



EINLEITUNG

Abbildung 1.1 zeigt den Stammbaum einer Familie, in der mehrere Mitglieder auf Grund verschiedener Gendefekte erkrankt sind oder ein erhöhtes Krankheitsrisiko haben. Drei Tage nach einer Gallenblasenoperation bekam die 42-jährige Mutter von drei Kindern (Stammbaumsymbol II-5) starke Schmerzen in der Brust, Schweißausbrüche und zunehmende Atemnot. Die Thoraxübersichtsaufnahme bestätigte den Verdacht auf eine Lungenembolie. Seit ihrer dritten Schwangerschaft leidet die Patientin an Krampfadern und intermittierenden Schmerzen im Wadenbereich des linken Unterschenkels. Die molekulare Untersuchung ergab, daß die Patientin Trägerin der Faktor-V-Leiden-Mutation ist, die das Risiko von thrombo-embolischen Komplikationen in der Folge von operativen Eingriffen deutlich erhöht. Als der 45-jährige Ehepartner (II-4) von der lebensbedrohlichen Situation seiner Frau informiert wird, erleidet er einen Herzinfarkt. Bei der Abklärung der Ursachen des Herzinfarktes findet man einen stark erhöhten Cholesterinwert von 380 mg/dl. Da bereits sein Vater (I-3) und sein Onkel (I-2) an einer KHK verstorben sind, wird eine Mutationsanalyse im LDL-Rezeptorgen durchgeführt. Es findet sich die Mutation R329X, welche die Aufnahme von LDL-Cholesterin in die Leberzelle blockiert. Von den drei Kindern des Paares zeigen zwei (III-4 und III-5) ebenfalls erhöhte Cholesterinwerte. Wie ihrem Vater wird den Kindern eine fettarme Ernährung und die Einnahme von Levostatin zur Senkung des Cholesterinspiegels nahegelegt. Die 22-jährige Tochter (III-3) ist wie ihre Mutter Trägerin der Faktor-V-Leiden-Mutation. Wegen Nikotinabusus und hormoneller Kontrazeption trägt sie ein zusätzliches Risiko für thromboembolische Komplikationen.

1.1 Vom Gen zur Krankheit

Es gibt nur relativ wenige Gene, die sich in scheinbarer Unabhängigkeit von Umweltbedingungen manifestieren. Man spricht dann von Genen mit hoher oder 100 %-iger Penetranz. Wenn man z. B. eine bestimmte Mutation in der Transmembran-Domäne des FGFR3-Gens erbt, so wird man mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit kleinwüchsig (*Achondroplasie*), unabhängig davon, wie gut oder wie schlecht die prä- und postnatale Ernährung und die frühkindliche Förderung war. Sehr viel häufiger sind jedoch Krankheitsgene mit *variabler Penetranz*, deren Manifestation relativ stark durch Umweltbedingungen modifiziert wird. Zum Beispiel erkranken nur etwa 70 % der Trägerinnen für eine (dominante) Mutation im *BRCA1-Gen* zeitlebens wirklich an

Brustkrebs. Genauso entwickeln weniger als 50 % der Menschen, die homozygot für das Risiko-Gen APOE-4 sind, den *Morbus Alzheimer*. Diese Gene haben demnach eine niedrige Penetranz. Letztlich gibt es eine Reihe von Genen, die sich überhaupt nur unter extremen Umweltbedingungen manifestieren. Dies sind in der Regel seltene Gene, deren Kenntnis jedoch für Arzt und Patient gleichermaßen wichtig ist (vgl. Tabelle 1.1).

Familiäre Häufung und frühes Manifestationsalter sprechen für genetische Ursachen einer Erkrankung

Neben den klassischen, seltenen Erbkrankheiten haben auch die meisten der häufigen Erkrankungen des Menschen (z. B. Diabetes mellitus, Asthma bronchiale, Schizophrenie) eine mehr oder weniger starke genetische Komponente.

