

Genetik in der Orthopädie

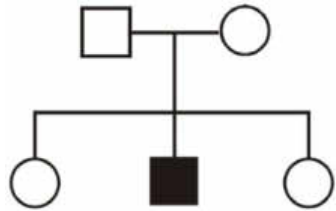
Kristina Aubell
Institut für Humangenetik



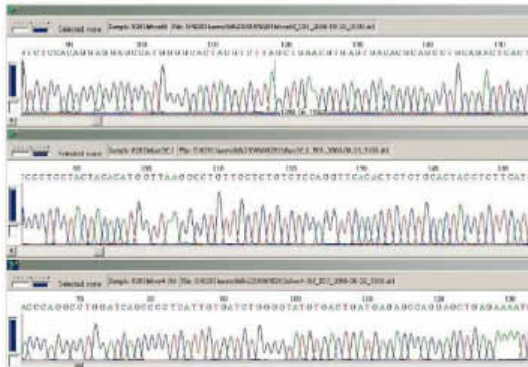
Institut für Humangenetik

Medizinische Universität Graz

Genetische Beratung



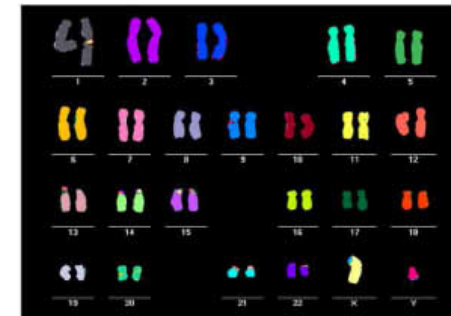
Molekulargenetik, NGS,...



Zytogenetik

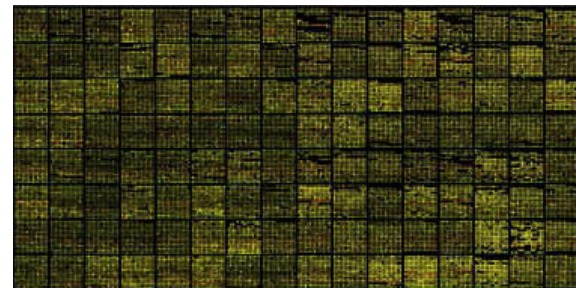


FISH



8 Ärzte
6 Molekulargenetiker
27 TAs

Array-Analysen



Vererbungslehre



Gregor Mendel

Gregor Mendel (1822-1884)



Formale Genetik, Grundbegriffe

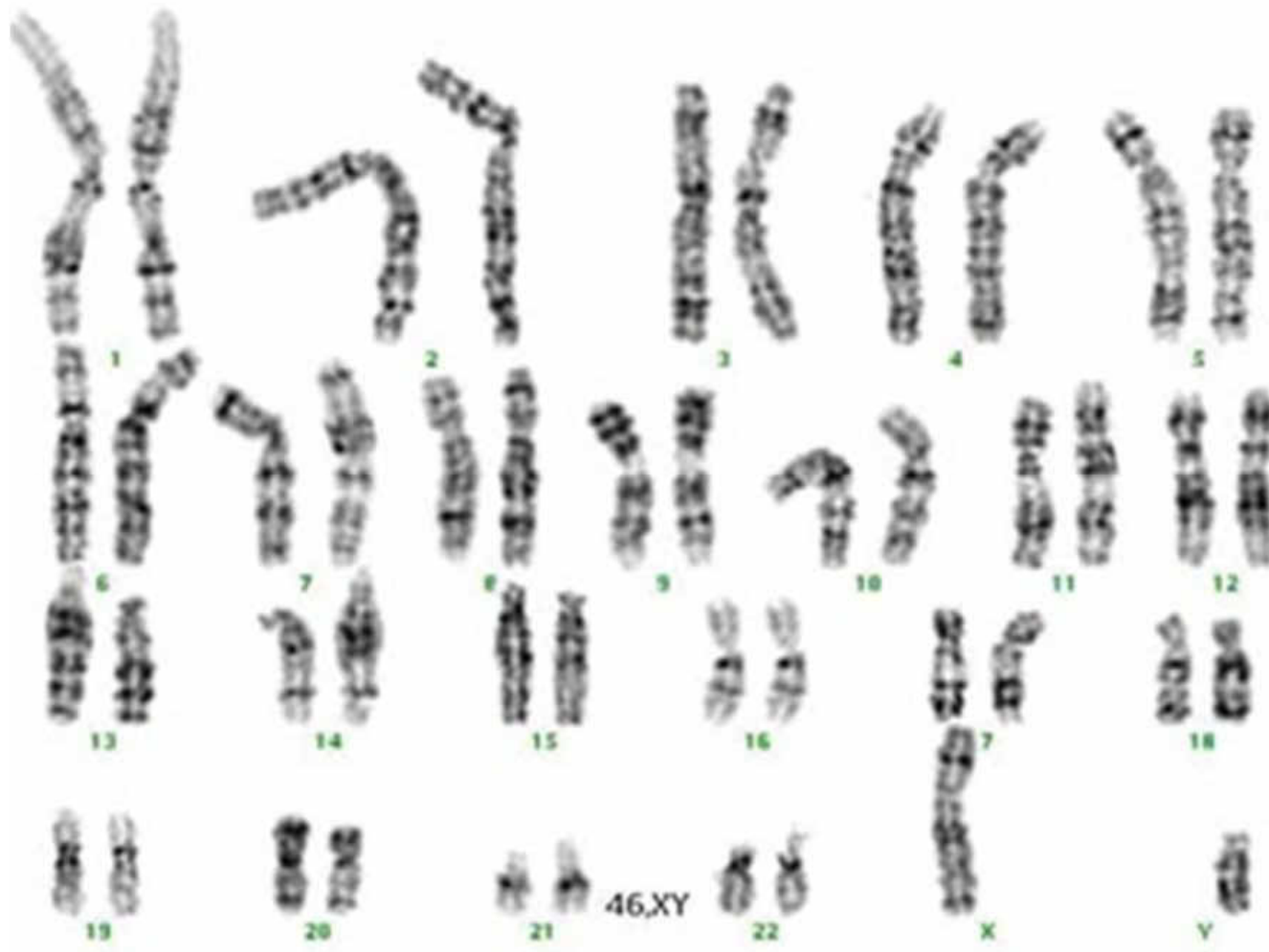
Phänotyp

- Summe aller Merkmale eines Individuums
- Einzelmerkmal eines Individuums
= klinisches Erscheinungsbild

Genotyp

- individuelle Genkombination eines Individuums
- individuelle Genkombination an einem Genlocus
- jedem Genotyp entspricht ein bestimmter Phänotyp
(nur bei rein monogenen, umweltstabilen Merkmalen ist dies eindeutig zuordenbar)

Formale Genetik, Grundbegriffe



Formale Genetik, Grundbegriffe

Allele

→ DNA-Abschnitte eines homologen Genlocus mit unterschiedlicher Basensequenz

Wildtypallel

→ ursprüngliche Form des Gens innerhalb einer Art

multiple Allelie

→ in einer Population sind mehr als 2 Allele für einen Genort vorhanden

→ entsteht durch Mutation,

→ Häufigkeit einzelner Allele durch Selektion begünstigt

Formale Genetik, Grundbegriffe

Mutation

- jede Sequenzveränderung des Erbgutes
- „krankheitsverursachend“
- Keimbahnmutation vs. somatische Mutation

