

Kapitel 7

Medizinische Genetik

Als «Genom» bezeichnet man die Gesamtheit der Gene, d. h. der vererbaren Informationen eines Lebewesens, die in einer doppelsträngigen Helixstruktur aus Desoxyribonukleinsäure (DNA) niedergelegt sind. Die DNA besteht aus vier unterschiedlichen Nukleotiden, die jeweils eine der vier organischen Basen Adenin, Cytosin, Guanin oder Thymin enthalten. Die Abfolge dieser Basen wird als Sequenz bezeichnet und bestimmt u. a. den Bauplan der Proteine.

7.1. Anatomie des Genoms

Beim *zellulären Genom* des Menschen handelt es sich um eine lange Reihe von DNA-Molekülen, die Informationen für das Leben jeder einzelnen Zelle und des gesamten Körpers enthalten. Man könnte diese als Informationstext betrachten, der aus nur 4 chemischen Buchstaben besteht: den 4 Nukleotiden A, C, G und T. Die Gesamtlänge des Genoms beläuft sich auf annähernd 3,1 Milliarden Nukleotide, und jede somatische Zelle des Menschen enthält 2 Kopien dieses Genoms. Das Genom wird darüber hinaus in Chromosomen unterteilt: Bei den Chromosomen 1 bis 22 handelt es sich um sog. Autosomen und bei Chromosom 23 um Geschlechtschromosomen (XX bei der Frau und XY beim Mann). Die Chromosomen sind unterschiedlich gross. Ihre Grösse reicht von etwa 250 Millionen Nukleotiden bei Chromosom 1 bis 47 Millionen Nukleotiden bei Chromosom 21.

Das Genom enthält folgende Elemente

- proteincodierende Gene, die zu RNA transkribiert und danach in Proteine übersetzt werden;
- Pseudogene (evolutionär tote Gene);
- nichtcodierende Gene, die zu RNA transkribiert, aber nicht in Proteine übersetzt werden;
- regulatorische und andere funktionale Elemente;
- evolutionär konservierte Elemente, die in den genannten Kategorien nicht enthalten, aber wahrscheinlich funktional sind;
- repetitive Elemente;
- intragene Sequenzen unbekannter Funktion.

Ausserdem enthält das Genom Regionen für die Integrität der Chromosomen wie Zentromere und Telomere. Ein erheblicher Anteil des menschlichen Genoms liegt in duplizierter Form vor; rund 5 % des Genoms sind in ein und demselben Chromosom dupliziert (intrachromosomale segmentale Duplikationen) und 5 % auf verschiedenen Chromosomen (interchromosomale segmentale Duplikationen).

In der aktuellen GENCODE-Ausgabe zur Erfassung des Genominhalts (GENCODE version 29) werden 19940 proteincodierende Gene aufgeführt. Die Anzahl von Pseudogenen beträgt 14 729. Es existieren 16'066 lange nichtcodierende RNA-Gene und 2577 kurze (weniger als 200 Nukleotide) nichtcodierende RNA-Gene. Die repetitiven Elemente machen etwa 45 % des menschlichen Genoms aus. Alle diese unterschiedlichen Bestandteile des Genoms können bei Erkrankungen des Menschen, aber auch bei verschiedenen Merkmalen und phänotypischen Eigenschaften eine Rolle spielen. Die funktionale Charakterisierung der einzelnen Bestandteile des Genoms ist von entscheidender Bedeutung, um die Rolle der einzelnen Nukleotide bei Gesundheit und Krankheit zu verstehen.

Das Genom enthält auch Regionen für die Regulation der Transkription. Diese umfassen Promoter, Enhancer, Silencer und Locus-Kontrollregionen. Diese regulatorischen Elemente, möglicherweise mehr als 1 Million an der Zahl, sind wichtig für die Funktion des Genoms und spielen auch bei Erkrankungen des Menschen eine Rolle.

In menschlichen Zellen, innerhalb der Mitochondrien des Zytoplasmas, befindet sich darüber hinaus das ringförmige *mitochondriale Genom* (mtDNA). Die mtDNA besitzt eine Länge von 16 568 Nukleotiden und codiert für 13 proteincodierende Gene. Die mtDNA-codierten Gene sind allesamt für die oxidative Phosphorylierung und die Energiegewinnung in den Zellen von wesentlicher Bedeutung. Jede Zelle besitzt Tausende (10^3 bis 10^4) mitochondrialer DNA-Kopien. Die menschliche mtDNA weist eine etwa 20fach höhere Mutationsrate auf als die zelluläre DNA. Die mtDNA wird nur von der Mutter vererbt. Pathogene Varianten im menschlichen mitochondrialen Genom führen zur Ausprägung verschiedenster Erkrankungen mit sehr variablem Phänotyp.

7.2. Variabilität des Genoms

Das menschliche Genom ist polymorph, d.h., bei verschiedenen Individuen existieren viele Varianten der DNA-Sequenz. Diese Varianten bilden die molekulare Grundlage der genetischen Individualität jedes Menschen, und sie sind das Ergebnis der evolutionären Entwicklung. Darüber hinaus ist diese Variabilität die Ursache für unterschiedliche Ausprägungen von Krankheiten oder schafft die Voraussetzung für häufige komplexe multifaktorielle Phänotypen und Merkmale.

Bei der Mehrzahl der DNA-Varianten handelt es sich um Einzelnukleotid-Substitutionen, bekannt als SNP oder SNV (Single Nucleotide Polymorphisms or Variants). Diese polymorphen Stellen sind durch zwei alternative Allele bei einem Individuum gekennzeichnet. Zwischen zwei zufällig ausgewählten haploiden Genomen in der Bevölkerung wird im Mittel von 1 SNV in ~1000 Nukleotiden ausgegangen (0,1 %); demnach unterscheiden sich zwei haploide Genome durchschnittlich in ~3 000 000 SNVs. Viele dieser SNVs kommen in der Bevölkerung recht häufig vor. Eine häufige SNV zeichnet sich durch eine sog. «Minor Allele Frequency» (MAF) von mehr als 5 % aus. Darüber hinaus existiert eine grosse Anzahl von seltenen (MAF <1 %) oder nahezu seltenen (MAF 1–5 %) SNVs mit unterschiedlicher Häufigkeit in verschiedenen Populationen. Die Katalogisierung von mehreren hundert Millionen SNVs in verschiedenen Bevölkerungen ist ein laufendes Projekt, das praktische Konsequenzen für die Zuordnung der genomischen zur phänotypischen Variabilität besitzt.

Im Fall einer zufälligen Assoziation von zwei (oder mehr) polymorphen Loci spricht man von einem Zustand des Kopplungsgleichgewichts; besteht dagegen zwischen zwei (oder mehr) polymorphen Loci keine zufällige Assoziation, so handelt es sich um einen Zustand des Kopplungsungleichgewichts (Linkage Disequilibrium, LD).

Eine weitere häufige Form der polymorphen Variation beruht auf einer unterschiedlichen Anzahl von wiederholten kurzen Sequenzen (Short Sequence Repeats, SSRs). Am häufigsten sind 2-Nukleotid-Wiederholungen, es können aber auch 3-, 4- oder 5-Nukleotid-Wiederholungen vorliegen.

Als Kopienzahlvarianten (Copy Number Variants, CNVs) bezeichnet man umfangreiche Strukturvarianten, bei denen Tandemsequenzen von wenigen bis hunderten Kilobasen oder Megabasen in unterschiedlicher Kopienzahl vorliegen. Diese polymorphen Varianten beinhalten eine Vielzahl von Duplikationen und Deletionen. Es wurde geschätzt, dass sich ungefähr 0,78 % des Zwei-Haploid-Genoms hinsichtlich der Kopienzahlvarianten unterscheiden.

Weitere und seltenere Varianten bestehen in Insertionen, Inversionen und gemischten Polymorphismen (z.B. SNVs innerhalb der wiederholten Einheiten von SSRs).

