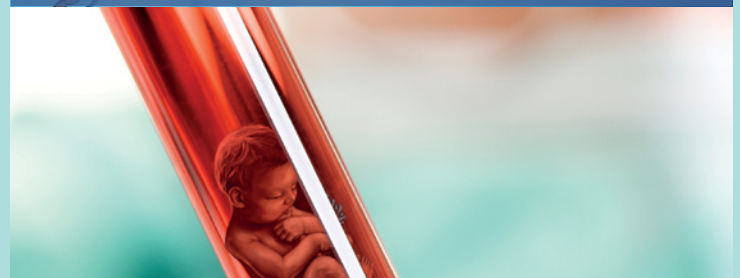


Spannendes und Kurioses
aus der Welt der Genetik
Wie finden Spermien
den Weg?

17



Neues aus Wissenschaft
und Forschung
Gesunde Embryonen aus
dem Reagenzglas?

19



genetikum aktuell
Neues Handbuch
für das Patientengespräch

22

Top-Thema

02

Gen-Panel-Diagnostik
Meilenstein in der Forschung –
und in der Medizin

EDITORIAL



Dr. med. Karl Mehnert

Liebe Leserinnen und Leser,

seit mehr als 25 Jahren bin ich mit großer Leidenschaft und Neugierde in der Humangenetik tätig, habe dabei erlebt, welche Herausforderungen die genetische Diagnostik mit sich bringt – aber auch wie rasant sich dieser Bereich weiterentwickelt. Ein Meilenstein ist die neue Multi-Gen-Panel-Analyse, die unseren Alltag als humangenetische Diagnostiker und Berater revolutioniert. Noch vor kurzem stand die Diagnosefindung vor der großen Schwierigkeit, dass an vielen Erkrankungen und Auffälligkeiten eine Vielzahl unterschiedlicher Gen-Mutationen ursächlich beteiligt sein können. Doch die neuen NGS-Methoden erlauben es uns jetzt, in einem einzigen Untersuchungslauf parallel alle bekannten Gene, die mit einem bestimmten Krankheitsbild in Verbindung gebracht werden, zu sequenzieren und zu untersuchen. Diese Entwicklung hat große Bedeutung für alle Fachbereiche der Medizin, insbesondere für die Pädiatrie, Neurologie, Gynäkologie und Urologie. Deshalb widmen wir ihr unsere aktuelle Ausgabe der gen.ial. Dabei stellen wir zur Verdeutlichung drei spannende Fälle aus der medizinischen Praxis vor. Wie gewohnt erfahren Sie darüber hinaus auch anderes Neues aus dem großen Bereich der humangenetischen Forschung.

Herzlichst

Dr. med. Karl Mehnert

Kompakt und
informativ: gen.ial**Impressum:**

Das Exemplar ist kostenfrei.
Erscheinungsweise: 2 x jährlich
Druckauflage: 5.000
Ausgabe 14 | November 2017

Herausgeber:

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

Inhaltlich verantwortlich:

Dr. Karl Mehnert · M.Sc. Kerstin Alt
Prof. Dr. Dr. Birgit Zirn · Dr. Maren Wenzel
PD Dr. Wolfram Klein · Prof. Dr. Horst Hameister
Dr. Petra Freiling

Redaktion:

Dr. Petra Freiling, Dr. Karl Mehnert,
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

Dr. Petra Freiling, 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 | Künzelsau

NGS-Methoden auf Erfolgskurs

Gen-Panel-Diagnostik: Ein Meilenstein in der Forschung – und in der Medizin

Autor: M.Sc. Kerstin Alt

Zeitersparnis, Kostensenkung und eine große Hilfe auch für Patienten und ihre Angehörigen – die Hochdurchsatz-Sequenzierung ist ein Meilenstein in der humangenetischen Diagnostik. Ihre Entwicklung hat vor gut einem Jahrzehnt begonnen und ist noch längst nicht am Ende angekommen. Ein Überblick:

Keine Krankheit ist zu selten, um ihr nicht volle Aufmerksamkeit zu schenken – so die Devise des im Jahr 1997 gegründeten Orphanets, eine europäische Initiative, die es zum Ziel hat, über seltene Erkrankungen aufzuklären und die Diagnosestellung sowie Versorgungs- und Behandlungsstruktur in Europa zu verbessern.¹ „Selten“ bedeutet hier, dass unter 2000 Menschen nicht mehr als ein einziges Individuum von einer bestimmten Erkrankung betroffen ist.² Je seltener aber eine Erkrankung ist, desto we-

niger Wissen über Ursache, Symptome sowie Therapiemöglichkeiten ist verfügbar.

In den meisten Fällen genetisch bedingter seltener Erkrankungen ist eine konkrete Differentialdiagnose daher sehr schwierig. Beispielsweise kann laut neuesten Ergebnissen aus der Epilepsie-Forschung das mutierte Gen, das als Krankheitsursache infrage kommt, mit ausreichender klinischer Sicherheit nur in 15 % der gelösten Fälle vor einer genetischen Untersuchung spezifiziert werden.³



Tausende Gene parallel sequenziert

Die vorherige Festlegung des Gens, in dem sich die krankheitsverursachende Mutation befinden könnte und das daher untersucht werden soll, war bis dato aber sehr entscheidend. Denn mit der bisher als Goldstandard in der Routinediagnostik von Erbkrankheiten eingesetzten Sanger-Sequenzierung⁴ kann aufgrund des technisch beschränkten Tagesdurchsatzes von ca. 300 Kilobasen (kb) pro Sequenzierroboter nur ein Gen nach dem anderen analysiert werden. Bei einzelnen Erkrankungsbildern kann dies ausreichend sein, da Mutationen in nur einem Gen krankheitsrelevant sind, wie es zum Beispiel im Falle der Skeletterkrankung „Achondroplasie“ zutrifft. Die meisten seltenen Erkrankungssyndrome werden jedoch durch Mutationen in verschiedenen Genen verursacht. Das machte die Entwicklung einer neuen und besseren Technologie notwendig, die eine parallele Sequenzierung hunderter bis tausender Gene ermöglicht. Innerhalb des letzten Jahrzehnts wurden mehrere sogenannte Sequenzie-

rungsmethoden der nächsten Generation (engl. next generation sequencing = NGS) entwickelt. Aufgrund der massiven Parallelsequenzierung und der dadurch produzierten riesigen Datenmengen von bis zu 120 Gigabasen (Gb; dies entspricht 120 Millionen kb) pro Sequenzierlauf werden diese neuen Techniken auch unter dem Begriff Hochdurchsatz-Sequenzierung zusammengefasst.

Da mit den neuen Geräten nicht nur viele Gene, sondern auch mehrere Krankheitsfälle gleichzeitig analysiert werden können, führt dies zu einer immensen Zeiteinsparung und Kostensenkung. Noch viel größer ist der Nutzen jedoch für den Patienten selbst. Bei der Sanger-Sequenzierung muss man sich auf die Analyse weniger Gene festlegen, die dann nacheinander sequenziert werden. Eine Untersuchung weiterer Gene wäre zwar prinzipiell möglich, wird aber aufgrund des niedrigen Kosten-Nutzen-Verhältnisses selten durchgeführt. Mit den neuen Gen-Panels hat der betreuende Facharzt nun die Möglichkeit, die Gen-Auswahl von Anfang an enorm zu erweitern und somit die Chancen für die Identifizierung der genetischen Ursache deutlich zu steigern. Für den Patienten und dessen Familie stellt

NGS – was passiert dabei?

Bis vor kurzem war die Kettenabbruchmethode nach dem britischen Biochemiker Frederick Sanger das Mittel der Wahl zur Analyse von DNA-Sequenzen. Sie erlaubt es, DNA-Einzelfragmente mit einer Länge von bis zu 800 Basenpaaren durch Kettenabbrüche und elektrophoretische Auftrennung der unterschiedlich langen Syntheseprodukte zu sequenzieren. Ein für diese Reaktion eingesetzter Sequenzierroboter generiert durchschnittlich 300 Kilobasen pro Tag. In den großen Labors standen 20 und mehr dieser Sequenzierroboter nebeneinander, um einen höheren Durchsatz zu erreichen.