Polymorphismus

- Auftreten natürlicher Genvarianten (häufig als SNPs)
- keine Krankheitsrelevanz
- >1% Häufigkeit

UV (unclassified variant; variant of uncertain significance)

- Genvarianten mit derzeit noch unklarer pathogener Auswirkung

Formale Genetik, Grundbegriffe

homozygot

- reinerbig für gegebenen Genlocus
- zwei Gene mit identischer Basensequenz auf dem Genort homologer Chromosomen



heterozygot

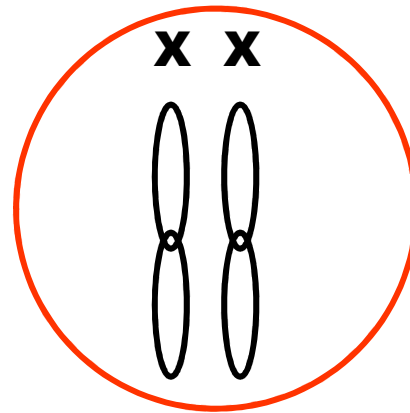
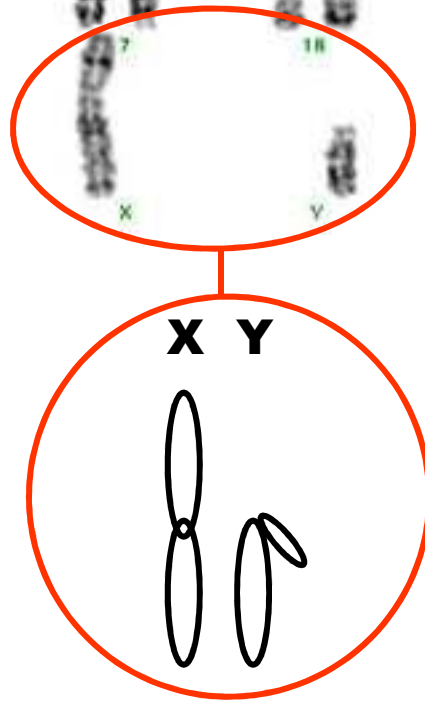
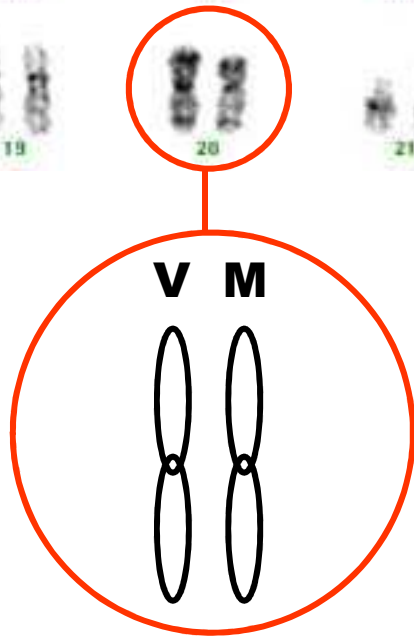
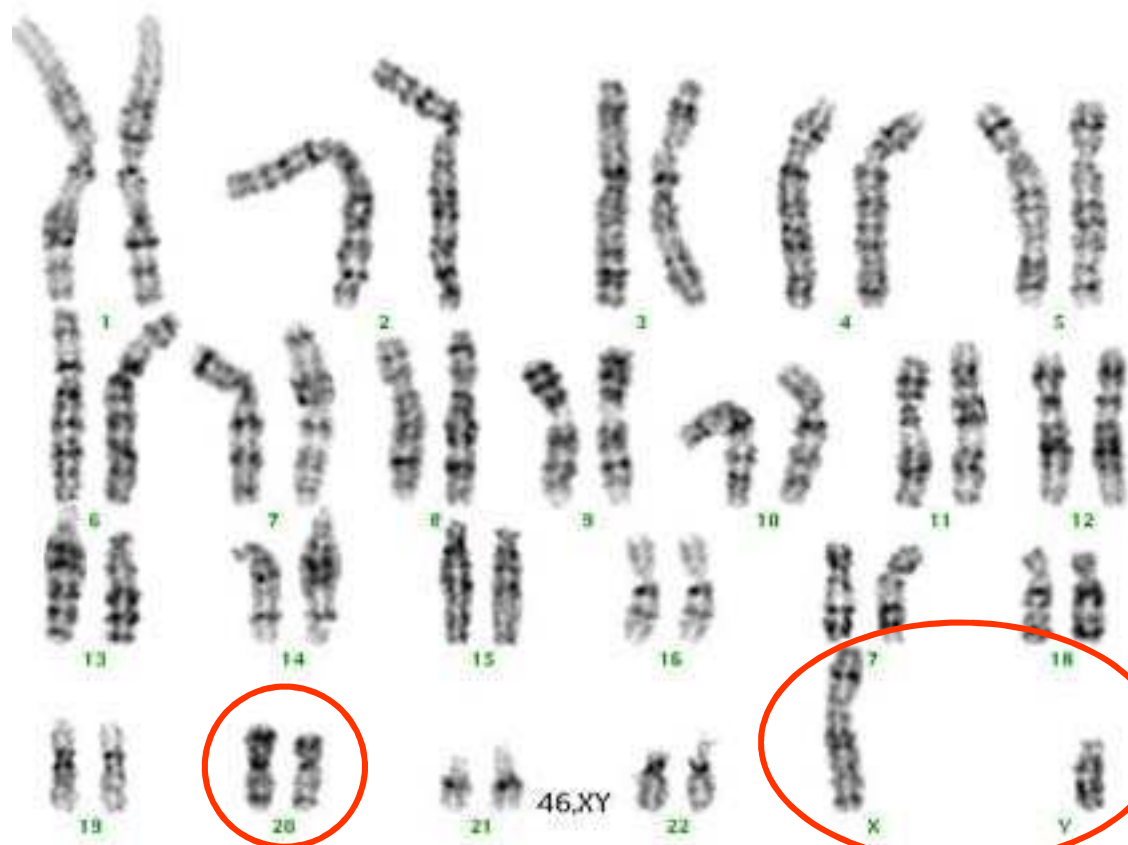
- mischerbig für gegebenen Genlocus
- zwei Gene mit unterschiedlicher Basensequenz (=Allele) auf dem Genlocus homologer Chromosomen

compound heterozygot

- mischerbig für gegebenen Genlocus
- wie heterozygot, aber zwei pathogene Allele
- autosomal rezessive Erkrankungen

hemizygot

- ein oder mehrere Genorte sind im sonst diploiden Chromosomensatz nur einmal vorhanden
- zB Geschlechtschromosomen (XX, XY)