Diese Varianten bilden die molekulare Basis der genetischen Individualität. Es gibt keine zwei Individuen mit identischem Genom, ausgenommen monozygote (eineiige) Zwillinge; diese können sich allerdings in nach der Trennung entstandenen postzygotischen Varianten sowie im mitochondrialen Genom unterscheiden. Manche Varianten sind für die schweren monogenen Krankheiten verantwortlich, während andere zur allgemeinen phänotypischen Variabilität und zum unterschiedlichen Risiko von häufigen komplexen Krankheiten beitragen.

7.3. Pathogene Varianten im Genom

Mit Stand vom 1. November 2018 beläuft sich die Anzahl von Genen mit bekannten *pathogenen Varianten*, die genetische Erkrankungen verursachen oder für diese prädisponieren, auf 4194; diese Zahl entspricht jedoch nur 21 % der geschätzten Zahl von menschlichen proteincodierenden Genen. In den nächsten 20 Jahren kann mit einer Fülle von Entdeckungen gerechnet werden, die unser Verständnis der molekularen Pathophysiologie von genetischen Erkrankungen weiter vertiefen werden.

Es existieren drei Datenbanken, in denen pathogene Varianten im menschlichen Genom erfasst werden. Die erste ist die MIM (die historische Datenbank Mendelian Inheritance in Man, www.omim.org), die von Victor McKusick ins Leben gerufen wurde und alle mit Krankheiten assoziierten Gene katalogisiert, jedoch nur repräsentative pathogene Mutationen je Gen enthält. Die zweite, hinsichtlich pathogener Genvarianten umfassendere und professionell kurierte Datenbank ist die kommerzielle HGMD (Human Gene Mutation Database, www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php); die Abb. 2 zeigt die verschiedenen Arten der 224'642 bekannten humanen pathogenen Varianten in der HGMD. Die dritte Datenbank ist die öffentliche ClinVar (ncbi.nlm.nih.gov/clinvar). Diese beinhaltet auch

(wahrscheinlich) nicht krankheitsrelevante oder unklare seltene Varianten sowie eine Klassifizierung der Varianten in 5 Kategorien. In dieser Datenbank gibt es 461 471 Varianten mit Interpretation. Die Klassifikation der Varianten bezüglich ihrer phänotypischen Relevanz lautet wie folgt: Klasse 1 gutartig, Klasse 2 wahrscheinlich gutartig, Klasse 3 Variante unbekannter Signifikanz (VUS), Klasse 4 wahrscheinlich pathogen, Klasse 5 pathogen.

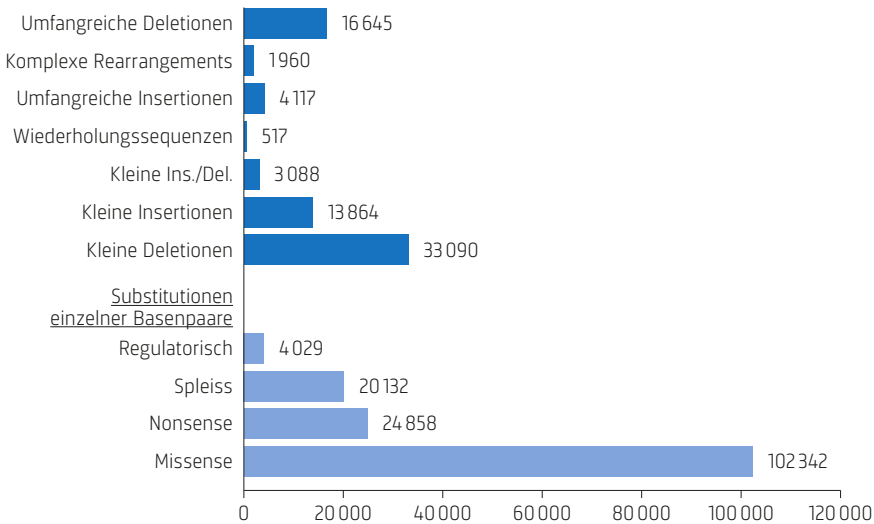


Abbildung 2: In der HGMD geführte humane pathogene Genvarianten mit Stand vom 13. Juli 2018.

7.3.1. Einzelnukleotid-Substitutionen

Einzelnukleotid-Substitutionen machen die Mehrzahl (67 %) der bis heute bekannten pathogenen Mutationen aus. Die häufigste ist die Transition von C zu T. Bemerkenswerterweise wird C vor einem G gewöhnlich am fünften Kohlenstoffatom methyliert, und das resultierende 5-Methylcytosin kann spontan zu T deaminiert werden. Die Mutabilität von CG-Dinukleotiden ist 20-mal höher als die von anderen Dinukleotiden des Genoms und trägt wesentlich zu den Krankheitsphänotypen beim Menschen bei.

7.3.2. Kleine Insertionen/Deletionen (Indels)

Kleine Insertionen und Deletionen von bis zu 20 Nukleotiden sind ebenfalls eine recht häufige Ursache von Erbkrankheiten beim Menschen. Dabei handelt es sich in den meisten Fällen um die Insertion (Einfügung) oder Deletion (Verlust) von nur einem Nukleotid. Die meisten sogenannten kleinen Indels betreffen Regionen, die direkte Wiederholungseinheiten von 2 oder mehr Nukleotiden enthalten. Der plausibelste zugrunde liegende Mechanismus bei kleinen Indels ist die Fehlpaarung (slipped mispairing), vermittelt durch direkte Wiederholungseinheiten während der Replikation.

7.3.3. Expansion von Trinukleotid- und anderen Wiederholungseinheiten

Ein weiterer Mechanismus von genetischen Mutationen beim Menschen, die Erbkrankheiten verursachen, ist die Instabilität von bestimmten Trinukleotid-Wiederholungseinheiten (triplet repeats) und deren Auswirkung auf umgebende Gene. Eine starke Expansion von Trinukleotiden ruft eine Krankheit hervor, während eine moderate Expansion, auch «Prämutation» genannt, mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer weiteren Expansion (Instabilität) und einer entsprechenden Ausbildung von krankheitsassoziierten Allelen (Vollmutation) in folgenden Generationen verknüpft ist. Beispiele für solche Krankheiten sind Fragiles-X-Syndrom (OMIM 309550), M. Huntington (OMIM 143100), myotone Dystrophie (OMIM 605377), spinocerebelläre Ataxie (OMIM 164400, 601517, 607047) sowie Friedreich-Ataxie (OMIM 606829).

7.3.4. Grössere Deletionen und Duplikationen

Umfangreichere Deletionen und Duplikationen ganzer Exone sind für ~5 % der molekularen Defekte bei Mendelschen Phänotypen (siehe unten) verantwortlich. Ihre Häufigkeit hängt jedoch von der genetischen Zusammensetzung eines Locus ab.

Eine Fehlpaarung homologer Sequenzen während der Meiose und eine ungleiche Rekombination sind die häufigsten Gründe für das Auftreten von grösseren Deletionen oder Duplikationen. Typische Beispiele sind im Fall der Alpha-Globin-Gene (HBA) die Alpha-Thalassämie (OMIM 141800) und im Fall der SMN-Gene die spinale Muskelatrophie (OMIM 253300).

Zahlreiche häufige genetische Krankheiten sind das Ergebnis von sehr umfangreichen Deletionen oder Duplikationen von mehr als 1 Mb, die durch ein ungleiches Crossover von homologen Sequenzen verursacht werden und als Mikrodeletionen oder -duplikationen oder generell als Kopienzahlvarianten bezeichnet werden. Diese Erkrankungen umfassen z. B. Steroid-Sulfatase-Mangel

(OMIM 308100); Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung 1A (OMIM 118220); hereditäre Neuropathie (OMIM 162500); Neurofibromatose Typ 1 (OMIM 162200); Williams-Beuren-Syndrom (OMIM 194050); Smith-Magenis-Syndrom (OMIM 182290); VCFS, velokardiofaziales Syndrom (OMIM 192430); Prader-Willi-Syndrom (OMIM 176270); Angelman-Syndrom (OMIM 105830) u. v. a.

