

5 Formale Genetik

5.1 Kodominante Vererbung – 176

5.2 Autosomal-dominanter Erbgang – 177

5.2.1 Definition und Vererbungsmodus – 177

5.2.2 Genetische Erkrankungen mit autosomal-dominantem Erbgang – 179

5.3 Autosomal-rezessiver Erbgang – 183

5.3.1 Definition und Vererbungsmodus – 183

5.3.2 Genetische Erkrankungen mit autosomal-rezessivem Erbgang – 185

5.3.3 Pseudodominanz – 189

5.3.4 Rezessive Erbleiden bei Blutsverwandten – 189

5.3.5 Nachweisbarkeit der Heterozygoten – 190

5.3.6 Auswirkungen von Homozygotie und Heterozygotie – 191

5.4 X-chromosomale Vererbung – 191

5.4.1 X-chromosomal-rezessiver Erbgang – 192

5.4.2 Genetische Erkrankungen mit X-chromosomal-rezessivem Erbgang – 194

5.4.3 Unterschiedliche Genaktivität in Einzelzellen von Heterozygoten – 203

5.4.4 X-chromosomal-dominanter Erbgang – 203

5.4.5 Genetische Erkrankungen mit X-chromosomal-dominantem Erbgang – 204

5.5 Mitochondriale Vererbung – 206

5.5.1 Molekulare Grundlage mitochondrialer Erkrankungen – 206

5.5.2 Genetische Erkrankungen mit mitochondrialem Erbgang – 207

5.6 Einige Besonderheiten der monogenen Erkrankungen – 209

5.6.1 Genetische Heterogenität – 209

5.6.2 Geschlechtsbegrenzung und Geschlechtseinfluss – 211

5.6.3 Pleiotropie – 212

5.6.4 Expressivität und Penetranz – 214

5.6.5 Manifestationsalter – 215

5.6.6 Somatische Mutationen und Mosaik – 216

5.6.7 Keimzellmosaik – 217

5.6.8 Genomisches Imprinting und uniparenterale Disomie – 217

5.6.10 Expandierende Trinukleotide – 219

In der Praxis wird man immer wieder mit Krankheiten konfrontiert, die entweder direkt nach den Mendelschen Gesetzen vererbt werden oder zumindest eine erbliche Disposition voraussetzen.

Vermutet der Arzt ein erbliches Leiden, so kann er durch eine **Stammbaumanalyse** feststellen, ob sich seine Vermutung bestätigt oder nicht. Der Stammbaum liefert gleichzeitig die Grundinformationen für alle weiteren Überlegungen.

Die bei der Stammbaumerstellung gebräuchliche Terminologie und die verwendeten Symbole werden in ► Kap. 9.5.1 dargelegt.

5.1 Kodominante Vererbung

Rufen wir uns das 1. Mendelsche Gesetz (■ Tabelle 5.1) und den klassischen Kreuzungsfall der Wunderblume (*Mirabilis jalapa*) ins Gedächtnis, so unterscheiden sich die beiden homozygoten Elterntypen und die heterozygote Filialgeneration phänotypisch voneinander. (Für die Definition der Begriffe homozygot und heterozygot ■ Tabelle 2.11.)

Wir haben es bei der Wunderblume mit einem Spezialfall der kodominanten Vererbung, nämlich mit einem **intermediären Erbgang**, zu tun. Man spricht von einem intermediären Erbgang, wenn der heterozygote Zustand phänotypisch in der Mitte zwischen beiden homozygoten Zuständen liegt, wenn also jedes Allel zu 50 % an der Ausprägung eines Merkmals beteiligt ist.

Der Begriff **kodominant** umschreibt dagegen in allgemeinerer Form die Möglichkeit, dass die beiden Formen, die für ein Allelpaar homozygot sind, vom heterozygoten Zustand im Phänotyp unterschiedlich sind. Betrachtet man die Nachweisbarkeit phäni-scher Wirkung aller Gene nebeneinander *nicht* auf der Ebene einer bestimmten Person, die nur 2 Allele

eines Gens besitzen kann, sondern auf der Ebene einer *Population*, so existieren so viele Allele eines Gens wie sich im Verlauf der Evolution stabile Mutationen angesammelt haben. Diese Zusammenhänge wurden in ► Kapitel 2.3.2 ausführlich besprochen.

