



Spannendes und Kurioses
aus der Welt der Genetik
Hätten Sie's gewusst?

07



Ein Fall aus der medizinischen Praxis
Kongenitale
Muskeldystrophien

09



genetikum aktuell
Das neue genetikum
in Stuttgart

18

Top-Thema

03

Seltene Erkrankungen
Herausforderung für
das Gesundheitssystem

EDITORIAL



Dr. med. Karl Mehnert

Liebe Leserinnen und Leser,

das letzte Jahr und die vorangegangene Ausgabe der gen.ial standen ganz im Zeichen des 25-jährigen Jubiläums des genetikum – aber bei diesem stolzen Geburtstag sind wir nicht stehengeblieben. Im Gegenteil! Es hat sich Neues bei uns getan. So haben wir die bisherigen Standorte in Stuttgart und Böblingen in einem attraktiven, verkehrsgünstig erreichbaren Standort in Stuttgart zusammengeführt. Dort steht für unsere Patienten die klinisch-genetische Beratung und Diagnostik durch erfahrene Ärzte im Vordergrund.

Auch mit dem Top-Thema dieser neuen Ausgabe der gen.ial wollen wir deutlich machen, welche große Rolle die ärztliche Beratungstätigkeit für uns und bei uns spielt: Seltene Erkrankungen sind häufig genetisch bedingt – und in Stuttgart steht auch für solche Fälle mit unseren humangenetischen Fachärzten ein außerordentlich kompetentes Team bereit. Mit einem Fallbeispiel möchten wir Ihnen einen Einblick in die sehr heterogene Erkrankungsgruppe der kongenitalen Muskeldystrophien geben. Natürlich finden Sie auch in dieser Ausgabe aktuelle Informationen und Neuigkeiten aus der Welt der Genetik.

Herzlich

Dr. med. Karl Mehnert

Kompakt und informativ: gen.ial

Impressum:

Das Exemplar ist kostenfrei.
Erscheinungsweise: 2 x jährlich
Druckauflage: 5.000
Ausgabe 13 | September 2016

Herausgeber:

genetikum® – Genetische Beratung & Diagnostik
Wegenerstr. 15, 89231 Neu-Ulm
www.genetikum.de, info@genetikum.de

Inhaltlich verantwortlich:

Dr. Karl Mehnert · Prof. Dr. Dr. Birgit Zirn
Dr. Petra Freilingner · PD Dr. Wolfram Klein
Dr. Marius Kuhn · Dr. Dieter Gläser
Prof. Dr. Wolfgang Müller-Felber · Dr. Katharina Vill

Redaktion:

Dr. Petra Freilingner, Dr. Karl Mehnert,
Prof. Dr. Dr. Birgit Zirn

Bildnachweis:

istockphoto, genetikum®

Konzeption & Layout:

REMY & REMY GmbH, München



Haben Sie Ideen und Anregungen?
Wir freuen uns auf Ihre Nachricht:
genial@genetikum.de

Dr. Petra Freilingner, MBA

 **genetikum**®
GENETISCHE BERATUNG & DIAGNOSTIK

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

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

info@genetikum.de

www.genetikum.de

Neu-Ulm | Stuttgart | Singen | München | Prien



*Schöner Moment:
Dr. Karl Mehnert und
Dr. Elisabeth Nagel
bei der Preisverleihung*

**25 Jahre
genetikum**

Wir gratulieren der Gewinnerin unserer Jubiläums-Rallye!

Mit „Mendel“ zu „Turandot“

Gleich zwei gute Gründe hatten wir zu feiern: DAS 25-JÄHRIGE BESTEHEN DES GENETIKUM und das Ergebnis unseres großen Gewinnspiels. In unserer Jubiläumsausgabe (gen.ial 12/15) hatten wir die Leser/innen zu einer „Rallye“ durch das Heft mit sieben Fragen eingeladen. Aus den Anfangsbuchstaben der richtigen Antworten ergab sich das Lösungswort: MENDEL – zu Ehren des Pioniers der Genetik Gregor Mendel und in Anlehnung an den Namen des ersten Laboratoriums, mit dem die Geschichte des genetikum begonnen hat.

124 richtige Einsendungen – und eine glückliche Gewinnerin: Dr. Elisabeth Nagel, Kinderärztin in Gammertingen, konnte auf der Jubiläumsfeier des genetikum den Preis entgegennehmen: ein Wochenende im Hotel „Bad Schachen“ in Lindau und zwei Festpielkarten für die Seebühnen-Aufführung „Turandot“ bei den Bregenzer Festspielen.

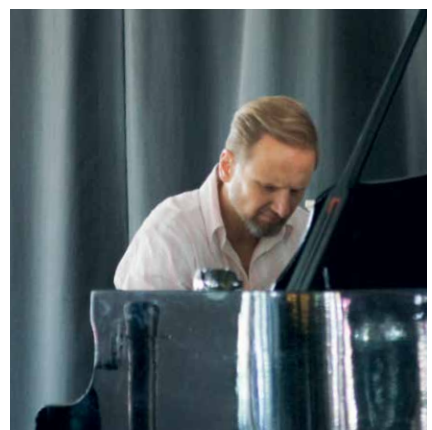
Eine Riesenfreude für unsere Leserin – und für uns alle EIN UNVERGESSLICH SCHÖNES FEST.



