

Top-Thema

03

Wenn Darmkrebs  
„in der Familie“ liegt  
Wann ist eine genetische  
Diagnostik sinnvoll?



Spannendes und Kurioses  
aus der Welt der Genetik  
Steckt Riskikofreude  
auch in den Genen?

09



Aus der medizinischen Praxis  
Fanconi-Anämie –  
vorgeburtlich erkannt

10



Neues aus Wissenschaft  
und Forschung

Genetische Erkrankungen –  
Diagnose per Porträtfoto

16

## EDITORIAL



Dr. med. Karl Mehnert

Liebe Leserinnen und Leser,

das wichtige Thema Prävention ist auch ein zentrales Anliegen der Genetik – das zeigt die neue Ausgabe der gen.ial an gleich drei Fällen aus unserer medizinischen Praxis. So spielen genetische Befunde nicht nur für den betroffenen Patienten und seine augenblickliche Situation eine große Rolle, sondern sehr häufig auch für die Angehörigen. Deutlich zeigt dies zum Beispiel unser aktuelles Top-Thema: Wird eine genetische Veränderung als Ursache für Darmkrebs festgestellt, können die genetische Beratung und Diagnostik und gegebenenfalls die Teilnahme an einer intensivierten Früherkennung auch für (noch) gesunde Verwandte von höchster gesundheitlicher Bedeutung sein. – Neben den wie immer spannenden Fällen aus dem Alltag unseres ärztlichen Teams finden Sie auch diesmal viele interessante Themen und aktuelle Forschungsergebnisse aus der Welt der Genetik in unserem Magazin. Ein Tipp für Leserinnen und Leser, die zum ersten Mal die gen.ial in den Händen halten: Zurückliegende Ausgaben können Sie auf unserer Website anschauen und herunterladen ([www.genetikum.de/fuerAerzte](http://www.genetikum.de/fuerAerzte)).

Herzlichst

Dr. med. Karl Mehnert

## Kompakt und informativ: gen.ial

### Impressum:

Das Exemplar ist kostenfrei.  
Erscheinungsweise: 1 x jährlich  
Druckauflage: 5.000  
Ausgabe 16 | Dezember 2019

### Herausgeber:

genetikum® – Genetische Beratung & Diagnostik  
Wegenerstr. 15, 89231 Neu-Ulm  
[www.genetikum.de](http://www.genetikum.de), [info@genetikum.de](mailto:info@genetikum.de)

### Inhaltlich verantwortlich:

Dr. med. Karl Mehnert · Dr. rer. nat. Petra Freiling  
Dr. med. Cord-Christian Becker  
Dr. med. Guntram Borck · Dr. med. Maren Wenzel

### Redaktion:

Dr. med. Karl Mehnert · Dr. rer. nat. Petra Freiling  
Prof. Dr. Dr. Birgit Zirn

### Bildnachweis:

istockphoto, genetikum®

### Konzeption & Layout:

Remy&Remy GmbH, Augsburg



Haben Sie Ideen  
und Anregungen?

Wir freuen uns auf  
Ihre Nachricht:  
[genial@genetikum.de](mailto:genial@genetikum.de)

Dr. rer. nat. Petra Freiling, MBA



Wegenerstr. 15  
89231 Neu-Ulm  
T. 0731 - 98 49 00

Lautenschlagerstr. 23  
70173 Stuttgart  
T. 0711 - 22 00 92 30

[info@genetikum.de](mailto:info@genetikum.de)

[www.genetikum.de](http://www.genetikum.de)

Neu-Ulm | Stuttgart | Singen | München | Prien | Künzelsau

## TOP-THEMA



## Wenn Darmkrebs „in der Familie“ liegt

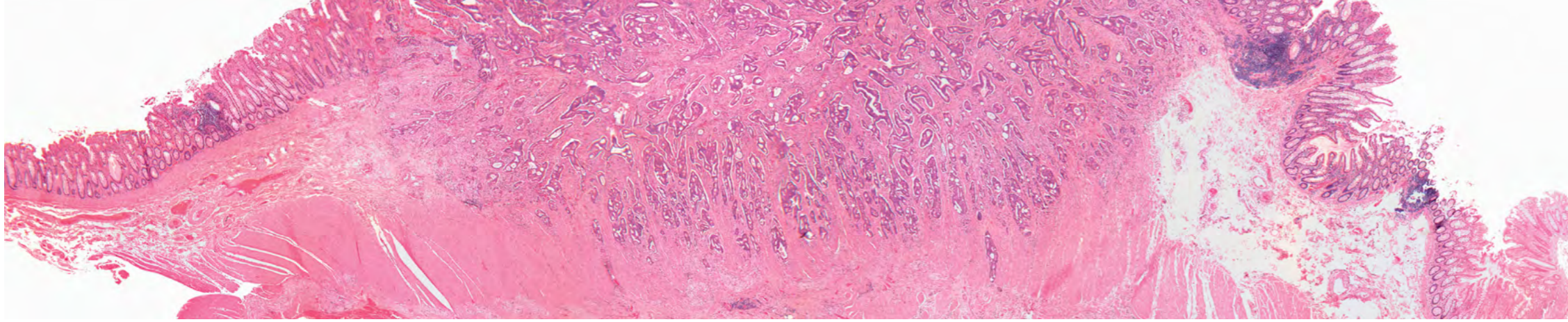
Autor: Dr. med Cord-Christian Becker

Bei etwa 20 % aller Darmkrebserkrankungen liegt eine familiäre Häufung vor. Wann ist eine genetische Diagnostik sinnvoll?

Wenn sich alle in einem Jahr in Deutschland neu an Darmkrebs erkrankten Menschen versammeln wollten, gäbe es nicht viele Möglichkeiten. Sie könnten sich in einem Fußballstadion in Dortmund, München, Berlin oder Gelsenkirchen treffen. In kein anderes deutsches Stadion würden die 61.010 Neuerkrankten hineinpassen (2014). Darmkrebs bleibt bei uns eine der häufigsten Krebsarten, trotz des zunehmenden öffentlichen Bewusstseins um die Bedeutung der Früherkennung, auch durch die Arbeit von Stiftungen wie der Felix-Burda-Stiftung. Von 18 Frauen erkrankt eine im Leben einmal an Darmkrebs, bei Männern ist es einer von 15. Und mehr noch: In einer kürzlich veröffentlichten Studie aus den Niederlan-

den wird berichtet, die Zahl der Neuerkrankungen an Darmkrebs unter jüngeren Menschen in Deutschland sei in den letzten 25 Jahren sogar angestiegen (um 2–3 % pro Jahr bei 20- bis 39-Jährigen; Vuik et al., Gut 2019).

Während die meisten Darmkrebserkrankungen zufällig auftreten, stellt man bei etwa 20 % der Betroffenen eine familiäre Häufung fest. Typisch für familiär bedingten Krebs ist die Erkrankung in jungen Jahren (unter 50. LJ) oder die Häufung bestimmter Krebsarten in der Familie. Dazu zählt auch das Endometrium-Karzinom als vierthäufigste Krebserkrankung bei Frauen insgesamt. Im Jahr 2014 sind 4540 Frauen in Deutschland daran neu erkrankt.