7.3.5. Weitere Mutationsmechanismen

Es gibt noch weitere Mutationsmechanismen, wie z. B.

- grosse Insertionen über Retrotranspositionen;
- grosse Insertionen von repetitiven und sonstigen Sequenzen;
- Inversionen (wie die grosse Inversion des F8-Gens, auf die 45 % der schweren Hämophilie-A-Fälle zurückzuführen sind).

7.4. Genetische Krankheiten: allgemeine Prinzipien

Die Vielzahl der heute bekannten pathogenen Varianten und deren Kausalzusammenhang mit den verschiedenen Phänotypen erlauben die Formulierung der folgenden «allgemeinen Prinzipien»:

7.4.1. Genetische und allelische Heterogenität

Genetische Heterogenität (auch als nicht allelische Heterogenität bekannt) bezeichnet eine Situation, in der pathogene Varianten in verschiedenen Genen den gleichen Phänotyp verursachen können. So führen beispielsweise Varianten im TSC1-Gen auf Chromosom 9 oder Varianten im TSC2-Gen auf Chromosom 16 zur dominanten Erkrankung tuberöse Sklerose. Die Retinitis pigmentosa wurde bisher mit pathogenen Varianten in mehr als 60 verschiedenen Genen in verschiedenen Familien in Zusammenhang gebracht, und die Liste wird immer länger.

Allelische Heterogenität bezeichnet eine Situation, in der verschiedene pathogene Varianten im gleichen Gen zur Ausbildung des gleichen Phänotyps führen. So können zum Beispiel Missense-, Nonsense-, Spleiss- und Deletionsmutationen im BRCA1-Gen erblichen Brustkrebs verursachen.

Pathogene Varianten in einem Gen können für mehr als eine Krankheit verantwortlich sein; beispielsweise verursachen verschiedene pathogene Varianten im HBB-Gen Beta-Thalassämie, Sichelzellerkrankung und Methämoglobinämie. In einer Untersuchung von 1014 Genen, die Krankheiten verursachen können,

wurden 165 Gene mit zwei Erkrankungen, 52 Gene mit drei Erkrankungen, 24 Gene mit vier Erkrankungen und 19 Gene mit fünf oder mehr Erkrankungen in Verbindung gebracht.

Verschiedene Varianten in einem Gen können dominante und rezessive Formen der gleichen Erkrankung auslösen. Das von-Willebrand-Syndrom ist eine relativ häufige, monogene Blutgerinnungsstörung, hervorgerufen durch einen Mangel oder Defekt des sogenannten von-Willebrand-Faktors (vWF). Ein Teil der pathogenen Varianten im vWF-Gen, üblicherweise Nullallele wie Deletionen, Nonsense-Codons oder Frameshift-Varianten, verursachen einen rezessiven vWF-Mangel; andere Varianten (überwiegend Missense-Substitutionen) sind dagegen mit einem dominanten vWF-Mangel assoziiert (OMIM 193400).

7.4.2. Penetranz

Penetranz bezeichnet den Anteil von Individuen mit pathogenen Mutationen, die den Phänotyp ausbilden. Die Penetranz reicht von 0 bis 1. Varianten mit hoher Penetranz verursachen monogene Krankheiten. Als Beispiel für eine volle Penetranz (alle Individuen mit der pathogenen Mutation bilden den Krankheitsphänotyp aus) sei hier die Achondroplasie genannt, eine dominante Skelettdysplasie, gewöhnlich infolge einer Einzelnukleotid-Substitution im FGFR3-Gen, die zur Mutation Gly380Arg führt (OMIM 134934). Pathogene Varianten im BRCA1-Gen besitzen eine Penetranz von $\sim 0,7$, da nur 70 % der Frauen mit diesen Varianten im Lauf ihres Lebens an Brustkrebs erkranken (OMIM 113705). DNA-Varianten mit niedriger Penetranz können bei multifaktoriellen Phänotypen eine Rolle spielen. Ein lehrreiches Beispiel sind die verschiedenen Allele der Apolipoprotein-E-Homozygotie, wobei das ApoE4-Allel (mit R112 und R158) bei Europäern das Risiko, an der Spätform des M. Alzheimer zu erkranken, gegenüber der Gesamtbevölkerung um das 15fache erhöht.

Die Penetranz ist wahrscheinlich das Ergebnis des genetischen Hintergrunds der individuellen Genome und der zufällig ablaufenden Ereignisse in somatischen Zellen.

7.4.3. Modifikation des Phänotyps

Die Ausprägung des resultierenden Phänotyps einer bestimmten pathogenen Variante ist oftmals nicht vorhersagbar, da der Phänotyp von mehreren verschiedenen Faktoren beeinflusst und modifiziert wird. Bei diesen Faktoren handelt es sich wahrscheinlich um die Umwelt sowie um individuelle genetische Varianten.

Das beste Beispiel einer *umweltbedingten* Modifikation des Phänotyps ist die Phenylketonurie (PKU; OMIM 261600), eine rezessive Erkrankung aufgrund pathogener Varianten des PAH-Gens. Diese Erkrankung tritt auf, wenn der Betroffene eine normale, Phenylalanin enthaltende Ernährung erhält. Im Fall einer phenylalaninfreien Ernährung hingegen verläuft die Entwicklung normal und die Krankheit tritt im Wesentlichen nicht auf. Daher kann die PKU sowohl als genetisch bedingt als auch als umweltbedingt betrachtet werden.

Ein lehrreiches Beispiel für die Modifikation des Phänotyps aufgrund einer *individuellen genetischen Variante* ist die Sichelzellerkrankung. Eine Homozygotie für Glu6Val im HBB-Gen führt zu der häufigen rezessiven Sichelzellerkrankung. Diese Erkrankung kommt unter anderem in Afrika und Nahost vor, allerdings ist der Phänotyp in Saudi-Arabien leichter ausgeprägt. Der Grund dafür besteht darin, dass das Genom der Menschen in dieser Region eine Variante im benachbarten Gammaglobulin-Gen aufweist, die zu einer erhöhten Bildung des Gammaglobulin-Proteins führt. Bei diesen Menschen mit Sichelzellerkrankung enthält das Hämoglobin nicht nur HbS, sondern auch HbF; dies wiederum führt zu einer deutlich leichteren Ausprägung des Sichelzell-Phänotyps.

7.4.4. De-novo-Mutationen

Bei jeder DNA-Replikation treten frische De-novo-Mutationen auf. Die Häufigkeit bei jeder DNA-Replikation wird auf 10^{-8} pro Nukleotid und Generation geschätzt. Daher ist bei einem Genom mit 3×10^9 Nukleotiden mit 30–50 neuen Mutationen pro haploidem Genom zu rechnen, während im Fall des Exoms ungefähr 1 De-novo-Mutation innerhalb der proteincodierenden Gene zu erwarten ist. Manche dieser neuen Mutationen können pathogen sein. Die meisten pathogenen De-novo-Mutationen entwickeln sich im Zuge der paternalen Gametogenese, da in der paternalen im Gegensatz zur maternalen Gametogenese wesentlich mehr DNA-Replikationen stattfinden. De-novo-Mutationen sind für zahlreiche autosomal-dominante Erkrankungen verantwortlich, insbesondere in sporadischen Fällen. Bei diesen Erkrankungen steigt die Möglichkeit von De-novo-Mutationen mit dem Alter des Vaters. Dies wurde klassischerweise bei Neurofibromatose (OMIM 162200) und Achondroplasie (OMIM 100800) beobachtet; die aktuelle Exom-Sequenzierung einer Vielzahl von Fällen mit sporadischer intellektueller Behinderung hat gezeigt, dass die Mehrzahl dieser Fälle auf De-novo-Mutationen zurückzuführen ist, die zur Ausbildung einer pathogenen Variante führen.