Festvortrag von Birgit Zirn



Fröhlich bei Speis und Trank



Hier spielt die Musik

TOP-THEMA

Herausforderung für das Gesundheitssystem

Seltene Erkrankungen

Autor: PD Dr. Wolfram Klein

genetikum Mitarbeiter PD Dr. Wolfram Klein fasst hier die wichtigsten Aspekte und Erkenntnisse über ein Thema zusammen, das Patienten ebenso wie Diagnostiker und behandelnde Ärzte vor ganz besondere Probleme stellt

Als selten wird eine Erkrankung in der Europäischen Union bezeichnet, wenn weniger als 5 von 10.000 Einwohnern betroffen sind. Als sehr selten wird eine Erkrankung angesehen, wenn weniger als ein Betroffener unter 100.000 zu finden ist. Man geht derzeit davon aus, dass es etwa 8.000 Seltene Erkrankungen gibt. Es handelt sich meist um chronische Krankheitsbilder, die über einen langen Zeitraum hinweg behandelt werden müssen und häufig zu Invalidität

und einer eingeschränkten Lebenserwartung führen. Viele dieser Seltene Erkrankungen sind sog. Dysmorphie- und Retardierungs-Syndrome, die zu einer im Kindesalter beginnenden Entwicklungsstörung und Behinderung führen. Betroffene Kinder weisen zudem gehäuft angeborene Fehlbildungen auf und brauchen langjährige, interdisziplinäre Betreuung.

Jede einzelne Erkrankung hat nur einen kleinen Beitrag zur Morbidität und Mortalität in der Bevölkerung. Nimmt man jedoch alle Seltene Erkrankungen zusammen, sind viele Menschen betroffen. Allein in Deutschland geht die Zahl der Betroffenen in die Millionen. Daraus ergibt sich eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem.

Probleme für Betroffene

Kein Arzt kann die 8.000 Krankheitsbilder mit ihren Symptomen, der erforderlichen Diagnostik und Therapie kennen, geschweige denn bei allen Patienten die richtige Diagnose stellen. Er wird in seiner medizinischen Laufbahn auch nur einem Bruchteil dieser Krankheitsbilder begegnen. Häufig vergehen deshalb Jahre, bis nach vielen Arztbesuchen die richtige Diagnose gestellt wird. Dies bedingt für die Betroffenen eine lange Leidenszeit mit einem verspäteten Einsetzen der Therapie [1]. Nicht jede in dieser Zeit verursachte Organschädigung ist dann noch reversibel.

Experten, die sich in der Behandlung und Diagnostik dieser Krankheitsbilder auskennen, sind in der Regel auf wenige Zentren konzentriert. Daher finden die Betroffenen zumeist keine Experten in Wohnortnähe und müssen oft lange Anfahrtswege in Kauf nehmen, um adäquat betreut zu werden.

Für viele Seltene Erkrankungen gibt es bisher immer noch keine zufriedenstellende Therapie. Die geringe Zahl an Betroffenen erschwert die Rekrutierung von Probanden für klinische Studien und damit die Forschung. Für die Pharmaindustrie besteht in der Regel auch kein großes ökonomisches Interesse daran, neue Medikamente für Therapien Seltener Erkrankungen zu entwickeln.

Förderung

Mit der Empfehlung des Rates der Europäischen Union für Europäisches Handeln im Bereich der Seltene Krankheiten aus dem Jahr 2009 wurde den Mitgliedsstaaten unter anderem die Bildung von Zentren und die Ausarbeitung von Plänen zur Steuerung von Maßnahmen auf dem Gebiet der Seltene Erkrankungen empfohlen. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat im Jahr 2010 gemeinsam mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Allianz Chronischer Seltene Erkrankungen (ACHSE) das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE) initiiert (www.bmg.bund.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html).



Zwei Betroffene bei der Physiotherapie

*Achondroplasie, eine Form des genetisch bedingten Kleinwuchses.
Lebenserwartung und Intelligenz sind nicht beeinträchtigt.
Häufigkeit: 1:20.000*



Genetische Ursachen

Der überwiegende Anteil der Seltenen Erkrankungen, ca. 80 %, ist erblich bedingt. Ursächlich sind häufig Veränderungen (Mutationen), die eine einzelne Erbanlage betreffen (sog. monogen bedingte Erkrankungen), oder Veränderungen (Deletionen bzw. Duplikationen), die einen Abschnitt eines Chromosoms betreffen. Bei anderen Erkrankungen ist ein Zusammenspiel mehrerer Erbanlagen mit äußeren Faktoren für die Manifestation verantwortlich (sog. multifaktoriell bedingte Erkrankungen).

Eine Besonderheit der erblichen Erkrankungen besteht darin, dass weitere Familienmitglieder betroffen sein können. So kann für ein Paar mit einem Kind, bei dem eine Seltene Erkrankung diagnostiziert wurde, durchaus ein Wiederholungsrisiko bei weiteren Schwangerschaften bestehen. Dieses Risiko kann bis zu 50 % betragen. Nicht alle erblichen Erkrankungen sind schon bei der Geburt manifest. Manchmal kommt es erst im Jugendalter oder sogar im Erwachsenenalter zur Ausprägung von Symptomen. Dies führt natürlich in den betroffenen Familien zu drängenden Fragen bezüglich der weiteren Lebens- bzw. Familienplanung. Diese Fragen können nur dann beantwortet werden, wenn die genaue Ursache der Erkrankung abgeklärt wurde.

Genetische Diagnostik

Die Abklärung der Ursache eines syndromalen Krankheitsbildes stellt eine besondere Herausforderung an Kinderärzte und Humangenetiker dar. In einigen Fällen kann aufgrund der Symptomatik der Verdacht auf ein bestimmtes genetisches Syndrom gestellt werden, häufig sind die Symptome aber unspezifisch und nicht richtungsweisend. Erschwerend kommt hinzu, dass Mutationen in mehreren Genen gleiche bzw. ähnliche Phänotypen hervorrufen können.