Bei den neuen NGS-Techniken kann auf allein einem Gerät ein Durchsatz von bis zu 120 Gigabasen pro Sequenzierlauf erlangt werden. Im letzten Jahrzehnt wurden viele verschiedene NGS-Techniken entwickelt, die sich in a) Vervielfältigungs- und Sequenzier-technik, b) Basendetektion, c) Qualität, d) Durchsatz, e) beanspruchter Zeit und f) Anschaffungs- sowie Materialkosten erheblich unterscheiden. Je nach Anwendungsgebiet bietet die eine oder die andere Technik den größeren Vorteil (für Details siehe Metzker, 2010)⁶. Die am häufigsten in der human-genetischen Diagnostik verwendete Methodik ist die „Brückenamplifikation“ und die „Sequenzierung durch Synthese“. Um die parallele Sequenzierung mehrerer Gene von unterschiedlichen Patienten zu

ermöglichen, werden hierbei die jeweiligen DNA-Sequenzen zunächst spezifisch markiert. Die Vervielfältigung der Patienten-DNA selbst geschieht durch die „Brückenamplifikation“, welche zunächst die Fixierung der jeweiligen DNA-Einzelfragmente an einer Oberfläche, beispielsweise an kleinen Kügelchen oder an einer Glasoberfläche, beinhaltet. Während der massiven Vervielfältigung der DNA-Fragmente, die durch Zugabe entsprechender Reagenzien und Enzyme umgesetzt wird, werden diese weiterhin an der besagten Oberfläche festgehalten. Nachdem die Einzelfragmente lokal angereichert vorliegen, wird die Sequenzierreaktion, also das Ablesen jeder einzelnen Base des Strangs, an derselben Oberfläche durchgeführt. Somit finden Vervielfältigung und Sequenzierreaktion in ein und demselben Gerät statt. Bei der Sequenzierung durch Synthese kann dann quasi „live“ am sich bildenden DNA-Strang das für jeden Baustein spezifische Lichtsignal mithilfe einer speziellen Kamera detektiert werden. Anschließend müssen die im Vergleich zur Sanger-Sequenzierung eher kurzen Einzelfragmente durch die Patienten-spezifische Markierung wieder jedem einzelnen Patienten zugeordnet werden. Danach erfolgt die Anordnung der Einzelfragmente unter Zuhilfenahme des seit 2001 bekannten menschlichen Referenzgenoms, mit dem mögliche Veränderungen abgeglichen werden.



das Finden der Krankheitsursache oft eine große Erleichterung dar. Mit der vor ein paar Jahren eingeführten Panel-Diagnostik konnte sogar schon so mancher „alte Fall“ gelöst werden, bei dem zuvor bereits mehrere Gene per Sanger ohne diagnostischen Erfolg sequenziert wurden. Dem Patienten wird so eine weitere Odyssee mit unzähligen Arztbesuchen, invasiven Untersuchungsmethoden und falschen Therapieansätzen erspart. Im Optimalfall bedeutet eine schnelle Diagnose eben auch einen früheren Therapiebeginn bzw. eine frühere Umstellung auf eine gezielte Therapie. Im Bereich der frühkindlichen Epilepsien ist es zum Beispiel nicht nur entscheidend, in welchem Gen sich die krankheitsverursachende Mutation befindet, sondern auch, ob sie zu einem Funktionsverlust oder -zugewinn führt. So sprechen Patienten mit pathogenen KCNQ2-Varianten, die zu einem Funktionsverlust des Kaliumkanals führen, gut auf antiepileptische Medikamente wie Ezogabin an, die am Kaliumkanal wirksam sind, während Patienten mit gesteigerter Kaliumkanalaktivität refraktär zu sein scheinen.⁵

Ungenutztes Potenzial

Vor einem knappen Jahrzehnt fanden die neuen NGS-Techniken erstmals klinische Anwendung in der Diagnosestellung von seltenen Erkrankungen. Am Genetikum stehen seit 2012 Gen-Panels für die Diagnostik zur Verfügung. Seither steigen sowohl Anzahl als auch Umfang der angebotenen Gen-Panels stetig. Zudem werden sie laufend bezüglich Genabdeckung und -Auswahl optimiert.

Im Jahr 2016 wurden mehrere Änderungen im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) eingeführt. Der neue EBM beinhaltet nun eine Sequenzierleistungsziffer, die unabhängig von der verwendeten Sequenziermethode ist. Somit können seit dem 1. Juli 2016 auch NGS-Laborleistungen abgerechnet werden, aller-

dings nur Gen-Panels bis 25 kb – für eine Analyse von über 25 kb muss ein entsprechender Antrag an die gesetzlichen Krankenkassen (GKV) gestellt und von diesen bewilligt werden. Die Mehrheit dieser Anträge wird derzeit jedoch aus unklaren Gründen abgelehnt, weshalb momentan im Durchschnitt lediglich 5 bis 10 Gene pro Patient bewertet werden können. Dies stellt zwar bereits einen Fortschritt gegenüber der Sanger-Sequenzierung dar, jedoch bleibt dadurch die genetische Ursache insbesondere von sehr seltenen Erkrankungen oftmals ungeklärt – obwohl die Technik dafür bereits vorhanden ist.

Dennoch werden die neuen Sequenzier-techniken – aufgrund der damit verbundenen Kosten- und Zeitersparnis sowie der höheren Erfolgsrate – weiterhin mehr und mehr Einzug in die humangenetische Routinediagnostik halten, insbesondere im Bereich der heterogenen Erkrankungsgruppen, wie Muskelerkrankungen, Neuropathien, Epilepsien und geistigen Behinderungen.

Quellen:

¹ <http://www.orpha.net>

² <http://www.namse.de/seltene-erkrankungen>

³ Trump N, McTague A, Brittain H, et al.: *Improving diagnosis and broadening the phenotypes in early-onset seizure and severe developmental delay disorders through gene panel analysis.* *J Med Genet* 53: 310-317 (2016)

⁴ Sanger F, Nicklen S, Coulson AR: *DNA sequencing with chain-terminating inhibitors.* *Proc Natl Acad Sci USA* 74: 5463-5467 (1977)

⁵ Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM, et al.: *Genetics and Genotype-Phenotype Correlations in Early Onset Epileptic Encephalopathy with Burst Suppression.* *Ann Neurol* 81: 419-429 (2017)

⁶ Metzker ML: *Sequencing technologies - the next generation.* *Nat Rev Genet* 11: 31-46 (2010)

Was sind Gen-Panels?

In einem Gen-Panel werden unter Anwendung der NGS-Methode mehrere Gene, die mit einem bestimmten Krankheitsbild assoziiert sind, gleichzeitig sequenziert. Dabei ergeben sich teilweise riesige Datenmengen, die unter Zuhilfenahme der Bioinformatik prozessiert werden. Eine zuvor getroffene Genauswahl wird anschließend von den Humangenetikern analysiert. Zielführend ist die Anwendung von Gen-Panels besonders bei heterogenen Erkrankungsgruppen wie Muskelerkrankungen, neurologischen Krankheitsbildern, unklaren Fehlbildungs- und Retardierungssyndromen und Epilepsien. Die Anzahl der sequenzierten Gene ist abhängig von der Erkrankungsgruppe und variiert stark von wenigen einzelnen Genen bis hin zu über tausend sequenzierten Genen. Entscheidend für eine Eingrenzung der beim Patienten vorliegenden seltenen Erkrankung und die damit verbundene Genauswahl ist eine enge Zusammenarbeit mit den behandelnden Fachärzten.





Pädiatrie

MED13L-Syndrom: Entwicklungsstörung mit einer seltenen genetischen Ursache

Autoren: Professor Dr. Dr. Birgit Zirn und Dr. Maren Wenzel

Auffällige äußere Merkmale und eine verzögerte motorische und sprachliche Entwicklung bei Maximilian ließen an eine Gen-Mutation denken. Aber erst das klinische Exom – ein Verfahren des Next Generation Sequencing (NGS) – brachte Gewissheit.

Der zweieinhalbjährige Maximilian entwickelt sich motorisch und sprachlich verzögert. Die Kinderärztin hat daher eine Vorstellung in der genetischen Sprechstunde empfohlen. Die Eltern berichten, dass nach der Geburt zunächst alles in Ordnung schien: Maximilian war fit und wurde voll gestillt. Im Alter von 6 Monaten wollte er jedoch keinen Brei essen und wurde daher bis zum 18. Monat voll gestillt. Bereits in Maximilians erstem Lebensjahr fiel den Eltern seine verzögerte motorische Entwicklung auf, erst nach dem zweiten Geburtstag machte der Sohn seine ersten Schritte. Die Eltern berichten, Maximilian nehme gerne Kontakt auf, er

sei sehr freundlich und zugewandt, spreche jedoch nur wenige, kurze Worte. Sein Längenwachstum verläuft im untersten Normalbereich. Die Eltern sind gesund und nicht miteinander verwandt. Die beiden Geschwister von Maximilian entwickeln sich unauffällig.

Genetische Sprechstunde und Diagnose

Maximilian wird in der genetischen Sprechstunde zunächst körperlich untersucht: Seine Ohren sind etwas tief angesetzt und nach hinten rotiert. Die Stirn erscheint hoch, die Nasenwurzel ist etwas eingesunken und der Augenabstand verbreitert. Maximilians Mund steht häufig offen und er speichelt. An beiden Kleinzehen zeigt sich eine deutliche Einwärtsdrehung (Klinodaktylie). Auf Wunsch der Eltern wird bei Maximilian Blut für eine genetische Diagnostik entnommen. Die genetische Basisabklä-



Tief angesetzte Ohren, weiter Augenabstand, rundliche Nasenspitze – Kinder mit MED13L-Syndrom sehen sich äußerlich ähnlich.

Auch eine Fehlstellung der Kleinzehen (Klinodaktylie) ist häufig.

rung mittels Chromosomenanalyse und hochauflösender array-CGH ergibt aber Normalbefunde ohne Hinweis auf eine ursächliche Chromosomenveränderung. Erst das sogenannte klinische Exom führt zur Diagnose: Bei dieser neuen genetischen Methode können viele tausend Gene in einem Ansatz parallel analysiert werden. Ausgewertet werden anschließend solche Gene, die zur klinischen Symptomatik passen. Bei Maximilian findet sich eine heterozygote Mutation im MED13L-Gen, durch die eine der beiden MED13L-Genkopien funktionslos ist. Damit ist die Diagnose klar: Bei Maximilian liegt ein MED13L-Syndrom vor.