7.4.5. Variable Expressivität

Mit diesem Begriff wird die Tatsache beschrieben, dass verschiedene betroffene Individuen nur ein bestimmtes Merkmal einer Erkrankung (partieller Phänotyp) und jedes Merkmal in unterschiedlicher Ausprägung aufweisen können. So kann sich beispielsweise die Neurofibromatose (OMIM 162200) in Form von Hautläsionen, Hamartomen der Iris, Neurofibromen, Optikus-Gliomen, Lernschwierigkeiten oder einer Entwicklung anderer Tumoren manifestieren. Manche Betroffene weisen lediglich Café-au-lait-Flecken der Haut auf, wohingegen sich bei anderen multiple entstellende Neurofibrome und andere schwere Manifestationen ausbilden können.

7.4.6. Spätes Einsetzen der Symptome

Manche genetischen Krankheiten treten erst spät im Leben in Erscheinung, etwa weit in der fünften oder sechsten Lebensdekade (d. h. nach dem reproduktionsfähigen Alter). Beispielsweise verläuft M. Huntington (OMIM 143100) in den ersten vier oder fünf Lebensdekaden symptomfrei, was die Risikoabschätzung allein aufgrund des Stammbaums erschwert.

7.4.7. Keimbahnmosaik

Mit Mosaik wird ein Zustand bezeichnet, bei dem in ein und demselben Individuum zwei genetisch unterschiedliche Zelllinien vorkommen. Falls dieser Zustand in den Gameten vorliegt, spricht man von einem Keimbahnmosaik. In diesem Fall kann ein nicht betroffener Elternteil pathogene dominante Allele an mehr als eine Nachkommenschaft weitervererben. Der Stammbaum ähnelt dem einer rezessiven Krankheit, doch ist der Phänotyp auf ein dominantes Allel zurückzuführen. Der Mosaizismus stellt eine erhebliche Quelle von Unsicherheiten und Verwirrung bei der Interpretation von Stammbäumen und in der genetischen Beratung dar.

7.4.8. Somatisches Mosaik

Bei einem Mosaizismus in somatischen Zellen sind De-novo-Mutationen in Zellteilungen nach Entwicklung der Zygote aufgetreten. Bei allen Krebsformen liegen zahlreiche somatische Mutationen in den betroffenen Zellen vor. Aber auch andere Erkrankungen als Krebs können auf somatische Mutationen zurückzuführen sein. Ein eindruckliches Beispiel ist das Proteus-Syndrom, das durch einen Überwuchs von Knochen, Haut und anderen Geweben gekennzeichnet ist (OMIM 176920). Dieses Syndrom beruht auf einer somatischen Mutation im AKT1-Gen, die zu einem Mosaizismus führt, d. h. einer Mischung von Zellen mit und ohne die pathogene Variante. Zellen und Gewebe mit der pathogenen Variante weisen den lokal begrenzten Phänotyp auf. Genetiker haben die Hypo-

these aufgestellt, dass mehrere andere Erkrankungen, insbesondere solche mit spätem Einsetzen und unklarem Vererbungsmuster, auf somatische Mutationen und Mosaizismus zurückzuführen sein könnten.

7.5. Genetische Erkrankungen: Kategorien

Bei genetischen Krankheiten handelt es sich um Krankheiten, die auf eine pathogene Variation des Genoms zurückzuführen sind. Die Kategorisierung erfolgte klassischerweise auf Grundlage des Erbgangs (monogen versus oligogen versus multifaktoriell, komplex, polygen). Eine andere Möglichkeit besteht in der Kategorisierung nach Grösse der Genom-Anomalie (chromosomal oder Punktmutationen). Eine weitere Art der Kategorisierung besteht darin, somatische genetische Erkrankungen, die alle Krebsformen umfassen, von genetischen Erkrankungen zu unterscheiden, die die Keimbahn betreffen.

Schätzungen zufolge liegen pro 1000 Personen 4–14 monogene Phänotypen, 7 Chromosomenanomalien und 600 multifaktorielle komplexe Erkrankungen mit starker genetischer Prädisposition vor.

7.5.1. Monogene/Mendelsche Krankheiten

Diese Erkrankungen und Merkmale werden durch eine pathogene Variante mit starkem Einfluss in einem Gen oder einem funktionalen genomischen Element verursacht, weshalb ihre Vererbung der Spaltungs- und Unabhängigkeitsregel von Gregor Mendel folgt. Diese Erkrankungen sind durch mehrere erkennbare Vererbungsmuster gekennzeichnet.

Autosomal-dominant. Eine Erkrankung oder ein Merkmal ist dominant, wenn es sich im heterozygoten Zustand manifestiert. Daher führt eine pathogene Mutation in einem der beiden Allele eines autosomalen Locus bereits zur Ausbildung eines Phänotyps. In Abb. 3 ist ein Stammbaum mit dominanter Übertragung eines Phänotyps dargestellt.

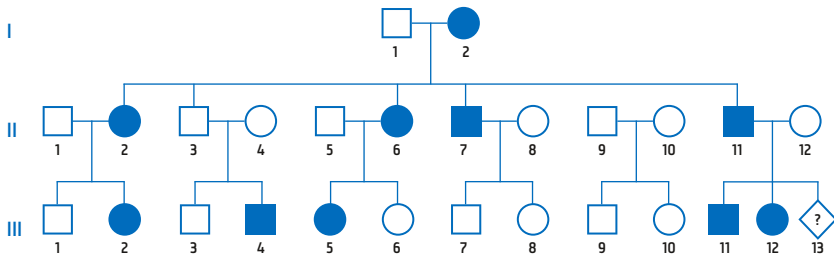


Abbildung 3: Stammbaum mit autosomal-dominantem Vererbungsmuster.

Eine autosomal-dominante Vererbung ist durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

- Ein vertikales Vererbungsmuster, wobei mehrere Generationen betroffen sind.
- Männer und Frauen sind gleichermassen betroffen und übertragen den Phänotyp mit gleich hoher Wahrscheinlichkeit weiter.
- Jede betroffene Person hat einen betroffenen Elternteil. Allerdings sind viele dominante Phänotypen auf in der Keimbahn neu entstandene (*de novo*) pathogene Mutationen zurückzuführen, weshalb ein Betroffener auch der erste und einzige in seiner Familie sein kann.
- Häufig liegt eine reduzierte Penetranz vor (z. B. Individuum II-3 im Stammbaum sollte das mutierte Gen tragen, zeigt aber nicht den Phänotyp; zum Thema Penetranz siehe weitere Ausführungen unten).
- Jedes Kind einer betroffenen Person ist (bei vollständiger Penetranz) mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % betroffen.
- Eine Vererbung von männlich zu männlich ist möglich (im Gegensatz zu den X-chromosomalen Krankheiten).

Zu den autosomal-dominanten Krankheiten zählen z. B. Neurofibromatose (OMIM 162200), M. Huntington (OMIM 143100), Achondroplasie (OMIM 10080), Marfan-Syndrom (OMIM 154700), polyzystische Nierenerkrankung (OMIM 173900) und familiäre Hypercholesterinämie (OMIM 143890).

Autosomal-rezessiv. Eine Krankheit oder ein Merkmal ist rezessiv, wenn sie/es sich ausbildet, wenn beide Allele eines autosomalen Locus pathogene Varianten enthalten. In Abb. 4 ist ein Stammbaum mit rezessiver Übertragung dargestellt.

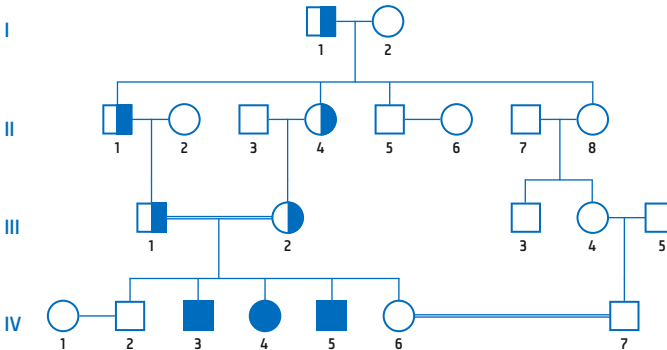


Abbildung 4: Stammbaum mit autosomal-rezessivem Vererbungsmuster.