## Defekte DNA-Reparaturgene

Das häufigste vererbte Darmkrebs-Tumorsyndrom mit 3% aller neu diagnostizierten kolorektalen Karzinome ist das hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinom (HNPCC, Lynch-Syndrom). Historisch wurden die erblichen Syndrome mit einer Prädisposition für Darmkrebs vor allem durch das Auftreten von Darmpolypen unterschieden: Auf der einen Seite die Polyposis-Syndrome, auf der anderen Seite das nicht-polypöse Syndrom HNPCC. Da das gesunde Darmgewebe bei HNPCC in der Regel makroskopisch unauffällig ist und keine gehäuften Darmpolypen bestehen, ist die histologische Untersuchung des Krebsgewebes entscheidend.

Bei jedem Menschen treten auch ohne HNPCC im Lauf des Lebens DNA-Schädigungen im Darmepithel auf – insbesondere bei einem ungesunden Lebensstil (mit Alkohol und Rauchen) und einer ungesunden Ernährung (Wurst, viel rotes Fleisch etc.). Bei HNPCC jedoch werden diese DNA-Schädigungen nicht beseitigt, da bestimmte DNA-Reparaturproteine defekt sind. Dies kann als eine krankhaft verlängerte, repetitive Sequenz im Genom der Darmkrebszellen nachgewiesen werden, die sogenannte Mikrosatelliteninstabilität (MSI).

Menschen mit HNPCC entwickeln zu beinahe 80% in ihrem Leben mindestens ein Karzinom. Die Lebenszeit-Prävalenz für Darmkrebs beträgt 30–75%, Frauen erkranken zu 40–50% an Gebärmutterkrebs. Auch das Risiko für weitere Krebserkrankungen (Magen-, Ovar-, Pankreas-, Urothel-, Gallengangs- oder Dünndarmkarzinome, Glioblastome, Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome) ist erhöht.

Ob den Erkrankten eine genetische Diagnostik aus dem Blut auf Vorliegen einer Keimbahnmutation empfohlen wird, hängt von bestimmten Kriterien ab (siehe Kästen rechts). Bei einer nachgewiesenen

Mutation sind erstgradig Verwandte wie Kinder, Geschwister und Eltern zu 50% ebenfalls Mutationsträger, da das HNPCC autosomal-dominant vererbt wird. Daher bietet man Verwandten von Mutationsträgern eine genetische Beratung und auf Wunsch eine prädiagnostische genetische Diagnostik an.

## Intensive Früherkennung für Mutationsträger

Wird in einem Risikogen (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) eine krankheitsauslösende Mutation festgestellt, empfiehlt man den Betroffenen eine intensiviertere Früherkennung: ab dem 25. Lebensjahr jährlich eine körperliche Untersuchung, eine Koloskopie, eine Abdomensonografie und bei Frauen zusätzlich eine gynäkologische Untersuchung. Ab dem 35. Lebensjahr kommen eine jährliche Gastroskopie sowie bei Frauen Probenentnahmen aus der Gebärmutter hinzu.

Die Vorsorgekoloskopien sind essenziell, da kolorektale Karzinome bei HNPCC ebenfalls aus Adenomen (Polypen) entstehen, auch wenn die Adenom-Karzinom-Sequenz schneller voranzuschreiten scheint als bei sporadischen Tumoren.

HNPCC-assoziierte Darmkrebserkrankungen weisen einige Besonderheiten auf: Bei der Erstdiagnose befinden sie sich durchschnittlich in höheren UICC-Stadien, haben aber eine signifikant bessere Prognose als sporadische Tumore im gleichen Stadium. Vermutlich werden HNPCC-assoziierte Darmkrebszellen besser vom Immunsystem erkannt, da sie wegen der DNA-Repeats ein stärkeres immunogenes Potenzial tragen. Außerdem ist bei HNPCC-assoziierten Darmkrebserkrankungen bisweilen eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie (z. B. mit den Antikörpern Nivolumab, Pembrolizumab) möglich. Eine ursächliche Therapie gibt es für HNPCC aber bislang ebenso wenig wie eine Prophylaxe, die über die Empfehlung eines gesunden Lebensstils hinausgeht.

Es wird jedoch intensiv an zukünftigen Möglichkeiten geforscht. So scheint ASS (Aspirin) bei HNPCC-Mutationsträgern eine vorbeugende Wirkung auf die Entwicklung von Adenomen und kolorektalen Karzinomen zu haben. Auch ein Impfstoff befindet sich in Erprobung. Aktuell laufende Studien werden die positive Wirkung dieser präventiven Maßnahmen aber erst zeigen müssen. Zu hoffen bleibt, dass alle in einem Jahr in Deutschland neu an Darmkrebs Erkrankten in immer kleineren Fußballstadien Platz finden. ■

## Für Ihre Patienten: Informationen zu familiärem Darmkrebs und zur genetikum Darmkrebs Diagnostik



Den Flyer können Sie bei uns online oder per Fax bestellen.

[www.genetikum.de/de/patienten/Darmkrebs-Diagnostik](http://www.genetikum.de/de/patienten/Darmkrebs-Diagnostik)

## Die 5 Amsterdam-II-Kriterien

Die genetische Diagnostik wird für Menschen empfohlen, bei denen alle Kriterien erfüllt sind:

1. Bei mindestens drei Familienangehörigen ist ein mit HNPCC-assoziiertes Karzinom (Kolon/Rektum, Endometrium, Dünndarm, Nierenbecken/Ureter) aufgetreten.
2. Einer davon ist Verwandter ersten Grades der beiden anderen.
3. Die Erkrankungen sind in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen aufgetreten.
4. Bei mindestens einem Angehörigen wurde ein Karzinom vor dem 50. Lebensjahr festgestellt.
5. Eine FAP (familiäre adenomatöse Polyposis) wurde ausgeschlossen.

## Die 5 Bethesda-Kriterien

Die genetische Diagnostik wird Patienten empfohlen, bei denen mindestens ein Kriterium erfüllt ist und eine Mikrosatelliteninstabilität im Tumorgewebe nachgewiesen wurde.

1. Vor dem 50. Lebensjahr: kolorektales Karzinom
2. Unabhängig vom Alter: synchrone oder metachrone kolorektale Karzinome oder andere HNPCC-assoziierte Tumoren
3. Vor dem 60. Lebensjahr: kolorektales Karzinom mit MSI-H
4. Unabhängig vom Alter: Kolorektales Karzinom und bei einem Verwandten ersten Grades wurde ein kolorektales Karzinom oder ein HNPCC-assoziiierter Tumor vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert.
5. Unabhängig vom Alter: Kolorektales Karzinom und bei mindestens zwei Verwandten ersten oder zweiten Grades wurde unabhängig vom Alter ein kolorektales Karzinom oder ein HNPCC-assoziiierter Tumor diagnostiziert.

