

Inhaltsverzeichnis

Grundlagen der Genetik

1	Grundlagen der Genetik	3
1.1	Aufbau des Genoms und Weitergabe der genetischen Information	3
	G. Poeggel, T. Meitinger	
1.1.1	Aufbau des Genoms	3
	Grundstruktur der Nukleotide	3
	Aufbau von DNA und RNA	4
1.1.2	DNA als Träger der genetischen Information	7
1.1.3	Das menschliche Genom	9
	Struktur eukaryontischer Gene	10
	Repetitive Sequenzen	12
	Variabilität des Genoms	13
1.1.4	Replikation	15
	Entwindung der DNA-Doppelhelix	16
	Der Replikationsprozess	16
1.2	Von der DNA zum Protein	21
	G. Poeggel, T. Meitinger	
1.2.1	Transkription	21
	Ablauf der Transkription	21
	Posttranskriptionelle Modifikation der mRNA	23
	Regulation der Transkription	26
	Differenzielle Genaktivität	27
1.2.2	RNA-Stabilität	28
1.2.3	Mikro-RNAs (miRNA)	29
1.2.4	Translation	30
	Ablauf der Translation	30
	Aminoacyl-tRNA-Synthetasen	33
	Posttranslationale Modifikation von Proteinen	33
	Translation am rauen ER und cotranslationale N-Glykosylierung	35
	Regulation der Translation	38
1.2.5	Lebensdauer von Proteinen	40

1.3	Epigenetik	42
	K. Zerres	
1.3.1	Genregulation als Schlüssel für das Verständnis differenzierter Entwicklung	42
1.3.2	Genomisches Imprinting	44
	Prader-Willi-Syndrom und Angelman-Syndrom	46
1.3.3	Bedeutung epigenetischer Mechanismen für die Krankheitsentstehung	46
1.3.4	Bedeutung und Ausblick	48
1.4	Mutationen beim Menschen und ihre Folgen	49
	E. Holinski-Feder	
1.4.1	Klassifikationen von Mutationen	49
	Genommutationen (Ploidiemutationen)	50
	Chromosomenmutationen	50
	Genmutation	51
1.4.2	Arten von Genmutationen	51
	Punktmutationen	51
	Deletionen und Insertionen im Kilobasenbereich	57
	Deletionen und Insertionen im Megabasenbereich	58
	Inversionen	59
	Dynamische Mutationen	61
1.4.3	Mutationen und deren Verteilung im Körper	64
1.4.4	Ursachen von Mutationen	64
	Zerfallsreaktionen von Nukleinsäuren	65
	Chemische Modifikation von Nukleinsäuren	66
	Strahleninduzierte Modifikation von Nukleinsäuren	72
	Repetitive DNA-Sequenzen als Ursache für Mutationen	75
1.4.5	Häufigkeit der einzelnen Mutationen	76
	Spontanmutationen	77
	Geschlechtsspezifische Unterschiede	78
	Elterliches Alter	80
1.4.6	Genotyp-Phänotyp-Korrelation	81
	„Gain of function“-Mutation	81
	„Loss of function“-Mutation	82
	Dominant negative Mutation	82
	Haploinsuffizienz	83
	Positionseffekte	83
	Fusionsproteine	85
	Klinische Aspekte der Genotyp-Phänotyp-Korrelation	85

2.3	Klinische Beispiele von Chromosomenaberrationen	201
	A. Schinzel	
2.3.1	Allgemeine Beobachtungen	202
	Dysmorphien	202
	Fehlbildungen	203
	Wachstumsrückstand	203
	Großwuchs	203
2.3.2	Fehlverteilung von Autosomen und deren klinische Bilder	204
	Down-Syndrom, Trisomie 21	204
	Edwards-Syndrom, Trisomie 18	207
	Patau-Syndrom, Trisomie 13	209
	Mosaik-Trisomie 8	211
	Triploidie	212
	Haploidie und Tetraploidie	212
2.3.3	Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen und deren klinische Bilder	213
	Ullrich-Turner-Syndrom, 45,X	213
	Trisomie X, 47,XXX	215
	48,XXXX und 49,XXXXX	216
	Klinefelter-Syndrom, 47,XXY	216
	47,XXY	218
2.3.4	Strukturelle Autosomenaberrationen	218
	Distale Deletion des kurzen Arms von Chromosom 1 (1 p)	218
	Cri-du-Chat-Syndrom, distale Deletion des kurzen Arms von Chromosom 5 (5p)	219
	Wolf-Hirschhorn-Syndrom, distale Deletion des kurzen Arms von Chromosom 4 (4p)	221
	Deletion des gesamten kurzen Arms von Chromosom 18 (De-Grouchy-Syndrom Typ I)	223
	Deletion des distalen langen Arms von Chromosom 18 (De-Grouchy-Syndrom Typ II)	224
	Distale Deletion des kurzen Arms von Chromosom 9	226
	Duplikation des kurzen Arms von Chromosom 9, Trisomie 9p	227
	Cat-Eye-Syndrom, partielle Tetrasomie 22 (pter-q11.2)	228
	Partielle Tetrasomie 15 (pter-q13)	229
2.3.5	Autosomale Mikrodeletionssyndrome	230
	Prader-Willi-Syndrom, väterliche Deletion 15q11.2-q12	230
	Angelman-Syndrom, mütterliche Deletion 15q11.2-q12	231
	Williams-Beuren-Syndrom	232
	Giedion-Langer-Syndrom, Deletion des Segments 8q24.1	232
	DiGeorge-Syndrom, Velo-cardio-faciales Syndrom (Shprintzen- oder Sedlackova-Syndrom), Takao-Syndrom, Mikrodeletion 22q11.22	233