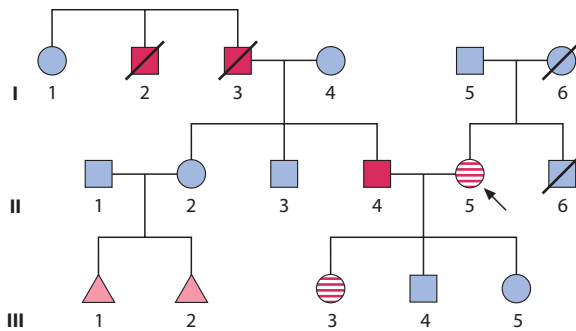


Abb. 1.1. Stammbaum einer Familie mit genetisch bedingten Erkrankungen und Krankheitsdispositionen. Bereits verstorbene Familienmitglieder sind mit einem Schrägstrich durch das Stammbaumsymbol gekennzeichnet. Zwei Schwangerschaften von II-2 endeten spontan vor der 14. Woche und könnten durch eine Chromosomentranslokation bei einem Elternteil bedingt sein. Siehe Fallgeschichte zur weiteren Erläuterung des Stammbaums

Tabelle 1.1. Genetisch bedingte Krankheitsdispositionen, die sich nur unter bestimmten Umweltbedingungen manifestieren

| Gen/Mutation | Situation | Krankheit |
|--------------------|------------------------|------------------------|
| Faktor-V-Leiden | Immobilisierung | Lungenembolie |
| Faktor-IX-Mutation | Markumar-Behandlung | massive Blutungen |
| Ryanodin-Rezeptor | Halothan-Narkose | maligne Hyperthermie |
| BCE | Succinylcholin-Narkose | postoperative Probleme |
| Glukose-6-PD | Medikamente | hämolytische Anämie |
| ATM, NBS | ionisierende Strahlen | Leukämie, Tumoren |
| PBGD | Barbiturate etc. | Porphyrie |

BCE (Butyrylcholinesterase); Glukose-6-PD (Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase); ATM (Ataxia-telangiectasia-Gen); NBS (Nijmegen-Breakage-Syndrom-Gen); PBGD (Porphobilinogen-Desaminase-Gen)

sche Komponente. Die überwiegend erbliche Form einer Erkrankung unterscheidet sich von der sporadischen Form durch ihr **früheres Manifestationsalter** und ihr familiäres Vorkommen. Wenn Menschen im Alter von unter 50 Jahren an koronarer Herzkrank-

kung, an Morbus Alzheimer oder an Brust-, Ovarial-, oder Dickdarmkrebs erkranken, muß man an die Möglichkeit einer erblichen Form der Erkrankung denken.

Durch alternative Spleißvorgänge und RNA-Editing können aus ein und demselben Gen unterschiedliche Genprodukte (Proteine) und Phänotypen (Krankheiten) entstehen

Das genetische Dogma „ein Gen – ein Polypeptid – ein Phänotyp“ gilt heute nicht mehr uneingeschränkt. Wir haben gelernt, daß die Beziehung zwischen Genotyp und Phänotyp viel weniger zwangsläufig ist. Beispielsweise können durch **differentielles Spleißen** des primären Transkripts aus ein und demselben Gen sehr unterschiedliche Peptide entstehen [1]. Ebenso kann die genetische Information auf der mRNA-Ebene durch **RNA-Editing** zusätzlich verändert werden [1]. Sowohl differentielles Spleißen als auch RNA-Editing erfolgen in Abhängigkeit von Zelltyp und Zellmetabolismus, sind also auf Grund der reinen DNA-Sequenz nicht vorhersagbar. Die Realisation genetischer Information vom Genotyp zum Phänotyp geschieht daher über eine komplexe Zwischenstufe, welche als „**Ribotyp**“ bezeichnet wird [2]. Der Ribotyp beinhaltet die Gesamtheit der prozessierten und modifizierten RNA, die das Ausgangsmaterial für die Proteinbiosynthese darstellt (Abb.1.2). Zusätzlich kann ein Genprodukt nach der Translation z. B. durch Glykosierung modifiziert werden.