## TOP-THEMA

## Fallbeispiel HNPCC

## Mutation im Gen MSH6

Autor: Dr. med. Cord-Christian Becker

Eine Frau wird erfolgreich wegen Gebärmutterkrebs operiert. Zwei Jahre später wird ihr nach einem auffälligen Befund eine genetische Beratung empfohlen



Als Sabine G.\* sich in unserer Genetischen Sprechstunde vorstellt, hat sie schon einiges mitgemacht. 2016, da ist sie 51 Jahre alt, wird bei der frauenärztlichen Vorsorgeuntersuchung eine Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut festgestellt. Die Gewebeprobe bestätigt: Es ist ein Gebärmutterkrebs – die Gebärmutter muss operativ entfernt werden. Diese Operation kann an der Universitätsfrauenklinik, ohne Komplikationen, in minimal-invasiver Technik durchgeführt werden. Anschließend sind keine Chemotherapie oder weitere Behandlungen nötig.

Doch zwei Jahre später werden bei Sabine G. – im Rahmen einer betriebsärztlichen Untersuchung – Blutspuren im Stuhl nachgewiesen. Auf Anraten ihrer Ärzte an der Frauenklinik lässt sie eine Darmspiegelung vornehmen. Hier können als Ursache zwei Polypen festgestellt und bei der Darmspiegelung sofort entfernt werden.

## Auffällige Anamnese

Das gleichzeitige Auftreten von Gebärmutterkrebs und Darmpolypen ließ die Ärzte der Frauenklinik an eine genetische Ursache denken. Sie empfehlen eine Beratung in unserer Genetischen Sprechstunde. Bei der Anamnese stellen wir in Sabine G.s Familie eine auffällige Häufung von Krebserkrankungen fest: Der Vater war mit 42 Jahren an Darm- oder Leberkrebs gestorben, ihre Großmutter wohl mit unter 50 Jahren an einem Krebs des Dünndarms. Entsprechend den Amsterdam-II-Kriterien liegt in der Familie klinisch ein „hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom“ (HNPCC) vor. Wir beginnen daher mit der molekulargenetischen Diagnostik der Gene, die das HNPCC verursachen, und finden im Gen MSH6 eine krankheitsverursachende Veränderung. Die Patientin hat also molekulargenetisch ein HNPCC (Lynch-Syndrom). Der Befund passt zu ihrer Krankheitsgeschichte, da Mutationen im MSH6-Gen vor allem ein erhöhtes Risiko für Gebärmutterkrebs mit sich bringen.

Sabine G. steht nun, wie allen Menschen mit einer diagnostizierten HNPCC-verursachenden Risikomutation, eine intensivierete Früherkennung zu.

Darüber hinaus empfehlen wir ihr, ihre Geschwister und Kinder zu informieren, denn Veränderungen im Gen MSH6 werden – wie alle Mutationen in den das Lynch-Syndrom verursachenden Genen – autosomal-dominant vererbt. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Verwandten ersten Grades ebenfalls Träger der Veränderung sind, beträgt 50%.

Inzwischen haben sich der Bruder und drei der vier volljährigen Kinder zur genetischen Beratung bei uns vorgestellt. Diese ist nach dem Gendiagnostikgesetz vor einer prädiktiven Diagnostik verpflichtend (GenDG §10). Alle Angehörigen wünschten die Diagnostik. Sie ergab, dass ein Sohn die krankheitsverursachende Mutation geerbt hat. Ihm stehen nun die entsprechenden Früherkennungsmaßnahmen

zu. Die weiteren getesteten Angehörigen tragen die krankheitsverursachende Veränderung im MSH6-Gen erfreulicherweise nicht. Für sie gelten lediglich die Risiken der Allgemeinbevölkerung, intensive Früherkennungsmaßnahmen sind nicht nötig. ■



\* Name von der Redaktion geändert

## SPANNENDES UND KURIOSSES AUS DER WELT DER GENETIK

# Hätten Sie's gewusst? Fragen & Antworten zur Genetik

Autor: Dr. rer. nat. Petra Freiling

### Beeinflusst körperliche Aktivität die Gesundheit der Nachkommen?

So wie wir sie von unseren Eltern bekommen haben, geben wir unsere Eigenschaften an unsere Nachkommen über die Sequenz unserer DNA weiter – eine festgeschriebene Abfolge der Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin in unseren Genen. Heute weiß man aber, dass wir auch Eigenschaften an unsere Kinder vererben, die wir im Laufe unseres Lebens erwerben. So erhöht zum Beispiel schlechte Ernährung nicht nur das eigene Krankheitsrisiko,

sondern auch das unserer Kinder. Ebenso können sich Stress oder traumatische Erlebnisse auf die nächste Generation auswirken. Weil die Vererbung in diesen Fällen nicht mit einer Veränderung der DNA-Sequenz einhergeht, wird sie als epigenetisch bezeichnet. Dass bei Mäusen auch die Lernfähigkeit epigenetisch vererbt wird, haben Professor André Fischer und seine Kollegen vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Göttingen und München herausgefunden. Sie stellten fest, dass sich zwei sogenannte microRNAs (miRNA212 und miRNA132) nach körperlicher und geistiger Aktivität sowohl im Gehirn als auch in den Spermien der untersuchten Tiere anreichern. Im Gehirn fördern diese RNAs die Bildung von Synapsen und damit die Lernfähigkeit, über die Spermien wird diese auf die Nachkommen übertragen. Die Forscher hatten RNA aus Spermien von körperlich und geistig aktiven Mäusen extrahiert und in befruchtete Eizellen injiziert. Bei den Tieren, die sich daraus entwickelten, waren die synaptische Plastizität und die Lernfähigkeit tatsächlich verbessert. Bekanntlich steigern körperliche Aktivität und geistiges Training auch beim Menschen die Lernfähigkeit. Ob diese dann epigenetisch an die Nachkommen weitergegeben wird, lässt sich nicht so leicht untersuchen, jedoch konnten aus den Ergebnissen des Teams um Professor Fischer wichtige Hinweise für die weitere Forschung gewonnen werden.