MED13L-Syndrom: Was ist bekannt?

In der Fachliteratur werden für das MED13L-Syndrom folgende Auffälligkeiten beschrieben: Entwicklungsverzögerungen im motorischen und sprachlichen Bereich, angeborene Fehlbildungen (v. a. Herzfehler),

Verhaltensauffälligkeiten und Besonderheiten der äußeren Erscheinung. Kinder mit MED13L-Syndrom sehen sich äußerlich ähnlich: Ihre Ohren sind meist tief angesetzt, der Augenabstand ist weit, die Nasenspitze erscheint rundlich und aufgrund der verringerten Spannung der Gesichtsmuskulatur steht der Mund häufig offen und der Speichelfluss kann vermehrt sein. Diese äußerlichen Merkmale liegen auch bei Maximilian vor. Hinweise auf einen Herzfehler oder andere Organfehlbildungen finden sich bei ihm erfreulicherweise aber nicht.

Beim MED13L-Syndrom kommen zudem gehäuft Fehlstellungen der Gelenke an Händen und Füßen vor, insbesondere eine Klinodaktylie der Kleinzehen wie bei Maximilian. In der Schädel-MRT-Untersuchung kann eine verzögerte Myelinisierung vorliegen. Etwa die Hälfte der beschriebenen Kinder hat eine Sehstörung, ein kleinerer Anteil eine milde Hörstörung. Bei betroffenen Jungen findet sich ge-

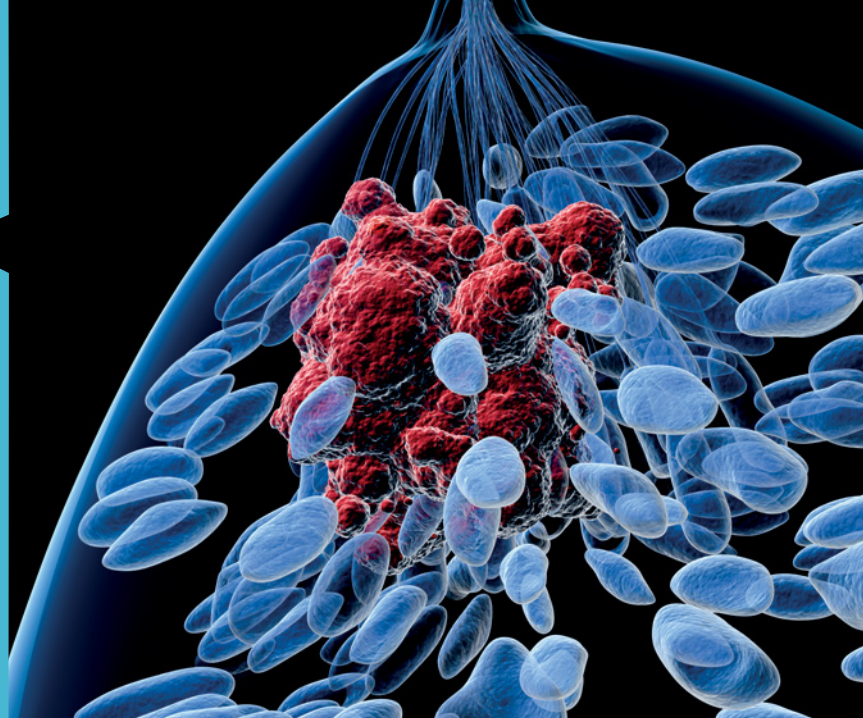


häuft ein Hodenhochstand. Neben der allgemeinen Entwicklungsverzögerung ist auch die längerfristige intellektuelle Entwicklung beim MED13L-Syndrom häufig eingeschränkt - die Kinder sind in der Regelschule meist überfordert. Verhaltensauffälligkeiten (z. B. Autismus-nahe Verhaltensweisen) wurden bislang nur bei einem Teil der Betroffenen beschrieben. Eher zeichnen sich die Kinder durch ihre ausgeprägte Kommunikationsfähigkeit und ein sehr freundliches Verhalten aus.

Wie ist die Mutation entstanden?

Bei Maximilian ist es zu einer Neumutation gekommen, denn beide Eltern weisen die Veränderung im

MED13L-Gen nicht auf. Sehr wahrscheinlich ist die MED13L-Genmutation zufällig und neu in einer der beiden Keimzellen (Ei- oder Samenzelle), aus der die Schwangerschaft mit Maximilian hervorging, entstanden. Ein deutlich erhöhtes Risiko für weitere Kinder der Eltern besteht daher nicht. Allerdings kann ein geringes Restrisiko durch ein sogenanntes Keimbahn-Mosaik nicht ausgeschlossen werden. Hierbei sind mehrere Keimzellen eines Elternteils von derselben Mutation betroffen, ohne dass dies im Blut nachweisbar ist. Sicherheitshalber kann den Eltern in weiteren Schwangerschaften eine vorgeburtliche Diagnostik angeboten werden. Maximilian selbst wird die Mutation im MED13L-Gen an die Hälfte (50%) seiner späteren Nachkommen vererben.



Tumorgenetik

Erblicher Brust- und Eierstockkrebs: BRCA1, BRCA2 – und weiter?

Autor: PD Dr. Wolfram Klein

Etwa jede zehnte Frau erkrankt im Verlaufe ihres Lebens an Brustkrebs. In etwa 5 bis 10 % Prozent ist die Erkrankung erblich im engeren Sinne – eine Mutation in einem Hochrisiko-Gen verursacht bei den Trägerinnen ein deutlich höheres Risiko. Mit den neuen Verfahren der NGS kann die Diagnose schnell und kostengünstig gestellt werden.

In unserer genetischen Sprechstunde stellten sich vier Schwestern vor, von denen eine an Brustkrebs erkrankt war. In der Familie der Mutter waren insgesamt vier weitere Frauen in drei aufeinanderfolgenden Generationen an Brustkrebs erkrankt (siehe Abbildung 1), so dass der dringende Verdacht auf einen erblichen Brustkrebs bestand.

Die Schwestern entschieden sich nach der Beratung für eine molekulargenetische Untersuchung der Gene BRCA1, BRCA2, CHEK2, RAD51C und PALB2. Diese Diagnostik kann bei gesetzlich Krankenversicherten bei gegebener Indikation ohne Antrag abgerechnet werden, die Untersuchung weiterer Gene kann nach Antrag bei der Krankenkasse erfolgen.

Bei der an Brustkrebs erkrankten Schwester konnte die Mutation c.995C>T (p.Arg319Ter) im RAD51C-Gen nachgewiesen werden (siehe Abbildung 2). Diese Mutation ist in der Literatur bereits als krankheitsverursachend beschrieben. Auch bei zwei der nicht erkrankten Schwestern konnte die familiäre Mutation nachgewiesen werden, bei einer Schwester ergab die Untersuchung einen unauffälligen Befund.

Die betroffenen Schwestern können nun eine intensiviertere Früherkennung bzw. Nachsorge in Anspruch nehmen; der nicht betroffenen Schwester konnte durch die Untersuchung die Angst vor einem familiär bedingten, erhöhten Brustkrebsrisiko genommen werden. Zwei der betroffenen Frauen haben jeweils eine 14- bzw. 18-jährige Tochter. Auch für diese ist zu gegebener Zeit eine prädiktive Diagnostik wichtig.

Welche Risiko-Gene sind bekannt?

Seit nunmehr über 20 Jahren ist bekannt, dass Mutationen in den beiden Genen BRCA1 und BRCA2 mit

einem deutlich erhöhten Risiko für Brust- und Eierstockkrebs einhergehen. Ihre alleinige Untersuchung hätte aber die Ursache der gehäuften Brustkrebserkrankungen in dieser Familie nicht klären können. Mittlerweile wurden zahlreiche weitere „Risiko-Gene“ beschrieben. Als sogenannte „core genes“ sollten bei Verdacht auf erblichen Brustkrebs – wie vom Deutschen Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs empfohlen – auch folgende Gene untersucht werden: BRCA1, BRCA2, ATM, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, RAD51C, RAD51D und TP53. Daneben sind noch eine Reihe weiterer Gene bekannt, die das Risiko für Brust- bzw. Eierstockkrebs erhöhen, in welchem Ausmaß, steht allerdings nicht gesichert fest. Eine Reihe weiterer Gene verursacht bekanntermaßen nur eine geringe Risikoerhöhung,

so dass eine Diagnostik dieser Gene derzeit nicht indiziert ist.

Weil es heute möglich ist, eine Vielzahl von Genen parallel – also kostengünstig und schnell – zu untersuchen, kann bei deutlich mehr Frauen als früher ein Risiko für erblichen Brust- bzw. Eierstockkrebs festgestellt oder ausgeschlossen werden. Grundsätzlich ist dabei zu beachten, dass in einigen Fällen vielleicht auch eine Sequenzveränderung nachgewiesen wird, für die nach heutigem Wissensstand nicht eindeutig klar ist, ob es sich um eine pathogene Mutation oder um eine harmlose Normvariante handelt. Dies kann zur Verunsicherung der Patientinnen führen. Es ist jedoch zu erwarten, dass sich die Bewertung der Varianten durch die rasante Entwicklung kontinuierlich verbessert.