Sequenzmotive auf DNA-Ebene und Domänen-Strukturen auf Proteinebene erlauben Rückschlüsse auf Funktionen eines Gens bzw. eines Genproduktes

Aufgrund der reinen DNA-Sequenz sind nur begrenzte Aussagen über die Funktion eines Genproduktes möglich. Aussagekräftiger ist die Erkennung von bestimmten Sequenz-Motiven als Hinweis auf eine mögliche Funktion (z. B. DNA-Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren). Auf der Proteinebene sind es z. T. hochkonservierte Domänen-Strukturen die auf eine bestimmte Funktion eines Proteins hinweisen (z. B. Zink-Finger als DNA-Bindungsdomäne oder Leuzin-Zipper als Protein-Protein-Interaktions-domäne) [3].

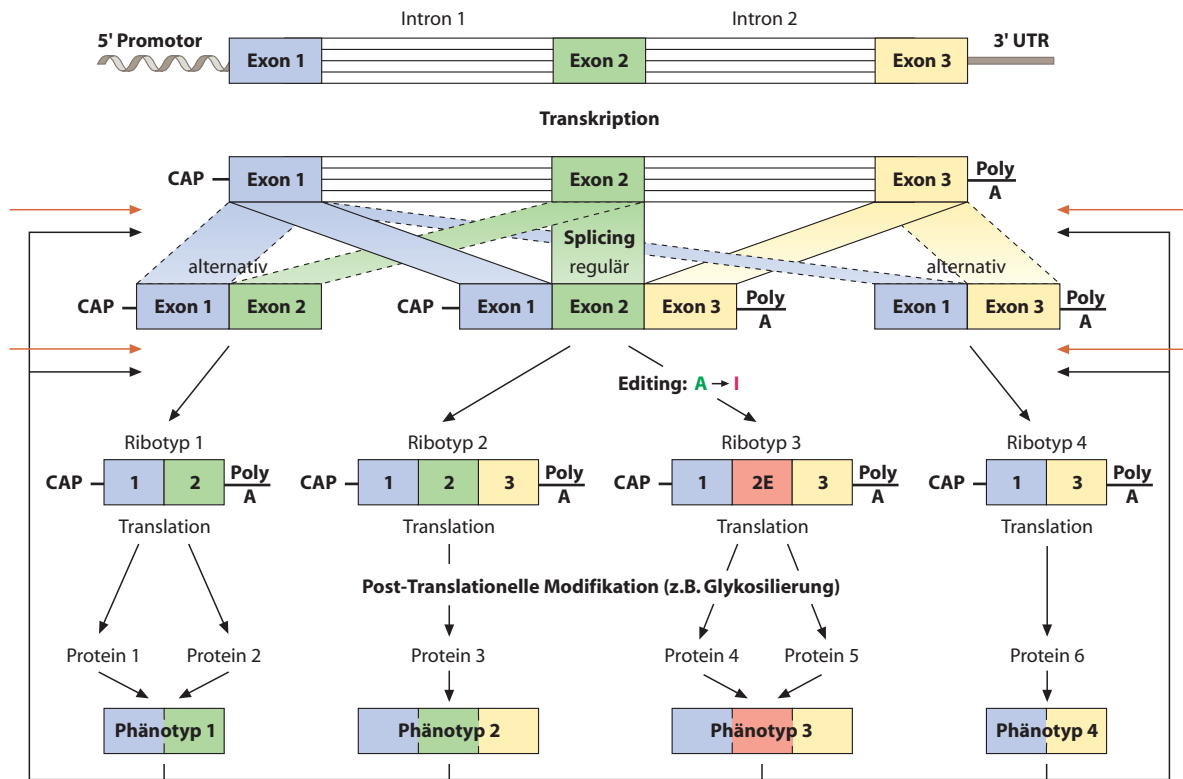


Abb. 1.2. Vom Genotyp zum Phänotyp: Ebenen der Realisation genetischer Information. Aus einem Prototyp-Gen mit 3 Exons und 2 Introns entsteht das primäre Transkript (hnRNA). Durch den Spleißvorgang werden die Introns aus dem primären Transkript entfernt. Je nach Zelltyp kann der Spleißvorgang unterschiedliche Abschnitte des Transkriptes betreffen. Beim alternativen Spleißen entstehen somit mRNAs mit unterschiedlicher Repräsentation der ursprünglichen genetischen Information (z.B. Verlust von Exons). Durch RNA-Editing (Deaminierung von Adenosin nach Inosin) entsteht ein neues, in der ursprünglichen DNA-Sequenz nicht vorhandenes Kodewort in der mRNA. Der resultierende Ribotyp (die reife mRNA) kann also je nach Spleißvariante und Editing in seinem Informationsgehalt vom ursprünglichen Genotyp sehr unterschiedlich sein. Nach der Translation können die Genprodukte weiter verändert werden

(z.B. durch Glykosylierung oder Phosphorylierung). Dies führt zu einer zusätzlichen Variabilität der resultierenden Proteine (z.B. sind phosphorylierte Proteine oft aktiv, nichtphosphorylierte Proteine inaktiv). Im vorliegenden Modellbeispiel entstehen also letztlich aus dem ursprünglichen Gen vier unterschiedliche (zelluläre) Phänotypen, die auf Grund der primären DNA-Sequenz („Genotyp“) nicht mit Sicherheit vorhergesagt werden können. Die verschiedenen Proteine bzw. Phänotypen (*schwarze Pfeile*) beeinflussen im Verbund mit Umweltfaktoren (*braune Pfeile*) ihre eigenen Spleißvorgänge und das RNA-Editing („Autopoiese“). Die Expression genetischer Information ist somit ein komplexer und dynamischer Vorgang, der auf verschiedenen Ebenen durch das Zusammenspiel von Feed-back-Schleifen, d.h. autopoietisch, sowie durch Umweltfaktoren gesteuert und modifiziert wird [2]