*Quelle: Eva Benito, Cemil Kerimoglu et al. RNA-dependent intergenerational inheritance of enhanced synaptic plasticity after environmental enrichment. In: Cell Reports DOI: 10.1016/j.celrep.2018.03.059 (2018)*

### Steckt Risikofreude auch in den Genen?

Etwa 99,9% des genetischen Materials sind bei allen Menschen identisch und nur ca. 0,1% variieren. Diese genetischen Varianten sind verantwortlich für individuelle Merkmale wie z.B. die Augenfarbe, die Körpergröße oder die Anfälligkeit für bestimmte Krankheiten. Einige dieser Genvarianten rufen die jeweiligen individuellen Merkmale direkt hervor. Der größte Teil jedoch führt zu einer Veranlagung, die ein Merkmal mehr oder weniger wahrscheinlich macht – die Ausprägung jedoch hängt von anderen Faktoren ab. Wissenschaftler der Universität Zürich haben nun 124 bisher unbekannte genetische Varianten in 99 Bereichen des menschlichen Genoms identifiziert, die mit Risikobereitschaft verbunden sind. Für die Untersuchung wurden die berichtete Risikobereitschaft von knapp einer Million Studienteilnehmern berücksichtigt sowie deren Risikoverhalten anhand verschiedener Parameter (z.B. Rauchen, Trinken, zu schnelles Autofahren, wechselnde Sexualpartner) erfasst. Die Forscher konnten so die genetische Architektur der Risikobereitschaft bestimmen und ermitteln, an welchen Stellen in unserem Genom sich die Neigung zu riskantem Verhalten befindet. Es ist die größte bislang durchgeführte Studie, die genetische Varianten mit Verhaltensweisen verknüpft.

*Quelle: Richard Karlsson Linnér, Pietro Biroli et al. (2019). Genome-wide association analyses of risk tolerance and risky behaviors in over one million individuals identify hundreds of loci and shared genetic influences. In: Nature Genetics DOI: 10.1038/s41588-018-0309-3 (14 January 2019)*

### Wie viele Genorte gibt es für die Haarfarbe?

Aus früheren Zwillingsstudien weiß man, dass bis zu 97% der Variation in der Haarfarbe erblich bedingt sind, wobei die Genetik nicht für alle Haarfarben gleich ist. Bei Rothhaarigen z.B. liegen einzigartige genetische Faktoren vor. Bisher waren nur 13 für die Haarfarbe verantwortliche Genorte bekannt. Bei der Analyse der Daten von 300.000 Menschen europäischer Herkunft entdeckte ein Forscherteam nun 111 weitere Erbgutstellen. Damit lassen sich jetzt, je nach Haarfarbe, 25 bis 35% der Erbllichkeit erklären. Es muss also noch viele weitere Gene geben, die für die Haarfarbe verantwortlich sind. Dennoch können die neuen Erkenntnisse helfen, die Genauigkeit, mit der die Haarfarbe aus Tatortspuren ermittelt wird, in Zukunft weiter zu erhöhen. Bei seiner Analyse fand das Forscherteam übrigens auch heraus, dass Frauen signifikant hellere Haare haben als Männer. Es scheint also tatsächlich zwischen Haarfarbe und Geschlecht ein biologischer, evolutionär bedingter Zusammenhang zu bestehen.

*Quelle: Pirro G. Hysi et al. Genome-wide association meta-analysis of individuals of European ancestry identifies new loci explaining a substantial fraction of hair color variation and heritability. In: Nature Genetics (2018)*



### Im Dialog mit dem Genetikum



Haben Sie Anregungen oder Fragen zu dieser Rubrik?  
Bitte schicken Sie uns eine E-Mail an:  
[genial@genetikum.de](mailto:genial@genetikum.de)



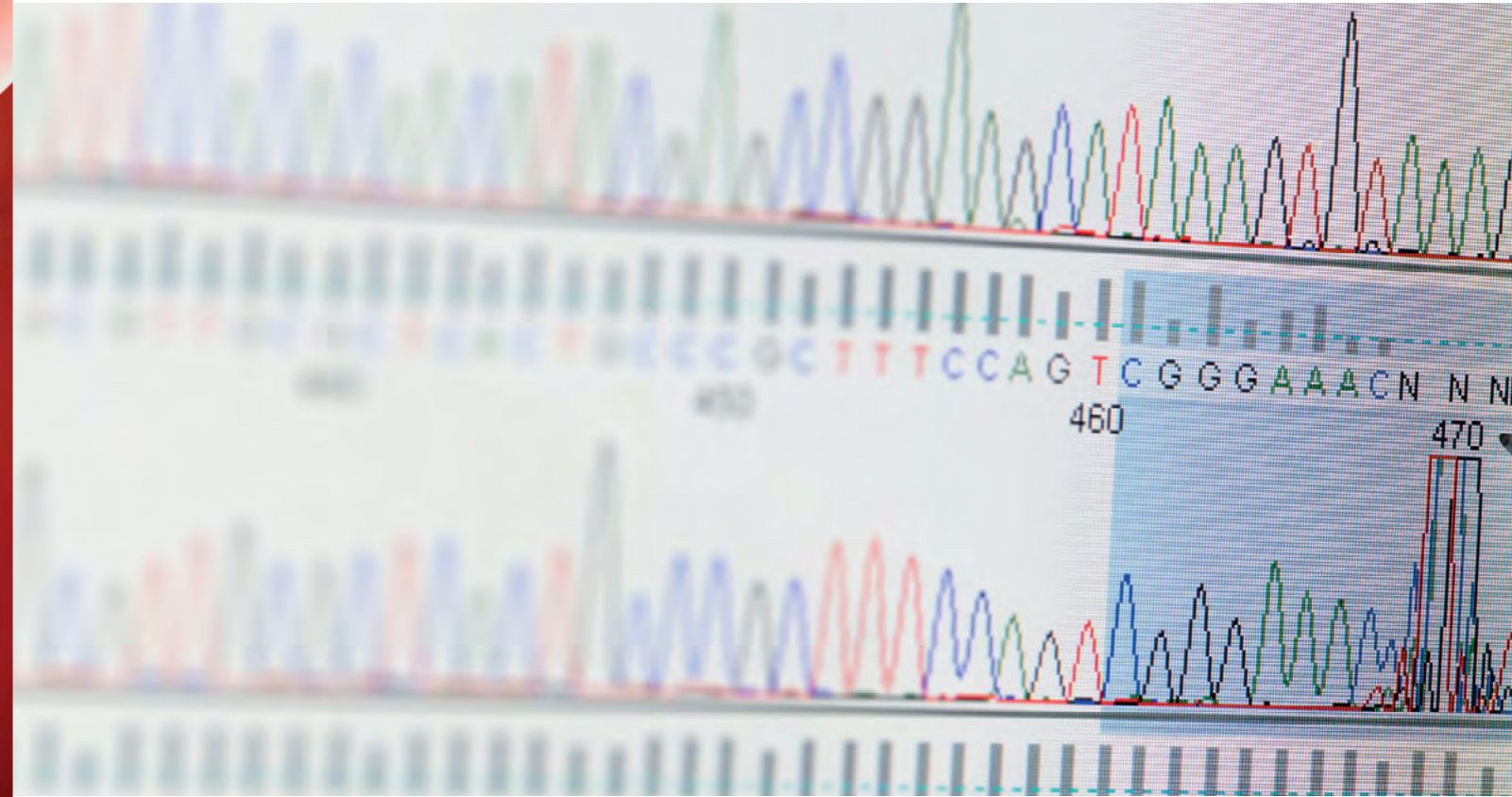
## Fanconi-Anämie – vorgeburtlich erkannt

Autor: Dr. med. Guntram Borck

### Ein auffälliger Ultraschallbefund bei einer Schwangeren und die nachfolgende umfassende genetische Untersuchung führen zur Diagnose einer schwerwiegenden Genveränderung