Andererseits hat sich das Spektrum der diagnostischen Möglichkeiten durch die Einführung der array-CGH (array comparative genomic hybridization; Micro-Array) sowie des Next Generation Sequencing drastisch erweitert. Die array-CGH ermöglicht die Detektion kleinster, im Lichtmikroskop nicht sichtbarer Veränderungen der Chromosomen. Diese Methode hat seit ihrer Einführung bei einer Vielzahl von Kindern mit geistiger Retardierung und Fehlbildungen meist mehrerer Organsysteme erstmals eine Diagnose ermöglicht. Es konnten auch neue Krankheitsentitäten definiert werden. Die array-CGH gehört inzwischen zur Basisdiagnostik bei der Abklärung syndromaler Krankheitsbilder bei Kindern.



Die Methoden und Plattformen, die unter dem Begriff Next Generation Sequencing zusammengefasst werden, ermöglichen es, eine Vielzahl von Genen (bis hin zur Sequenzierung aller codierenden DNA-Sequenzen, sog. Exom-Sequenzierung) parallel in einem Arbeitsschritt zu analysieren. Gerade für Krankheitsbilder, die durch eine Vielzahl von unterschiedlichen Genen verursacht sein können, ist damit eine schnelle und auch kostensparende Diagnostik möglich (siehe Seite 13 „Wann Genetik, wann Muskelbiopsie?“). Eine Hauptschwierigkeit bei der Interpretation der immensen Datenmengen ist die Entscheidung, ob es sich bei einer abweichenden DNA-Sequenz um eine harmlose Normvariante oder um eine pathogene Mutation handelt.

Aufgrund dieser neuen Methoden wird es zukünftig bei immer mehr Erkrankungen möglich sein, eine Diagnose zu stellen. Auch die Frage nach einem Wiederholungsrisiko bei weiteren Familienmitgliedern kann damit beantwortet werden. Zudem eröffnen sich Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik für das betroffene Paar.

Ob sich daraus jedoch neue Ansätze in der Therapie ergeben, wird sich erst in der Zukunft zeigen. Evtl.

werden dabei auch neue Methoden der Gentherapie eine wichtige Rolle spielen (siehe Seite 16 „Neues aus Wissenschaft und Forschung“).

[1] Kuhn M, Gläser D, Joshi PR, Zierz S, Wenninger S, Schoser B, Deschauer M: Utility of a next-generation sequencing-based gene panel investigation in German patients with genetically unclassified limb-girdle muscular dystrophy. *J Neurol.* 2016 Apr;263(4):743-50.

Im Dialog mit dem Genetikum



Haben Sie Anregungen oder Fragen zu dieser Rubrik?

Bitte schicken Sie uns eine E-Mail an: genial@genetikum.de

SPANNENDES UND KURIOSSES AUS DER WELT DER GENETIK

Hätten Sie's gewusst? Fragen & Antworten zur Genetik

Sind Rothaarige schmerzempfindlicher?

Die natürliche rote Haarfarbe geht auf Varianten im MC1R-Gen zurück: Veränderungen im Melanocortin-1-Rezeptor führen zu einer verstärkten Bildung des Pigments Pheomelanin, das Hellhäutigkeit, Sommersprossen und rote Haare bedingt. In Studien verschiedener Forschungsgruppen wurde herausgefunden, dass Varianten des Gens MC1R auch zu einem anderen Schmerzempfinden führen. So scheinen Rothaarige empfindlicher auf Hitze- und Kältereize zu reagieren, kommen aber mit Druckschmerz, Stichen unter die Haut und elektrischen Schmerz-

reizen besser zurecht. Sie brauchen einer Untersuchung zufolge zur Betäubung eine höhere Dosis des Anästhetikums Desfluran, um eine Schmerzreaktion zu unterdrücken, und scheinen gegenüber lokalen Anästhetika resistenter zu sein. Gleichzeitig sprechen Rothaarige jedoch verstärkt auf bestimmte Opioide an und benötigen daher geringere Mengen bestimmter Analgetika. Dies bedeutet aber nicht, dass Schmerzempfinden und Haarfarbe in einem direkten Zusammenhang stehen – das Gen, welches die rote Haarfarbe bewirkt, hat lediglich an einer anderen Stelle im menschlichen Körper, z. B. im Gehirn, einen Einfluss auf das Schmerzempfinden.





Kann man trotz krankmachender Gendefekte gesund sein?

Neuere Studien lassen vermuten, dass es so etwas gibt wie „genetische Resilienz“. So wurde in einer Studie aus England mit über 3.000 erwachsenen Pakistani, die traditionell eine hohe Blutsverwandtschaft aufweisen, bei etwa jedem zweiten Probanden eine homozygote LOF-Mutation („loss of function“-Mutation) nachgewiesen, obwohl der Proband völlig gesund war. Allerdings handelte es sich um Gene, für die bisher kein klinischer Phänotyp beschrieben ist.

In einer sehr viel größeren Studie wurden ca. 600.000 Probanden untersucht. Dabei hatte man sich auf Gene konzentriert, in denen Mutationen bekanntermaßen immer zu einem frühkindlichen, schweren Krankheitsbild führen. Es wurden viele Qualitäts- und Selektionskriterien eingeführt, um wirklich sichere Daten zu erhalten. Am Ende blieben 13 Fälle von vollkommen gesunden Erwachsenen mit Gendefekten, die an sich als verantwortlich für eine schwere, frühkindliche Erkrankung angesehen werden. Ähnlich wie bei der seltenen HIV-Resistenz durch eine Mutation im CCR5-Rezeptor-Gen gibt es also wahrscheinlich auch für andere genetische Erkrankungen Fälle einer genetischen Konstellation, die „Resilienz“ (Widerstandsfähigkeit) verleiht.

Quelle: Rong Chen et al.: Analysis of 589306 genomes identifies individuals resilient to severe Mendelian childhood diseases. In: Nature Biotechnology (2016).