Unter Imprinting versteht man die unterschiedliche Prägung der genetischen Information in der mütterlichen und väterlichen Keimbahn

Als molekulares Substrat des Imprinting wird eine *differenzielle Methylierung* mütterlicher und väterlicher Allele angenommen, die zu einer unterschiedlichen Expression während der Ontogenese führt. Auf dem menschlichen Chromosom Nr. 11 wird z.B. das H19-Gen

nur vom mütterlichen Chromosom, das IGF2-Gen hingegen nur vom väterlichen Chromosom exprimiert [1]. Die Expression des WT1-Gens hängt zusätzlich vom Zelltyp ab: In der Plazenta und in der Niere werden nur mütterliche Allele exprimiert, in der Niere erfolgt die normale biallele Expression. Das *Prader-Willi-Syndrom* (Muskelhypotonie, Hypogonadismus, geistige Retardierung, Adipositas) entsteht in 75 % der Fälle durch eine Deletion des väterlichen Chromosoms Nr. 15 im Bereich 15q12 [3], in 20 % der Fälle durch ma-

ternale uniparentale Disomie, also die Vererbung von *beiden* mütterlichen Chromosomen Nr.15 und keiner väterlichen Kopie dieses Chromosoms. In 2 % der Fälle wird das Syndrom durch eine fehlerhafte Prägung bei strukturell intakten Chromsomen Nr.15 verursacht. Genauso entsteht das **Angelman-Syndrom** (schwere geistige Behinderung, Minderwuchs, Lachanfälle) in 75 % der Fälle durch Deletion der Region 15q12 auf dem mütterlichen Chromosom Nr.15, in 3 % der Fälle durch paternale uniparentale Disomie, in 5 % der Fälle durch eine fehlerhafte Prägung und in 15 % der Fälle aus noch unbekannten Gründen durch Versagen der Expression des mütterlichen Allels [3].

Das gleiche Krankheitsbild kann durch Mutationen in ganz unterschiedlichen Genen ausgelöst werden

Genetische Heterogenität. Die Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp wird zusätzlich durch das Phänomen der genetischen Heterogenität kompliziert. Dies bedeutet, daß ein bestimmter klinischer Phänotyp (z.B. die Augenerkrankung Retinitis pigmentosa) durch Mutationen in einer Vielzahl von ganz unterschiedlichen Genen bedingt sein kann. Auf molekularer Ebene müssen die Produkte dieser Gene entweder als Protein-Komplex oder als Protein-Kaskade an der Sicherstellung der jeweiligen Zell- und Organfunktion beteiligt sein. Es ist dann letztlich egal, welcher Teil des Komplexes oder der Kaskade durch eine Mutation seine Funktion verliert.

