenen Organsystemen durch ein Gen.
- **Heterogenität**: Erkrankung durch Mutation auf verschiedenen Genen.
- Mosaik: Unterschiedliches Genom in verschiedenen Zellen eines Organismus.
- **Penetranz**: Auftreten einer Erkrankung bei Vorliegen einer Mutation.
- **Expressivität**: Schweregrad einer Krankheit, z.B. bei Ausprägung mehrerer genetischer Faktoren, durch Umweltfaktoren.
- **Antizipation**: Verlängerung von Triplet-Repeats → Expressivität steigt mit Generationszahl.
- Genetische Modulatoren: Bei geringer Penetranz und variabler Expressivität ist eine Beeinflussung durch primär nicht-Pathologische Faktoren wahrscheinlich.
- **Euploidie**:  $2n+n.2n$  (Normal: 46, Triploidie: 69, Tetraploidie: 92).
- **Aneuploidie**:  $2n+1/+2/+3$  (Trisomie: 47, Monosomie: 45).
- Heterosis: Selektionsvorteil für Heterozygote, z.B. bei Malaria ↔ Sichelzellanämie..

### Evolutionsfaktoren

- Evolution: Verschiebung der Häufigkeit von Allelen → Änderung des Glw. in Hardy-Weinberg.
- Mutation → Dauerhaft veränderte Mutationsrate.
- Selektion → Vor-/Nachteile durch Mutationen (z.B. Elimination von Homozygoten).
- Gen-Drift → Zufällige Mutationen innerhalb einer Generation (v.a. in kleinen Populationen relevant).
  - Founder-Effekt → Gen-Drift bei Stammvätern/-müttern (z.B. Tay-Sachs bei Juden).
- Migration
- Kosanguinität → Homozygote Nachkommen bei heterozygoten Eltern häufig.

### Vererbung

- Rezessiv vererbte Erkrankungen treten bei Homozygoten auf aber werden von Heterozygoten übertragen!

#### Autosomal-rezessiv (Homozygoten, kodominant)

- **25% Risiko** für Nachkommen (beide Eltern heterozygot) + 50% heterozygote Carrier → **Überträgerwahrscheinlichkeit 75%**. Erhöhtes Risiko bei Kosanguinität.
- Pseudodominanz: Autosomal-dominantes Verhalten bei autosomal-rezessivem Erbgang durch Mischung homozygoter und heterozygoter Allele → Wahrscheinlichkeit 25% → 50%.
- **CF, PKU.**

#### Autosomal-dominant (Heterozygoten)

- **50% Risiko** für Nachkommen (bei 100% Penetranz).
- **Marfan-Syndrom**: Dolichostenomelie (lange Röhrenknochen) → Skoliose, Trichter-/Kielbrust, Arachnodaktylie, Linsenluxation, Aortendissektion, Emphysem (→ Pneumothorax).
- Chorea Huntington (Triplet-Repeat), Myotone Dystrophie (Triplet-Repaet), Neurofibromatose I.

**X-rezessiv**

- Maternale Vererbung mit **50%** der Töchter als Überträger (nie erkrankt), **alle Söhne erkrankt**.
- Paternale Vererbung mit 100% der Töchter als Überträger (nur Erkrankt, wenn **beide** Eltern Überträger) und **keine** Übertragung an die Söhne.
- Hämophilie, Duchenne-Muskeldystrophie, G6PDH-Mangel.

**X-dominant**

- Maternale Vererbung an **50%** der Nachkommen, Paternale Vererbung an **alle Töchter** (alle Söhne gesund).

**Mitochondrial**

- Vererbung nur durch Mütter (Spermien ohne Mitochondrien).
- Übertragungswahrscheinlichkeit nicht vorhersagbar (Heteroplasmie: Mutation der Mitochondrien-DNA).

**Lyon-Hypothese**

- Nur eines von mehrfach vorhandenen X-Chromosomen ist genetisch aktiv (Dosis-Kompensation), andere werden inkomplett (kurzer Arm erhalten) inaktiviert und liegen kondensiert als Heterochromation (Barr-Körperchen bei allen ♀) vor.
  - Mehrere Barr Körperchen bei X-chromosomalen Aberrationen.
  - Haarwurzelbalg-Test auch weibliches Kerngeschlecht.
- Deaktivierung in früher Embryogenese (15.d) → Bildung von Mosaikgenen.
- Gültigkeit für Säugetiere!