Formale Genetik, Grundbegriffe

dominant

- Merkmal im heterozygoten Zustand ausgeprägt
- einfache Gendosis genügt zur Ausprägung des Merkmals

rezessiv

- Merkmal nur im homozygoten/compound heterozygoten Zustand ausgeprägt
- doppelte Gendosis für die Ausprägung des Merkmals notwendig (Ausnahme: Hemizygotie)

kodominant

- 2 Allele prägen unabhängig je 1 Merkmal aus
- zB. Blutgruppen AB0 System

Formale Genetik, Grundbegriffe

monogen

→ durch die Wirkung eines Genlocus bedingtes Merkmal

polygen

→ durch die gleichzeitige Wirkung mehrerer Genloci bedingtes Merkmal

multifaktoriell

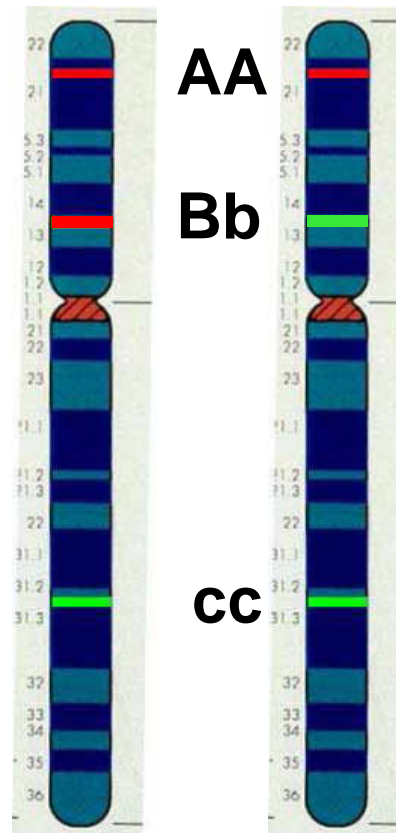
→ durch die gleichzeitige Wirkung mehrerer Genloci (Polygenie) und nicht genetischer Faktoren bedingtes Merkmal

Monogen vererbte Merkmale

homozygot für A

heterozygot für Bb

homozygot für c



AA

Bb

CC

DOMINANT wirkend

rezessiv wirkend

Erbkrankheit / besonderes Merkmal

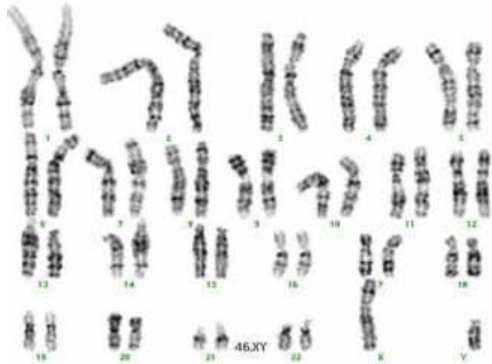
- Folge einer pathogenen (oder mehrerer pathogener) Mutation(en)
- unter Umständen nur Prädisposition (zB. Tumorneigung)
- Manifestationsalter und Schweregrad der Ausprägung sind mitzubersüchtigen
 - zB schwerer Stoffwechseldefekt vs. Brachidaktylie D

Untersuchungsmöglichkeiten

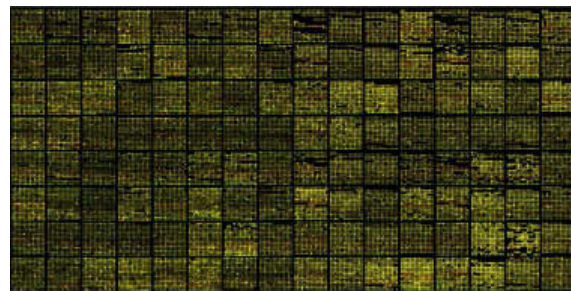
Klinisch-genetische Untersuchung

- exakte Charakterisierung des Phänotyps
- Einholen relevanter Vorbefunde
- Schwangerschaftsverlauf (?Exogene Einflüsse)
- Labor
- Radiologische Vorbefunde
- Meilensteine der kindlichen Entwicklung

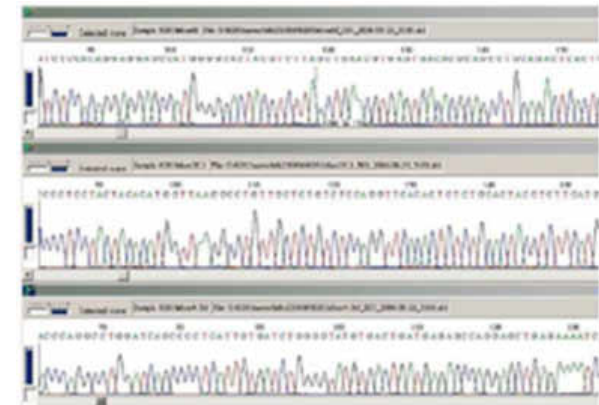
Chromosomenanalyse



Array CGH



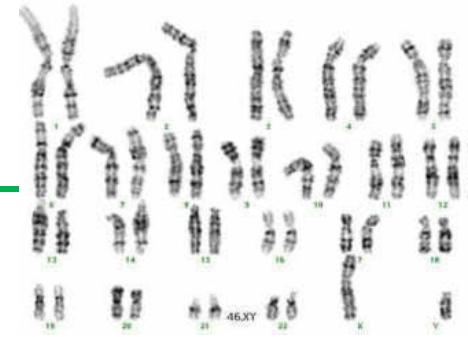
Gen-Analysen



Auflösung:

Chromosomenanalyse < Array CGH < Genanalysen

Chromosomenanalyse

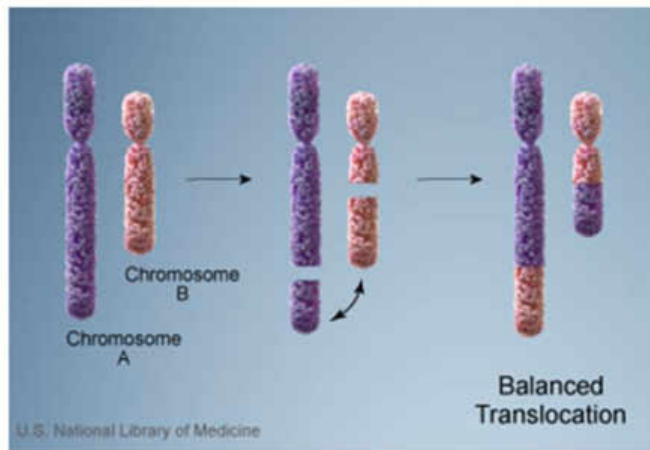


- Chromosomenanalyse (Zytogenetik + FISH)
→ **numerische** Chromosomenveränderungen

zB. 47,XX,+21 (Down Syndrom)

zB. 47,XXY (Klinefelter Syndrom)

→ **strukturelle** Chromosomenveränderungen
> ca. 5-10 Mio bp (Basenpaare)

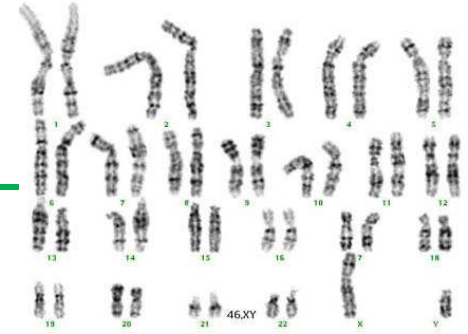


U.S. National Library of Medicine

<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/illustrations/balancedtranslocation.jpg>

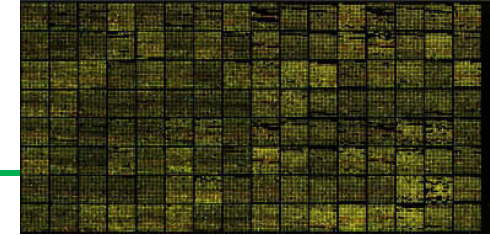
- Deletionen, Duplikationen, Inversionen..
- Translokationen:
 - Disruption eines Gens
 - Bildung eines Fusionsgens

