

## Satelliten-DNA

= Nukleotidfolgen, die sich tandemartig wiederholen

- Makrosatelliten: (hunderte bis tausende BP), z.B. A-Satelliten-DNA
- Minisatelliten: 10-60 BP
- Mikrosatelliten: meist bis 4, 8-25 Repeats --> STRP (short tandem repeat polymorphism)

## Polymorphismen

= Variationen ohne Krankheitswert

- SNP = single nucleotide polymorphism: Variationen einzelner Basenpaare, ca. 90% aller genetischen Varianten im menschlichen Genom

## Heteromorphismen

= Varianten, denen nach derzeitigen Wissen keine klinische Bedeutung zukommt

## direkte DNA-Diagnostik

- Southern-Blot (größere Deletionen, Duplikationen, Amplifikationen)
- PCR (kleinere Veränderungen)
- DNA-Sequenzierung (Punktmutationen)
- Restriktionsfragmentanalyse

## indirekter Gen-Test

- Lokalisation des Gens muss bekannt sein
- Fehldiagnose aufgrund Rekombination möglich
- mind. 2 Mutationsträger aus Familie müssen untersucht werden
- falsche Angabe bzgl. Vaterschaft kann zur falschen Interpretation des Tests führen

## Keimzellmosaik

- Mutation liegt in Teil der Keimzellen, aber nicht in somatischen Zellen eines Elternteils vor

## Lyon-Theorie

- eins der beiden X-Chromosomen der Frau wird während des Blastozystenstadiums deaktiviert (zufällig)
- Inaktivierungsmuster wird anschließend beibehalten
- jede Frau "funktionelles Mosaik"
- Überträgerinnen X-Chromosomaler Mutationen können manchmal abgeschwächte Symptome aufweisen (z.B. durch skewed-X-inactivation; CAVE: 45,X!)

## Mosaik

= unterschiedliche Zelllinien, stammen aber von einem Organismus ab

## Chimärismus

= unterschiedliche Zelllinien von unterschiedlichen Organismen

- Verschmelzung von Zwillingen
- fetofetales Transfusionsyndrom (Blutchimärismus)
- Transplantation

## Assoziation

= das über zufällig gehäufte Zusammentreffen eines bestimmten Allels mit einem bestimmten Phänotyp

Ursachen: pathogenetischer Mechanismus, Gründer-Effekt

## Invasive pränataldiagnostische Methoden

- Chorionzottenbiopsie (ab 11. SSW)
- Amniozentese (ab 15. SSW)
  - Diagnostik offener Neuralrohrdefekte (AFP!)
- Plazentapunktion (ab 15. SSW)
- Kordozentese (ab 20. SSW)
  - hämatologische und biochemische Diagnostik
- fetale Biopsie (ab 20. SSW)
  - Diagnostik Genodermatosen

## Pleiotropie

- Genmutation kann auf unterschiedliche Merkmale einwirken

## Mutationen

- Deletionen
- Insertionen
- Duplikationen
- Punktmutationen
  - Missense-Mutationen
  - Stop-Mutationen
  - Spleißmutationen
- instabile Trinukleotide (dynamische Mutation)
  - häufig neurologische Symptome
  - Antizipation (Krankheit tritt früher und stärker mit Fortschreiten der Generationen auf)
  - Anzahl Trinukleotide beeinflusst Krankheitsverlauf
  - Fragiles X-Syndrom
  - Chorea Huntington
  - myotone Dystrophie
  - Friedreich-Ataxie
  -
- Imprinting-Mutationen

## Folgen von Mutationen

- stille Mutation (Sense-Mutation) = Austausch 3. Base eines Codons irrelevant, falls gleiche AS codiert wird
- Missense-Mutation
  - konservative Mutation = Austausch mit chem. verwandter AS kann ohne Folge für Protein sein
  - nicht-konservative Mutation = AS-Austausch führt zu einer veränderten Funktion/Zerstörung
- Nonsense-Mutation = TGA als Stopp-Codon