**PCR**

- Vollautomatische Vervielfältigungsmethode für DNA-Sequenzen im Thermocycler.
- Diagnostik von Erbkrankheiten, Identitätsnachweis, Forschung.
- Exponentielle Amplifikation (nur in den ersten Zyklen - Pyrophosphat-Bildung und Template-Konkurrenz) mit hitzestabiler Taq-Polymerase im Thermocycler, wobei die spezifischen Primer bekannt (und synthetisiert) sein müssen:
  1. **Denaturierung** des Templates bei 95°.
  2. **Annealing** bei 55°; Hybridisierung an Oligonukleotid-Primern (>20BP).
  3. **Polymerisation** mit Taq-Polymerase.
- Amplifikation des Templates:  $2^{\text{Zyklen}}$  (theoretisch, bei 100% Ausbeute).
- Arbeitsbereich vor falschem Nukleotideinbau ca. 200-2.000BP, bei Verwendung einer Polymerase mit 3' → 5' proofread (z.B. Pwo) bis 20.000BP.
- **Kontaminationsrisiko** durch Verschleppung amplifizierter DNA → steriler Arbeitsbereich!
- Elektrophoretische Analyse (Fragmentlänge) der amplifizierten DNA.

**Kopplungsanalyse (Lokalisation unbekannter Gene)**

- Bestimmung eines Gendefekts bei unbekanntem defektem Protein.
- Mendel-Regel 3 (Unabhängigkeits-Gesetz): Merkmale werden unabhängig voneinander vererbt (gilt nur für weit entfernte Gene → crossing-over!).
- Morgan: Gene liegen nach der Rekombination in der Meiose oft **gekoppelt** (linkage) auf einem Chromosom vor. Je enger die Gene auf einem Chromosom zusammenliegen, desto häufiger werden sie **gemeinsam vererbt**.
- Bei bekanntem Phänotyp (Trägerfamilie) wird der Genotyp durch den Nachweis gemeinsam vererbter bekannter Gene, die in der Nachbarschaft lokalisiert sind, bestimmt.
- Als genetische Marker dienen **Polymorphismen** (i.d.R. Mikrosatelliten) bekannter Lokalisation.
- Lokalisation von Kandidatengenen im Genom mit YAC (lineare, artifizielle Hefechromosomen), da diese grosse DNA-Fragmente tragen können (im Ggs. zur Gelelektrophorese).
- Genetischer Abstand: 1cM (centi-Morgan) = 1 Rekombination (crossing-over) bei 100 Meiosen; 1cM ≈ 1Mio. BP.

**FISH**

- Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung mit selektiver Anfärbung (Painting mit fluoreszenzmarkierten DNA-Sonden) von Interphasenchromosomen.
- Anwendungen: Pränateler Schnelltest (Numerische Aberrationen), subtelomere Strukturaberrationen, Mikrodeletionssyndrome, Zuordnung von Markerchromosomen (sSMC, mar).

- Sonderfall CGH (comparative genomic hybridization): Farbüberlagerung von Patienten-DNA (∅ Chromosomen) gegen Kontrolle → Anfärbung von Abweichungen.
- Matrix-CGH aus DNA-Chips.

### CF (Zystische Fibrose / Mukoviszidose)

- Häufige Erbkrankheit (**1:2500**, 4% heterozygote Merkmalsträger) mit **autosomal-rezessivem** Erbgang.
  - Gesunde Geschwister sind zu 2/3 Merkmalsträger.
  - Risiko erkrankter Kinder: Übertragerrisiko ♂ + ♀ x ¼.
- Punktmutation des **CFTR-Gens** (Cystic fibrosis transmembrane regulator) auf Chromosom 7 (7q21.3→7q22.1) das für einen Cl<sup>-</sup>-Kanal kodiert mit >1000 bekannten Mutationsmöglichkeiten → Offenwahrscheinlichkeit↓ → Salz-/Wassergehalt in Sekreten↓.
  - Mutationsklassen (Genotyp) 1-3 → schwerer Verlauf (Pankreasinsuffizienz), 4-6 → leichter Verlauf → Schwierige Aussage zu erwartetem Verlauf (Phänotyp).
  - Nachweis von CFTR-Mutationen bei ~90% (ethnische Herkunft bestimmt Mutationstyp)
  - **F508del** (75%): Fehlen von Phe an Position 508 mit Änderung der Basengröße (98/95BP). Mutationsklasse II → Reifungsstörung durch Protein-Fehlfaltung).
- Produktion viskösem Schleims in Lunge und Pankreas
  - Verlegung der Bronchiolen → Rez. **Infekte** (S. aureus, Pseudomonas, Burkholderia cepacia), Bronchiektasien.
  - **Exokrine Pankreasinsuffizienz** (85%) → Malassimilation mit Steatorrhoe
  - Obliteration des Ductus Deferens (98% der ♂) → **Infertilität** bei ♂ (Azoospermie).
- Diagnose: Erhöhte Salzkonzentration (>60mmol/l) im Schweiß (CFTR-unabhängige Sekretion).
- Mögliche Therapien: Chaperones (Sekundärstruktur-stabilisierende Hitzeschock-Proteine) bei Mutationsklasse II, Aminoglykoside bei Mutationsklasse I (Stopp-Mutation), jedoch toxisch in derzeitiger Form.
- CBAVD (beidseitige Samenleiter-Aplasie) als Ursache von 1-2% der Infertilität bei ♂ mit erhöhtem Risiko für (v.a. atypische) CF durch Mutation im CFTR-Gen (Mutationsklasse v.a. 4-6).