Mutationen sind quantitative oder qualitative Veränderungen der genetischen Information

Stammesgeschichtlich waren Mutationen die Voraussetzung für Evolution durch Selektion [4]. Man spricht von **konstitutionellen Mutationen**, wenn alle Zellen eines Organismus die genetische Veränderung tragen. Solche Mutationen sind bereits in der befruchteten Eizelle (Zygote) vorhanden. Sie entstehen in den Keimzellen eines Elternteils, können jedoch auch bereits bei einem Elternteil konstitutionell vorhanden sein und werden dann zwangsläufig durch die Keimbahn weitergegeben. Im Gegensatz zu konstitutionellen Mutationen entstehen **somatische Mutationen** erst jenseits der Zygote und sind daher nicht in allen Körperzellen vorhanden [4].



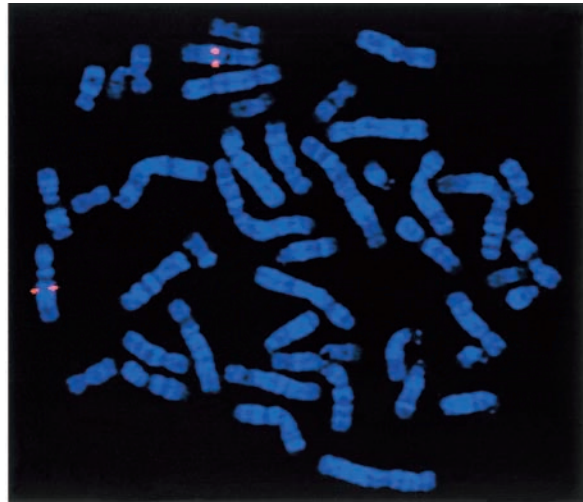
Der Mensch ist das Produkt eines komplexen Zusammenspiels einer Vielzahl von Genen und Umwelteinflüssen. Dieses Zusammenspiel führt zu Leistungsstärken auf einigen Gebieten und zu Leistungsschwächen auf anderen. Das Konzept des in allen seinen genetischen Anlagen perfekten und leistungsstarken Menschen entspricht nicht der biologischen Wirklichkeit. Jeder Mensch trägt eine Reihe von Mutationen in seinem Genom, die eine potentielle Krankheitsgefährdung bedeuten. Ohne Mutationen gäbe es weder Erbkrankheiten noch Krebserkrankungen, aber auch keine höherentwickelten Organismen. Lebenserwartung und Lebensqualität der meisten Menschen hängen stärker von Umweltbedingungen ab als von der genetischen Konstitution. Der durch Mendel und die Watson-Crick-Ära geprägte genetische Determinismus wird aufgrund neuer molekularbiologischer Erkenntnisse durch ein dynamisches und umweltabhängiges Genkonzept abgelöst.

1.2 Chromosomenmutationen und ihre Auswirkungen

Bis auf wenige Ausnahmen haben die somatischen Zellen des Menschen 46 Chromosomen, sind also diploid, während die reifen Keimzellen mit 23 Chromosomen haploid sind. Im Lichtmikroskop zeigen die menschlichen Chromosomen nach bestimmten Vorbehandlungen ein charakteristisches Bandenmuster, das ihre Identifizierung und die Kartierung von einzelnen Genen durch In-situ-Hybridisierung gestattet (Abb. 1.3). Konstitutionelle Triploidie und Tetraploidie führen zu schweren Entwicklungsstörungen und spontaner Beendigung der Schwangerschaft im 1. Trimenon. 10–15 % aller Fehlgeburten vor der 12. Woche weisen einen triploiden Chromosomensatz auf, wobei die Befruchtung einer Eizelle durch zwei Spermien (**Dispermie**) oder durch ein diploides Spermium die häufigsten Ursachen sind. Somatische Polyploidie findet sich häufig in Tumorzellen [3, 4].