Beispiele für kodominante Vererbung finden sich bei Blutgruppen, Enzym- und anderen Proteinpolymorphismen. Historisch wurden beim Menschen die ersten Beispiele für Kodominanz an der Genetik von Blutgruppen entdeckt. So spielten früher die Blutgruppen des **MN-Systems** bei Fällen ungeklärter Paternität eine Rolle (■ Abb. 5.1). Es existieren 2 Allele M und N. Die Phänotypen M und N repräsentieren die Homozygoten. MN ist der heterozygote Geno- und Phänotyp.

Auch bei den **ABO-Blutgruppen** liegt Kodominanz vor. Treffen nämlich die Allele A und B heterozygot zusammen, dann prägen beide ihre spezifischen Erythrozytenantigene aus. Der Träger dieser Erythrozyten hat die Blutgruppe AB. Phänotypisch werden also beide Merkmale ausgeprägt.

Ein anderes Beispiel sind die **Haptoglobine**, Serumproteine, die als Transportproteine für das Hämoglobin abgebauter Erythrozyten dienen. Durch die Stärkegelelektrophorese ist es möglich, die drei wichtigsten Haptoglobintypen zu unterscheiden. Familienuntersuchungen zeigen, dass den drei Phänotypen Hp 1-1, 2-1 und 2-2 zwei Allele Hp¹ und Hp² zu Grunde liegen. Dabei entsprechen die Typen 1-1 und 2-2 den Homozygoten, 2-1 entspricht den Heterozygoten. In unserer Bevölkerung hat das Gen Hp¹ etwa eine Häufigkeit von 0,4. Dies führt zu einer Phänotypenhäufigkeit von 16 % des Phänotyps 1-1, 36 % 2-2 und 48 % 2-1. Auch Haptoglobine hatten in der forensischen Medizin bei der serologischen Vaterschaftsbegutachtung Bedeutung.

In Erythrozyten befindet sich die **saure Erythrozytenphosphatase**. Von diesem Enzym gibt es drei

■ **Tabelle 5.1.** Die Mendelschen Gesetze

1. Mendelsches Gesetz (Uniformitätsgesetz)	Kreuzt man zwei homozygote Linien, die sich in einem oder mehreren Allelpaaren unterscheiden, so sind alle F ₁ -Hybriden uniform.
2. Mendelsches Gesetz (Spaltungsgesetz)	Kreuzt man F ₁ -Hybride, die in einem Allelpaar heterozygot sind, so ist die F ₂ -Generation nicht uniform.
3. Mendelsches Gesetz (Unabhängigkeitsregel)	Kreuzt man zwei homozygote Linien untereinander, die sich in zwei oder mehreren Allelpaaren voneinander unterscheiden, so werden die einzelnen Allele unabhängig voneinander entsprechend den beiden ersten Mendelschen Gesetzen vererbt.

5.2 · Autosomal-dominanter Erbgang

■ **Abb. 5.1.** MN-Blutgruppensystem bei der Vaterschaftsbegutachtung, ein historisches Beispiel

Mutter	Kind	mögliche Väter	unmögliche Väter
M	M	M MN	N
M	MN	MN N	M
MN	M	M MN	N
MN	MN	M MN N	-
MN	N	MN N	M
N	MN	M MN	N
N	N	MN N	M

verschiedene Allele, P^a , P^b und P^c , die drei Phänotypen entsprechen.

5.2 Autosomal-dominanter Erbgang

5.2.1 Definition und Vererbungsmodus

Viel häufiger als der kodominante Erbgang ist beim Menschen jedoch der dominante Erbgang, bei dem der Phänotyp eines Homozygoten dem Phänotyp eines Heterozygoten entspricht. Von autosomal-dominanter Vererbung spricht man dann, wenn der betreffende Genlocus auf einem Autosom und nicht auf einem Geschlechtschromosom liegt (■ Tabelle 5.2).

Die Grenzen zwischen den Begriffen dominant, kodominant und rezessiv sind jedoch in der Realität nicht so exakt wie die Definition vermuten lässt.

! **Dominante Vererbung liegt vor, wenn bereits die Anwesenheit der entsprechenden genetischen Information in einfacher Dosis genügt, um das Merkmal voll zur Ausprägung zu bringen.**

Der heterozygote Träger des Gens zeigt die phänotypischen Auswirkungen des Gens, weil die Aktivität des normalen Allels für die Kompensation des mutierten Allels nicht ausreicht. Man spricht von **Haploinsuffizienz**. Allerdings kann auch sein, dass das mutierte Genprodukt die Funktion des normalen stört, beispielsweise aufhebt, oder eine ganz neue Wirkung besitzt. Diese Phänomene werden als