Chromosomenanalyse

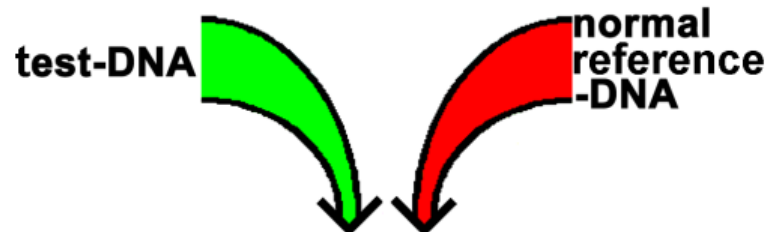


- Mit einer Chromosomenanalyse kann **NICHT** nachgewiesen werden:
 - Monogene Erkrankungen
 - Punktmutationen
 - Mikroduplikationen, -deletionen

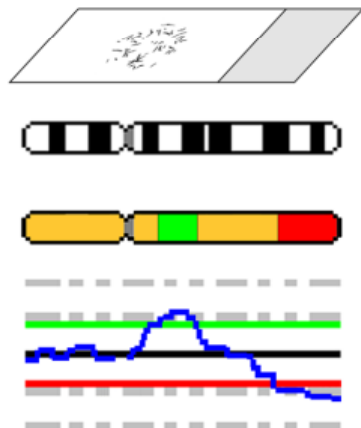
ArrayCGH



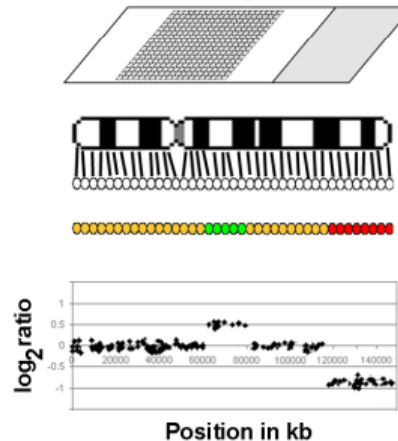
comparative genomic hybridization (CGH)



Chromosome-CGH



Array-CGH



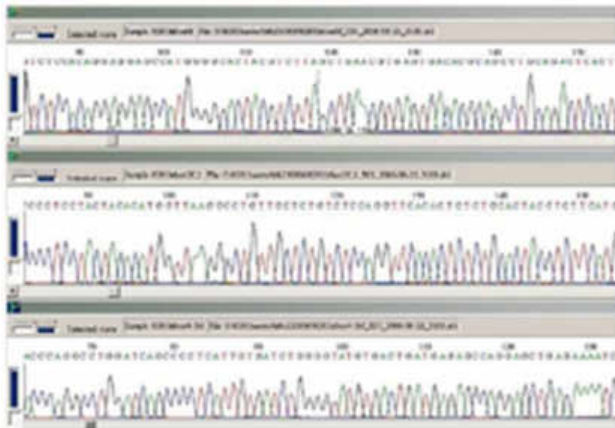
→ Mikrodeletionen
→ Mikroduplikationen

200fach höhere Auflösung als Chromosomenanalyse

- Mit einer ArrayCGH kann **NICHT** nachgewiesen werden
→ balancierte strukturelle Chromosomenveränderngen
→ monogene Erkrankungen durch zB. Punktmutationen

Gen-Analysen

- Sequenzierung +/- MLPA eines **bestimmten Gens**
(Sanger Sequenzierung, Next Generation Sequencing (NGS))
 - Mutationsstatus bei **familiär bekannter Mutation** (PCR)
 - **Häufigste Mutationen** bezogen auf Population (PCR)
- Punktmutationen (Substitution, Deletion, Insertion einzelner Nukleotide)
- Deletionen/Insertionen



Das menschliche Genom besteht aus ~ 22.000 Genen. Nur wenn die klinische Verdachtsdiagnose zur Analyse der richtigen Gene führt, kann eine sinnvolle Diagnostik erfolgen.

Vererbung monogen bedingter Merkmale

- Autosomal rezessiv (AR)
- Autosomal dominant (AD)
- X-chromosomal rezessiv (XR)
- X-chromosomal dominant (XD)