Abb. 1.3. Identifizierung menschlicher Chromosomen durch Giemsa-Bänderung und Lokalisierung eines Gens auf dem menschlichen Chromosom Nr. 12 durch In-situ-Hybridisierung



(Präparat und Aufnahme: Dr. I. Nanda, Institut für Humangenetik, Universität Würzburg)

Chromosomenaberrationen sind eine häufige Ursache von Fehlgeburten

Chromosomenmutationen. Durch sie kann die Zahl oder die Struktur der Chromosomen verändert werden. 50 % aller vor der 12. Woche spontan beendeten Schwangerschaften weisen Chromosomenaberrationen auf, wobei Trisomien fast aller Chromosomen vorkommen. Mit Ausnahme der Monosomie X (45, X) wird der Verlust von genetischem Material (Monosomie) in der menschlichen Entwicklung noch weniger toleriert als Trisomie. Nur die Trisomien 13, 18 und 21, balanzierte Translokationen, kleinere Deletionen und Duplikationen sowie Aberrationen der Geschlechtschromosomen sind beim Menschen lebensfähig [5].

Was wir bei der Geburt als lebensfähige Chromosomenaberrationen sehen, ist eindeutig nur die Spitze des Eisbergs. Die Überlebensfähigkeit der Trisomien 13, 18 und 21 erklärt sich aus der Tatsache, daß diese Chromosomen sehr viel weniger Gene tragen als die übrigen Autosomen. Dennoch weisen Kinder, die mit diesen Trisomien geboren werden, charakteristische Fehlbildungsmuster und Krankheitsdispositionen auf, deren Entstehung man sich durch *Gendosis-Effekte* erklärt. Ein Beispiel für solche Gendosis-Effekte bei der Trisomie 21 (Down-Syndrom) ist das auf dem langen Arm des Chromosoms 21 liegende *Amyloid-Precursor-Protein-Gen*, dessen dreifache Dosis wahrscheinlich für das verfrühte Auftreten von Alzheimer-Veränderungen im Kortex von Down-Patienten verantwortlich ist [6].

Bei Reproduktionsstörungen können eine Chromosomentranslokation, ein Klinefelter-Syndrom oder eine Mutation im zystischen Fibrose-Gen ursächlich sein

Balanzierte Translokationen. Diese haben keine unmittelbaren Auswirkungen auf den Träger. Balanzierte Translokationen können lediglich bei der Reproduktion durch die Bildung genetisch unbalanzierter Keimzellen zu einer Häufung von *Spontanaborten*, aber auch zur Geburt entwicklungsgestörter Kinder führen.

Aberrationen der Geschlechtschromosomen. Sie haben nur geringe oder segmentale Auswirkungen, die vor allem die Differenzierung und Funktion der Gonaden betreffen. Damit der Unterschied zwischen dem Y-Chromosom (mit wenigen Genen) und dem zweiten weiblichen X-Chromosom (mit sehr vielen Genen) ausgeglichen wird, erfolgt im weiblichen Geschlecht die *genetische Inaktivierung* des zweiten X-Chromosoms [7]. Mit Ausnahme einiger zum Y-Chromosom homologer Gensequenzen werden daher in weiblichen Körperzellen jeweils nur die Gene eines einzigen X-Chromosoms exprimiert.

Die Inaktivierung des 2. X-Chromosoms in weiblichen Zellen findet zwischen dem 8. und 12. Tag der Embryogenese statt. Durch den Mechanismus der Inaktivierung wird der weibliche Körper zu einem regelrechten Mosaik, in dessen Zellen zufallsmäßig entweder das mütterliche oder das väterliche,

Pathophysiologie

Fölsch, U.R.; Kochsiek, K.; Schmidt, R.F.

2000, XX, 584 S. 2191 Abb., 2181 Abb. in Farbe.,

Hardcover

ISBN: 978-3-540-65782-8