Die Ratsuchende, eine 31-jährige Frau, kommt in der 19. Schwangerschaftswoche in unsere Genetische Sprechstunde. Ihr Mann und sie haben bereits einen gesunden 5-jährigen Sohn. In der aktuellen Schwangerschaft bereitet ein auffälliger Ultraschallbefund Sorge: Der Fet ist klein, die Hirnkammern sind erweitert, die Unterarme stark verkürzt, an den Händen sieht man jeweils nur drei

Finger. Die Anzeichen lassen an eine genetische Erkrankung denken, auch wenn beide Eltern gesund sind und eine ähnliche Erkrankung wie jetzt beim Feten in beiden Familien bisher nicht aufgetreten ist. Für die genetische Abklärung wird zunächst, nach einer Fruchtwasserpunktion, eine konventionelle Chromosomenuntersuchung beim Feten durchgeführt. Sie ergibt keinerlei Auffälligkeiten,



zeigt aber, dass es sich beim Ungeborenen um einen Jungen handelt – das Geschlecht kann bei Überlegungen zu einem möglichen Vererbungsweg eine wichtige Rolle spielen. Als nächster Schritt wird eine Chromosomenuntersuchung mit sehr viel besserer Auflösung (die sogenannte Array-CGH) vorgenommen. Aber auch hier werden keine Besonderheiten, wie etwa ein kleiner Stückverlust bei einem Chromosom, entdeckt. Somit ist eine Chromosomenauffälligkeit als Ursache für eine Erkrankung unwahrscheinlich.

### Veränderung im Gen FANCB

Denkbar ist nun jedoch eine sogenannte monogene Erkrankung. Denn nicht direkt untersucht bei der konventionellen Chromosomenuntersuchung und der Array-CGH werden die Gene – bei jedem Menschen liegen auf den Chromosomen ca. 20.000 von ihnen. Schon die Veränderung eines einzigen Gens kann zu einer genetischen Erkrankung führen. Ist in einer Familie nur ein einziges männliches

Individuum betroffen, sind alle drei klassischen Vererbungswege möglich: autosomal-dominant mit Neumutation, autosomal-rezessiv und X-chromosomal. Es kommen also sehr, sehr viele Erkrankungen infrage. Heute ist die Wahrscheinlichkeit, eine zugrundeliegende ursächliche genetische Veränderung tatsächlich zu finden, deutlich höher als früher. Denn seit ca. drei Jahren besteht die Möglichkeit, mittels next generation sequencing (NGS) mehrere Tausend Gene gleichzeitig zu untersuchen.

Eine solche umfassende Untersuchung (klinische Exom-Untersuchung mittels moderner Sequenzier-techniken) wird auch im hier beschriebenen Fall durchgeführt. Sie zeigt, dass eine der rund 20.000 Erbanlagen des Feten eine Veränderung aufweist – das Gen mit dem Namen FANCB. Dieses Gen liegt auf dem X-Chromosom, von dem Jungen nur eines haben. So ist die FANCB-Veränderung folgerichtig auf dem einzigen X-Chromosom des männlichen Feten nachweisbar.



### Erhöhtes Risiko für die Familie?

Veränderungen des FANCB-Gens führen bei Jungen zur Fanconi-Anämie, einer seltenen Erkrankung, die u.a. gekennzeichnet ist durch: Kleinwuchs, Fehlbildungen (z.B. der Hand und der Nieren), Knochenmarksversagen sowie ein erhöhtes Risiko für verschiedene Krebserkrankungen. Da die zwischenzeitlich durchgeführte nochmalige Ultraschalluntersuchung nun auch schwerwiegende Auffälligkeiten beider Nieren zeigt, ist von einer extrem schlechten Prognose auszugehen. Nach ausführlicher Beratung entscheidet sich das Paar für einen Schwangerschaftsabbruch.

An diesem Fall aus unserer Praxis wird deutlich, wie moderne vorgeburtliche genetische Untersuchungen (Chromosomenanalyse, Array-CGH, NGS; die sog. erweiterte Pränataldiagnostik) es ermöglichen, seltene Erkrankungen frühzeitig zu diagnostizieren.

So können sie betroffenen Paaren helfen, in dieser schwierigen Situation die für sie richtige Entscheidung für oder gegen die Fortführung der Schwangerschaft zu treffen. Des Weiteren trägt die genetische Diagnostik dazu bei, das Risiko für das erneute Auftreten der Krankheit abzuschätzen, beim betroffenen Paar selbst und bei anderen Familienmitgliedern. Im vorliegenden Fall wird die FANCB-Veränderung auch bei der Frau selbst nachgewiesen. Somit besteht in ihren zukünftigen Schwangerschaften ein erhöhtes Risiko, welches durch eine vorgeburtliche Diagnostik, ggf. auch durch eine Präimplantationsdiagnostik (PID) abgeklärt werden kann. Ihre Schwester dagegen ist nicht betroffen, sie hat kein erhöhtes Risiko, einen Sohn mit Fanconi-Anämie zu bekommen. ■

## FÄLLE AUS DER MEDIZINISCHEN PRAXIS: PÄDIATRIE



## Beckwith-Wiedemann-Syndrom – das Kind wächst zu schnell

Autor: Dr. med. Maren Wenzel

Die markanten Gesichtszüge und weitere auffällige körperliche Merkmale des kleinen Patienten lassen eine bestimmte genetische Veränderung vermuten. Die entsprechende Untersuchung bestätigt die Diagnose

Beim neugeborenen Alexander waren Körpergröße und Kopfumfang unauffällig, dann aber wuchs der Junge schneller als erwartet und entwickelte einen sehr großen Kopf (Makrozephalus). Auch seine Zunge wurde sehr groß. Außerdem hat Alexander seit Geburt einen Storchenbiss, der von der Stirn bis zum linken Augenlid reicht, und einen kleinen, etwa fingerkuppen-großen Nabelbruch. Am rechten Ohr läppchen ist eine kleine Kerbe zu sehen. Im Ultraschall zeigte sich, dass die Leber vergrößert ist.

Alexanders markante Gesichtszüge in Kombination mit den weiteren Auffälligkeiten (Großwuchs, großer Kopf, Storchenbiss, Nabelbruch, Ohrkerbe, große Leber) lassen an ein Beckwith-Wiedemann-Syndrom denken, welchem unterschiedliche genetische Defekte zugrunde liegen können. Mit der entsprechenden genetischen Abklärung, einer methylierungssensitiven MLPA (siehe Kasten 1), konnte der Verdacht bestätigt und die genaue Ursache geklärt werden.