- Y-chromosomal

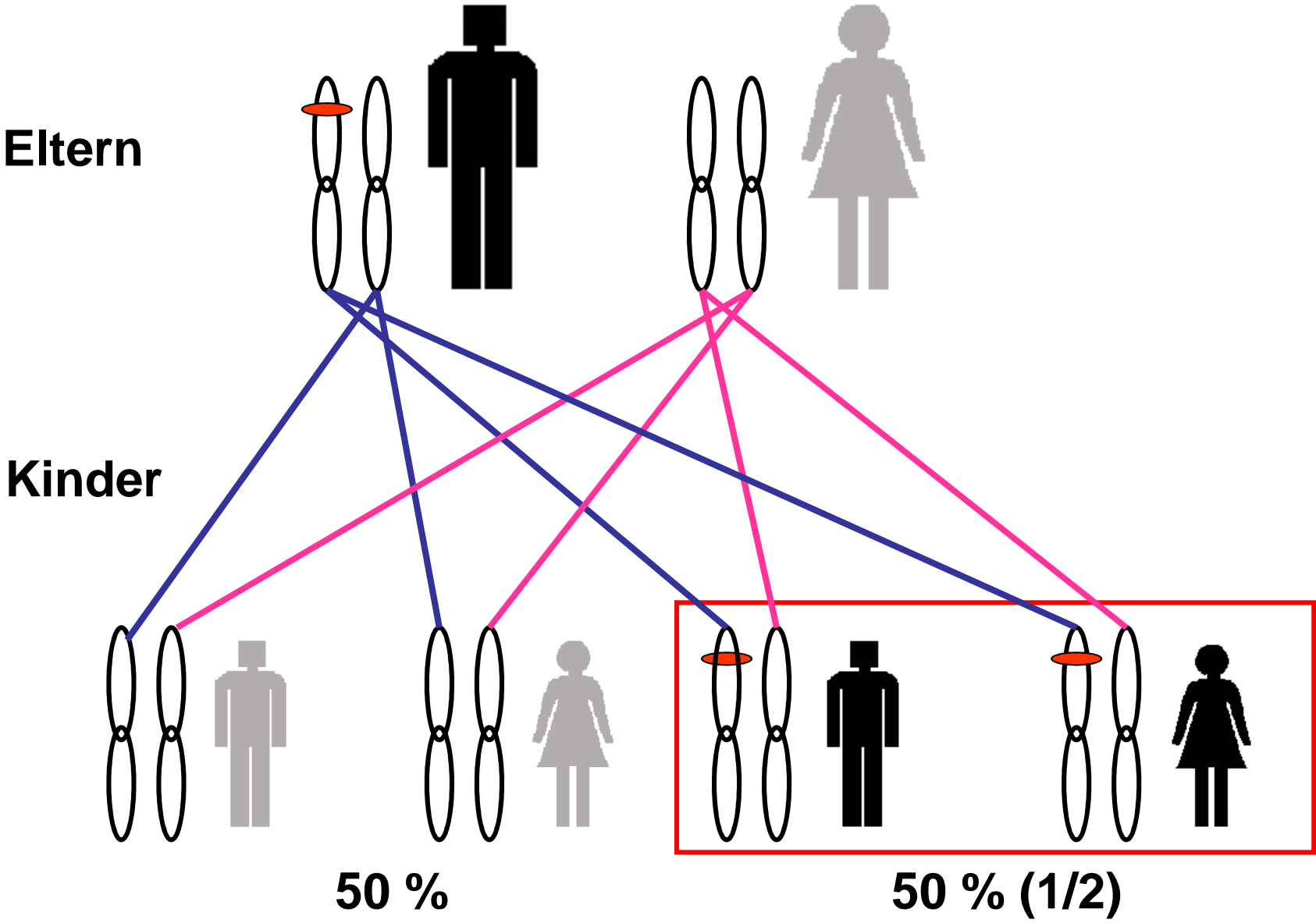
Charakteristik des AD Erbgangs

- Vererbung geschlechtsunabhängig
- Merkmalsfreie Überträger kommen nur in Ausnahmefällen vor (CAVE: verminderte Penetranz)
- Merkmalsträger kommen in allen Generationen vor (CAVE: verminderte Penetranz)
- Wegen variabler Expressivität ist es wichtig bei Gesunden auf Minimal-Symptome zu achten

Charakteristik des AD Erbgangs

- Bei homozygoten/compound heterozygoten Anlageträgern tritt meist eine schwerere Form der Erkrankung auf, häufig letal
- Anteil von Neumutationen (Eltern keine Merkmalsträger) unterschiedlich hoch
 - Achondroplasie: 90% *de novo*
 - Neurofibromatose Typ I: 50% *de novo*
 - Chorea Huntington: selten *de novo*
- Möglichkeit des Keimbahnmosaiks (Eltern keine Merkmalsträger)
 - Wiederholungsrisiko der Osteogenesis imperfecta: 6%

Autosomal dominant



Achondroplasie



Dysproportionierter Minderwuchs durch Ossifikationsstörung:

Männer: 131 ± 5.6 cm

Frauen: 124 ± 5.9 cm

- Verkürzung der langen Röhrenknochen
- Makrozephalus, Gesichtsdysmorphien
- LWS-Lordose (Kyphose der unteren BWS)
- Kurze Finger (V-förmige Spreizung)



Genlocus: 4p16

Gen: *FGFR3* (*Fibroblast Growth Factor Receptor 3*)

Vererbung: autosomal dominant (AD)

in 98% der Fälle 2 häufige Mutationen:

G1138A, G1138C

→ bewirken einen Aminosäureaustausch von Glycin auf Arginin

Achondroplasie



- Penetranz: 100%
- Geringe Expressivitätsschwankung
- Inzidenz: 1:27.000
- 80-90% Neumutationen
- Mutationen kommen fast immer über väterliches Allel
- hohes väterliches Alter führt zu mehrfach erhöhtem Risiko

Achondroplasie

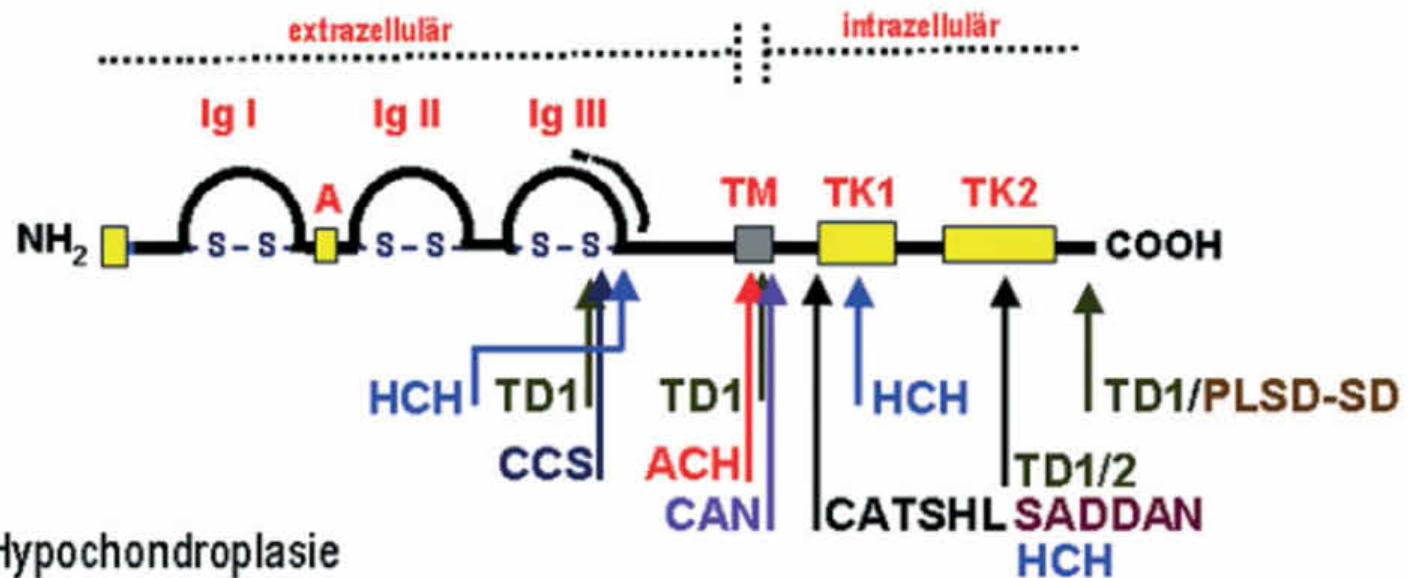


Vajo, Z. et al. Endocr Rev 2000;21:23-39

Schwangerschafts-Outcome?

		Elternteil krank	
		D	n
Elternteil krank	D	DD letal	Dn krank
	n	Dn krank	nn gesund

Mutationen in verschiedenen Domänen des *FGFR3*-Gens und resultierende Skelettdysplasien



HCH: Hypochondroplasie

ACH: Achondroplasie

TD1, TD2: Thanatophore Dysplasie Typ I / Typ II

PLSD-SD: Platyspondyle letale Skelettdysplasie Typ San Diego

SADDAN: *Severe Achondroplasia with Developmental Delay and Acanthosis Nigricans*