### Morbus Recklinghausen (Neurofibromatose I)

- Neurofibromatose mit **autosomal-dominantem** Erbgang (Inzidenz 1:3000) und erhöhtem Risiko für neuronale Tumoren (Phakomatose). Mutation an Lokus 17q11.2 (Neurofibromin) oder 22q12.2 (Schwannomin).
- Vererbung an **50%** der Nachkommen, auch Neumutationen (in 50%) möglich.
- Klinik: Café au lait Flecken, Knochenanomalien, Lisch-Knötchen der Iris.

### Numerische, autosomale und gonosomale Chromosomenaberrationen

#### Autosomal

- Bei Trisomien (Non-disjunction) treten durch postzygotische Veränderungen häufig Mosaikgene auf, die nur einen Teil der fetalen Zellen betreffen.
- 3M: **Minderwuchs, Morphologie, Mentale Retardierung.**
- ∅ **Trisomie 21 (Down)**: 1:700, 47,XX/Y,-21, zu 85% aus maternaler Meiose. Morphologie: 4-Finger Furche,
- ∅ **Trisomie 18 (Edwards)**: 1:8000. Morphologie: Faunisches Ohr, Herzvitien, Hufeisennieren, Fingerbeugung. Zu 80% als Spontanabort. Schwere Retardierung.
- ∅ **Trisomie 13 (Patau)**: 1:10.000. Morphologie: Zystennieren, Holoprosencephalie, Gesichtsspalten. Frühe Sterblichkeit (90% im 1.a).

#### Gonosomal

- Relativ geringe mentale Retardierung.
- ∅ **Klinefelter (47,XXY)**: 1:900, weiblicher Phänotyp (Testosteronmangel), **Hochwuchs**, hypogonadotroper Hypogonadismus, Gynäkomastie, Infertilität (Azoospermie). Späte Diagnose.
- ∅ **Ullrich-Turner** (Monosomie X, **45,X0**): 1:2000, **Minderwuchs bei weiblichem Phänotyp** (Noonan: männlich), **Pterygium colli** (fetales Lymphödem), Infertilität (primäre Amenorrhoe durch Streifenovarien), weiter Mamillenabstand, häufig ISTA. Bei Y-Resten hohes Risiko für **Gonadoblastom!** Normale geistige Entwicklung. GH-Substitution.
- ∅ **Fertile** Aberrationen: Diplo-Y (47,XYY), Triple-X (47,XXX).

### Strukturelle Chromosomenaberrationen

- **Reziproke Translokation** (1:1000): Austausch von Chromosomensegmenten zwischen nicht-homologen Chromosomen bei Brüchen.
  - **Balanciert**: Translokation von Chromosomenabschnitten ohne Änderung des Phänotyps. Risiko von **unbalancierter** Translokation (Gewinn/Verlust von Erbmaterial) der Nachkommen, z.B. Translokations-Trisomie 21!
- **Robertson-Translokation** (*rob*, 1:100): Balancierte, zentromernahe Fusion akrozentrischer Chromosomen (13, 14, 15, 21, 22) mit Verlust der kurzen Arme (keine Klinik, da die dortigen NOR-Regionen redundant sind!) → Bildung eines metazentrischen Chromosoms ( $\Sigma$  45!).
  - Risiko Translokations-Trisomie der Nachkommen (s.o.) bei unbalancierter Translokation.
  - **Tod oder Trisomie!**
- **Deletion**: Verlust von Chromosomensegmenten (terminal oder interstitiell).
  - Cri-du-Chât: Verlust der kurzen Arme von Chromosom 5 (1:50.000). Retardierung, Herzvitien.
  - Wolf-Hirschhorn: Deletion am kurzen Arm von Chromosom 4 (90% de-novo).
- **Duplikation**: Verlängertes Chromosom durch Verdopplung von Chromosomensegmenten.
  - Isochromosom: Identische Gene auf beiden Armen durch Trennung der Chromatidenarme statt -paare in der Mitose.
- **Inversion**: Drehung von Chromosomensegmenten um 180°, perizentrisch (mit Zentromer) oder parazentrisch.
- **Insertion**: Eingefügte Segmente anderer Chromosomen.
- **Ringchromosom**: Bildung von Chromosomenringen bei Brüchen in beiden Chromatiden → „funktionelle Deletion“ der Reste.