Abb. 1

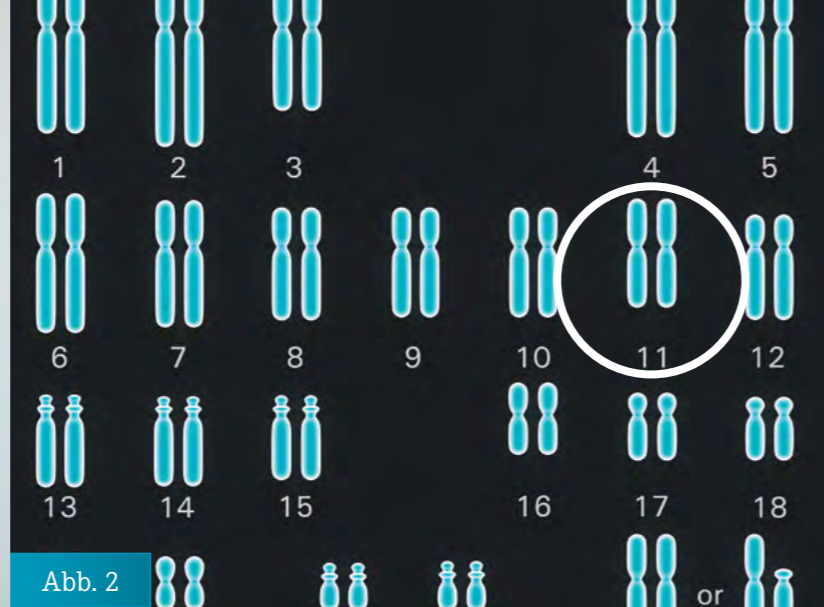


Abb. 2



Abb. 3

Abbildungen 1 bis 3:

1. Bei Kindern mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom verläuft die psychomotorische Entwicklung in der Regel unauffällig.
2. Das Syndrom kann durch verschiedene genetische Veränderungen in einer bestimmten Region auf Chromosom 11 verursacht werden.
3. Häufiges Merkmal: kleine Kerben im Ohr

## Symptome des BWS-Syndroms

Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS) kann sowohl schon im Mutterleib als auch nach der Geburt zu einem überschießenden Wachstum von Körper und Kopf führen. Manchmal entstehen dadurch Asymmetrien. Meist ist die Zunge auffällig groß, was manche Kinder beim Essen oder Sprechen stört, selten auch beim Atmen. Dann muss über eine Operation nachgedacht werden. Im Verlauf reguliert sich die Zungengröße aber häufig spontan. Das überschießende Wachstum kann auch die inneren Organe wie z.B. die Leber betreffen. In manchen Fällen entsteht ein (bösartiger) Tumor, z.B. an der Leber oder der Niere. Kinder mit BWS haben häufiger als andere Kinder einen angeborenen Herzfehler oder eine angeborene Fehlbildung der Nieren und Harnwege. Zudem ist eine Störung im Kalzium-Haushalt möglich, woraus sich eine Nierenverkalkung entwickeln kann. Erwachsene Männer mit BWS sind manchmal weniger fruchtbar. Die psychomotorische Entwicklung der Kinder verläuft jedoch in aller Regel unauffällig. Mit einer Lernbehinderung oder einer geistigen Behinderung ist nicht zu rechnen.

## Wie entsteht das BWS-Syndrom?

Das BWS wird durch bestimmte genetische Veränderungen in einer Region auf Chromosom 11 verursacht, die unter anderem das Wachstum reguliert. Dort sind manche Bereiche vor allem auf der Chromosomenkopie aktiv, die von der Mutter vererbt wurde, andere auf der Kopie, die vom Vater kommt. Verschiedene genetische Phänomene können ein Ungleichgewicht bewirken, zum Beispiel

eine „klassische“ Mutation, also eine Änderung der Basenabfolge der DNA in diesem Bereich. Möglich ist auch, dass das Kind zwei Kopien des Chromosoms 11 vom Vater geerbt hat (sogenannte paternale uniparentale Disomie 11, UPD11 pat). Oder: In der entscheidenden Region besteht eine Lücke (Deletion) oder im Gegenteil eine Verdoppelung (Duplikation). Auch möglich: Die Methylierung der DNA ist fehlerhaft. Bei etwa der Hälfte der Kinder mit BWS kann eine solche fehlerhafte Methylierung, eine sogenannte IC2-Hypomethylierung, der mütterlichen Chromosomenkopie in der Region IC2 (früher ICR2) nachgewiesen werden.

Neue, 2018 veröffentlichte Untersuchungen haben gezeigt, dass manche Symptome bei Kindern mit Beckwith-Wiedemann je nach der ursächlichen genetischen Veränderung häufiger oder seltener vorkommen. So tritt bei der Hypomethylierung der mütterlichen Region IC2 zwar häufiger ein Nabelbruch (oder manchmal auch ein größerer Defekt der Bauchwand) auf, dafür ist das Risiko für die Entstehung eines (bösartigen) Tumors aber geringer (am häufigsten entstehen bösartige Tumoren bei Kindern mit UPD11 pat).

Bei einer Methylierungsveränderung oder einer UPD (paternale uniparentale Disomie) ist das Wiederholungsrisiko für weitere Kinder des Elternpaares oder zukünftige Kinder des Patienten gering (<1%). Liegt hingegen eine „klassische“ Mutation vor (Deletion, Duplikation oder eine andere strukturelle Chromosomenveränderung), kann das Wiederholungsrisiko deutlich höher sein. ■

## Methylierungssensitive MLPA

Bei der MLPA-Analyse (multiplex ligation-dependent probe amplification) handelt es sich um eine semiquantitative Methode, mit der an bestimmten Positionen im Genom die Anzahl der Kopien bestimmt werden kann. Eine methylierungssensitive MLPA (MS-MLPA) erlaubt gleichzeitig die Detektion der Kopienzahl und Methylierungsveränderungen, die bei Imprinting-Erkrankungen (z. B. Beckwith-Wiedemann-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom oder Angelman-Syndrom) eingesetzt wird. Die je nach elterlicher Herkunft unterschiedlich methylierte DNA wird dabei an bestimmten Positionen durch ein methylierungssensitives Restriktionsenzym behandelt, wobei vor der Amplifikation unmethylierte DNA geschnitten und methylierte DNA nicht geschnitten wird. Dadurch können verschieden methylierte Allele nach der elterlichen Herkunft unterschieden werden.