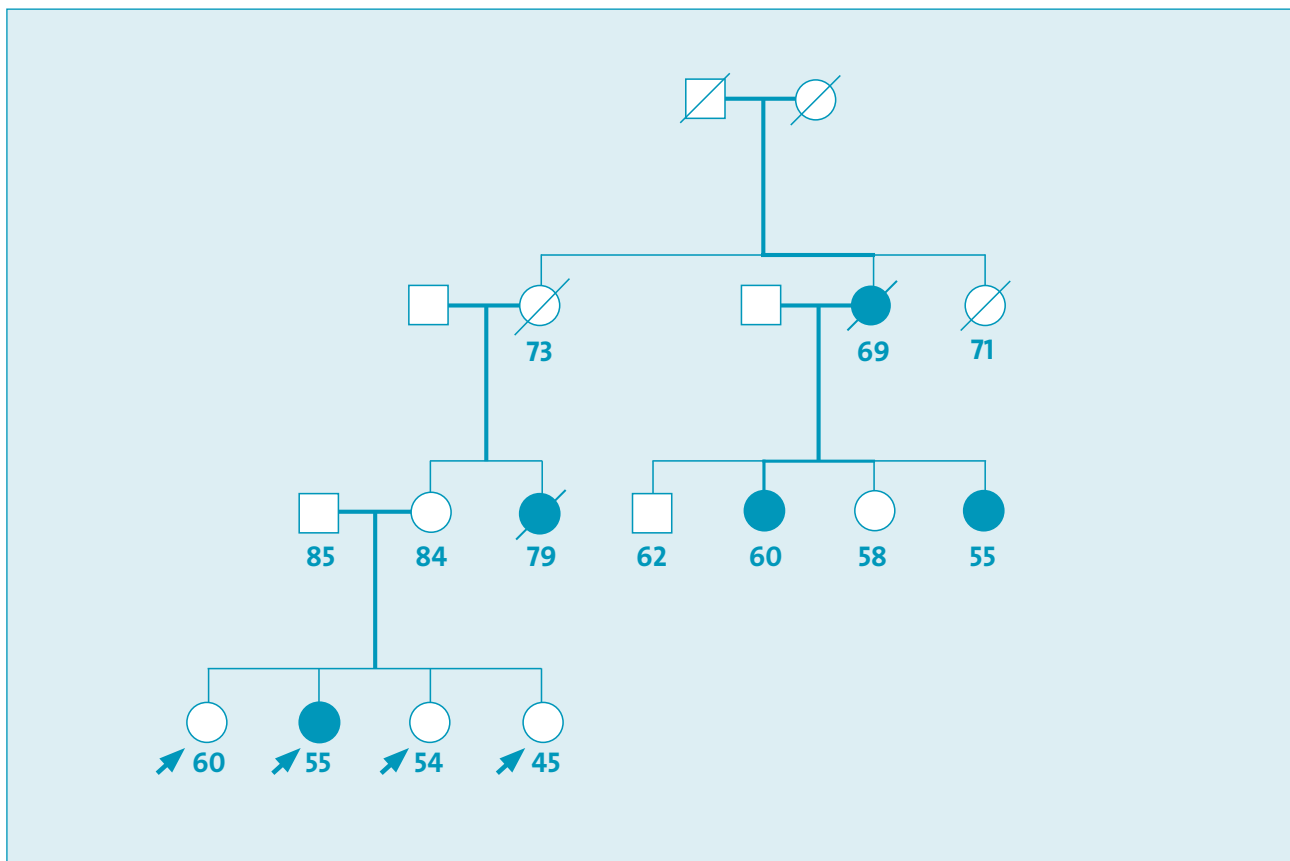


Abbildung 1: Stammbaum der Familie

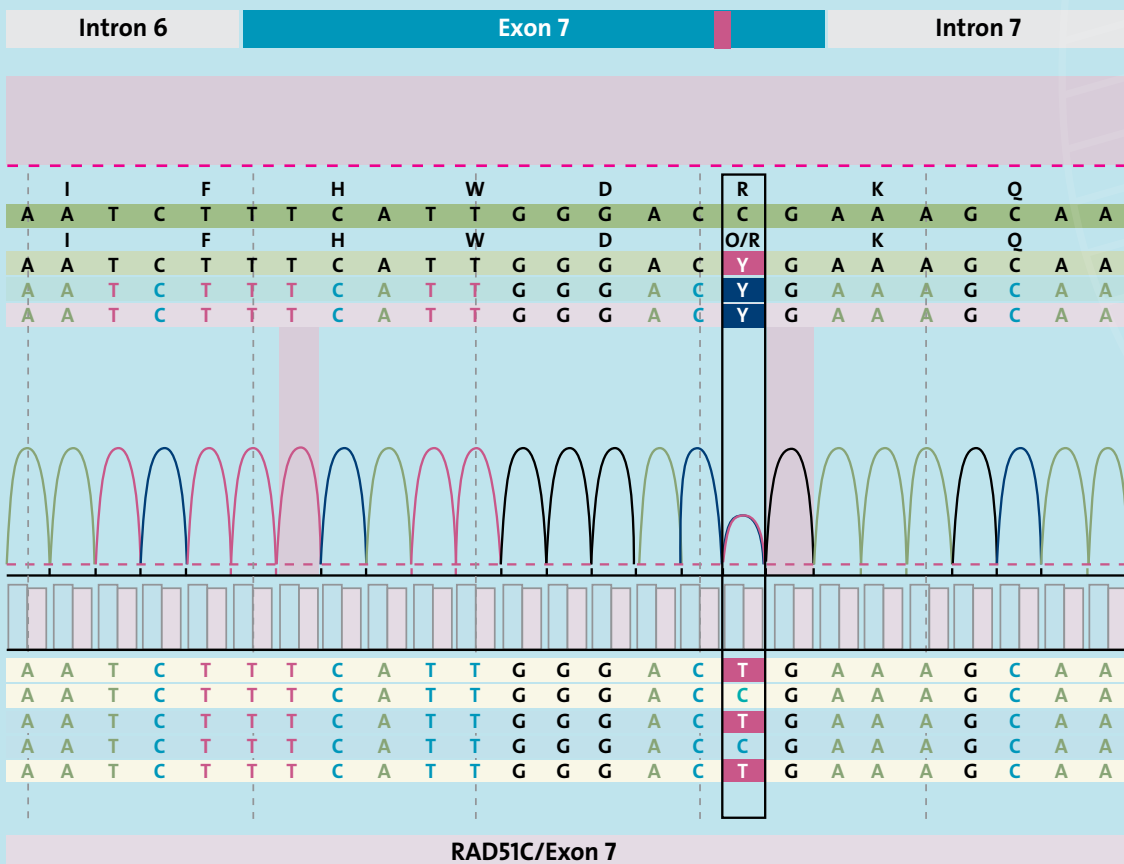
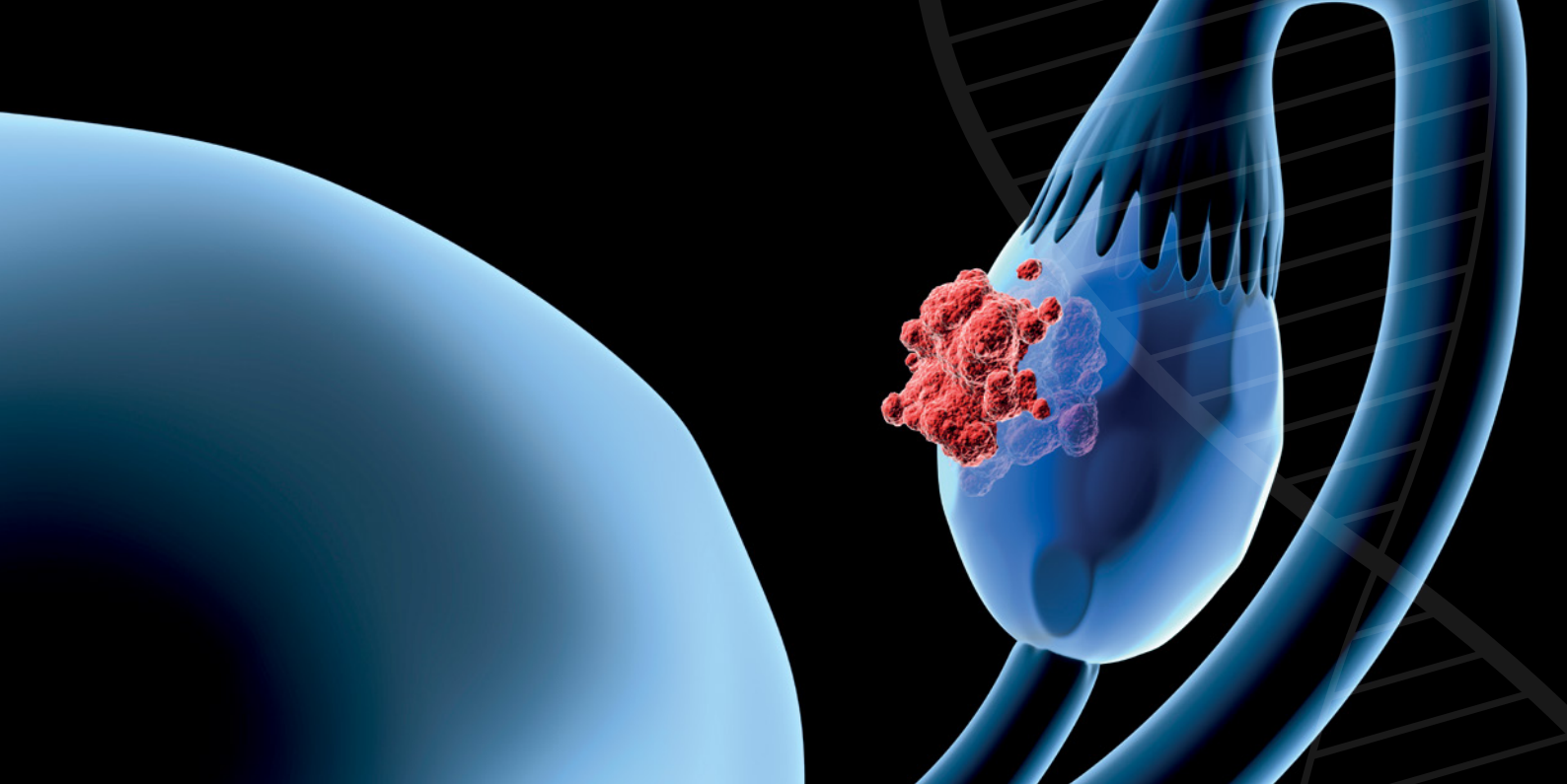
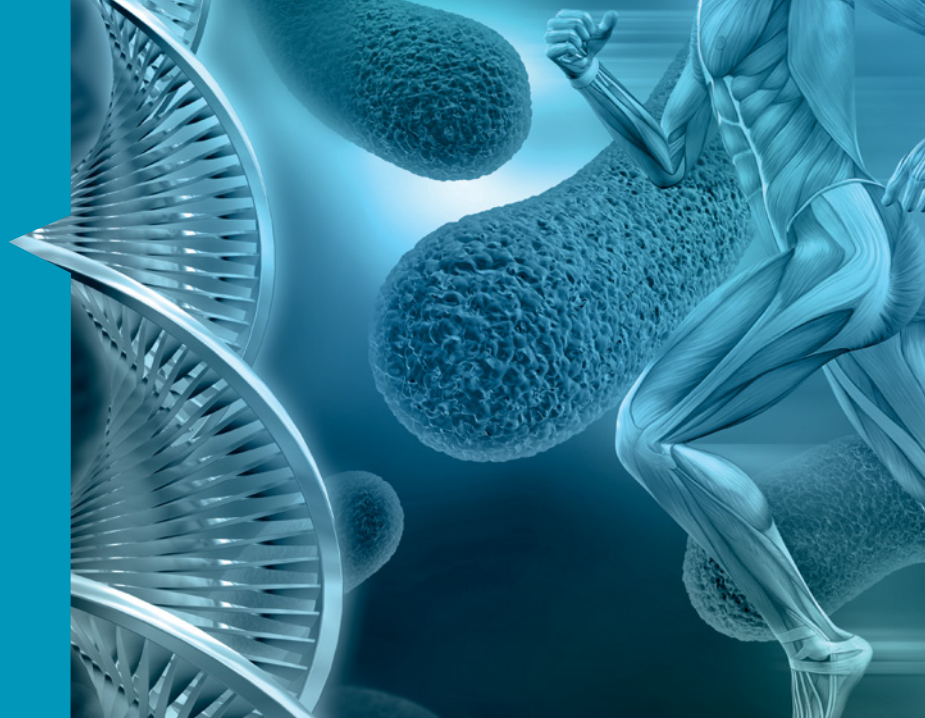