Eine autosomal-rezessive Vererbung ist durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

- Die Eltern von betroffenen Menschen sind gewöhnlich nicht betroffen («horizontales» Muster), sind aber heterozygote Träger einer pathogenen Variante.
- Männer und Frauen sind in der Regel gleichermaßen betroffen.

Die Nachkommen zweier heterozygoter Elternteile tragen ein Risiko von 25 %, betroffen zu sein; ein Risiko von 50 %, ein Träger zu sein; ein Risiko von 25 %, kein Träger zu sein. 2/3 der nicht betroffenen Nachkommen sind Träger.

Beispiele für autosomal-rezessive Erkrankungen sind Sichelzellanämie (OMIM 603903), Beta- und Alpha-Thalassämie (OMIM 141900,141800), Mukoviszidose (OMIM 219700), Phenylketonurie (OMIM 261600) und Friedreich-Ataxie (OMIM 229300).

Eine Blutsverwandtschaft, d.h. eine Eheschliessung unter engen Verwandten wie Cousins und Cousinen ersten Grades, liegt bei etwa 10 % der menschlichen Populationen vor und erhöht das Risiko autosomal-rezessiver Erkrankungen. Dies liegt daran, dass verwandte Individuen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit gemeinsame mutierte Allele tragen als zwei zufällig ausgewählte Individuen der Population.

Häufige autosomal-rezessive Erkrankungen sind in der Regel das Ergebnis eines Selektionsvorteils der heterozygoten Träger. Die Sichelzellerkrankung zum Beispiel kommt in Subsahara-Afrika häufig vor, da heterozygote Träger relativ resistent sind gegen Infektionen durch den Malaria-Parasiten *Plasmodium falciparum*. Daher kommt es in Gegenden der Welt, in denen Malaria endemisch ist (oder war), zu einer Zunahme der heterozygoten Personen. In der Folge steigt auch die Häufigkeit der betroffenen Individuen. In einigen Gegenden beläuft sich die Häufigkeit von Trägern auf bis zu 30 % der Bevölkerung.

Die Häufigkeit von bestimmten rezessiven Erkrankungen kann in den einzelnen Populationen unterschiedlich ausfallen. Die Gründe hierfür bestehen im Selektionsvorteil und der oben erwähnten Blutsverwandtschaft. Ein weiterer Grund ist der Gründereffekt. Wenn eine Population, unabhängig von ihrer heutigen Grösse, von einer kleinen Zahl von «Gründern» abstammt oder einen «Flaschenhals» durchlaufen hat, d. h. nur wenige Individuen zur nächsten Generation beigetragen haben, ist es wahrscheinlich, dass rezessive Allele, die bei den Gründern vorlagen, mit hoher Häufigkeit in einer modernen Population vorliegen. Einige krankheitsverursachende Varianten kommen in bestimmten ethnischen Gruppen häufig vor. Beispiele umfassen M. Tay-Sachs (OMIM 272800) und M. Gaucher (OMIM 230800) bei aschkenasischen Juden, diastrophe Dysplasie (OMIM 222600) und progressive Myoklonusepilepsie (OMIM 254800) bei Finnen, Bardet-Biedl-Syndrom (OMIM 209900) bei Beduinen, Ellis-Van-Crevelde-Syndrom (OMIM 225500) bei Amish in Pennsylvania.

X-chromosomal-rezessiv. Hierbei handelt es sich um eine Krankheit oder ein Merkmal, bei der/dem die rezessive pathogene Variante auf dem X-Chromosom lokalisiert ist.

Eine X-chromosomal-rezessive Vererbung ist durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

- Männer sind betroffen, Frauen können Trägerinnen sein.
- Betroffene Männer sind über weibliche Trägerinnen verwandt.
- Eine Vererbung von männlich zu männlich kommt nicht vor.
- Nicht betroffene Männer vererben nicht.
- Alle Töchter betroffener Männer sind Trägerinnen.

X-chromosomal-rezessive Erkrankungen umfassen z.B. Hämophilie A und B (OMIM 306700, 306900), Muskeldystrophie Duchenne (OMIM 310200), Agammaglobulinämie Typ Bruton (OMIM 306400), Hunter-Syndrom (OMIM 309900) und mehrere Formen der X-chromosomalen mentalen Retardierung.

X-chromosomal-dominant. Bei diesen Erkrankungen ist die pathogene Variante des X-Chromosoms dominant.

Ein X-chromosomal-dominanter Erbgang ist durch sehr ähnliche Merkmale gekennzeichnet wie der autosomal-dominante, mit der Ausnahme, dass alle Töchter betroffener Väter ebenfalls betroffen sind, nicht aber die Söhne. Bei Frauen zeigt sich häufig ein leichter und variablerer Verlauf als bei Männern. Beispiele umfassen Chondrodysplasia punctata (OMIM 302960) und hypophosphatämische Rachitis (OMIM 307800). Die männliche Letalität kann X-chromosomale Stammbäume verkomplizieren. Ein Beispiel ist die Incontinentia pigmenti (OMIM 308300). Die Stammbäume enthalten nur Betroffene weiblichen Geschlechts, während Betroffene männlichen Geschlechts intrauterin versterben.

Y-chromosomal. Bei diesen Stammbäumen befindet sich die pathogene Variante in der nicht pseudoautosomalen Region des Y-Chromosoms.

Dieser Erbgang ist durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

- Nur Männer sind betroffen.
- Alle Söhne eines betroffenen Vaters sind betroffen.
- Übertragung von männlich zu männlich.
- Vertikales Vererbungsmuster.

Da sich auf dem Y-Chromosom nur etwa 50 Gene befinden, existieren nicht viele Y-chromosomale Erkrankungen mit anderen Symptomen als Unfruchtbarkeit. Ein Beispiel für eine Y-chromosomale Erkrankung ist die nichtobstruktive Azoospermie (OMIM 415000).

7.5.2. Mitochondriale Krankheiten

Pathogene Varianten im kleinen mitochondrialen Genom sind die Ursache von Erkrankungen mit einem mitochondrialen Vererbungsmuster. In Abb. 5 ist ein Stammbaum mit dieser Form der Vererbung dargestellt.

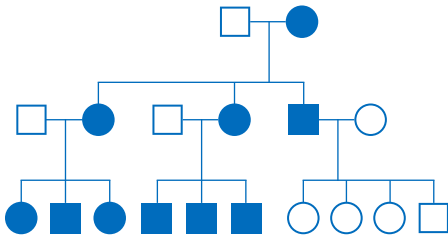


Abbildung 5: Stammbaum mit mitochondrialem Erbgang.

Der mitochondriale Erbgang ist durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

- Vertikales Vererbungsmuster.
- Matrilineare (maternale) Vererbung: Der Krankheitsphänotyp wird nur von Frauen und nicht von Männern vererbt. Der Grund besteht darin, dass praktisch alle Mitochondrien in der Zygote von der Eizelle stammen: Über die Spermien dagegen gelangen kaum Mitochondrien in die Zygote.
- Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen.
- Alle Kinder einer betroffenen Frau können betroffen sein, doch sind Mitochondriopathien selbst innerhalb einer Familie äusserst unterschiedlich. Dies wiederum liegt an der Heteroplasmie der mutierten Mitochondrien.

Die meisten menschlichen Zellen enthalten mehr als 1000 mtDNA-Moleküle. Als Homoplasmie bezeichnet man einen Zustand, bei dem alle Mitochondrien eine identische DNA für die gegebene Variante aufweisen. Von einer Heteroplasmie dagegen wird gesprochen, wenn eine Mischpopulation von Mitochondrien mit sowohl normaler als auch mutierter mtDNA vorliegt. Der Krankheitsphänotyp korreliert in der Regel mit der Fraktion von mutierter mtDNA in den Zellen. Für die Manifestation und den Schweregrad des Phänotyps existiert daher ein Schwelleneffekt.

Durch pathogene Varianten der mitochondrialen DNA verursachte Krankheiten umfassen z.B. Lebersche hereditäre Optikusatrophie (OMIM 535000), MELAS (mitochondriale Enzephalopathie, Laktatazidose, schlaganfallähnliche Episoden, OMIM 540000) und CPEO (chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie, OMIM 530000).