#### Trinukleotid-Repeat Erkrankungen (dominant)

- Amplifikation von Trinukleotid-Repeats über einen Schwellenwert hinweg führt zu bestimmten Erkrankungen durch:
  - Dynamische Mutation (Trinukleotidamplifikation).
  - Zunahme der Repeatlänge in Folgegenerationen.
  - Dadurch erhöhtes Risiko in Folgegenerationen (Antizipation).
- Zumeist **dominante Vererbung** (Ausnahme: Friedreich-Ataxie → rezessiv).
- Repeats könne in **kodierenden** und **nicht-kodierenden** Abschnitten vorkommen.
- Je mehr Repeats, desto früher der Krankheitsausbruch.
- Häufig bei **neurodegenerativen** Erkrankungen.
- **Chorea Huntington** (CAG-Repeat): 1:10.000 (100% Penetranz), autosomal-dominant mit Degeneration der Basalganglien → hyperkinetisch-hypertones Syndrom, mentale Retardierung. Manifestation meist mit 30-50a.
- **Fragile-X Syndrom** (FRAX): X-Chromosomal-**rezessiv** im nicht-translationierten Teil des FMRI-Gens, ♂ > ♀, verzögerte Sprachentwicklung. Häufigste erbliche mentale Retardierung bei ♂.
- Subtelomere Strukturaberrationen: FISH bei Verdacht auf Chromosomenaberrationen, die sich zytogenetisch nicht darstellen lassen.

#### Mikrodeletions-Syndrome (contiguous gene syndrome)

- Deletion kleiner Chromosomen-Segmente m(1-3MBP), die zytogenetisch nicht darstellbar sind.
- Meist sind mehrere Gensegmente betroffen.
  1. Phänotyp ≈ Deletionsgröße.
  2. Identische Klinik bei variabler Deletionsgröße.

#### 22q11.1 Mikrodeletions-Syndrom (1:4000)

- Je nach Klinik als **Di-George-Syndrom**, **Velo-cardio-faciales** Syndrom oder **Shprintzen-Syndrom**. Normale Entwicklung bei 30%. 90% de-novo sowie autosomal-dominante Vererbung.
- Deletion von 1-3MBP in q11.2 → Hemmungsfehlbildung der 3.+4. Schlundtasche.
- Klinik: **Herzvitien**, **Gaumenspalte** (velo-pharyngeale Insuffizienz → Sprachentwicklungsstörung), faciale **Dysmorphie** (Nase), leichtgradige Retardierung, Schizophrenie (bei 20% ab 18a).

#### 15q11-q13 Mikrodeletions-Syndrom (1:20.000)

- Neurogenetische Erkrankungen durch **Imprinting-Defekte** oder **uniparentale Disomie**.
  - Imprinting-Defekte: Vererbung von Genen nur von ♂ oder ♀ (Methylierung in Keimzellen).
  - Uniparentale Disomie: V.a. bei PWS durch Chromosomenfehlverteilung → 2 homologe Chromosomen eines Elternteils.
- Unterscheidung durch Klinik und methylierungssensitive PCR.
- **Prader-Willi Syndrom** („floppy infant“)

- Inaktivierung des **SNRPN**-Gens auf dem **paternalen** Allel.
- Kl.: Muskuläre Hypotonie, globale Entwicklungsverzögerung, mittelgradige Retardierung, Esssucht, hypogonadotroper Hypogonadismus (Infertilität). Häufig mit Albinismus.

#### Ø **Angelman-Syndrom** („happy puppet“)

- Inaktivierung des **UBE3A**-Gens auf dem **maternalen** Allel.
- Kl.: Breitbeinige Ataxie, Mikrozephalie (schwere Retardierung), verzögerte Entwicklung, fehlende aktive Sprachentwicklung, Krampfneigung.