	Andere submikroskopische Chromosomenaberrationen	234
2.3.6	Chromosomenaberrationen bei Spontanaborten	235
	Hauptbefunde	235
	Weitere Befunde	236
	Chromosomenuntersuchung bei den Eltern	236
2.3.7	Pränatale Ultraschallbefunde	237

Formale Genetik

3	Formale Genetik	241
3.1	Stammbaumnomenklatur	241
	T. Grimm	
3.2	Mendel-Erbgänge	241
	T. Grimm	
3.2.1	Begrifflichkeiten	244
3.2.2	Kodominante und intermediäre Vererbung	245
3.2.3	Autosomal dominanter Erbgang	245
	Wiederholungsrisiken	247
	Merkmalsausprägung	247
	Homozygotie beim autosomal dominanten Erbgang	249
	Häufigkeit autosomal dominanter Krankheiten	250
3.2.4	Autosomal rezessiver Erbgang	251
	Wiederholungsrisiken	252
	Verhältnis Homozygotie zu Heterozygotie	254
	Blutsverwandtschaft	255
	Pseudodominanz	258
	Heterozygotentest	258
	Häufigkeit autosomal rezessiver Krankheiten	259
3.2.5	X-chromosomale Vererbung	260
	X-chromosomal rezessive Vererbung	260
	X-chromosomal dominante Vererbung	266
3.2.6	Y-chromosomale Vererbung	267
3.2.7	Genetische Heterogenität	267
3.2.8	Mutationsheterogenität	271
3.2.9	Abweichungen von den Mendel-Regeln	271
	Keimzellmosaik	272
	Chimäre	272
	Antizipation	274
	Uniparentale Disomie (UPD)	275

3.3	Klinische Beispiele für monogene Erkrankungen	280
	T. Grimm, E. Holinski-Feder	
3.3.1	Autosomal dominante Krankheiten	280
	Huntington-Krankheit	280
	Marfan-Syndrom	281
	Myotone Dystrophie	283
	Achondroplasie	285
	Charcot-Marie-Tooth-Neuropathien	287
3.3.2	Autosomal rezessive Krankheiten	289
	Mukoviszidose (Cystische Fibrose)	289
	Phenylketonurie (PKU)	292
	Spinale Muskelatrophie (SMA)	293
	Albinismus	295
3.3.3	X-chromosomal rezessive Krankheiten	297
	Hämophilie A und Hämophilie B	297
	Muskeldystrophie Duchenne (DMD)	299
	Muskeldystrophie Becker (BMD)	301
	Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel	302
	Fragiles-X-Syndrom	303
3.3.4	X-chromosomal dominante Krankheiten	305
	Vitamin-D resistente hypophosphatämische Rachitis (Phosphatdiabetes)	305
	Rett-Syndrom	306
3.4	Mitochondriale Vererbung	307
	A. Abicht, T. Grimm	
3.4.1	Mitochondriales Genom	307
3.4.2	Mitochondriale Erkrankungen	310
	Mutationen der mtDNA	311
	Nukleäre Gendefekte	313
3.5	Multifaktorielle Merkmale und Erkrankungen	314
	G. Utermann	
3.5.1	Einleitung und Definition	314
	Qualitative und quantitative multifaktorielle Merkmale	316
	Grenzwertbestimmung für multifaktoriell bedingte Merkmale	319
	Der Korrelationskoeffizient	321
	Gen-Umwelt-Interaktionen	321
	Multifaktoriell vs. monogen	324
3.5.2	Modifizier-Gene, digene Vererbung und maternale Faktoren	325
3.5.3	Resistenzgene und Suszeptibilitätsgene für Infektionskrankheiten	327
3.5.4	Genetische Tests bei komplexen Erkrankungen	329