7.5.3. Zytogenetische Erkrankungen

Die menschlichen Chromosomen sind Strukturen, die während der Zellteilung sichtbar werden. Sie befinden sich im Zellkern und bestehen aus DNA und Proteinen, die das Chromatin bilden. Jedes Chromosom kann anhand der Länge, der Position des Zentromers und des Bandenmusters identifiziert werden. Die somatischen Zellen sind diploid, d. h., sie enthalten zwei Kopien jedes Chromosoms. Die Gameten sind jedoch haploid und enthalten von jedem Chromosom nur eine Kopie. Die Chromosomen sind an den verschiedenen Phasen der Zellteilung beteiligt. Somatische Zellen teilen ihr Genom durch Mitose, während die Keimzellen durch Meiose gebildet werden. Es existieren mehrere Typen von Chromosomenanomalien, die entweder als numerisch (die Zahl der Chromosomen betreffend) oder als strukturell (den Aufbau der Chromosomen betreffend) kategorisiert werden. Dabei besteht ein fließender Übergang zu Kopienzahlvarianten bzw. Mikrodeletionen und Mikroduplikationen.

Numerische Chromosomenanomalien. Bei diesen handelt es sich um die häufigsten Chromosomenanomalien. Sie führen u. a. zu Trisomien (3 Kopien eines vollständigen Chromosoms), Monosomien (1 Kopie eines vollständigen Chromosoms) oder Triploidien (3 Kopien jedes Chromosoms). Beispiele für mit dem nachgeburtlichen Leben vereinbare Trisomien sind Trisomie 21 und Trisomien der Geschlechtschromosomen wie XXX und XXY. Die einzige mit dem Leben vereinbare menschliche Monosomie eines vollständigen Chromosoms ist das Turner-Syndrom, eine Monosomie des X-Chromosoms. Alle diese Anomalien werden gemeinsam als Aneuploidien bezeichnet; allerdings wird der Begriff teilweise auch für jegliche chromosomale oder subchromosomale Abweichung gegenüber der diploiden Situation verwendet. Die autosomalen numerischen Chromosomenanomalien verursachen eine beträchtliche Anzahl von Symptomen und stellen die wichtigste Ursache der pränatalen Mortalität dar. Dies liegt daran, dass jedes Chromosom Hunderte von Genen enthält, und zahlreiche davon tolerieren keine zahlenmäßige Abweichung. Numerische Chromosomenanomalien betragen Schätzungen zufolge 3,48 pro 1000 Neugeborene (2,03 für Geschlechtschromosomen und 1,45 für Autosomen). Trisomie 21, die häufigste mit dem Leben vereinbare autosomale Trisomie, ist für 1,21 Fälle unter 1000 Neugeborenen verantwortlich. Der häufigste Mechanismus, der einer Aneuploidie zugrunde liegt, ist die Fehlsegregation von Chromosomen während der Meiose. Ein kleinerer Anteil solcher Fälle geht auf Mitosefehler nach Entwicklung der Zygote zurück.

Strukturelle Chromosomenanomalien. Bei strukturellen Chromosomenanomalien weist der Karyotyp abnorme Chromosomen auf. Hierzu zählen Translokationen, Insertionen, Deletionen, Inversionen und Duplikationen. Strukturelle Anomalien lassen sich zwei Hauptkategorien zuordnen: *balanciert*, d. h., die diploide Quantität des Genoms ist nicht verändert, und *unbalanciert*, d. h., ein Teil des Genoms liegt in mehr als zwei Kopien und/oder in weniger als zwei Kopien vor (Gewinn oder Verlust von genomischem Material). Balancierte Strukturanomalien kommen bei 2,12 von 1000 Neugeborenen vor, unbalancierte bei 0,62 von 1000 Neugeborenen. Balancierte numerische Anomalien sind mehrheitlich nicht mit phänotypischen Konsequenzen verbunden, es sei denn, die Bruchpunkte zerstören ein haploinsuffizientes Gen. Sie bergen allerdings ein signifikantes Risiko von unbalancierten Anomalien bei den Nachkommen in sich. Unbalancierte numerische Chromosomenanomalien führen meist zu stark ausgeprägten Phänotypen, darunter geistige Behinderung, Entwicklungsverzögerung, Fehlbildungen, Dysmorphien, Unfruchtbarkeit und frühzeitiger Abort.

Genomische Rearrangements wie Inversionen, Deletionen oder Duplikationen sind zahlreich und mannigfaltig und tragen zu einer Vielzahl von Phänotypen bei. Inversionen sind zwar meist balanciert, doch wenn sie das Zentromer einschliessen, können sie zu abnormen Derivatchromosomen in den Gameten führen. Mikrodeletionen und Mikroduplikationen von weniger als 5–10 Mb, auch als Kopienzahlvarianten (Copy Number Variants, CNVs) bezeichnet, sind in der standardmässigen Karyotypisierung gewöhnlich nicht sichtbar, stellen aber eine grosse Gruppe genomischer Krankheiten dar.

Chromosomenanomalien sind eine relativ häufige Ursache von Fehlgeburten, kongenitalen Fehlbildungen, geistiger Behinderung und Unfruchtbarkeit.

7.5.4. Polygene, komplexe, multifaktorielle Erkrankungen

Die grösste Herausforderung und Hoffnung der Personalisierten Medizin in den kommenden Jahren besteht darin, die molekulare Grundlage der polygenen Phänotypen aufzuklären.

Polygene, komplexe, multifaktorielle Krankheiten zeichnen sich aus durch eine familiäre Häufung der Fälle, ein überzufällig häufiges Auftreten sowie ein nicht-mendelsches Vererbungsmuster. Bei diesen Erkrankungen handelt es sich überwiegend um eher quantitative als um dichotome Merkmale. Die Arbeitshypothese lautet, dass diese durch genetische und Umweltfaktoren hervorgerufen werden und für die Ausbildung des Phänotyps eine Akkumulation von mehreren bis vielen Allelen mit niedrigem Penetranzrisiko gegeben sein muss.

Multifaktorielle Krankheiten kommen gewöhnlich sehr häufig vor. Beispiele für solche Erkrankungen sind Diabetes, Atherosklerose, Myokardinfarkt, Schizophrenie, bipolare Störung, Alzheimer-Krankheit, Multiple Sklerose, angeborene Herzfehler, Lippenpalte, Autismus, Asthma, Psoriasis, Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis.

Um die quantitativen Merkmale zu verstehen, sollte man den Status des Betroffenen als einen Schwelleneffekt in der Gauss-Verteilung eines bestimmten Merkmals in der Bevölkerung betrachten. Bei Menschen jenseits eines definierten Schwellenwerts kann von einem Phänotyp ausgegangen werden. Bei Menschen, die in ihrem Genom bestimmte Risikoallele aufweisen, kann das Mittel der Gauss-Verteilung in Richtung des Schwellenwerts verschoben sein (siehe Abb. 6).

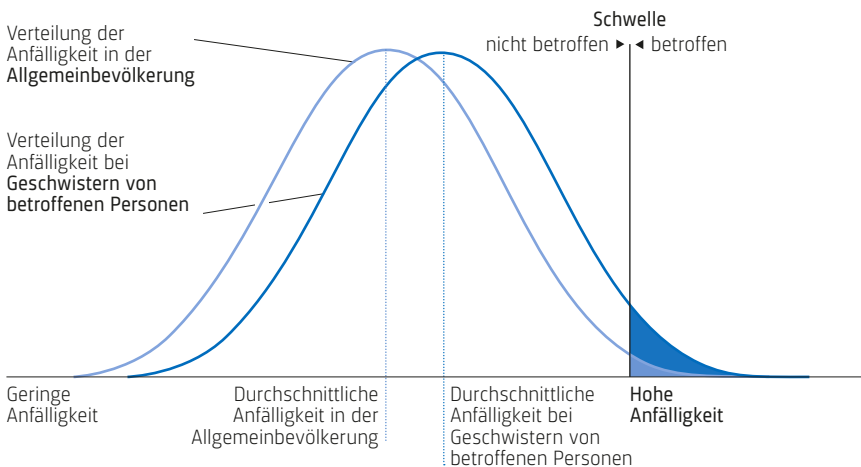


Abbildung 6: Verteilung eines phänotypischen Merkmals in der Gesamtbevölkerung und in einer Population von Menschen mit betroffenen Geschwistern.