## Autosomal-dominante Vererbung

- Merkmal im heterozygoten Zustand manifest
- vollständig dominant: gleiche Merkmalsausprägung bei Homo- und Heterozygotie (Huntington)
- unvollständig dominant: stärkere Ausprägung bei Homozygotie (Achondroplasie, nur dysproportionierter Kleinwuchs)
- Beispiele:
  - familiäre Hypercholesterinämie
  - polyzystische Nieren
  - Neurofibromatose
  - Polyposis coli
  - Chorea Huntington
  - tuberöse Sklerose
  - myotone Dystrophie
  - Marfan-Syndrom

- Haploinsuffizienz: Erklärung Phänotyp durch funktionellen Ausfall des betr. Allels
- dominant-negativ: Phänotyp erklärt sich durch aktive Wirkung des mutierten Allels (z.B. Chorea Huntington)
- Paradominanz: 2nd Hit notwendig für Ausprägung der über die Keimbahn vermittelten Prädisposition (z.B. Zystennieren)
- Pseudodominanz: Auftreten häufiger rezessiver Erkrankungen in mehreren Generationen (z.B. Hämochromatose, spinale Muskelatrophie)
- Penetranz vs. variable Expressivität

#### Autosomal-rezessive Vererbung

- Merkmal erst im homozygoten Zustand manifest

#### Konsanguinität

- Zunahme rezessiver und polygen-multifaktorieller Erkrankungen
- Cousin + Cousine 1. Grades: Zunahme Basisrisiko +3% (bei 2. Grades +1%)
- Verwandtschaftskoeffizient (R): Anteil gemeinsamer Gene zwischen Verwandten
- Inzuchtkoeffizient (F): Wahrscheinlichkeit, beide Allele von einem Vorfahren geerbt zu haben ( $F = 0,5 R$ )

#### X-chromosomal-rezessiv

- betroffene Männer geben Mutation an alle Töchter weiter, die Überträgerinnen werden
- Überträgerinnen geben Mutation zu 50% an Kinder weiter
- keine Transmission bei Vater/Sohn
- Beispiele:
  - Farbenblindheit
  - Muskeldystrophie Duchenne
  - fragiles X-Syndrom
  - Hämophilie A und B
  - Androgeninsensitivität

#### X-chromosomal-dominant

- sowohl Männer als auch Frauen betroffen
- heterozygote Frauen meist weniger stark als hemizygoten Männer betroffen
- z.B. Vitamin-D-resistente Rachitis
  - Kleinwuchs, rachitische Knochenveränderungen, O-Beine
  - Schwerhörigkeit
  - Nephrokalzinose
  - Hypophosphatämie
- einige Krankheitsbilder bei Hemizygotie letal:
  - Incontinentia pigmenti

- Rett-Syndrom (tiefgreifende Entwicklungsstörung aufgrund einer Enzephalopathie)

#### Polygen-multifaktorielle Vererbung

- Wiederholungswahrscheinlichkeit nimmt zu
  - mit Anzahl der Betroffenen
  - mit der Schwere der Erkrankung
- Wiederholungswahrscheinlichkeit nimmt mit Entfernung des Verwandtschaftsverhältnisses ab

#### Chromosomen-Translokation

- Robertson'sche Translokation
  - Fusion der langen Arme zweier akrozentrischer Chromosomen (Zentromer in der Nähe der Enden) zu einem großen metazentrischen Chromosom mit Verlust der kurzen Arme (keine relevanten Gene)
  - häufig Chromosomen 13,14
- reziproke Translokation
  - z.B. Philadelphia-Chromosom
    - Transfer des langen Arms von 9 auf 22 ( $Ph^1$ ; t(9;22)(q34;q11))
    - Entstehung von BCR-ABL, dauerhafte aktivierte Kinase
    - CML!