## Klinisches Management des Beckwith-Wiedemann-Syndroms

Nach den aktuellen Consensus-Guidelines 2018:

- **NEU:** Tumor-Früherkennung je nach genetischer Veränderung:  
keine routinemäßigen AfP-Kontrollen  
keine Routinesonografie bei Hypomethylierung in IC2  
(ansonsten Abdomensonografie alle 3 Monate bis zum vollendeten 7. Lebensjahr)
- regelmäßige entwicklungsneurologische Untersuchungen beim Kinderarzt
- regelmäßige Kontrolle des Wachstums (ggf. Entwicklung einer Beinlängendifferenz)
- Kontrolle der Makroglossie (Atmung, Ernährung, Sprache, Kieferorthopädie) und ggf. operative Korrektur
- kardiologische Basisuntersuchung (EKG und Echokardiografie), Kontrollen nur bei auffälligem Befund
- nephro-urologische Basisuntersuchung inklusive Ultraschall und Blutdruckmessung, Kontrolle spätestens im Übergang zum Erwachsenenalter



## NEUES AUS WISSENSCHAFT UND FORSCHUNG

Autor: Dr. rer. nat. Petra Freilinger



### Diagnose per Porträtfoto bei seltenen genetischen Erkrankungen

Software, wie sie zum Beispiel auf Flughäfen zur Gesichtserkennung genutzt wird, kann künftig helfen, genetische Erkrankungen zu diagnostizieren, die mit charakteristischen Veränderungen der Gesichtsform einhergehen. Ein Porträtfoto genügt dem „Deep-learning“-Algorithmus, um im Gesicht des Patienten Auffälligkeiten zu erkennen, die auf eine seltene Erbkrankheit hindeuten können. Die bereits im Handel erhältliche App Face2Gene erstellt mithilfe künstlicher Intelligenz aus den gewonnenen Erkenntnissen eine Top-10-Liste der möglichen Verdachtsdiagnosen. Ergänzt man die Analyse mit einer molekulargenetischen Untersuchung, kann die Diagnose bestätigt werden.

Die US-amerikanische Entwicklerfirma FDNA hat durch die Zusammenarbeit mit Genetikern weltweit einen sehr großen Datensatz angesammelt und damit die Software trainiert. So funktioniert Face2Gene schon bei über 280 syndromalen Erkrankungen. Beim Cornelia-de-Lange-Syndrom zum Beispiel erreichte die Software eine Treffsicherheit von

97 % gegenüber 75 % in einer Gruppe von 65 Experten. Beim Angelman-Syndrom lag sie bei 92 % richtig, die Trefferrate der Experten betrug 71 %.

Professor Peter Krawitz vom Institut für Genomische Statistik und Bioinformatik an der Uni Bonn hat die Software mit seinem Forscherteam an 91 Patienten mit GPI-Ankerstörungen wie z.B. dem Mabry-Syndrom erprobt. Im Durchschnitt ordnete die Software hier über die Hälfte der Bilder dem richtigen Gen zu. Das Genetikum wird nun in Zusammenarbeit mit ihm das Diagnosetool bei Kindern mit Verdacht auf eine syndromale Erkrankung anwenden, bei denen bislang noch keine Diagnose gestellt werden konnte. Auch kann Face2Gene zukünftig in Kombination mit Exomsequenzierungen zum Einsatz kommen.

**Quelle: Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning, Gurovich et al. Nature Medicine Volume 25, pages 60–64 (2019)**  
**Knaus A. et al. Genome Medicine (online) (2018)**

### Genblockade könnte kognitive Störung beim Down-Syndrom verhindern

Menschen mit Down-Syndrom haben in der Regel verminderte kognitive Fähigkeiten – als Folge der zusätzlichen Expression von Genen des überzähligen Chromosoms 21 und einem damit verbundenen Ungleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen. Um den Einfluss der einzelnen Gene von Chromosom 21 näher zu bestimmen, untersuchten Forscher der Rutgers University in New Jersey nun Organoide, die aus Stammzellen von Menschen mit Down-Syndrom generiert wurden und die frühe Hirnentwicklung nachstellen. Sie fanden heraus, dass es beim Down-Syndrom zur vermehrten Aktivierung des Gens OLIG2 kommt und zu einer Zunahme von inhibitorischen GABA-ergen Interneuronen. In einem Experiment mit Mäusen konnten sie dann den Einfluss der Überproduktion von OLIG2 auf die kognitiven Leistungen nachweisen. Dazu hatten sie Mäusen einen Tag nach deren Geburt die aus den Stammzellen generierten Nervenzellen ins Gehirn implementiert. Bei den Tieren ließen sich in der Folge eine Überproduktion der inhibitorischen Interneurone sowie verminderte kognitive Leistungen feststellen.

In einem weiteren Experiment injizierten die Forscher sogenannte small hairpin RNA (shRNA), welche die Boten-RNA des OLIG2-Gens zerlegt. Dadurch wird die Bildung des Genprodukts verhindert. Bei den Mäusen kam es daraufhin wieder zu einer normalen Hirnentwicklung. Bisher wurde shRNA noch nicht beim Menschen eingesetzt. Derzeit ist also offen, ob eine solche Gentherapie beim Menschen angewendet werden kann.

**Quelle: OLIG2 Drives Abnormal Neurodevelopmental Phenotypes in Human iPSC-Based Organoid and Chimeric Mouse Models of Down Syndrome, Cell stem Cell, Volume 24, Issue 6, pages 908–926.e8 (6 June 2019)**

### Exomscreening ermöglicht Früherkennung auch bei Neugeborenen

Das Neugeborenencreening ist bisher auf eine Reihe von seltenen Stoffwechselstörungen beschränkt. Im Rahmen des BabySeq-Projekts in den USA wurde nun aber das gesamte Exom von 159 Neugeborenen untersucht, darunter 128 gesunde Kinder und 31 Babys einer neonatalen Intensivstation. Ergebnis: Bei 15 Kindern (9,5%) wurden Gendefekte entdeckt, die im Kindesalter zu Erkrankungen führen können. Darunter waren 5 Gendefekte mit einer Penetranz von über 80%. In den anderen Fällen lag die Penetranz zwischen 20 und 80%, wobei darunter 6 Kinder waren mit einem erhöhten Risiko für eine dilatative Kardiomyopathie oder eine hypertrophe Kardiomyopathie.

Die Sequenzierung des gesamten Genoms wird immer günstiger und schneller. Vor allem auch Patienten mit Krebs und seltenen Erkrankungen können davon profitieren. Als Vorreiter dabei gilt England, hier wurde bereits im Jahr 2012 ein Projekt initiiert mit dem Ziel, 100.000 Genome zu sequenzieren. Mit bis heute nur etwa 20.000 sequenzierten Exomen hinkt Deutschland im internationalen Vergleich deutlich hinterher.

**Quelle: Ceyhan-Birsoy O. et al. Interpretation of Genomic Sequencing Results in Healthy and Ill Newborns: Results from the BabySeq Project, The American Journal of Human Genetics 104, pages 76–93 (January 3, 2019)**

### Im Dialog mit dem Genetikum



Möchten Sie etwas Neues aus Wissenschaft und Forschung beitragen? Schicken Sie uns eine E-Mail an: [genial@genetikum.de](mailto:genial@genetikum.de)

Interview

# Von der klinischen Medizin zur Humangenetik – warum?

**Dr. med. Cord-Christian Becker und Dr. med. Guntram Borck**

**gen.ial:** Vor Ihrem Start im genetikum haben Sie beide bereits als Ärzte gearbeitet. Worin genau bestand Ihre Tätigkeit?

**Dr. Becker:** Ich wollte erst einmal das breite „Handwerk“ eines klinisch tätigen Arztes lernen, habe in der Chirurgie begonnen und später wegen meines Interesses an Kopf-Hals-Chirurgie in die HNO gewechselt.