Wie lässt sich feststellen, ob eine bestimmte Erkrankung eine genetische Komponente besitzt, d. h., dass die genetische Variabilität zur phänotypischen Variabilität beiträgt? Der Unterschied der Konkordanz der Erkrankung bei eineiigen und bei zweieiigen Zwillingen wird häufig genutzt, um die genetische Komponente eines gegebenen Phänotyps zu bestimmen. Der Grund besteht darin, dass eineiige und zweieiige Zwillinge *in utero* und danach denselben Umweltfaktoren ausgesetzt sind, aber entweder genetisch praktisch identisch sind bzw. nur

50 % der genetischen Merkmale teilen. Daher wird davon ausgegangen, dass genetisch bedingte Erkrankungen bei eineiigen Zwillingen eine höhere Konkordanz (Übereinstimmung; beide Zwillingsgeschwister sind betroffen) aufweisen als bei zweieiigen Zwillingen. Die Schizophrenie ist beispielsweise mit einer Konkordanz von 53 % bei eineiigen bzw. von 15 % bei zweieiigen Zwillingen verbunden. Die Konkordanzraten bei einigen anderen Phänotypen betragen: Lippenspalte: 30 % bei eineiigen vs. 5 % bei zweieiigen Zwillingen; Typ-I-Diabetes: 40 % bei eineiigen vs. 5 % bei zweieiigen Zwillingen; Multiple Sklerose: 18 % bei eineiigen vs. 2 % bei zweieiigen Zwillingen; Epilepsie: 70 % bei eineiigen vs. 6 % bei zweieiigen Zwillingen.

Es gibt mehrere Möglichkeiten, Genomvarianten zu erkennen, die mit einem modifizierten Risiko eines bestimmten komplexen Phänotyps assoziiert sind. Die wichtigste davon sind *genomweite Assoziationsstudien (GWAS)*. Bei diesen Untersuchungen wird der Häufigkeitsunterschied von Allelen zwischen betroffenen und nicht betroffenen Individuen der Population untersucht. Bei den Assoziationsstudien gibt es einige wichtige Punkte zu beachten:

- akkurate phänotypische Definition (bei allen genetischen Analysen wichtig);
- Selektion von Kontrollen und Vermeidung von Populationsstrukturen;
- Stichprobenumfang mit einer ausreichenden statistischen Power für den Nachweis eines genomischen Signals unter Berücksichtigung des multiplen Testens. Damit eine genomweite Assoziationsstudie für gegebene Kopplungsungleichgewichtsblöcke Signifikanz erreicht, muss der p-Wert der Assoziation bei unter 10^{-7} bis 10^{-8} liegen.

In den vergangenen zehn Jahren wurden zahlreiche genomweite Assoziationsstudien mit Stichprobengrößen von mehreren Tausend Menschen durchgeführt (www.ebi.ac.uk/gwas/search). Der aktuelle Katalog enthält 1987 Merkmale und 78 236 verschiedene SNP-Merkmal-Assoziationen aus 3644 Publikationen. Beispielsweise existieren für Typ-2-Diabetes 123 SNP-Merkmal-Assoziationen mit einem p-Wert $\leq 5,0 \times 10^{-8}$ und für Schizophrenie 170 solcher Assoziationen. Die Abb. 7 zeigt die signifikanten SNP-Assoziationen für Schizophrenie aus einer aktuellen Metaanalyse mit Zehntausenden Proben. Die in genomweiten Assoziationsstudien entdeckten SNPs sind in der Regel nicht ursächlich, sondern lediglich mit dem Phänotyp aufgrund eines Kopplungsungleichgewichtes zur ursächlichen Variante assoziiert. Die Entdeckung der ursächlichen Varianten bildet Gegenstand laufender Forschungsarbeiten.

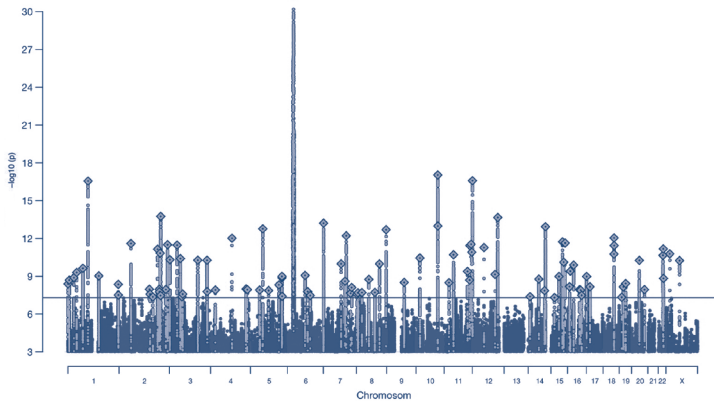


Abbildung 7: Beispiel einer genomweiten Assoziationsstudie für Schizophrenie. In dieser Studie gibt es 34 241 Fälle und 45 604 Kontrollen und 1235 Trios aus Eltern und betroffenen Nachkommen. Auf der x-Achse ist die chromosomale Position und auf der y-Achse die Signifikanz der Assoziation aufgetragen ($-\log_{10}(P)$). Die horizontale Linie zeigt das genomweite Signifikanzniveau (5×10^{-8}). Quelle: Nature 511: 421-7, 2014.

Jeder krankheitsassoziierte SNP aus der genomweiten Assoziationsstudie ist mit einer leichten Modifikation des Risikos der assoziierten Krankheit verbunden. Forscher nutzen nun die gewichtete Summe der genomweiten Risikoallele und leiten daraus einen einzelnen Vorhersagewert ab, um das Erkrankungsrisiko von Personen mit dem entsprechenden genetischen Hintergrund zu prognostizieren. Dieser wird als polygener Risikoscore (PRS) bezeichnet. Im Fall der Schizophrenie werden rund 20 % der Varianz durch den PRS erfasst, der aus der genomweiten Assoziationsstudie 2016 abgeleitet wurde. Unlängst haben Forscher den PRS für fünf häufige Erkrankungen entwickelt und validiert: Koronare Herzkrankheit, Vorhofflimmern, Typ-2-Diabetes, entzündliche Darmerkrankung und Brustkrebs. Der PRS identifiziert den Bevölkerungsanteil, der ein dreifach erhöhtes Risiko der Entwicklung einer dieser Erkrankungen trägt. Im Fall der koronaren Herzkrankheit weisen 8 % der Bevölkerung ein dreifach erhöhtes genetisch bedingtes Risiko auf. Dieses Risiko ist vergleichbar mit dem von Varianten mit starkem Einfluss bei monogenen Erkrankungen. Die Forscher dieser Studie plädieren dafür, eine Aufnahme der polygenen Risikoprognose in die klinische Versorgung in Betracht zu ziehen. Dies kann zu einem erneuten Aufkommen sogenannter DTC-Genests (Direct-to-Consumer-Tests; siehe Kap. 5) unterschiedlicher Anbieter führen. Zudem sind langfristige Validierungsstudien nötig, um den klinischen Nutzen solcher Prognosen zu beurteilen.

7.6. Diagnostische Laboranalysen des Genoms

Die Labormethoden zur Analyse der genomischen Variabilität sind zahlreich, und es kommen stets weitere hinzu. Dieser Abschnitt befasst sich mit Labormethoden, die heutzutage häufig eingesetzt werden (siehe Abb. 8). Andere Methoden dagegen, die in der Vergangenheit zur Anwendung kamen, werden hier nicht erwähnt.