Haben Gene Einfluss auf aggressives Verhalten?

Seit vielen Jahren gehen Forscher dieser Frage nach. Schon länger bekannt ist der Zusammenhang zwischen Aggression und einer Variante des MAOA-Gens. Im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren wie z. B. Traumatisierung, Frustration oder Provokation scheint die weniger aktive Variante des MAOA-Gens von Bedeutung zu sein. Das Gen kodiert für das Enzym Monoaminoxidase, welches

im Gehirn für den Abbau der Botenstoffe Adrenalin, Dopamin und Serotonin verantwortlich ist. Liegt die inaktivere Variante des Gens vor, wird weniger Enzym produziert. Es kommt zu einer Anhäufung der Botenstoffe, wodurch bestimmte Hirnareale, die impulsive Reaktionen steuern und Emotionen wie Wut unterdrücken, übermäßig aktiviert werden. In einer aktuellen Studie konnte das Forschungsteam von Benjamin Clemens an der RWTH Aachen nun nachweisen, dass das MAOA-Gen auch im Ruhemodus, also ohne äußere, provozierende Reize, Wirkung zeigt. Dies untermauert die These, dass es in Verbindung mit aggressiven Handlungen steht. Die Ergebnisse könnten künftig eine Rolle in der individuellen Therapie psychisch kranker Menschen spielen, indem beispielsweise beim Vorliegen der inaktiveren Gen-Variante Hemmstoffe verabreicht werden, welche die Botenstoffe abbauen.

Quelle: Clemens B. et al.: Effect of MAOA Genotype on resting-state networks in healthy participants, 2015, Cerebral Cortex, 25: 1771–1781.

Im Dialog mit dem Genetikum



Haben Sie Anregungen oder Fragen zu dieser Rubrik?

Bitte schicken Sie uns eine E-Mail an: genial@genetikum.de

EIN FALL AUS DER MEDIZINISCHEN PRAXIS



Kongenitale Muskeldystrophien: Eine sehr heterogene Erkrankungsgruppe

Bislang sind in über 300 Genen ursächliche Mutationen für eine neuromuskuläre Erkrankung beschrieben worden. Klinisch überlappende Phänotypen erschweren zudem die genetische Ursachenfindung erheblich.

Autoren: Dr. Marius Kuhn, Dr. Dieter Gläser in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Wolfgang Müller-Felber und Dr. Katharina Vill

Anamnese

Ein Ehepaar mit drei Kindern stellt sich in der neuromuskulären Sprechstunde vor. Bei ihrem 14-jährigen Sohn sei eine deutliche Bewegungseinschränkung in beiden Ellenbogen und Schultern aufgefallen. Die Familie berichtet weiter, die Kraft des Jungen sei schon immer leicht reduziert gewesen, auch sei er schon immer etwas langsamer gerannt als seine Altersgenossen. Dem habe man aber zunächst keine besondere Bedeutung beigemessen und gedacht, dass sich dies im Laufe der Zeit schon geben würde. Die geistige Entwicklung ist altersgerecht. Aus therapeutischer Sicht bekommt der Junge einmal

wöchentlich Physiotherapie. Für zu Hause wurden Dehnübungen verordnet, die er allerdings mehr oder weniger intensiv ausübt. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung zeigen sich bei dem Jungen eine grenzwertige Verkürzung der Wadenmuskulatur und sonographisch deutliche myogene Veränderungen. Aufgrund der Kontraktur der Ellenbogengelenke wird bei dem Jungen unter anderem der CK-Wert (Kreatinkinase) im Blut bestimmt, der mit ca. 4000 U/l deutlich erhöht ist und einen Indikator für einen Muskelzerfall darstellt. Die Elektrokardiographie ergibt, bis auf einige Extrasystolen und



Herzfrequenzsprünge während der Untersuchung, keine wesentlichen Auffälligkeiten.

Seine 3 Jahre jüngere Schwester scheint von der gleichen Grunderkrankung betroffen zu sein, da bei ihr ebenfalls ein deutlich erhöhter CK-Wert von ca. 2400 U/l gemessen wurde. Bei beiden gesunden und nicht verwandten Eltern besteht keine CK-Erhöhung und auch die jüngste Tochter ist klinisch unauffällig.

Klinische Verdachtsdiagnose

Aufgrund der klinischen Auffälligkeiten und biochemischen Parameter besteht bei dem Jungen und seiner Schwester am ehesten der Verdacht auf eine milde kongenitale Myopathie. Differentialdiagnostisch wäre auch eine genetische Erkrankung aus dem Formenkreis der Gliedergürtelmuskeldystrophien denkbar. Anhand der Familienanamnese ist von einem autosomal rezessiven Erbgang auszugehen. Beide Erkrankungsgruppen sind klinisch und genetisch sehr heterogen. Im Rahmen einer Muskelbiopsie in Verbindung mit immunhistoche-

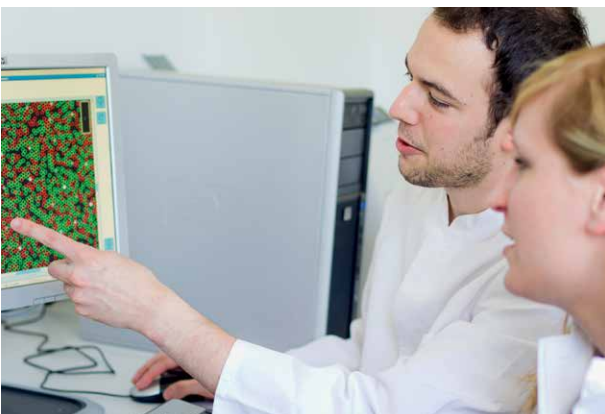
mischen Analysen oder einem Immuno-Blot könnte die der Erkrankung zugrunde liegende Ursache möglicherweise weiter eingegrenzt werden. Da eine Muskelbiopsie allerdings für den Patienten einen sehr schmerzhaften, invasiven Eingriff darstellt und eine eindeutige Diagnose in den meisten Fällen nicht erreicht wird, ist als nächster diagnostischer Schritt eine molekulargenetische Untersuchung indiziert. Hierzu ist eine sogenannte Multi-Gen-Panel-Analyse hinsichtlich einer Myopathie mittels Next Generation Sequencing (NGS) sinnvoll.