CAN: Crouzon-Syndrom mit *Acanthosis Nigricans*

CCS: Coronare Craniosynostose - Muenke-Syndrom

CATSHL: *Congenital Anomalies, Tall Stature, Hearing Loss*

Hypochondroplasia

geringere craniofaciale und skelettale Beteiligung



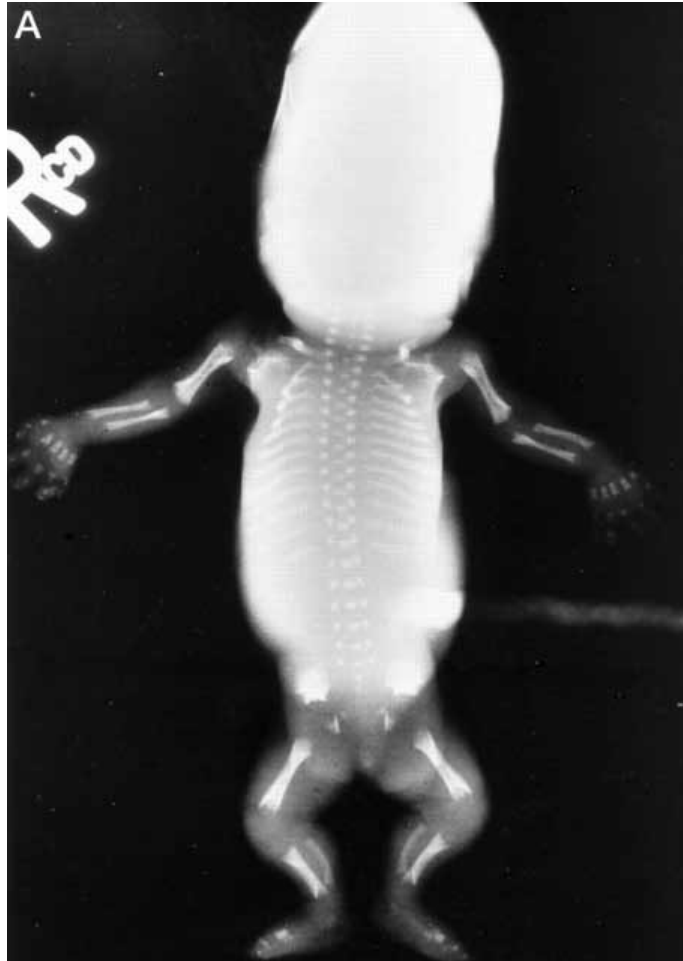
SADDAN



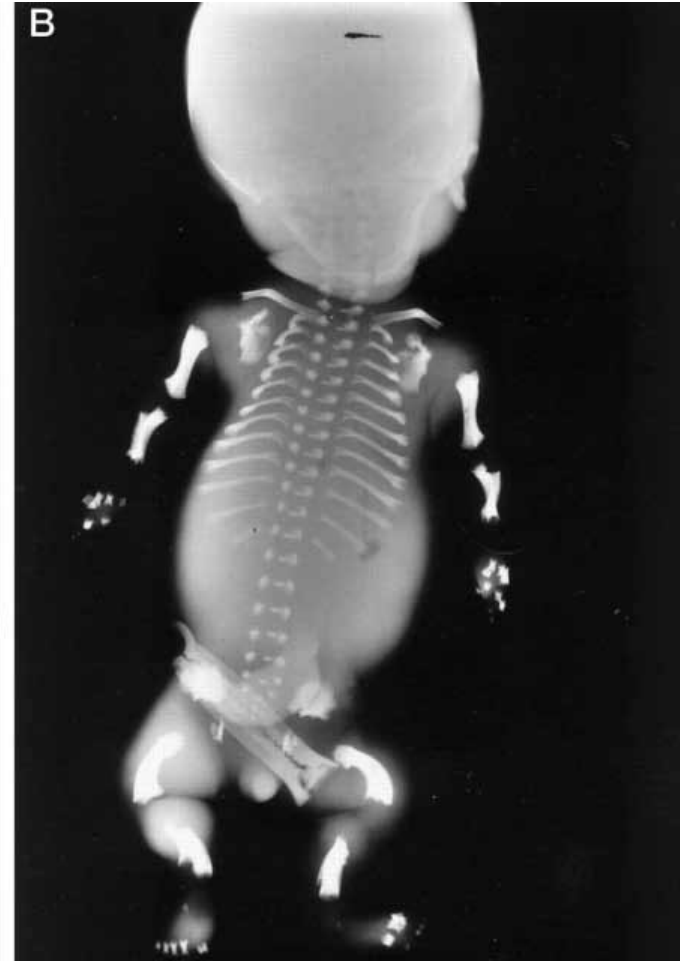
Severe
Achondroplasia
with
Developmental
Delay and
Acanthosis
Nigricans

Thanatophoric dysplasia

Type II



Type I

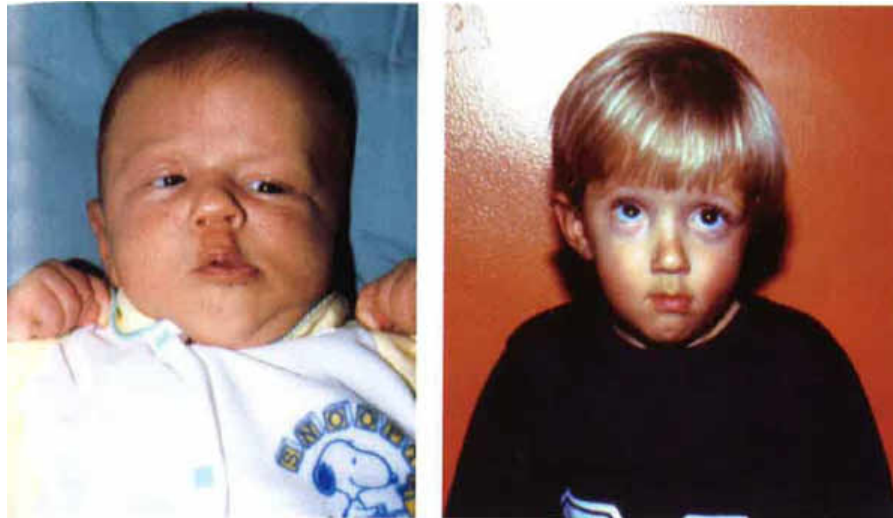


Vajo, Z. et al. *Endocr Rev* 2000;21:23-39

ENDOCRINE
REVIEWS

Muenke Syndrom

Coronale Kraniosynostose
→ uni- oder bilateral
Ev. Brachydaktylie, Taubheit



Crouzon syndrome with acanthosis nigricans

Kraniosynostose
okuläre Protrusion
Hautbeteiligung
variabler Phänoytp
DD: Crouzon Syndrom (*FGFR2*)



Weitere Beispiele AD vererbter Erkrankungen

- Osteogenesis imperfecta *COL1A1, COL1A2*
- Marfan Syndrom *FBN1*

- Ehlers Danlos Syndrom → Kollagenose > Gene
 - Klassischer Typ: *COL5A1, COL5A2*
 - Hypermobiler Typ: *TNXB*
 - Vaskulärer Typ: *COL3A1*
 - Kyphoskoliotischer Typ: *PLOD1*
 - Arthrochalasia Typ: *COL1A1, COL1A2 (Exon 6)*