## **CHARGE-Syndrom**

- Coloboma
- heart defects
- atresia of choanae
- retarded growth and development
- genital hypoplasie
- ear anomalies and/or deafness
- durch Mikrodeletionen/Mutationen im CHD7-Gen auf 8q12
- meist de novo

## **Autosomal-dominante Zystennieren**

- Beginn meistens zwischen 30-50
- Schmerzen, zunehmende Niereninsuffizienz
- Hypertonie
- Hirnaneurysmen (30%)
- meist symptomlose Leberzysten (30%)

## **Chorea Huntington**

- Beginn meistens zwischen 30-40
- Neuronenverlust und Gliosis v.a. im Nucleus caudatus und Putamen  
--> Hyperkinesien, im Spätstadium Dystonien
- psychische Störungen, erhöhte Suizidgefahr, Demenz
- CAG-Repeat auf Chromosom 4, Erkrankung bei >36 Einheiten  
(vollständige Penetranz ab 40 Repeats), Instabilität des  
Genprodukts
- Neumutationen extrem selten
- paternale Antizipation
- 

## **Tuberöse Sklerose (autosomal dominant)**

- Tumoren in Gehirn und anderen Organen, Hautveränderungen
- vollständige Penetration, variable Expressivität

### **•entpigmentierte Hautareale (Wood-Licht!)**

- Café au lait-Flecken
- Adenoma sebaceum
- subunguale (unterhalb eines Nagels) Fibrome (gutartiger, vom Bindegewebe ausgehender Tumor), Gingiva-Fibrome
- zerebrale Verkalkungen
- Krampfanfälle schon im Kindesalter, schwer therapierbar**
- geistige Retardierung
- polzystische Nieren (continuous-gene-syndrome)
- Hamartome (tumorartige Gewebefehlbildungen)
- Rhabdomyome (Tumoren der quergestreiften Muskulatur) des Herzens

## **Neurofibromatose Typ 1 (autosomal dominant)**

- früher M. Recklinghausen
- 90% der Neurofibromatosen
- NF1-Gen, Chromosom 17, Neurofibromin; Mangel daran --> Überaktivierung RAS, Förderung Neoplasien
- sehr hohe Neumutationsrate
  - mind. 2 diagn. Kriterien:
    - > 5 Café au lait Flecken
    - > 2 Neurofibrome (aus dem Stützgewebe des PNS [Schwann-Zellen, Endoneurium] ausgehende benigne Neoplasie mit niedriger Malignität)
    - 1 plexiformes Neurofibrom
    - > 2 Lisch-Knötchen (pigmentierte Hamartome in Iris)
    - Gliom des N. opticus
    - Knochenveränderung
    - 1. betr. Verwandter 1. Grades
  - zusätzliche Symptome
    - Epilepsie
    - Intelligenzminderung
    - Hydrozephalus
    - Skoliose
    - Tumoren (6%)

### **Marfan-Syndrom (autosomal-dominant)**

- Krankheit des Bindegewebes
- Mutation in FBN1 15q, Fibrillin 1, wichtiger Bestandteil Mikrofibrillen EZM
- Gentest nicht sinnvoll, da zu viele Mutationen
- Klinik
  - Skelettsystem
    - Pectus excavatum/carinatum
    - Arachnodaktylie
    - Gelenke überdehnbar
    - Skoliose
    - eingeschränkte Ellenbogenstreckung
  - kardiovaskuläres System
    - Aortenaneurysma/-dissektion
    - Aorteninsuffizienz
  - Augen
    - Dislokation/Luxation Linse mit Myopie/Astigmatismus

### **Myotone Dystrophie (autosomal-dominant)**

- Trinukleotidexpansion!
- variable Expressivität und Antizipation
- Symptomatik:
  - Muskeln
    - Myotonie (Muskelschwund, CK-Erhöhung)

- Nerven
  - PNP
  - Schluck- und Artikulationsbeschwerden
- Herz (HRST)
- Augen (Katarakt)
- Genitale (Hypogonadismus)
- Haare (Stirnglatze)
- kongenitale myotone Dystrophie meistens bei mütterlicher Übertragung
  - Symptome: Polyhydramnie, floppy-infant, geistige Retardierung

### **Muskeldystrophie Typ Duchenne (X-chromosomal-rezessiv)**

- schnell voranschreitende zum Tode führende Muskeldystrophie
- 1:4000, idR. nur männliche Neugeborene, Manifestation zwischen 1. und 6. Lebensjahr
- Mutation im Dystrophin-Gen (Xp21, btw größtes menschliches Gen mit 2,5 Mb); Dystrophin dient der Verknüpfung der Zelle mit Basalmembran
- Degeneration von Muskelgewebe und Ersatz mit Fett- und Bindegewebe
- Klinik
  - CK-Werte erhöht
  - symmetrische! Muskelschwäche Oberschenkel- und Beckenmuskulatur
  - Gowers-Manöver (Kinder klettern an sich selbst hoch)
  - Kugelwaden, Scapulae alatae
  - Lebenserwartung ca. 40 Jahre