Multi-Gen-Panel-Analyse

Bei einer Multi-Gen-Panel-Analyse werden durch eine massive parallele Sequenzierung viele Gene gleichzeitig untersucht, um möglichst schnell die genetische Krankheitsursache identifizieren zu können. Bei dem betroffenen Jungen wurden durch eine gezielte Anreicherung der Zielregionen und anschließendem Next Generation Sequencing die kodierenden Bereiche von 155 Genen parallel



Abb.: Reverse Sequenz der DNA-Analyse im COL6A3-Gen mit der Mutation c.8386A>G. Im Elektropherogramm sind daher die komplementären Basen T und C dargestellt. Betroffen sind die ersten beiden Kinder, geboren 1999 und 2002, mit der homozygoten Mutation [C]. Die beiden Eltern sind jeweils heterozygot [Y] und die nicht betroffene Schwester trägt die Normalsequenz [T]



analysiert, in denen Mutationen als ursächlich für Muskelerkrankungen beschrieben sind. Dabei konnte die Veränderung c.8386A>G (p.Lys2796Glu) im COL6A3-Gen homozygot nachgewiesen werden. Dies bedeutet, dass die Aminosäure Lysin an der Position 2796 des Proteins durch die Aminosäure Glutaminsäure ausgetauscht ist. Die Veränderung ist bislang noch nicht in der Literatur oder in Mutationsdatenbanken aufgeführt. Sie liegt allerdings in einer Genregion, in der schon mehrere „missense“ Mutationen als pathogen klassifiziert wurden. Durch eine Segregationsanalyse konnte die Veränderung bei der betroffenen Schwester ebenfalls homozygot nachgewiesen werden. Die nicht-betroffene Schwester trägt die Veränderung nicht, was die angenommene Pathogenität dieser Variante unterstützt. Die Eltern tragen diese Genveränderung erwartungsgemäß jeweils heterozygot.

Mutationen im COL6A3-Gen

Veränderungen im COL6A3-Gen führen in der Regel zu einer rezessiv vererbten kongenitalen Muskeldystrophie, der Ullrich-Myopathie (UCMD), oder zu einer



dominant vererbten, spätmanifesten Bethlem-Myopathie. Die beiden Erkrankungen zeigen jedoch ein klinisch breites, überlappendes phänotypisches Spektrum und werden durch den Erkrankungsbeginn charakterisiert. Außerdem sind in der Literatur einzelne Fälle mit einer rezessiv vererbten Dystonie beschrieben, in denen Mutationen im COL6A3-Gen nachgewiesen werden konnten.

Bei der UCMD handelt es sich in der Regel um eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, d. h. es liegen bei den betroffenen Patienten Mutationen auf beiden, sich entsprechenden Allelen homozygot oder compound-heterozygot vor. Dies bedeutet, dass in der Regel beide Eltern eines betroffenen Patienten heterozygote Anlageträger für die Erkrankung sind und damit eine Wahrscheinlichkeit von 25 % haben, weitere betroffene Kinder zu bekommen.

In der Literatur sind in seltenen Fällen auch Mutationen beschrieben, die mit einer autosomal dominant vererbten UCMD oder einer autosomal rezessiven Bethlem-Myopathie assoziiert sind. Wesentlich häufiger führen Mutationen in den Genen COL6A1 und COL6A2 zu einer dieser beiden Erkrankungen. Beide

Gene kodieren ebenfalls für eine Kollagen-VI-Untereinheit. Aufgrund der Familienvorgeschichte, dem frühen Krankheitsbeginn, dem klinischen Erscheinungsbild und den molekulargenetischen Untersuchungsergebnissen ist die molekulargenetische Diagnose einer bisher mild verlaufenden UCMD mit dem klinischen Bild bei dem Jungen gut vereinbar.

Schlussfolgerung

Die Multi-Gen-Panel-Analyse stellt bei der genetischen Diagnostik von besonders heterogenen Erkrankungen ein geeignetes Tool dar, um eine schnelle Ursachenfindung der Erkrankung zu ermöglichen. Eine frühe Diagnosestellung ist für die Vorhersage des klinischen Verlaufs und der therapeutischen Maßnahmen unerlässlich. In diesen Fällen kann damit auch auf eine invasive Diagnostik im Rahmen einer Muskelbiopsie verzichtet werden. Außerdem wird eine eindeutige Aussage zum Wiederholungsrisiko für Familienangehörige möglich. Eine Multi-Gen-Panel-Analyse ist bei heterogenen Erkrankungen zudem deutlich schneller und kosteneffektiver als Einzel-Gen-Analysen.

Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen: Wann Genetik, wann Muskelbiopsie?

Von Prof. Wolfgang Müller-Felber, LMU Klinikum der Universität München
Dr. von Haunersches Kinderspital, Pädiatrische Neurologie

Bis vor wenigen Jahren galt die Muskelbiopsie als der „Goldstandard“ in der Diagnostik kindlicher neuromuskulärer Erkrankungen. Nun haben neue Entwicklungen in der Molekulargenetik dazu geführt, dass zum einen die Aussagekraft genetischer Verfahren zugenommen hat, zum anderen die Kosten dafür deutlich gesunken sind. Vor diesem Hintergrund muss der Stellenwert der einzelnen diagnostischen Verfahren neu überdacht werden. Dies umso mehr, als zunehmend deutlich wird, dass morphologische Veränderungen durch eine Vielzahl verschiedener Gene verursacht werden, auf der anderen Seite allerdings auch Defekte in einzelnen Genen zu einem ganzen Spektrum verschiedener Erkrankungen führen können.