3.5.5	Beispiele für komplexe Erkrankungen	331
	Apolipoprotein E und Alzheimer-Erkrankung	331
	Cholesterolkonzentrationen als Beispiel eines krankheitsassoziierten quantitativen Merkmals	332
	Hirschsprung-Erkrankung	335
	Neuralrohrdefekte	336

Statistische Genetik

4	Statistische Genetik	341
4.1	Populationsgenetik	341
	T. Grimm	
4.1.1	Population	341
4.1.2	Genfrequenzen	341
4.1.3	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht	342
	Faktoren mit Einfluss auf das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht	343
	Unterschiede von Genhäufigkeiten zwischen verschiedenen Bevölkerungen	347
4.1.4	Genetische Polymorphismen	347
4.1.5	Segregationsanalysen	348
4.2	Kopplungsanalyse und Genkartierung	350
	T. Grimm	
4.2.1	Begriffserklärung Haplotyp	350
4.2.2	Kopplungsanalyse und Genkartierung bei monogenen Erkrankungen	351
	Zwei-Punkt-Kopplungsanalysen und Lod-Scores	353
	Multipoint-Linkage-Analyse	356
	Homozygotie-Kartierung	356
	Kopplungsungleichgewicht	356
4.3	Statistische Analysen bei multifaktoriellen Merkmalen und komplexen Erkrankungen	357
	G. Utermann	
4.3.1	Nachweis der Beteiligung genetischer Faktoren an multifaktoriellen Merkmalen und komplexen Erkrankungen	357
	Familienuntersuchungen	357
	Zwillingsuntersuchungen	360
	Adoptionsstudien	363
	Identifikation der beteiligten Gene	363

4.3.2	Auffinden von chromosomalen Regionen und Nachweis pathogenetischer Genvarianten bei komplexen Erkrankungen	364
	Assoziationsstudien	365
	Kopplungsuntersuchungen	367
	Sib-Pair-Linkage und Allel-Sharing-Methoden	370
4.4	Spezielle Risikoberechnung	372
	T. Grimm	
4.4.1	Das Bayes-Theorem	373
4.5	Genetischer Abstammungs- und Identifikationsnachweis	374
	T. Grimm	
4.5.1	Nachweismethoden	375
4.5.2	Analyse von Merkmalen	376
	Blutgruppen-Systeme	376
	HLA-System	377
4.5.3	Analyse von DNA-Polymorphismen	378
	Mikrosatelliten (Short-tandem-repeats-Polymorphismus, STR)	379
4.5.4	Vaterschaftsausschluss und Vaterschaftswahrscheinlichkeit	379
4.5.5	Identitätsnachweis in der Kriminalistik	379

Klinische Genetik

	Klinische Genetik	383
5.1	Aufgaben und Ziele der klinischen Genetik	383
	J. Murken	
5.2	Humangenetische Beratung	384
	J. Murken, K. Zerres	
5.2.1	Definition humangenetischer Beratung	384
5.2.2	Anlässe für eine humangenetische Beratung	385
	Geburt eines Kindes mit einer angeborenen Erkrankung oder Entwicklungsstörung	386
	Erkrankungen oder Entwicklungsstörungen bei Verwandten eines Ratsuchenden	387
	Ein Elternteil ist von einer Erkrankung oder einer Entwicklungsstörung betroffen	387
	Altersbedingte Risiken	387
	Blutsverwandtschaft der Ratsuchenden	388