Ein wichtiger Aspekt der diagnostischen Laboranalyse ist (ähnlich der Bildauflösung beim Fotografieren) die Auflösung der jeweiligen Methode: Die Nukleotidsequenz hat eine Auflösung von 1 Nukleotid, während ein Band eines Karyotyps mit einer Auflösung von 550 Banden eine Genomgrösse von ca. 6 Mio. (6 Millionen Nukleotide) besitzt. Alle anderen Methoden bieten eine Auflösung, die zwischen diesen beiden liegt.

7.6.1. Karyotypisierung

Die Karyotypisierung mit intermediärer Bandenauflösung ist derzeit die zytogenetische Routinemethode zur Darstellung der Chromosomen im Metaphasenstadium der Zellteilung. Es handelt sich in der Tat um eine Ansicht des vollen Genoms, in der Anomalien ab einer Grösse von 6–10 Mb entdeckt werden können. Auch chromosomale Translokationen sind feststellbar.

7.6.2. Array-CGH (Array Comparative Genomic Hybridization)

Die molekulare Karyotypisierung oder Array-CGH (Array Comparative Genomic Hybridization) beruht auf der Hybridisierung des vollen (oder von Teilen des) Genoms und ermöglicht eine Identifikation von Kopienzahlvarianten. Sie basiert auf der Hybridisierung von molekularen Sonden (Fragmenten menschlicher DNA), die das gesamte Genom abdecken, und dem Vergleich der Hybridisierungsstärke mit der einer oder mehrerer klinisch unauffälliger Referenzproben. Regionen mit starker Hybridisierung sind dupliziert, während Regionen mit schwächerer Hybridisierung deletiert sind. Die Auflösung beträgt bei dieser Methode ca. 50–100 Kb und ist damit mehr als 100fach besser als die der Karyotypisierung. Zwar können mit dieser Methode Dosisabweichungen entdeckt werden, sie liefert aber keine Informationen über die strukturelle Lokalisation von Zugewinnen und kann keine balancierte Veränderungen erkennen.

7.6.3. DNA-Sequenzierung

Die DNA-Sequenzierung ermöglicht die Einzelnukleotid-Auflösung des gesamten Genoms oder eines Teils des Genoms. Eine ausreichende Länge der Sequenzabschnitte und entsprechende bioinformatische Analysetools vorausgesetzt, lassen sich auch kleine Indels damit erkennen. Bei Sequenzierung des gesamten Genoms (bei Sequenzierung von Teilen des Genoms nur teilweise) lassen sich auch die meisten anderen möglichen Genom-Anomalien feststellen. Aufgrund der bislang angewandten Sequenzieretechnik relativ kurzer DNA-Abschnitte lassen sich aber auch mit einer Gesamtgenomsequenzierung heute noch nicht alle genetischen Varianten identifizieren.

7.6.4. Weitere Methoden

Bei der Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH) kann mittels einer spezifischen Sonde für eine bestimmte Region des Genoms und einer chromosomalen Analyse das Vorliegen dieses spezifischen Segments in der Chromosomenlandschaft nachgewiesen werden. Dabei kann eine Auflösung im Bereich von bis zu mehreren Hundert Kilobasen (kb) erreicht werden.

Methoden zum Nachweis von polymorphen Fragmenten in spezifischen Regionen des Genoms erfordern eine Elektrophorese von DNA-Fragmenten. Eine weitverbreitete Variante ist die QF-PCR (quantitative Polymerase-Kettenreaktion).

Die Wahl der diagnostischen Methode richtet sich nach der diagnostischen Fragestellung, den internationalen Leitlinien, den Kosten und der Geschwindigkeit des Tests, der Rate von falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen sowie nach dem technischen Entwicklungsstand.

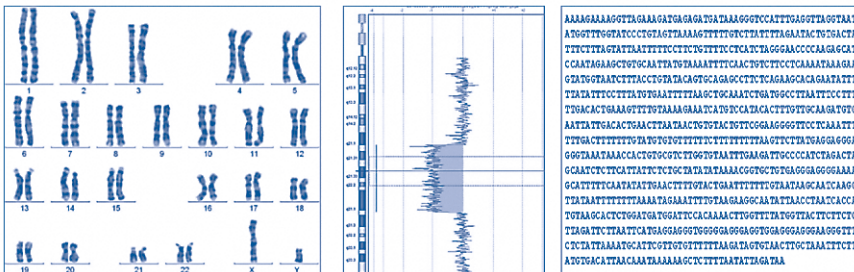


Abbildung 8: Drei häufig eingesetzte diagnostische Labormethoden. Links: Ein zytogenetisch gebänderter Karyotyp mit einer Bandenauflösung von 400. Mitte: Array-CGH mit einer Deletion auf Chromosom 13. Rechts: Nukleotid-Sequenzanalyse, die ein kurzes Genomsegment zeigt.

7.7. Humangenetische Datenbanken und Onlineressourcen

Die heutige Praxis der genetischen Medizin ist auf eine Nutzung immenser Datenmengen angewiesen, und für die Erbringung von klinisch- und labor-genetischen Leistungen ist der Rückgriff auf laufend aktualisierte Datenbanken unerlässlich. Datenbanken und Onlineressourcen für die genetische Medizin umfassen u. a.:

Genom-Browser für Genomsequenzen mit den dazugehörigen Annotationen:
<https://genome.ucsc.edu/>
<https://www.ensembl.org/index.html>

Datenbank zu biomedizinischer Literatur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Datenbanken zu Genen und Proteinen:
<https://www.uniprot.org/>
<https://www.genecards.org/>

Datenbanken zu genomischen Krankheiten und pathogenen Varianten:
<https://www.omim.org/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
<https://research.nhgri.nih.gov/CGD/>
<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
<https://decipher.sanger.ac.uk/>
<http://www.lovd.nl/3.0/home>

Datenbanken zu genetischen Varianten insgesamt:
<http://gnomad.broadinstitute.org/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>

Onlineressourcen zur Vorhersage der Pathogenität:
<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>
<http://sift.bii.a-star.edu.sg/>

Datenbanken zu den Modellorganismen:
<http://www.informatics.jax.org/>
<https://zfin.org/>
<http://flybase.org/>

Online-Zusammenstellung von Tools zur Genomanalyse:
<https://omictools.com/genomics2-category>
https://www.genome.jp/en/gn_tools.html
<https://www.broadinstitute.org/data-software-and-tools>

Die Liste ist nicht abschliessend. Auf breiter Ebene werden auch zahlreiche weitere oder alternative Datenbanken und Onlineressourcen genutzt.



Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
Académie Suisse des Sciences Médicales
Accademia Svizzera delle Scienze Mediche
Swiss Academy of Medical Sciences

Herausgeberin

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
Haus der Akademien, Laupenstrasse 7, CH-3001 Bern
mail@samw.ch, www.samw.ch

Gestaltung

Howald Fosco Biberstein, Basel

Übersetzung

Apostroph, Bern

Umschlagbild

adobestock – joyt; istock – teekid

Deutsche und französische Version (pdf) auf samw.ch/grundlagen-personalisierte-medizin



Copyright: ©2019 Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
Dies ist eine Open-Access-Publikation, lizenziert unter «Creative Commons Attribution» (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Der Inhalt dieser Publikation darf uneingeschränkt und in allen Formen genutzt, geteilt und wiedergegeben werden, solange der Urheber und die Quelle angemessen angegeben werden.

Zitiervorschlag:

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (2019)
Personalisierte Medizin. Grundlagen für die interprofessionelle Aus-, Weiter- und Fortbildung von Gesundheitsfachleuten.
Swiss Academies Communications 14 (6).

ISSN (online): 2297-1807

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3265194>



SDGs: Die internationalen Nachhaltigkeitsziele der UNO

Mit dieser Publikation leistet die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften einen Beitrag zu SDG 3:
«Ein gesundes Leben für alle Menschen jeden Alters gewährleisten und ihr Wohlergehen fördern»

sustainabledevelopment.un.org
www.eda.admin.ch/agenda2030 → agenda 2030 →
→ 17 Ziele für nachhaltige Entwicklung