Vorteil der Muskelbiopsie ist nach wie vor, dass zumindest bei einem Teil der Erkrankungen Defekte auf Proteinebene nachgewiesen werden können. Dies spielt immer noch, insbesondere bei metabolischen Erkrankungen, bei welchen Aktivitätsmessungen unverändert wesentlich für die Diagnose sind, eine wichtige Rolle.

Problematisch wird es allerdings, wenn es sich um Änderungen an Strukturproteinen handelt. Nachdem immunhistochemische Methoden hier nur begrenzte Abschnitte von Proteinen abbilden können, kann es durchaus vorkommen, dass relevante strukturelle Veränderungen auf histologischer Ebene nicht korrekt abgebildet werden. Hinzu kommt, dass die Muskelbiopsie unverändert ein sehr invasives Verfahren darstellt, welches in der Regel beim kleinen Kind sogar eine Sedierung oder Narkose erfordert.

Aus diesem Grund hat sich im klinischen Alltag das Vorgehen dahingehend gewandelt, dass bei Verdacht auf kongenitale Myopathien mit Strukturbesonderheiten, kongenitale Muskeldystrophien und progressive Muskeldystrophien bereits sehr früh im diagnostischen Prozess, also nach klinischer Untersuchung und neurophysiologischer bzw. sonographischer Diagnostik, entweder eine gezielte Analyse eines einzelnen Gens erfolgt oder sehr viel häufiger eine Paneldiagnostik. Die Analyse eines einzelnen Gens bietet sich dann an, wenn das zu



untersuchende Gen relativ klein ist und eine sehr typische Befundkonstellation vorliegt (zum Beispiel die Untersuchung des Myotubularin-Gens bei einem männlichen Säugling mit schwerem Floppy-infant-Syndrom, respiratorischer Insuffizienz und schwerer Schluckstörung) oder die Untersuchung des DMPK-Gens bei klinischem Verdacht auf eine Myotone Dystrophie Typ 1 (kongenitale Muskelschwäche, respiratorische Insuffizienz und Klumpfüße). Nachdem allerdings häufig für einen ähnlichen Phänotyp eine ganze Vielzahl verschiedener Gene in Betracht kommt, erscheint meist die Paneldiagnostik die erfolgversprechendere Strategie.

Bei Verdacht auf metabolische Myopathien hat hingegen nach wie vor die Muskelbiopsie mit entsprechender pathobiochemischer Aufarbeitung einen hohen Stellenwert. Ausnahmen sind hier einige wenige Erkrankungen mit einer relativ typischen Klinik und einer wenig aufwändigen genetischen Untersuchung (wie z. B. das McArdle-Syndrom mit belastungsabhängigen Muskelkrämpfen und rezidivierender Rhabdomyolyse).

Bei neurogenen Erkrankungen trägt in aller Regel weder die Muskelbiopsie noch die Nervenbiopsie Entscheidendes zur diagnostischen Einordnung bei. In dieser Situation versuchen wir, durch die neurophysiologische Diagnostik eine gewisse Vorsortierung zu erreichen. Wenn sich klare Kandidatengene anbieten (wie zum Beispiel das PMP22-Gen bei autosomal dominant vererbten hereditären Neuropathien oder bei der Neuropathie mit Neigung zu Druckpareesen), werden primär diese untersucht. In zahlreichen anderen Fällen hingegen erfolgt ein sehr rascher Übergang ebenfalls zu einer Paneldiagnostik.

Im Dialog mit dem Genetikum



Haben Sie Anregungen oder Fragen zum Fall aus der medizinischen Praxis? Bitte schicken Sie uns eine E-Mail an: genial@genetikum.de



NEUES AUS WISSENSCHAFT UND FORSCHUNG



Alzheimer

Die Rolle des Y-Chromosoms

Mit einer Studie an 3.200 Männern im Alter von 37 bis 96 Jahren konnten Professor Lars Forsberg und sein Team von der Universität Uppsala nachweisen, dass in den Blutzellen von an Alzheimer erkrankten Männern deutlich häufiger ein Verlust des Y-Chromosoms vorlag. Des Weiteren konnten sie zeigen, dass das Fehlen des Y-Chromosoms bei älteren Männern auf ein erhöhtes Risiko hinweist, in den nächsten Jahren an Alzheimer zu erkranken. Dass der Verlust des Y-Chromosoms in Blutzellen bei älteren Männern häufiger beobachtet wird, ist schon länger bekannt.

So liegt der Anteil bei den über 80-Jährigen bei etwa 20 Prozent. Darüber hinaus konnte schon in früheren Studien gezeigt werden, dass dieser Verlust mit einer höheren Mortalität und Tumorwahrscheinlichkeit in Zusammenhang steht und durch Rauchen verstärkt wird. Möglich ist auch ein Zusammenhang mit der Tatsache, dass Männer durchschnittlich früher sterben als Frauen. Die Forscher möchten nun in weiteren Studien untersuchen, was der Verlust des Y-Chromosoms genau bewirkt.

Quelle: Dumanski, Jan P.; Forsberg, Lars A. et al. (2016): Mosaic Loss of Chromosome Y in Blood Is Associated with Alzheimer Disease. In: The American Journal of Human Genetics 98 (6), S. 1208–1219.

Was fehlt meinem Kind?