	Habituelle Aborte, Totgeburten und pränatal diagnostizierte Auffälligkeiten	388
	Störungen der Fertilität	389
	Teratogene/mutagene Einflüsse	389
5.2.3	Ablauf der humangenetischen Beratung	390
5.2.4	Psychologische Aspekte genetischer Beratung	393
5.2.5	Bedeutung der humangenetischen Beratung für pränatale, Heterozygoten- und prädiktive Diagnostik	394
	Pränatale genetische Diagnostik	394
	Heterozygotentestung	394
	Prädiktive Diagnostik	395
5.2.6	Professionelle Voraussetzungen für die Durchführung humangenetischer Beratung	396
5.3	Pränatale Diagnostik	397
	J. Murken, F. Kainer	
5.3.1	Indikationen zur pränatalen Diagnostik	397
	Verdacht auf eine Chromosomenaberration	398
	Risiko für eine monogen bedingte Erkrankung	399
	Genetisches Risiko für schwere morphologische Fehlbildungen ...	404
	„Psychologische Indikation“	404
5.3.2	Pränatale Diagnostikverfahren	405
	Untersuchungen vor Eintritt der Schwangerschaft	405
	Nicht invasive Untersuchungen in der Schwangerschaft	409
	Invasive Untersuchungen in der Schwangerschaft	412
	Spezielle Probleme bei der pränatalen Diagnostik	414
	Pathologische Chromosomenbefunde	418
5.3.3	Konfliktsituationen der Ratsuchenden	419
5.3.4	Beratung, Aufklärung und Nachsorge	421
	Aufklärung vor Inanspruchnahme einer invasiven pränatalen Diagnostik	422
	Beratung nach Inanspruchnahme einer invasiven pränatalen Diagnostik bei auffälligem Befund	423
	Nachsorge	423
5.4	Genetische Ursachen des unerfüllten Kinderwunsches	424
	P. Wieacker	
5.4.1	Genetische Ursachen der männlichen Infertilität	424
	Chromosomenstörungen	424
	Aplasie der Vasa deferentia	426
	Genmutationen bei isolierten Spermatogenesestörungen	427
	Übergeordnete Syndrome	429

5.4.2	Genetische Ursachen der weiblichen Infertilität	429
	Genetische Ursachen der primären Ovarialinsuffizienz	429
	Störungen der Steroidhormonsynthese	431
	Störungen der Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Achse	431
	Übergeordnete Syndrome	433
5.4.3	Genetische Risiken der assistierten Reproduktion	433
5.4.4	Genetische Ursachen von Aborten	434
	Chromosomenaberrationen bei Spontanaborten	434
	Blasenmole	435
	Chromosomenaberrationen bei habituellen Aborten	435
	Monogene und polygen-multifaktorielle Defekte	436
	Gerinnungsstörungen	437
5.5	Teratogene Faktoren	437
	C. Schaefer, P. Wieacker	
5.5.1	Physikalische Faktoren	438
5.5.2	Chemische Faktoren	440
	Drogen und Medikamente	441
5.5.3	Pränatale Infektionen	451
	Röteln	452
	Ringelröteln	453
	Zytomegalie	454
	Varizellen	454
	HIV-Infektion	455
	Syphilis	455
	Toxoplasmose	455
5.5.4	Mütterliche Erkrankungen	456
	Mütterlicher Diabetes mellitus	456
	Maternale Phenylketonurie	458
	Mütterlicher Lupus erythematodes	458
5.6	Dysmorphologie	459
	K. Zerres	
5.6.1	Einteilung der Einzeldefekte	460
	Malformationen	460
	Disruption	460
	Deformation	461
	Dysplasie	461
5.6.2	Einteilung der multiplen Defekte	461
	Sequenz	461
	Syndrom	462
	Assoziation	463

5.6.3	Kongenitale Störungen der menschlichen Entwicklung und der Geschlechtsdifferenzierung	463
	Mutationen in Entwicklungsgenfamilien	464
	Entwicklungsstörungen von Nabelschnur, Plazenta und Eihäuten ...	465
5.7	Störungen der Geschlechtsentwicklung	467
	K. Zerres	
5.7.1	Geschlechtsbestimmung und Geschlechtsdifferenzierung	467
5.7.2	Bedeutung von Chromosomenaberrationen für die Differenzierung und Entwicklung des Geschlechts	470
5.7.3	Syndrome mit Störung der Geschlechtsentwicklung	471
	Echter Hermaphroditismus	471
	XX-Männer	472
	Reine Gonadendysgenese	472
	Pseudo-Hermaphroditismus masculinus	472
	Pseudo-Hermaphroditismus femininus	474
5.7.4	Kriterien für die Geschlechtszuordnung und die standesamtliche Eintragung des Geschlechtes	476
5.8	Zwillinge	478
	T. Grimm	
5.8.1	Grundlagen	478
	Häufigkeiten	478
	Unterscheidung von eineiigen und zweieiigen Zwillingen	480
5.8.2	Siamesische Zwillinge	481
5.8.3	Getrennt aufgewachsene eineiige Zwillinge	481
5.8.4	Fehlbildungen bei eineiigen Zwillingen	483
	Fetofetales Transfusionsyndrom	483
5.9	Angeborene Stoffwechselstörungen	484
	G. Utermann	
5.9.1	Definition und Einteilung	484
	Einteilung und Pathomechanismen	484
	Prinzip des „Inborn Error of Metabolism“	485
5.9.2	Monogene Stoffwechselstörungen	488
	Störungen des Aminosäurestoffwechsels	488
	Lysosomale Speicherkrankheiten	488
	Multiple Enzymdefekte und Biogenesestörungen	491
	Störungen des Cholesterol-Metabolismus	492
5.9.3	Übergänge zwischen monogenen und multifaktoriellen Stoffwechselstörungen	499
	Dysbetalipoproteinämie und Typ-III-Hyperlipidämie	499
	Hereditäre Hämochromatose	500
5.9.4	Multifaktorielle Stoffwechselstörungen und quantitative Merkmale .	501