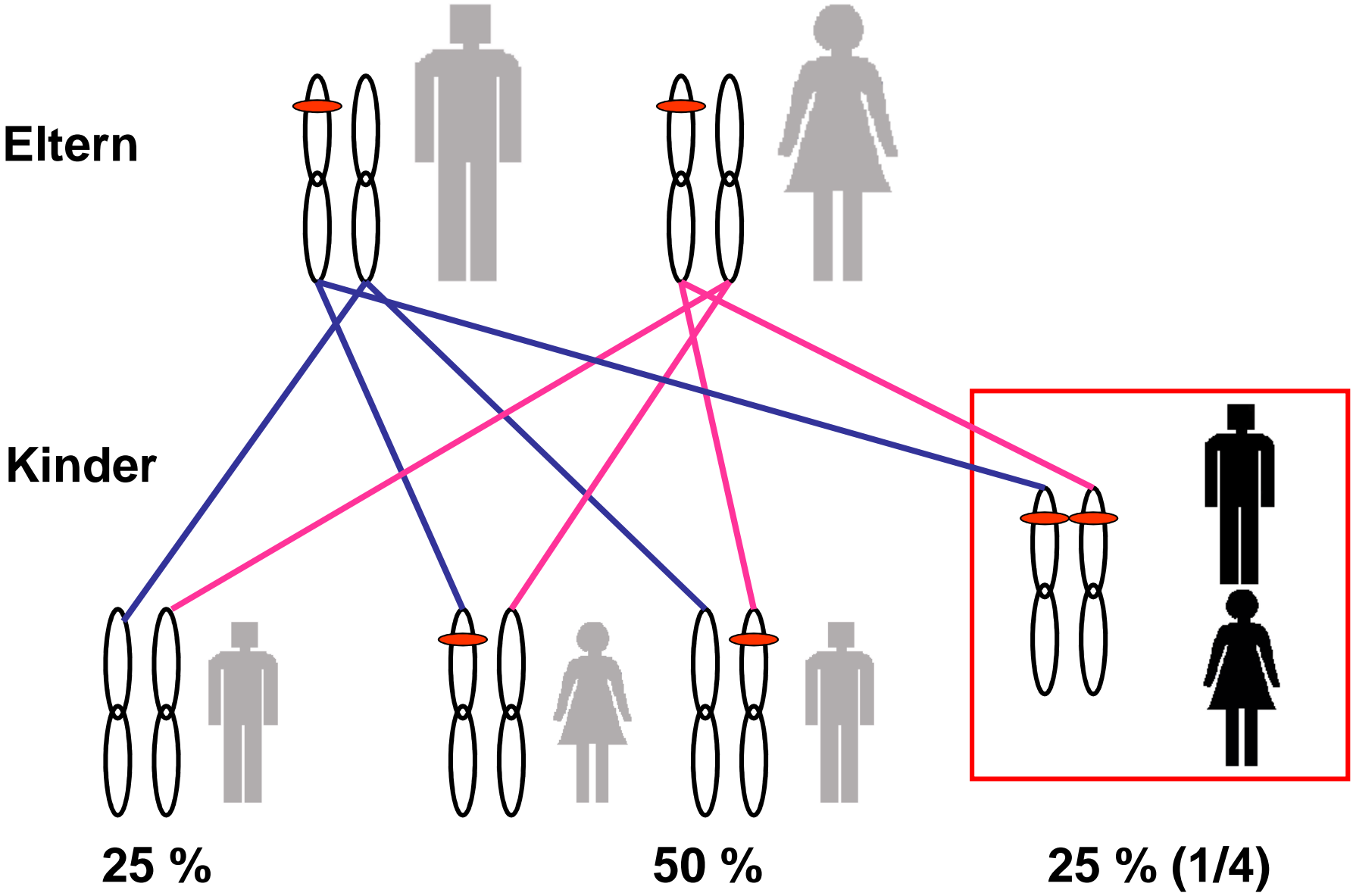
- Stickler Syndrom (AD) *COL2A1, COL11A1, COL11A2*
- Holt-Oram Syndrom *TBX5*
- Myotone Dystrophie:
 - Typ I *DMPK*
 - Typ II *CNBP (ZNF9)*

Charakteristik des AR Erbgangs

- AR-Erkrankungen treten häufig nur innerhalb einer Generation auf wobei das Verhältnis rein statistisch (1:2:1) beträgt
- Heterozygote Merkmalsträger sind gesund.
- Die Vererbung erfolgt geschlechtsunabhängig.

		Elternteil gesund	
		N	r
Elternteil gesund	N	NN gesund	Nr gesund
	r	Nr gesund	rr krank

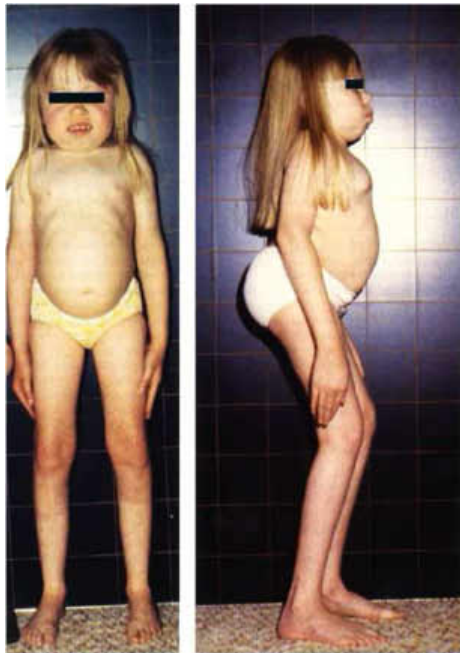
Autosomal rezessiv



Beispiele AR vererbter Erkrankungen

Speicherkrankheiten:

- Mucolipidosen
- Mucopolysaccharidosen



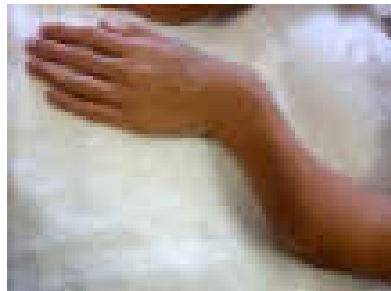
z.B. Mucopolysaccharidose I
(Hurler Polydystrophy Syndrom)
GNPTAB (12q23.2)



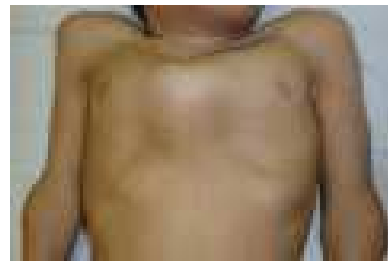
z.B. Mucopolysaccharidose I (Hurler Syndrom)
IDUA (4p16.3)

Beispiele AR vererbter Erkrankungen

- Mucopolysaccharidose IV (Morquio Syndrom)
GALNS (16q24.3)