Sichere Diagnose verbessert die Lebensqualität von Müttern

Für eine Studie – durchgeführt am SPZ Göttingen und veröffentlicht in der Fachzeitschrift *Clinical Genetics* – wurden die Eltern von 315 Kindern mit Entwicklungsverzögerung bzw. Intelligenzminde- rung zu ihrer Lebensqualität befragt, nachdem bei den Kindern eine array-CGH vorgenommen worden war. In 45 Fällen war die genetische Ursache für die Behinderung gefunden worden, bei 270 Kindern konnte keine Diagnose gestellt werden.

Die Mütter der Kinder mit Diagnose hatten eine signifikant bessere Lebensqualität im Vergleich zu den Müttern von Kindern, bei denen die Ursache der Beeinträchtigung nicht gefunden werden konnte. Auf die Lebensqualität der Väter wirkte sich die Diagnosestellung nicht signifikant aus.

Quelle: Lingen M.; Zirn B. et al.: Obtaining a genetic diagnosis in a child with disability: impact on parental quality of life. In: Clin Genet. 2015 Jun 18.

CRISPR/Cas

Reparaturmethode mit Zukunft

Im Jahr 2012 publizierten Emmanuelle Marie Charpentier und Jennifer Doudna einen neuen Ansatz, um genetische Information zu verändern. Dieser hat sich in den letzten Jahren schnell durchgesetzt und ist aufgrund seiner Vielseitigkeit, Kosteneffizienz sowie der enormen Präzision bis heute ein vielversprechendes Verfahren für genetische Veränderungen in lebenden Organismen. Die CRISPR/Cas genannte Methode basiert auf zwei einfachen Elementen: den CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), deren Genprodukt für eine kurze, teilweise doppelsträngige RNA (die sogenannte sgRNA) codiert, sowie dem Protein Cas9, einer Endonuklease. Die CRISPR-sgRNA bindet im Genom an einer komplementären DNA-Zielsequenz und bildet durch den doppelsträngigen Bereich eine

Markierung für Cas9, das sich daraufhin anlagert und den DNA-Doppelstrang gezielt schneidet.

Der dadurch verursachte DNA-Doppelstrangbruch kann auf zweierlei Arten repariert werden: Zum einen mit der nicht-homologen Rekombination, bei der beide DNA-Enden wieder verbunden werden. Diese Methode ist allerdings nicht sehr genau und führt oft zu funktionsunfähigen Proteinen. Die zweite Methode ist die homologe Rekombination. Hierbei wird der durch das CRISPR/Cas-System induzierte Doppelstrangbruch anhand einer Vorlage, die am linken und rechten Rand homologe Bereiche aufweist, repariert. Die komplette Sequenz zwischen den homologen Bereichen der Ziel-Sequenz wird dabei in das Genom integriert, so dass beispielsweise komplette Gene eingebaut werden können.

Die CRISPR/Cas-Methode ermöglicht somit die gezielte Veränderung des Genoms. Die Anwendungsmöglichkeiten reichen von der medizinischen Forschung über Nahrungsmittelherstellung bis zur Behandlung von viralen und genetischen Erkrankungen. Im Tierversuch gelang es beispielsweise, den Phänotyp von Mäusen mit Muskeldystrophie Typ Duchenne durch den Einsatz von CRISPR/Cas in den milderen Typ Becker-Kiener umzuwandeln. Für den Einsatz dieser Technik am Menschen müssen zwar noch Erfahrungen gesammelt und ethische Fragen geklärt werden, doch ist es denkbar, dass mit ihr in Zukunft genetische Erkrankungen beim Menschen therapierbar werden.

Quelle: Jinek M1, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E.: A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. In: Science. 2012 Aug 17;337(6096):816-21.

Im Dialog mit dem Genetikum



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

GENETIKUM AKTUELL

Kurzportrait

Zeit nehmen für jeden Ratsuchenden – das ist mir wichtig

PD Dr. med. Wolfram Klein,
Facharzt für Humangenetik, Genetische Beratung

gen.ial: Wann haben Sie begonnen, sich für Humangenetik zu interessieren?

Dr. Wolfram Klein: Ich hatte schon vor dem Abitur lange überlegt, ob ich Biologie oder Medizin studieren soll, und mich dann für Medizin entschieden. Während des Studiums absolvierte ich dann ein freiwilliges 6-wöchiges Praktikum am Institut für Humangenetik in Freiburg, und habe dort auch später meine Doktorarbeit geschrieben. Die Humangenetik ist ein Fachgebiet, in dem es viele Überschneidungen zwischen der Medizin und der Biologie gibt. Deshalb passt sie gut zu meinen Interessen.

gen.ial: Was fasziniert Sie an Ihrer Tätigkeit in der Genetischen Beratung?

Dr. Wolfram Klein: Am angenehmsten finde ich, dass man sich in der Humangenetik die Zeit nehmen kann, den Ratsuchenden die Erkrankung sowie die biologischen Hintergründe zu erklären. Eine Genetische Beratung dauert im Durchschnitt 1 – 1,5 h, so dass man auch auf alle Fragen der Ratsuchenden eingehen kann.

gen.ial: Hatten Sie schon mit Fällen von Seltenen Erkrankungen zu tun?

Dr. Wolfram Klein: Die meisten Seltenen Erkrankungen sind erblich bedingt, so dass man gerade in unserem Fachgebiet regelmäßig solche Krankheitsbilder kennenlernt.

gen.ial: Welche offenen Fragen in der Humangenetik beschäftigen Sie am meisten?