Abbildung 2: Mutationsnachweis im RAD51C-Gen



Neurologie & Neuropathien

Ein seltener Fall von autosomal-rezessiver Muskelerkrankung

Autor: Professor Dr. Horst Hameister

Erst die Familienanamnese und die Gen-Panel-Untersuchung brachten – nach zwei Muskelbiopsien – endlich Klarheit für den Patient und seine Familie.

Von einem niedergelassenen Neurologen wurde uns die Blutprobe eines 65-jährigen Patienten zugeschickt, der sich bisher an verschiedenen Stellen wegen einer Muskelerkrankung zur Diagnostik vorgestellt hatte. Jetzt wollten seine zwei Töchter (21 und 24 Jahre alt) für ihre eigene Familienplanung Gewissheit über eine mögliche Vererbbarkeit bekommen. Bei dem Patienten war erstmals im Alter von ca. 18 Jahren ein schlurfender Gang aufgefallen. Mit 21 Jahren wurde er ausführlich in einer Spezialklinik neurologisch untersucht und eine beginnende symmetrische Myopathie der Oberschenkel mit beidseitigen positiven Trendelenburg-Zeichen (Abkippen des Beckens beim Gehen) festgestellt. Die CK-Werte lagen zwischen 800 – 1400 U/l. Eine Muskelbiopsie brachte als Ergebnis: „nicht ganz typisch für Muskeldystrophie“.

Etwa 10 Jahre später machte sich auch eine Beeinträchtigung der Oberarm- und Schultermuskulatur – mit Ausbildung der typischen Scapulae alatae beim Armhebeversuch – bemerkbar. Eine zweite Muskelbiopsie wurde 1988 an einer weiteren Universitätsklinik entnommen. Jetzt wurde eine dystrophische Myopathie mit „hochgradigen interstitiellen Umbauvorgängen und regressiven Faseränderungen“ diagnostiziert. Dieses Bild spricht für eine Fazio-scapulo-humerale Dystrophie, FSHD, oder eine Form von Gliedergürtelmuskeldystrophie (limb-girdle muscular dystrophy, LMGD). Da die LMGD sich schon damals als genetisch außerordentlich heterogen darstellte, wurde keine weitere Diagnostik veranlasst. Im Jahr 2009 erlitt der Patient einen Oberschenkelhalsbruch links und ist seitdem an den Rollstuhl gebunden. Jetzt bestehen eine ausgeprägte Skoliose und Schulterschiefstand – ohne fremde Hilfe ist der Patient nicht mehr geh- oder stehfähig. Die Oberarmelevation ist nur bis ca. 15-20 Grad möglich, die mimische Muskulatur nicht beeinträchtigt, Pfeifen möglich. Es besteht keine

kardiologische Beeinträchtigung, jedoch schläft der Patient aufgrund von Atemschwierigkeiten unruhig. Familienanamnestisch ist eine gesunde Schwester bekannt, die Eltern waren betreffend Muskelerkrankungen unauffällig, der Vater ist mit 76 Jahren verstorben. Eine Schwester des Großvaters mütterlicherseits war mit einem Mann aus demselben kleinen Dorf verheiratet und hatte zwei Kinder mit einer unbekanntem Muskelerkrankung (siehe Stammbaum).

Muskel-Gen-Panel-Untersuchung

Die Familienanamnese legt nahe, dass es sich eher um einen autosomal-rezessiven Erbgang handelt. Damit scheidet die FSHD, die autosomal-dominant vererbt wird, aus. Für die Muskeldystrophien stehen zwei Gen-Panel in unserer Praxis zur

Verfügung. In dem ersten <25 kb-Panel, der nicht genehmigungspflichtig ist, sind die wesentlichen Anteile von insgesamt 11 Genen enthalten (CAPN3, DYSE, FKRP, ANO5, GAA, SGCA, SGCB, SGCD, SGCG, LMNA, CAV3). Im zweiten, genehmigungspflichtigen Gen-Panel werden gleichzeitig mehr als 100 Gene untersucht.