**Dr. Borck:** Ich arbeite schon längere Zeit in der Humangenetik, aber angefangen habe ich an der Unikinderklinik Mainz. Danach war ich zunächst in der humangenetischen Forschung in Paris tätig, zurück in Deutschland zuerst als Assistenzarzt am Institut für Humangenetik der Uniklinik Köln, dann als Assistenz- bzw. Facharzt an der Uniklinik Ulm.

**gen.ial:** Was hat Sie beide dazu bewogen, aus der klinischen Medizin in die Humangenetik zu wechseln?

**Dr. Becker:** Ganz klar mein Interesse an genetischen Themen. Die Humangenetik ist zwar ein kleines Fach, entwickelt sich aber rasant weiter und wird mehr und mehr in die klinischen Fächer eingebunden.

**Dr. Borck:** Man hat in der Humangenetik einerseits mit einem breiten Spektrum von Patienten zu tun – Männer und Frauen, Kinder und Erwachsene. Und man hat andererseits Kontakt zu vielen anderen Fachrichtungen, v.a. zur Kinder- und Frauenheilkunde, aber auch z.B. zu Innerer Medizin und Neurologie.

**gen.ial:** Was unterscheidet die Arbeit in der Humangenetik von der Tätigkeit als klinischer Arzt?

**Dr. Becker:** Die ärztliche Rolle ist häufig eine andere. Die meisten Patienten betreut man nicht über mehrere Jahre und man führt die Therapie nicht selber durch. Aber wie in jedem ärztlichen Bereich kann man mit Empathie und guter fachlicher Vorbereitung den Ratsuchenden einen schützenden Rahmen in einer für sie sehr belastenden Situation bieten.

**Dr. Borck:** Die Humangenetik beschäftigt sich viel mit seltenen Erkrankungen. Hier braucht man oft Zeit, um sich über die jeweilige Erkrankung zu informieren. Und auch die Tätigkeit in der Genetischen Sprechstunde ist zeitintensiv, denn wir versuchen, den Ratsuchenden die oft komplexen Zusammenhänge verständlich zu erklären.



**Dr. med. Guntram Borck** ist am genetikum in der genetischen Beratung tätig. Seine Weiterbildung zum Facharzt für Humangenetik absolvierte er im Universitätsklinikum Köln sowie im Universitätsklinikum Ulm, wo er zuletzt als Stellvertretender Leiter des Instituts für Humangenetik tätig war. Guntram Borck ist verheiratet und hat drei Kinder.



**Dr. med. Cord-Christian Becker** ist als Arzt in der Weiterbildung am genetikum in der genetischen Beratung tätig. Er hat in der Humangenetik an der Universität Hamburg promoviert. Vor dem Wechsel an das genetikum hat er an der Uniklinik in München in der Chirurgie und der HNO gearbeitet. Cord-Christian Becker ist verheiratet und Vater von zwei Kindern.

Neu:

## Psychotherapeutische Sprechstunde am genetikum

Seit Juli 2019 steht Mag. rer. nat. Anna-Lea Schoenen unseren Patienten mit einer psychotherapeutischen Sprechstunde zur Verfügung. Insbesondere im Rahmen der Psychoonkologie und bei Krisensituationen, wie z. B. nach einem auffälligen Pränatalbefund oder bei unerfülltem Kinderwunsch, können wir nun professionelle psychotherapeutische Beratung und Unterstützung direkt am genetikum anbieten. Weitere Informationen sowie Möglichkeiten zur Terminvereinbarung finden Sie unter [www.genetikum.de](http://www.genetikum.de)

## Trio-Diagnostik am genetikum

Bei besonderen Fragestellungen oder wenn eine Gen-Panel-Diagnostik bzw. eine Diagnostik mit dem klinischen Exom nicht zielführend ist, führen wir am genetikum auch eine Trio-Diagnostik als „whole exome sequencing“ durch. Dabei werden neben dem Indexpatienten weitere Familienmitglieder in die Analyse einbezogen. Bei der Auswertung können genetische Varianten so besser erkannt und deren Segregation kann gegebenenfalls in die Analyse inkludiert werden. Für Rückfragen hierzu stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

## Neue Fachinformationen für Ärzte

In unseren Fachinformationen zum Lynch-Syndrom (HNPCC) und zum Carrier-Screening (Untersuchung auf Anlageträgerschaft) haben wir für Sie alle wichtigen Erkenntnisse kompakt und aktuell zusammengestellt. Sie können diese mit der beigelegten Faxantwort bei uns anfordern oder im Downloadbereich auf unserer Homepage [www.genetikum.de](http://www.genetikum.de) herunterladen.

## Treffen der Triplo-X-Kontaktgruppe am genetikum

Bereits zum siebten Mal haben sich am 19. Oktober über 100 Erwachsene und etwa 30 Kinder zum Herbstfest am genetikum in Neu-Ulm getroffen. Die Familien mit von Triplo-X betroffenen Mädchen und auch viele junge erwachsene Frauen aus ganz Deutschland kamen zusammen, um sich zu verschiedenen Themen auszutauschen und Kontakte zu anderen Familien zu knüpfen. Einige junge Triplo-X-Frauen sind inzwischen auch über eine WhatsApp-Gruppe (sie nennen sich selber die Nixxxen) miteinander in Kontakt. Diskutiert wurden u. a. die Themen Diagnosemitteilung, Pubertät und Triplo-X sowie die Wahl der richtigen Schule. Zudem wurde eine geplante neue Studie zur Emotionsregulation in Kooperation mit Prof. Meyer (Universität Trier) vorgestellt. Weitere Informationen zu Triplo-X finden Sie auf [www.triplo-X.de](http://www.triplo-X.de)

## Mehr als nur Mobilität

Am genetikum wird neben Gesundheit auch Umweltschutz großgeschrieben. Deshalb machen wir, wie zahlreiche andere Firmen in Deutschland, beim Jobrad-Leasing mit. Dies dient aktiv der Gesundheitsförderung und ist das ideale Instrument für das betriebliche Gesundheitsmanagement.

# gen.ial

Informationen aus der Humangenetik für Ärzte

Die gen.ial informiert regelmäßig über spannende Themen aus der Humangenetik, Fallbeispiele aus dem Praxisalltag und Aktuelles aus dem genetikum. Sie können die gen.ial kostenfrei abonnieren unter [www.genetikum.de/genial](http://www.genetikum.de/genial) oder uns eine E-Mail senden an **genial@genetikum.de**. Gerne senden wir Ihnen die gen.ial auch per E-Mail in digitaler Form. Auf unserer Website finden Sie außerdem alle Ausgaben im Überblick. Jede Ausgabe steht auch als PDF zum Download zur Verfügung. Wir freuen uns über Ihr Interesse und Ihre Anregungen.

Spannende Informationen rund um die Humangenetik finden Sie auch in der Infothek unter **[www.genetikum.de/infothek](http://www.genetikum.de/infothek)**