### **Prader-Willi-Syndrom und Angelman-Syndrom (Deletionssyndrome)**

- genomisches Imprinting
- verantwortliche Gene liegen eng benachbart auf Chromosom 15
- können durch gleiche Deletion in der Region verursacht werden
- ENTSCHEIDEND ist, ob väterliches oder mütterliches Allel betroffen ist
- einige Gene in der Region sind nur auf dem väterlichen, andere nur auf dem mütterlichen ablesbar (das Pendant ist imprimer!)
- CAVE: klinisch völlig unterschiedliche Krankheiten
- Ursachen: Deletion, uniparentale Disomie, Imprinting-Fehler, Mutationen
- Prader-Willi (paternales Allel fehlt):
  - floppy-infant, Trinkschwäche und Gedeihstörung, Minderwuchs
  - genitale Hypoplasie
  - Hyperphagie und Adipositas

- geistige Retardierung
- Angelman (maternales Allel fehlt):
  - ausbleibende! Sprachentwicklung
  - grundloses Lachen
  - Ataxien
  - Epilepsie
  - Mikrozephalie
  - geistige Retardierung
  - evtl. erbliche Komponente durch symptomelose Chromosomenbesonderheiten der Eltern

### **Down-Syndrom (Trisomie 21)**

- Dystrophie
- Dysmorphie
  - Brachyzeephalie mit falschem Gesichtsprofil
  - lateral ansteigende Lidachsen
  - Epikanthus
  - tief ansitzende Ohren mit Helixdysmorphien
  - kurze, breite Hände mit Brachyphalangie und Klinodaktylie
  - Vierfinger-Furche
  - Sandalenlücke
  - Endgröße 1,45-155m
- Fehlbildungen
  - Herzfehler (v.a. VSD) 40%
  - Duodenalstenose
- geistige Retardierung
- sonstiges
  - Muskelhypotone
  - > Risiko für Leukämien
  - vorzeitige Alterung (Alzheimer)

### **Patau-Syndrom (Trisomie 13)**

- 1:5000
- Dystrophie
- Dysmorphie des Kopfes
  - + evtl. Anophthalmus
  - LKGS
- Vierfingerfurche
- eingeschlagener Daumen
- Fehlbildungen
  - Herzfehler
  - Malrotation innerer Organe
  - Nierenfehlbildungen
  - Hirnfehlbildungen
  - postaxiale Polydaktylie
- ausgeprägte geistige Behinderung

### **Edwards-Syndrom (Trisomie 18)**

- 1:3000
- prä- und postnatale Dystrophie
- Dysmorphien des Gesichts
- typischer Faustschluss mit Überkreuzen der Finger 2 und 5 mit eingeschlagenen Daumen
- Fehlbildungen
  - Herzfehler (95%)
  - Ösophagusatresie
  - sonstige Organ- und Hirnfehlbildungen
  - Neuralrohrdefekte

### **Katzenschrei-Syndrom (Cri-du-chat-Syndrom, Deletion 5p)**

- Dysmorphie-Zeichen:
  - Mikrozephalie mit flachen Gesichtsprofil
  - Hypertelorismus
  - antimongoloide Lidachsenstellung
  - verkürzte Mittelhand- und Mittelfußknochen
- Fehlbildungen
  - evtl. Herz/Nieren
  - zerebrale Fehlbildungen
- ausgeprägte geistige Retardierung
- 85% de novo-Deletionen

### **CATCH-22 (Deletion 22q11.2)**

- cardiac abnormality
- abnormal facies
- T-cell deficit due to thymic hypoplasia
- cleft palate
- hypocalcemia

### **Williams-Beuren-Syndrom (Deletion 7q11.2, continuous-gene-syndrom)**

- Herzfehler
- Dysmorphien:
  - Elfengesicht
  - Zahnanomalien
- geistige Retardierung
- heisere Stimme
- infantile Hyperkalzämie