Ulnar-Deviation, Gelenksvergrößerung, Mesomelie



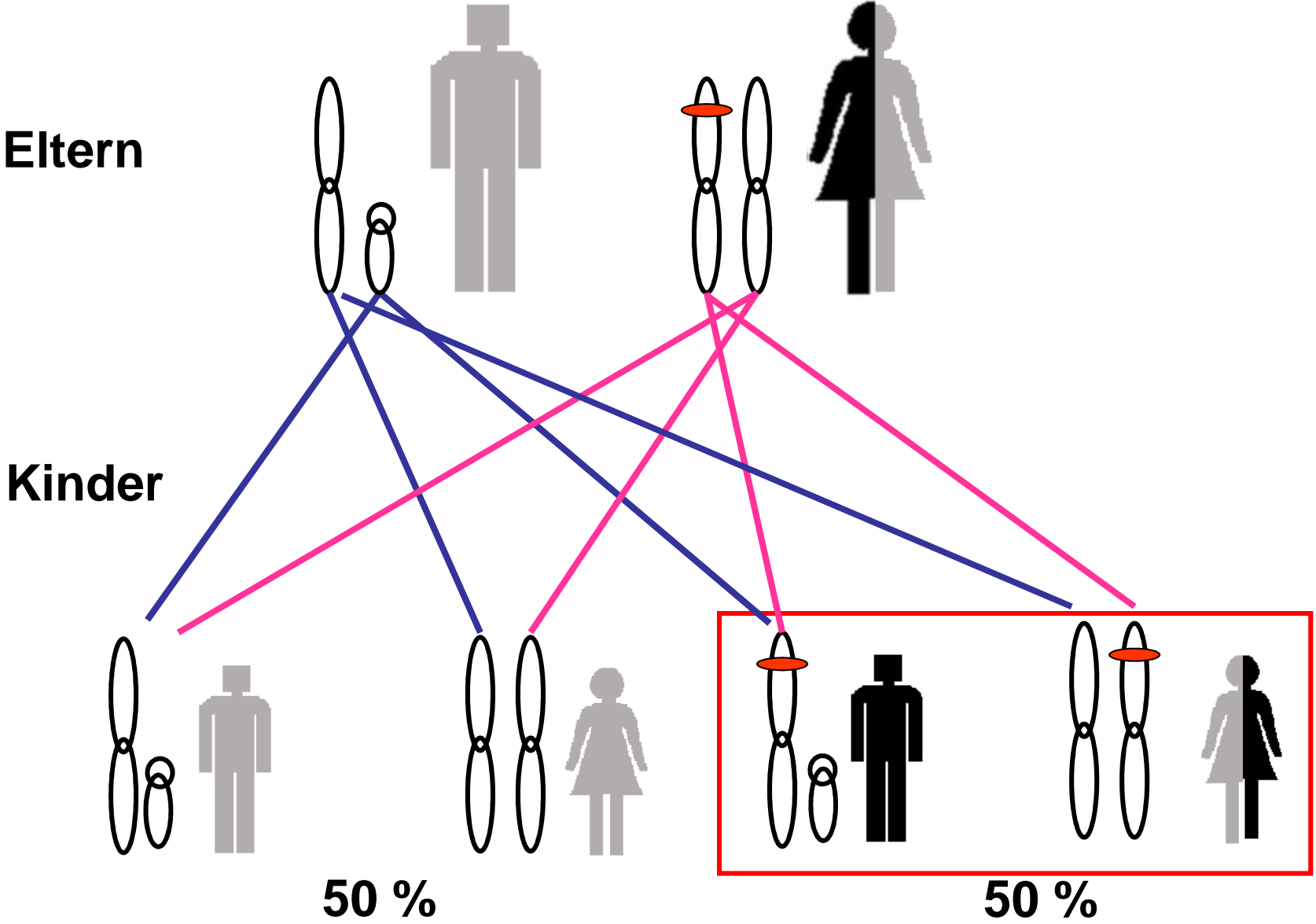
Pectus carinatum, verkürzter Nacken



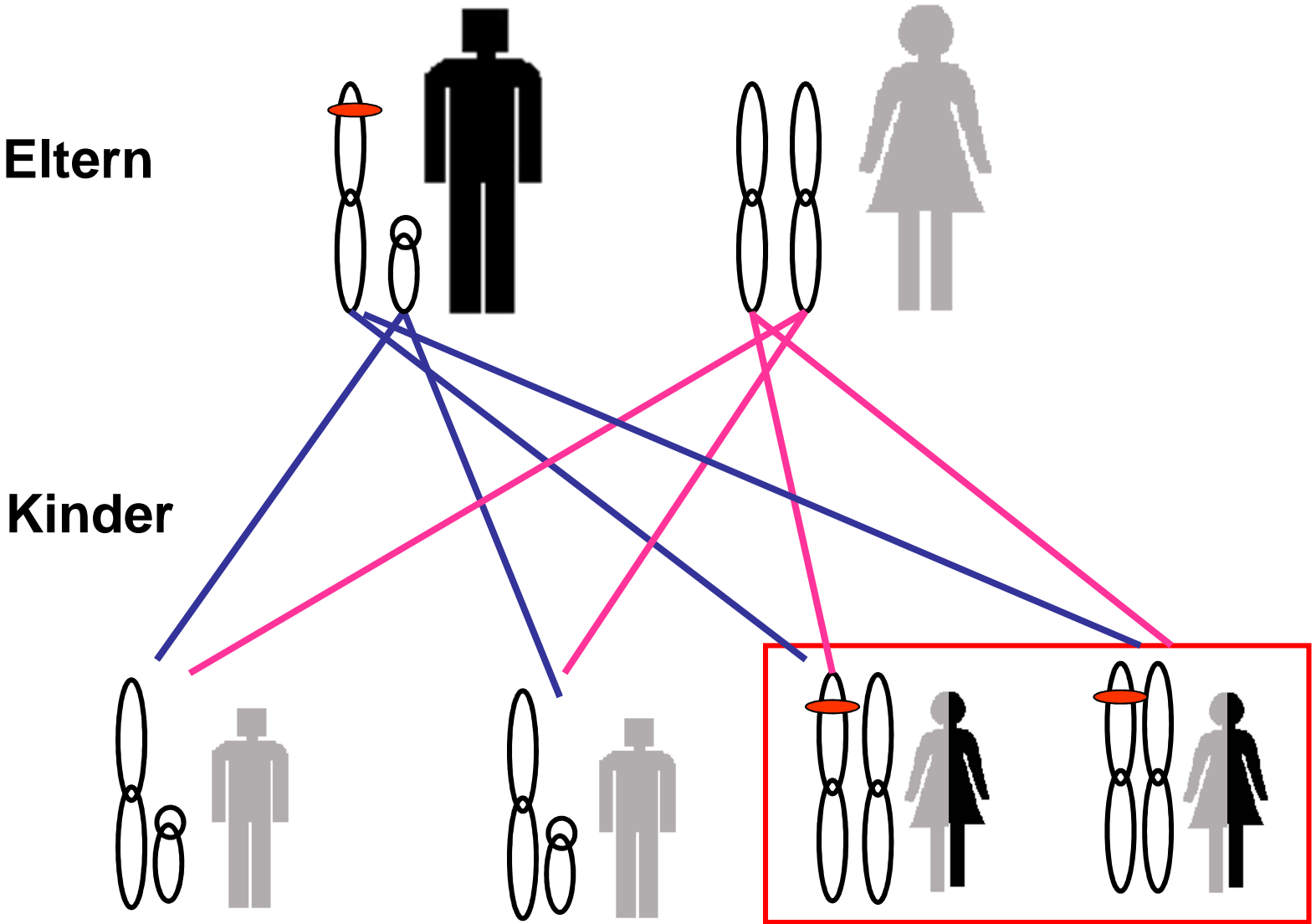
Genu valgum



X-chromosomal



X-chromosomal



Beispiele X-chromosomal rezessiver Erkrankungen

Dystrophinopathien:

- Morbus Duchenne *DMD* (Xp21.2-p21.1)
- Morbus Becker *DMD* (Xp21.2-p21.1)

Blutgerinnungsstörungen

- Hämophilie A *F8* (Xq28)
- Hämophilie B *F9* (Xq27.1)

X-chromosomal rezessiv:

- Vollbild der Erkrankung nur bei ♂
- ♀ sind meist asymptotische Konduktorinnen
 - CAVE: Skewed X-Inactivation
- Weitergabe geschlechtsabhängig

Beispiele X-chromosomal dominanter Erkrankungen

- X-linked Hypophosphatämie *PHEX*
- X-linked Amelogenesis imperfecta *AMELX*
- fokale dermale Hypoplasie *PORCN*
- X-linked Alport Syndrom *COL4A5*
- Rett-Syndrom *MECP2*
- Incontinentia pigmenti *IKBKG*

X-chromosomal dominant:

- ♂ schwerer betroffen als ♀
 - CAVE: Skewed X-Inactivation
- bei ♂ häufig letal
- Weitergabe geschlechtsabhängig



Danke für die Aufmerksamkeit

Kristina Aubell

Institut für Humangenetik
Harrachgasse 21/7