5.10	Pharmakogenetik	503
	J.T. Epplen	
5.10.1	Pharmakogenomik und Pharmakogenetik	503
	Definitionen und Abgrenzungen	503
	Aufgaben	504
5.10.2	Populationen und DNA-Profile in der pharmakogenetischen Forschung	506
5.10.3	Pathologische Reaktionen auf Medikamente	507
	Maligne Hyperthermie	509
	Central-Core-Disease	509
	Pharmakogenetische Diagnostik für MH und CCD	510
5.10.4	Einsatzgebiete der Pharmakogenetik	510
	Genetische Klassifikation	510
	Wirkstoffprüfung in der Arzneimittelentwicklung	511
	Individualisierte und maßgeschneiderte Therapie	511
5.10.5	Schlussfolgerungen und Ausblick	512
5.11	Genetik von Krebserkrankungen	513
	E. Holinski-Feder	
5.11.1	Grundlagen	513
5.11.2	Tumorsuppressorgene	515
	„Two-Hit-Theory“ von Knudson	515
5.11.3	Protoonkogene	518
5.11.4	Mutationsarten in Krebszellen	519
	Veränderung der Chromosomenanzahl	519
	Chromosomentranslokationen	519
	Amplifikation chromosomaler DNA	521
	Punktmutationen in Tumorzellen	522
	Exogene Gensequenzen	523
	Imprinting-Mutationen	523
5.11.5	Erbliche Tumorerkrankungen	525
	Erbliches nicht polyppöses kolorektales Karzinom (HNPCC)	525
	Brustkrebs	527
	Familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP)	529
	Juvenile Polyposis coli	530
	Peutz-Jeghers-Syndrom	531
	Neurofibromatose Typ 1 (NF1, Morbus Recklinghausen)	532
	Neurofibromatose Typ 2	533
	Nierenkarzinome	534
	Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1)	535
	Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2)	535
	Retinoblastom	537

Li-Fraumeni-Syndrom	538
Wilms-Tumor	539
Malignes Melanom	541
5.12 Präventive Maßnahmen in der Humangenetik	542
C. Scholz, E. Holinski-Feder	
5.12.1 Voraussetzungen für präventive Maßnahmen	544
Behandelbarkeit genetisch bedingter Erkrankungen	544
Genetische Diagnostik im Rahmen präventiver Maßnahmen	545
Zeitpunkt präventiver Maßnahmen	545
Personenkreis für präventive Maßnahmen	546
5.12.2 Genetische Screeningverfahren	546
Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien	547
Früherkennung und Vorsorgeuntersuchungen bei familiären Kreislauferkrankungen	548
Hämochromatose-Screening als Modellprojekt	548
5.13 Therapie von Erbkrankheiten	549
H. Höhn	
5.13.1 Therapie auf genotypischer Ebene	549
Direkte DNA-Korrektur	549
Überlesen von prämaternen Terminations-Kodons (PTCs) als therapeutische Strategie	551
Somatische Gentherapie	552
Modifikation der Genexpression	556
Intervention auf RNA-Ebene	556
5.13.2 Therapie auf phänotypischer Ebene	558
Chirurgische und orthopädische Maßnahmen	558
Organtransplantation und präventive Maßnahmen	559
Knochenmarktransplantation (KMT, HSCT)	560
5.13.3 Pharmakologische Beeinflussung des Stoffwechsels	561
Pathophysiologisch orientierte Therapie	561
Personalisierte Medizin	563
Substitution des fehlenden oder defekten Genproduktes	564
5.13.4 Psychosoziale Interventionen bei genetisch (mit-)bedingten Erkrankungen	566
5.14 Stammzellen – Bedeutung für die klinische Medizin	567
S. Terstegge, F. Edenhofer, O. Brüstle	
5.14.1 Stammzellen	567
Pluripotente Stammzellen	568
Gewebespezifische Stammzellen	570

	Induzierte pluripotente Stammzellen	571
5.14.2	Zukunftsperspektiven	573
	Direkte Konversion somatischer Zellen	573
	Biomedizinische Anwendungen von Stammzellen über den Zellersatz hinaus	573
	Sachverzeichnis	574