### Tumorgenetik

- Somatische (einzelne Zellen → keine Vererbung) > Keimbahnmutation (genetische Disposition).
  - Genetische Disposition (bei ≈ 10%) meist autosomal-dominant → erhöhtes Risiko für Nachkommen → prädiktive Diagnostik bei familiärer Häufung, Multifokalität oder ungewöhnlichem Verlauf (Lokalisation, Alter).
    - Tumoren bei Verwandten 1. Grades, seltene Tumoren, >3 Tumoren mit typischer Assoziation.
1. **Onkogene** (Transkriptions- und Wachstumsfaktoren) → **1 Allel** defekt.
    - Aktivierung durch Hybridgene (reziproke Translokation), z.B. t(9;22) → CML (ALL).
    - Amplifikation, Überexpression, Punktmutation.
    - MTC (**Medulläres Schilddrüsen-Ca.**). Transformation der C-Zellen, oft als MEN2 (Multiple endokrine Neoplasie) mit Phäochromozytom. RET-Mutation als Marker einer frühen Hypoplasie → ggf. prophylaktische Thyreoidektomie.
  2. **Tumor-Suppressorgene** (repressive Steuerung des Zellwachstums) → **2 Allele** defekt.
    - **Retinoblastom**: Beide Allel defekt (Two-hit model nach Knudson); Keimzelldefekt des RB1-Gens (13q14), 1:10.000, <4a, Penetranz ≈ 100%. Zweittumorrisiko (ZNS, Meningen, Sarkome, Melanome).
  3. **Reparatur-Gene** (Funktionsausfall) → **2 Allele** defekt.
    - Akkumulation von Replikationsfehlern.
    - Diagnose durch Mikrosatelliten-Instabilität (PCR → Sequenzierung), jährliche Koloskopie + Abdomen-Sono ab 25a.
    - **HNPCC** (mhl1, msh2): Häufigstes erbliches KRK (4%), Penetranz 80%, frühes Auftreten (≈40a), schnelle Progression einzelner Adenome (DD FAP: viele Polypen).
    - Andere Organmanifestationen: Endometrium, Ovar, oberer Harntrakt, Gallenwege, Magen → Familienanamnese (Amsterdam / Bethesda-Kriterien).
- Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar) mit Polyneuropathie, Immundefekt.

### Nicht-genetische Labordiagnostik

- Einsparung von hohen Kosten durch genetische Analysen durch andere sichere Methoden.

#### **Androgenitales Syndrom** (Autosomal-rezessiv)

- Enzymdefekt der NNR (Steroidbiosynthese → Androgene, Glukokortikoide).
  - 21-Hydroxylasemangel → 17-OH Progesteron↑, Testosteron↑.
  - 11-Hydroxylasemangel → Deoxykortisol↑.
- Akkumulation von Zwischenprodukten.
- Bei vollständigem Enzymausfall Aldosteron↓, Kortisol↓ → ACTH↑ (Feedback).
  - Na<sup>+</sup>-Rückresorption↓ → **Salzverlustsyndrom** (Hyponatriämie, Hyperkaliämie).
- Kl.: **Virilisierung** (Amenorrhoe, Oligomenorrhoe; **Minderwuchs** nach initial schnellem Wachstum).
- Late-onset (nicht-klassisch): Bei Geburt unauffällig (asymptomatisch); Infertilität, Hirsutismus.
- Heterozygoten-Test: 17-OH Progesteron Anstieg nach **ACTH-Stimulation**.
- **Geschlechtsbestimmung durch Karyotyp**.
- Th.: Postpartal: fraktioniert Kortisol; Pränatal: Hydrokortison; Postnatal: Dexametason bei Kortisolabfall.

#### **α<sub>1</sub>-Antitrypsin-Mangel** (14q32.1)

- Autosomal-kodominant (vgl. ABO-System)
- Proteaseinhibitor aus der Akute-Phase Familie.
- Expression in Hepatozyten, Alveolarmakrophagen.
- Z-Mutante (PiZ): Aggregation (Ø Sekretion) in Hepatozyten.
- S-Mutante (PiS): Vorzeitiger Enzymabbau.
- Kl.: Icterus prolongatus (NG), Hepatitis, Leberzirrhose, Lungenemphysem (Leukozyten-Elastase↑).

- Di.: Nephelometrie (Streuung), Turbidimetrie (Trübung), Isoelektrische Fokussierung (Mutantenbestimmung durch pH-Elektrophorese nach Ladung), Serum-Elektrophorese.

**Ersttrimester-Screening (ETS)**

- Risikoabschätzung (Ø Diagnose!) in 11.-14. SSW.
- Kombination von maternalem Alter,  $\beta$ -HCG ( $\uparrow$ : Trisomie 21), PAPP-A ( $\downarrow$ : Trisomie 21), Nackentransparenz.
- Risiko von Trisomie 21 (Down), Trisomie 18 (Edwards), Trisomie 13 (Patau), Herzvitien, Triploidie.