### **Klinefelter-Syndrom (47,XXY; auch 48,XXXY; 48,XXYY,49,XXXXY, Mosaik)**

- hypergonadotroper Hypogonadismus
- Gynäkomastie

- Hochwuchs
- Infertilität bei Azoospermie

### **Ullrich-Turner-Syndrom (45,X; Mosaik, Isochromosom X, Deletion X, Ringchromosom X)**

- Stranggonaden (bindegewebig degenerierte Ovarien)
- Fehlbildungen innerer Organe
- Pterygium colli
- Kleinwuchs
- ausbleibende Pubertät, Menstruation, hohes Osteoporose-Risiko

### **XY-Gonadendysgenese (Deletion SRY-Region)**

- keine Hodenanlage
- > keine Bildung von Anti-Müller-Hormon und Testosteron
- weiblicher Phänotyp ohne Ovarien
- > Ovarialinsuffizienz mit allen Folgen
- phänotypisch unauffälliges Mädchen bei 46,XY

### **Denys-Drash-Syndrom**

- Niereninsuffizienz
- XY: Pseudohermaphroditismus (hier: mangelhaft virilisiertes männliches Geschlecht)
- XX: Ovarialinsuffizienz
- Wilm's Tumor (Nephroblastom, häufigster Nierentumor im Kindesalter)
- Mutationen im WT1-Gen

### **Adrenogenitales Syndrom (autosomal-rezessiv, Rekombinationsereignisse zwischen CYP21 und CYP21P)**

- 21-Hydroxylasemangel in 46,XX-Frauen
- > mangelhafte Umwandlung Cholesterin in NNR-Hormone Cortisol und Aldosteron
- > Überschuss Testosteron
- klassisch: kongenital/Kindesalter
  - AGS mit Salzverlust
  - einfach-virilisierendes AGS
- nicht-klassisches AGS
  - Pubertät oder noch später = late-onset AGS
- bei gemischt heterozygoten Genträgern richtet sich der Phänotyp idR nach der milderer Mutation
- falls beide Eltern Anlageträger sind: Dexamethason während Schwangerschaft --> Suppression androgene Steroide
- dann Chorionszottenbiopsie zur Konfirmation, ansonsten Abbruch Therapie
- 

### **5-alpha-Reduktase-Defekt (autosomal-rezessiv)**

- Funktion: Umwandlung von Testosteron in wirksames Dihydrotestosteron
- weibliches, seltener intersexuelles Genitale bei Geburt
- Virilisierung in Pubertät
  - Stimmbruch
  - männlicher Muskelhabitus

**fragiles-X-Syndrom (FMR1-Gen, Trinukleotidexpansion CGG, verhält sich nicht klassisch mendelianisch, aber sonst X-chromosomal rezessiv)**

- Symptome
  - Entwicklungsrückstand
  - Krampfanfälle
  - ADHS
  - Gesichtsdysmorphien
    - langes Gesicht
    - große Ohren
  - Makroorchidismus
  - keine Malformationen
  - normale körperliche Entwicklung
- CGG Triplets: normal bis 49, meistens 29-30
- Prämutation: 59-200 Triplets
  - keine intellektuelle Beeinträchtigung
  - fragile X related tremor/ataxia syndrome im ALter (FTXAS)
  - instabil in weiblicher Keimbahn
    - kann in nächster Generation expandieren (muss aber nicht)
- Vollmutation: > 200 Triplets, kommt bei 80% der Männer und einem Teil der Frauen vor
  - mind. 50% Mädchen geistig beeinträchtigt
  - Männer 100% retardiert, aber variable Expression
  - tritt bei Töchtern männlicher Übertrager nie auf
  - wird stets von Mutter vererbt
- pathologische Ursache des Syndroms: Verlust des Proteins

**fetale Alkoholembryopathie**

- intrauterine Wachstumsverzögerung
- kraniofaziale Dysmorphien
- Extremitätenauffälligkeiten
- ZNS-Anomalien
- Fehlbildungen von Herz, Thorax, Genitale, orale Spaltbildungen
- motorische Probleme
- intellektuelle Probleme