Mit dem ersten Gen-Panel konnten bei dem Patienten die drei Veränderungen c.1746-20C>G, c.1202A>T (p.Tyr401Phe) und c.1442G>C (p.Trp814Cys) im CAPN3-Gen jeweils heterozygot nachgewiesen werden. Das Gen CAPN3 codiert nicht für ein Strukturprotein, wie die Gene der anderen LGMDs, sondern für eine muskelspezifische Protease, die u. a. beim Apoptoseprozess, also beim Untergang von Muskelgewebe, eine Rolle spielt. In unserer Bevölkerung stellen Mutationen in diesem Gen mit einem Anteil

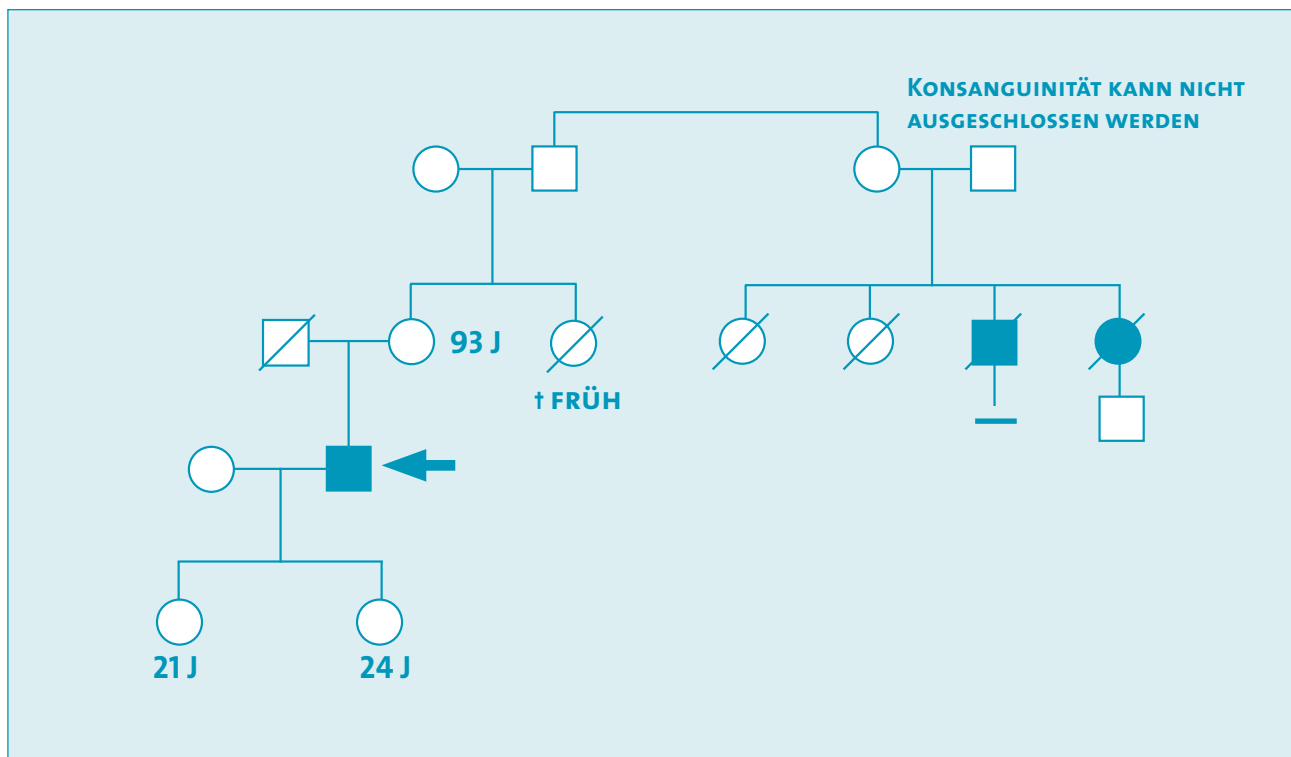
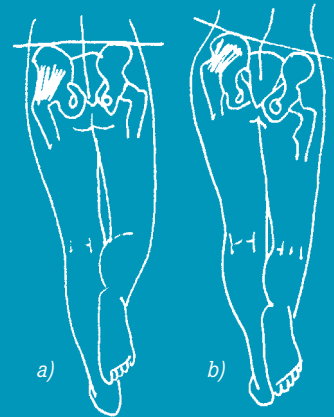


Abbildung 1: Stammbaum der im Text besprochenen Familie

Positives Trendelenburg-Zeichen

a) Normales Gangbild

b) Abkippen des Beckens zur Seite mit dem gehobenen Bein. Es entsteht der Eindruck eines watschelnden Gangbilds.



Scapula alata

Flügelartiges Abstehen der Schulterblätter beim Hochheben der Arme



Calpainopathie (LGMD2A)

Häufigkeit: ca. 1: 100 000 in unserer Bevölkerung. Es gibt verschiedene endemische Gebiete mit sehr hoher Genträgerfrequenz wie z. B. die Insel Réunion und ein isoliertes Alpental nahe Trient mit einer Heterozygotenfrequenz von ca. 1:20.

Klinischer Phänotyp: sehr variabel mit ersten klinischen Manifestationen zwischen zwei und 40 Jahren. Die ersten motorischen Meilensteine werden normal erreicht. Es kann mehr der Beckengürtel- bzw. der Schulterbereich betont sein. Normalerweise keine Beeinträchtigung der Herzfunktion, aber das Risiko einer sich spät entwickelnden Ateminsuffizienz.

Behandlung: nur symptomatisch. Physikalische Therapie mit Dehnungsübungen; regelmäßige, mäßige Übungen; längere Immobilität vermeiden. Knochenbrüche sind häufig aggravierende Faktoren. Gewichtskontrolle und Vorsicht bei Narkosen. Möglichst keine Cholesterin-Senker auf Statinbasis.

von etwa 30 % die bekannteste Form von LGMD dar und werden als LGMD2A klassifiziert. LGMD2A wird autosomal-rezessiv vererbt.

Die Genveränderung c.1746-20C>G ist eine Splice-site-Mutation und als krankheitsverursachend in der Literatur beschrieben. Die beiden missense-Mutationen sind in der Form nicht bekannt, aber im Kodon 401 ist ein anderer „missense“-Austausch als krankheitsverursachend beschrieben. Damit ist auch dieser Aminosäureaustausch sehr wahrscheinlich pathogen.

In einem zweiten Schritt musste bewiesen werden, dass diese beiden Mutationen auf den verschiedenen Allelen liegen, die der Patient einmal von der Mutter und zum zweiten vom Vater vererbt bekommen hat. Über eine Untersuchung der Eltern ist es möglich festzustellen, ob ein Elternteil eine und der andere zwei Mutationen trägt. Der Vater war verstorben und für eine Untersuchung nicht mehr verfügbar. Bei der Mutter wurden die beiden missense-Veränderungen c.1202A>T (p.Tyr401Phe) und c.2442G>C (p.Trp814Cys) festgestellt. Die Mutation c.1746-20G>C ließ sich nicht nachweisen und liegt damit auf dem väterlichen Allel. Damit ist davon auszugehen, dass jeweils das mütterliche und das väterliche Allel eine pathogene Mutation tragen und eine sogenannte compound-heterozygote Situation vorliegt. Es handelt sich um eine Calpainopathie, bzw. LGMD2A, die autosomal-rezessiv vererbt wird.

Bedeutung für die Töchter?

Formalgenetisch sind die Töchter jeweils heterozygot, entweder für die großväterliche oder die beiden großmütterlichen Genveränderungen. Da beide Töchter in ihrem Alter von mehr als 20 Jahren bisher unauffällig sind, kann man davon aus-



gehen, dass sie von von ihrer Mutter ein normal funktionierendes CAPN3-Gen erhalten haben. Zukünftige Kinder können nur erkranken, wenn der spätere Partner zufällig ebenfalls heterozygoter Anlageträger ist. Wir rechnen mit einer Häufigkeit der unauffälligen, heterozygoten Anlageträger von ca. 1:160 in unserer Bevölkerung, aus dem formal ein Risiko von 1:640 für zukünftige Kinder berechnet wird. Insbesondere wenn der Partner aus derselben Gegend oder sogar demselben Dorf stammt, sollte das CAPN3-Gen dieses Partners auf alle Fälle zuvor untersucht werden.

Am hier beschriebenen Fall wird deutlich, dass eine Muskelbiopsie heute beinahe schon obsolet ist – zwei Muskelbiopsien hatten nicht zur Klärung beigetragen. Auch der noch vor kurzer Zeit propagierte Western-Blot, bei dem die Proteine aus dem Muskelgewebe extrahiert und elektrophoretisch aufgetrennt werden, bevor sie geblottet und immunologisch detektiert werden, spielt in der genetischen Diagnostik keine Rolle mehr.

genetikum: Gen-Panels und Leistungen

Unser laufend erweitertes und aktualisiertes Leistungsverzeichnis sehen Sie unter: www.genetikum.de/genpanel

SPANNENDES UND KURIOSSES AUS DER WELT DER GENETIK

Hätten Sie's gewusst? Fragen & Antworten zur Genetik

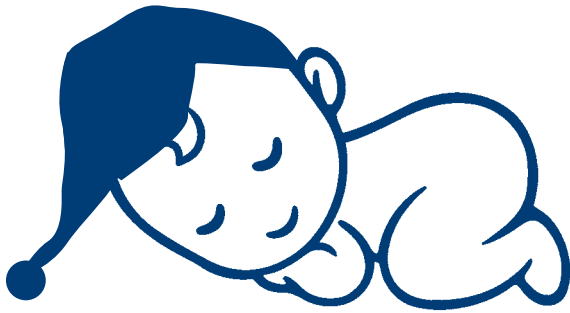
Wie finden Spermien die Eizelle und was schaltet sie scharf?