Dr. Wolfram Klein: Die Diagnostik in der Humangenetik ist immer ausgefeilter geworden, die Möglichkeiten der Gentherapie sind dagegen oft noch limitiert. Das könnte sich jedoch bald durch die aktuellen Entwicklungen ändern. Und dies wirft eine Menge an ethischen Fragen auf, z. B.: Darf man mit der Gentherapie auch das Erbgut zukünftiger Generationen beeinflussen? Solche Fragen beschäftigen mich ganz besonders.

gen.ial: Wo sehen Sie auf gesellschaftlicher/politischer Ebene aktuell Handlungsbedarf für einen besseren Umgang mit genetischen Erkrankungen?

Dr. Wolfram Klein: Ein großes Problem sehe ich darin, dass für viele Ratsuchende keine wohnortnahe Versorgung gewährleistet ist. Auf dem Land ist der Weg zu einem Humangenetiker oft weit und auch viele Kollegen aus anderen Fachgebieten wissen oft gar nicht, dass es die Möglichkeit der Genetischen Beratung gibt. Umso bedauerlicher ist, dass von Seiten der KBV den Seltenen Erkrankungen und deren Diagnostik immer noch viel zu wenig Beachtung geschenkt wird und dadurch neue diagnostische Möglichkeiten nur sehr langsam den Patienten zugutekommen, obwohl dies von der EG und auch vom Bundesministerium für Gesundheit längst gefordert wird.



PD Dr. med. Wolfram Klein

Nach seinem Medizinstudium in Freiburg und dem Abschluss der Promotion an der Universität Jena war Wolfram Klein von 1995 bis 2003 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Abteilung für Humangenetik der Ruhr-Universität Bochum. 2002 legte er die Facharztprüfung (Humangenetik) ab und war anschließend als Facharzt in Bochum und Butzbach tätig. Von 2012 bis 2015 arbeitete er als Facharzt für Humangenetik am Klinikum Stuttgart, seit Juli 2015 gehört er zum Team des Genetikum in Stuttgart.

Ein Grund zum Feiern: Das neue genetikum in Stuttgart

Am 26.04.2016 war es so weit: Mit vielen Gästen konnten wir das genetikum® Stuttgart in der Lautenschlagerstr. 23 offiziell einweihen. Damit waren wir nach einer über fünfjährigen Entwicklungszeit am Ziel – das „genetikum® Neu-Ulm“ (Dr. Karl Mehnert) und das Böblinger „Institut für Chromosomendiagnostik und genetische Beratung“ (Dr. Gabriele du Bois, Dr. Eva Daumiller) sind nun, im Zentrum von Stuttgart, unter einem Dach als genetikum Stuttgart und unter der Leitung von Frau Prof. Zirn zusammengeschlossen. In den neuen Räumen werden auf 600 qm genetische Beratungen von fünf Fachärzten für Humangenetik sowie prä- und postnatale Chromosomenanalysen im zytogenetischen Labor durchgeführt werden.



Eine bunte Mischung aus Mitarbeitern, einsendenden Kolleginnen und Kollegen, Kooperationspartnern und Angehörigen, Freunden und Nachbarn war unserer Einladung zur Eröffnungsfeier gefolgt. Auf dem Programm standen interessante Vorträge, praktische Einblicke in die Arbeit des Labors, ein Glücksrad mit kleinen Preisen – und natürlich war auch für das leibliche Wohl bestens gesorgt. Ein rundum gelungener Abend!

Aktion zum Tag der Seltenen Erkrankungen mit Ulmer Schülern

„Gebt den Seltenen Eure Stimme“: Unter diesem Motto hat das genetikum, zusammen mit dem Selbsthilfebüro Korn und Schülern der Friedrich-List-Schule, eine Aktion auf dem Kornhausplatz in Ulm gestartet. Anlass war der Tag der Seltenen Erkrankungen, der in diesem Jahr auf den seltenen 29. Februar fiel. Die Schüler konnten auf einem Parcours erfahren, wie es ist, mit einem Rollstuhl unterwegs zu sein, durch das Drehen eines Glücksrades konnten Fragen rund um



das Thema Seltene Erkrankungen beantwortet werden. Zum Abschluss ließen die Schüler rote ACHSE-Luftballons in die Luft steigen. Der Dachverband ACHSE (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen e.V.) engagiert sich hierzulande dafür, die „Waisen der Medizin“ in den Fokus von Politik, Medizin, Forschung und Gesellschaft zu rücken. (Lesen Sie dazu auch unser Top-Thema ab Seite 3.)

Neuer EBM: Multi-Gen-Panel-Analyse endlich Kassenleistung!

Seit dem 1. Juli gilt für Fachärzte der Humangenetik eine neue Abrechnungsbestimmung für Patienten der gesetzlichen Krankenkassen. Erfreulich ist, dass nun auch Multi-Gen-Panel-Analysen beauftragt und abgerechnet werden dürfen, allerdings mit der Einschränkung auf Panel mit 25 Kilobasen kodierende Sequenzen. Bei Multi-Gen-Panel-Untersuchungen über 25 Kb muss nach wie vor bei den Krankenkassen vorab ein Antrag zur Kostenübernahme gestellt werden. Eine weitere wesentliche Änderung betrifft die postnatale array-CGH. Sie kann nun direkt in Anschluss an eine konventionelle Chromosomenanalyse durchgeführt werden, sofern die Fragestellung mit dieser nicht geklärt werden konnte. Eine pränatale array-CGH ist jedoch unverändert nicht in den EBM aufgenommen worden. Wir hoffen auf eine Umsetzung im nächsten Quartal!

Weitere Informationen zum neuen EBM finden Sie im Web in unserer Infothek.

Unsere Fortbildungen im September/November

28.09.2016: Syndromologie und Endokrinologie
09.11.2016: Erblicher Darmkrebs

Die Vorträge finden jeweils um 18:30 Uhr im Fortbildungsraum am **genetikum Stuttgart** statt.
Anmeldung bitte an: info@genetikum.de

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 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**