300 Millionen Spermien schwimmen zielgerichtet durch den Eileiter und konkurrieren um eine Eizelle. Irgendein Lockstoff, ausgesondert von der Eizelle oder anderen Zellen im Genitaltrakt, muss sie dabei anziehen. Dass Spermien offenbar über Riechrezeptoren verfügen und auch durch Duftstoffe, u. a. Maiglöckchen-Duft, angelockt werden, wiesen Bochumer Forscher bereits 2003 nach. Das Team um Professor Dr. Dr. Dr. Hanns Hatt konnte zeigen, dass in Spermien Riechrezeptoren vorkommen, wie man sie sonst nur in der Nase findet. Diese Rezeptoren liegen im Halsteil der Spermien, also unter dem Kopf mit den Erb-Informationen. Im Hals steckt auch der Motor, der den Schwanz antreibt, so dass das Spermium vorwärtsschwimmt. Maiglöckchen-Duft lässt die Konzentration an Kalzium in der Samenzelle ansteigen – und das wiederum wirkt sowohl auf die Schlagfrequenz als auch die Bewegung des Schwanzes. Die Spermien erhöhen die Geschwindigkeit und ihr Ziel ist die Geruchsquelle.

Inzwischen konnten die Forscher in Bochum 223 Rezeptoren, darunter 60 Riechrezeptoren, in Spermien nachweisen. Zu den drei am häufigsten vorkommenden gehört der Cannabinoid-Rezeptor GPR18. Eine Aktivierung dieses Rezeptors, der im Mittelteil der Spermien sitzt, kann die sogenannte Akrosomreaktion einleiten. Dabei verändert das Spermium seine Oberfläche und verbindet sich mit der Hülle der Eizelle, eine unabdingbare Voraussetzung für sein Eindringen in die Eizelle. „Das Cannabinoid schaltet die Spermien gewissermaßen scharf“, so Professor Hatt.

*Quelle: <http://www.sciencemag.org/cgi/content/summary/299/5615/1993> Caroline Flegel et al.: *Characterization of non-olfactory GPCRs in human sperm with a focus on GPR18. In: Scientific Reports, 2016**





Gibt es ein Schlaf-Gen?

Bis heute ist weitgehend ungeklärt, warum gesunder Schlaf für die Gesundheit wichtig ist, welche Funktion er hat und welche biochemischen Prozesse ihn regulieren. Ein Forscherteam hat nun das Protein FABP-7 entdeckt, welches Fettsäuren bindet und bestimmte Gene einschaltet und in Gehirnzellen von Mensch und Tier für einen gesunden Schlaf sorgt. Ist das Gen, das die Produktion dieses Proteins steuert, defekt, verkürzen sich die Schlafepisoden. Diese Wirkung wurde zunächst bei Mäusen festgestellt: Genetisch veränderte Mäuse, denen das FABP7-Gen fehlte, schliefen unruhiger als die Tiere mit normaler Genfunktion. Um zu überprüfen, ob die Entdeckung bei den Mäusen auch auf den Menschen übertragbar ist, werteten die Forscher Daten einer Schlafstudie aus. Bei 29 von 294 Probanden zeigte die DNA-Analyse eine Punktmutation im FABP7-Gen. Genau die Träger dieser Punktmutation schliefen auch unruhiger: Sie hatten deutlich kürzere Schlafepisoden, wurden häufiger nachts wach und schliefen weniger tief. Dabei unterschieden sich die Betroffenen nicht in Bezug auf Alter, Körpergewicht und allgemeinem Gesundheitsstatus von den anderen Teilnehmern der Schlafstudie. Die Forscher möchten nun untersuchen, welche Prozesse durch das Protein FABP7 in Gang gesetzt werden, und hoffen, dass sich daraus neue Hinweise auf die Funktion des Schlafes ergeben.

Quelle: „Normal sleep requires the astrocyte brain-type fatty acid binding protein FABP7“, Jason R. Gerstner et al.; Science Advances, DOI: 10.1126/sciadv.1602663

Beeinflussen die Gene des Partners die eigene Gesundheit?

Menschen, die zusammenleben – zumal in einer engen Partnerschaft – beeinflussen sich gegenseitig in ihren Gewohnheiten, Vorlieben, in ihrer Sprache, nicht selten in ihrer Mimik. Da ist es durchaus vorstellbar, dass sich das Erbgut des einen Partners auf körperliche Merkmale und Gesundheit des anderen auswirkt. Beispiel: Ein Frühaufsteher geht möglicherweise dem nachtschwärmenden Partner zuliebe häufig später zu Bett. Der für ihn daraus resultierende Schlafmangel könnte zu einer Erkrankung führen, die dadurch indirekt im Zusammenhang mit den Genen des Partners steht. Oder: Der sportliche Partner motiviert den Sportmuffel zum regelmäßigen Dauerlauf, was sich auf dessen Gesundheit positiv auswirkt.

Ein internationales Forscherteam hat nun bei Mäusen untersucht, wie stark sich solche sozialen genetischen Effekte auswirken. Dafür setzten sie jeweils Mäuse desselben Stammes oder unterschiedlicher Stämme über längere Zeit zusammen in einen Käfig und untersuchten mögliche Zusammenhänge zwischen mehr als hundert Merkmalen der einen Maus, (z. B. Ängstlichkeit, depressive Stimmung, Bewegungsaktivität, Dominanzverhalten, Wundheilung, Körpergewicht) und den Genen der anderen Maus. Ergebnis: Die Gene des Mitbewohners hatten einen überraschend großen Einfluss – teilweise sogar einen größeren als die eigenen Gene. Die stärksten Effekte zeigten sich dabei bei der Wundheilung, dem Körpergewicht, der Ängstlichkeit und in der Funktion des Immunsystems.

Quelle: „Genetic Variation in the Social Environment Contributes to Health and Disease“, Amelie Baud et al.; PLoS Genetics, DOI: 10.1371/journal.pgen.1006498

Im Dialog mit dem Genetikum



Haben Sie Anregungen oder Fragen zu dieser Rubrik?

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

CRISPR/Cas9

Gesunde Embryonen aus dem Reagenzglas

Ein Forscherteam aus Portland/USA schuf im Reagenzglas künstlich gesunde Embryonen – auf natürliche Weise entstanden, hätten sie einen Gendefekt für eine unheilbare, lebensbedrohliche Herzmuskelschwäche (hypertrophe Kardiomyopathie) gehabt. Nach fünf Tagen wurden sie im Labor abgetötet; wären sie in die Gebärmutter einer Frau eingepflanzt worden, wären möglicherweise Föten herangereift. Ein derartiges Experiment ist bislang noch nie so fehlerfrei gelungen. Möglich war es durch das neue, vielversprechende Werkzeug CRISPR/Cas9. Damit lassen sich Gene direkt ausschalten, einfügen oder umschreiben. Mit CRISPR hoffen Genetiker, in Zukunft Krankheiten zu heilen und Paaren, bei denen einer oder beide Partner die Veranlagung für eine Erbkrankheit tragen, zu gesundem Nachwuchs zu verhelfen. Die Forscher aus Portland hatten gespendete Eizellen mit den Spermien eines Mannes befruchtet, dessen Gen MYBPC3 eine für hypertrophe Kardiomyopathie verantwortliche Mutation trägt. Das Risiko für die Nachkommen beträgt somit 50 %. Dabei wurden entsprechende CRISPR-Cas9-Proteine zusammen mit den Spermien in die jeweiligen Eizellen gespritzt. In 42 von 58 Embryonen war der Gendefekt nicht mehr zu finden – also nicht in der Hälfte der Embryonen, sondern nur in knapp einem Drittel. Sehr überraschend war, dass nicht die künstliche Kopiervorlage aus der CRISPR-Lösung zur Reparatur herangezogen wurde, sondern der DNA-Abschnitt aus der natürlichen Eizelle als Vorlage diente. Diesen Effekt können die Forscher noch nicht erklären, was zeigt, dass man von einer kontrollierten Anwendung noch weit entfernt ist. Die Arbeit ist dennoch besonders, weil – anders als in früheren Experimenten, bei denen die Technik erst nach der Befruchtung der Eizelle angewendet wurde – keinerlei unabsichtliche Mutationen aufgetreten sind. Damit haben die Forscher in Portland das technisch Machbare wieder ein Stück erweitert und in die Evolution eingegriffen. Was für viele vielversprechend ist, sehen andere als unverantwortlich an. In Deutschland verbietet das Embryonenschutzgesetz derartige Experimente an Embryonen.

Quelle: Ma, Hong et al. (2017): Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. In: Nature 548(7668) S.413-419



Therapie

Behandlung bei Spinaler Muskelatrophie

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine schwere, durch fortschreitende Muskelschwäche gekennzeichnete neurodegenerative Erkrankung. Sie zählt zu den häufigsten genetisch bedingten Todesursachen im Säuglings- und Kindesalter. Erstmals gibt es nun eine Behandlungsoption. Der Wirkstoff Nusinersen ist jetzt, nachdem er bereits von der US-Zulassungsbehörde FDA für die Behandlung der SMA zugelassen worden war, auch in Europa zugelassen. In einer Studie mit 121 Kleinkindern mit der schweren Form der SMA (Typ Werdnig-Hoffmann) sprachen in der Wirkstoffgruppe 51 % der kleinen Patienten auf die Therapie an, in der Vergleichsgruppe zeigte kein Kind eine Verbesserung. Bei den behandelten Kindern erhielten 22 % volle Kontrolle über ihre Kopfmotorik, 8 % konnten ohne Hilfe sitzen und das Risiko für eine dauerhafte Beatmung sowie das Sterberisiko sanken um 47 %. Als unerwünschte Nebenwirkungen wurden Entzündungen der Atemwege und Verstopfungen beschrieben, die aber auch von der Grunderkrankung herrühren können.

Quelle: www.biogen.de/de_DE/news-insights/germanyaffiliatenews/02-06-2017-news.html

Früherkennung

Bluttest auf Krebs

Bisher war es nur eine Vision – jetzt könnte es Wirklichkeit werden: Durch einen Bluttest lassen sich vielleicht schon in naher Zukunft verschiedene Tumorarten im Frühstadium erkennen. Liquid Biopsy (flüssige Biopsie) wird die Technik genannt, die in ähnlicher Form bereits in der vorgeburtlichen Diagnostik bei Schwangeren angewandt wird und auf die in Hongkong arbeitenden Forscher um Dennis Lo zurückgeht. Ein internationales Forscherteam hat nun eine Studie mit einem Test durchgeführt, der Blut auf auffällige DNA-Sequenzen analysiert, die mit Tumoren einhergehen. Dazu wurden zunächst 58 sogenannte Treiber-Gene, die an vielen Krebsarten beteiligt sind, ermittelt. Das Verfahren wurde an 44 gesunden Menschen und 194 Patienten mit



Tumoren in Lunge, Darm, Brust oder Eierstock getestet. Bei Tumoren im späteren Stadium erkannte der Test den Tumor im Blut bei 75 % der Patienten, bei Tumoren im frühen Stadium bei 62 %. Bei den gesunden Patienten schlug der Test in keinem Fall an. Dieses Verfahren könnte eine frühere Behandlung der Patienten ermöglichen und dadurch Leben retten. Allerdings würde der Test auch noch bei vielen Betroffenen fälschlicherweise Entwarnung geben. Weitere größere Studien sind daher erforderlich, die Entwicklung praxistauglicher Tests wird vermutlich noch einige Jahre dauern. Auch Bill Gates und Jeff Bezos investieren in die neue Technologie: Die Firma Illumina soll mit ihrem Bluttest sämtliche Treibermutationen für alle Krebsformen bestimmen. Der deutsche Gentest-Anbieter GATC Biotech arbeitet ebenfalls an entsprechenden Tests.

Quelle: Jillian Phallen et al. (2017): Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA, In: Science Translational Medicine 9(403)

Im Dialog mit dem Genetikum



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

Kurzporträts

Unsere zwei Neuen!

Hier stellen wir Ihnen zwei Mitarbeiterinnen vor, die das genetikum-Team seit diesem Jahr mit ihrem Wissen und ihrem Engagement bereichern und unterstützen

Kerstin Alt (M.Sc.)

Molekularmedizinerin

Erst wollte sie Astronautin werden, dann Forensikerin – doch nachdem sie kurz auch noch mit Ernährungswissenschaft geliebäugelt hatte, erkannte sie: „Dauerhaft begeistern konnte mich durch die gesamte Schul- und Studienzeit nur die Humangenetik, und der bin ich dann treu geblieben“. Seit einem guten Jahr ist Kerstin Alt beim genetikum in Neu-Ulm im Bereich der Molekulargenetik tätig. Statt das unendlich große Weltall zu erkunden, hat sie sich mit ganzer Leidenschaft der Welt „des unendlich Kleinen“ zugewandt: „Zu meinem Aufgabenbereich gehört primär die Auswertung von Laborergebnissen, zum Beispiel von Sanger-Sequenzierungen oder NGS-Daten. Die daraus resultierenden Ergebnisse werden dann unter anderem anhand von Datenbanken und Literatur bewertet und in einem molekulargenetischen Befund zusammengefasst.“ Kerstin liebt das „präzise, systematische und gewissenhafte Arbeiten, das in diesem Bereich von entscheidender Bedeutung ist“. Aber sie kennt auch, neben vielen schönen Momenten, die belastenden Momente, welche die DNA-Diagnostik mit sich bringen kann: „Zwar habe ich keinen direkten Patientenkontakt, bekomme aber dennoch einzelne Patientenschicksale ‚hautnah‘ mit.“ Besonders am Herzen liegt ihr dieses Thema: „Die Anzahl der genetischen Analysen wird in naher Zukunft weiter zunehmen, daher denke ich, dass der Schutz dieser sensitiven Daten, zum Beispiel vor Missbrauch, ein wichtiges Thema der Humangenetik in den nächsten Jahren sein sollte.“



Alina Henn (Dr. med., M.Sc.)

Ärztin

Mit 16 Jahren hatte sie ihren allerersten Berufswunsch – Busfahrerin! – längst hinter sich gelassen. Ihr Interesse in der Schule galt jetzt zunehmend der Biologie, als Berufsvorstellung kristallisierte sich immer klarer die Medizin heraus. Und obwohl sie sich bereits im Medizinstudium ganz besonders für Genetik interessierte, war für Alina Henn erst einmal klar: Sie würde den „klassischen Medizinerweg“ im Krankenhaus einschlagen. Richtig „klick“ hat es dann aber gemacht, als sie in Heidelberg „super-spannende“ Kurse in genetischer Epidemiologie belegt hatte: Da war die Entscheidung wenig später gefallen, Alina wechselte in die Humangenetik. Seit Februar 2017 ist sie tätig im Stuttgarter Standort des genetikum – in der Patientenberatung und, im Rahmen ihrer Weiterbildung zur Fachärztin in Humangenetik, auch im Labor. „Ich bekomme also Einblicke in mehrere Bereiche der Humangenetik.“ Was ist ihr Anliegen in der täglichen Arbeit? „Möglichst viele Informationen zu einer genetisch bedingten Erkrankung zu gewinnen und diese dann mit dem Patienten auf verständliche Weise zu besprechen.“ Ihr Ehrgeiz und ihre Hoffnung? „In Zukunft wird es immer schneller und günstiger möglich sein, viele genetische Informationen zu gewinnen. Die Herausforderung wird sein, diese auch richtig interpretieren zu können.“ Und ihr Wunsch? „Dass mehr Patienten und Ärzte von der Möglichkeit der genetischen Diagnostik und Beratung wissen und diese auch in Anspruch nehmen.“



Das Buch ist da. Endlich!

Es war lange ein Problem: In Gesprächen mit Patienten fehlte es immer wieder an geeignetem Material, um die komplexen Zusammenhänge in der Genetik einfach zu erklären. So entstand im genetikum der Plan, ein attraktives und verständlich geschriebenes „Handbuch für die Genetische Sprechstunde“ zu erarbeiten. Nach intensiver Arbeit ist das Buch nun im Springer Verlag Medizin erschienen: ein unverzichtbares Werkzeug für Genetiker, Kinderärzte, Gynäkologen und alle Fachgruppen, die ihre Patienten über genetische Sachverhalte aufklären möchten.

85 Bildtafeln mit über 200 Abbildungen und Grafiken veranschaulichen die Grundlagen der genetischen Diagnostik und Vererbungslehre, der Reproduktions- und Pränatalmedizin, der Syndromologie und der erblichen Tumorerkrankungen. Zudem werden viele typische Fragestellungen beantwortet, die sich im Patientengespräch ergeben können.

Ein großes Dankeschön an alle, die dieses Buch möglich gemacht haben: die Herausgeber Professor Dr. Dr. med. Birgit Zirn und Dr. med. Karl Mehnert, die Autoren aus dem genetikum-Team, die Leiterin des Projekts Dr. rer. nat. Petra Freiling (genetikum Neu-Ulm) und Dr. med. Claus Münster (Remy & Remy, Gesundheitskommunikation), der für die Gestaltung zuständig war.



neu!

Handbuch für die Genetische Sprechstunde,
Springer Verlag Medizin, E-Book: 29,90 Euro,
Spiralbindung: 39,90 Euro; ISBN 978-3-662-54274-3



Neues Leistungsverzeichnis zur Gen-Panel-Diagnostik

Die Zahl der möglichen ursächlichen Mutationen für eine genetische Erkrankung geht oft in die Hunderte – bis vor kurzem war dies eine große Hürde für die genetische Diagnostik, da die in Frage kommenden Gene nur einzeln nacheinander sequenziert werden konnten. Jetzt steht uns aber die massive parallele Sequenzierung vieler Gene (NGS = Next-Generation-Sequencing) zur Verfügung – ein Meilenstein in der humangenetischen Diagnostik! Mit dieser neuen Technik lassen sich alle bisher bekannten Gene, die mit einem bestimmten Krankheitsbild in Verbindung gebracht werden, in einem Ansatz (Gen-Panel) untersuchen. Damit kann die genetische Krankheitsursache schneller und kostengünstiger identifiziert werden. Im genetikum arbeiten wir systematisch und mit großem Nachdruck daran, das Spektrum der zur Verfügung stehenden Gen-Panels ständig zu erweitern. Das laufend aktualisierte Leistungsverzeichnis kann eingesehen werden unter:

www.genetikum.de/genpanel

Genetikum: Jetzt auch in Künzelsau

Ab sofort bietet PD Dr. Wolfram Klein in unserer neuen Zweigpraxis in Künzelsau eine Sprechstunde mit Schwerpunkt Tumorrisiko an.

Dienstags, von 9 - 13 Uhr
Amrichshäuser Str. 10 · 74653 Künzelsau
Tel. 0711 220 092 30

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**