■ **Tabelle 5.2.** Hauptkriterien bei autosomal-dominanter Vererbung

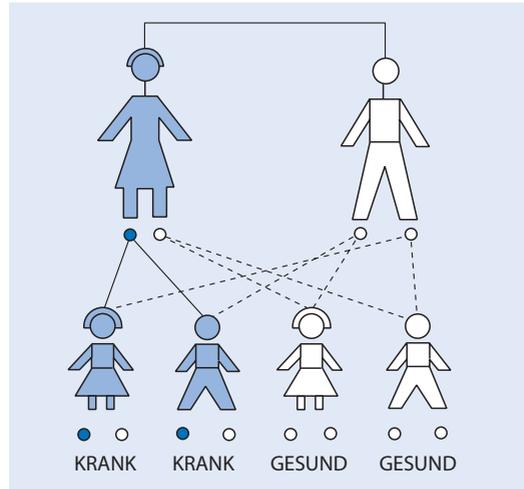
- Morphologische Fehlbildungen oder Anomalien und Störungen der Gewebestruktur sind häufig.
- Dominant vererbte Erkrankungen sind meist äußerlich sichtbar.
- Die Übertragung erfolgt in der Regel von einem der Eltern auf die Hälfte der Kinder.
- Der Phänotyp heterozygoter Genträger entspricht weitgehend dem homozygoten Genträger.
- Beide Geschlechter sind gleich häufig erkrankt.
- Es kann unregelmäßig dominante Vererbung vorliegen, beispielsweise durch unvollständige Penetranz oder Spätmanifestation.
- Nachkommen merkmalfreier Personen sind merkmalfrei, wenn volle Penetranz herrscht.
- Dominante Gene können pleiotrope Wirkung besitzen.
- Sporadische Fälle beruhen bis auf seltene Ausnahmen (Keimzellmosaik) auf Neumutationen (bei schweren Erbliden oft über 50 % der Fälle).
- Viele autosomal-dominante Erkrankungen haben Häufigkeiten unter 1/10 000, alle Erkrankungen zusammen haben eine Gesamthäufigkeit von etwa 10 auf 1000 Neugeborene.

dominant-negative Genwirkung und/oder **Aktivierungswirkung** bezeichnet.

Die Einstufung eines Gens als dominant oder rezessiv hängt allerdings häufig von der Genauigkeit ab, mit der man phänotypische Merkmale von Heterozygoten untersucht oder nach dem heutigen Forschungsstand untersuchen kann. Je sorgfältiger und detaillierter der Vergleich von homozygoten und heterozygoten Trägern durchgeführt wird, desto eher wird man auch phänische Unterschiede entdecken. Verfeinerte Untersuchungsmethoden werden in der Zukunft sicher immer mehr solcher Unterschiede aufzeigen.

Beim Menschen sind heute über 6000 meist sehr seltene, dominant erbliche Merkmale bekannt, die häufig zu mehr oder weniger schweren Fehlbildungen oder Anomalien führen. Dies bedeutet keineswegs, dass alle oder die meisten Störungen dominanter Gene zu Erkrankungen führen. Vielmehr ist die Dominanz eines Gens, das verglichen mit der Normalsituation zu schweren Anomalien führt, lediglich leichter zu entdecken. Homozygote Träger solcher krankheitsinduzierender Gene sind meist nicht bekannt, da sie sehr selten sind und die Heterozygoten oft einen erheblichen Fortpflanzungsnachteil haben. Die Übereinstimmung zwischen homozygotem und heterozygotem Genotyp ist also oft gar nicht nachprüfbar, es sei denn, das Gen ist kartiert und entsprechende molekularbiologische Methoden stehen zur Verfügung. Sind homozygot Kranke bekannt, ist das Erbleiden tatsächlich häufig wesentlich schwerer ausgeprägt als im heterozygoten Fall. Man müsste in diesen Fällen streng genommen von kodominantem Erbgang sprechen. Scharfe Grenzen sind aber, wie gezeigt, schwer zu ziehen. Es hat sich deshalb durchgesetzt, ein Merkmal als dominant erblich zu bezeichnen, wenn die Heterozygoten deutlich vom Normalen abweichen. Man sollte sich also beim Gebrauch der Begriffe dominant und rezessiv darüber im Klaren sein, dass diese eine Abstraktion darstellen, die in praktischen und didaktischen Notwendigkeiten begründet ist, die biologischen Tatsachen aber oft ungenau wiedergeben.

Die Übertragung eines autosomal-dominanten Merkmals erfolgt in der Regel von einem der Eltern auf die Hälfte der Kinder (■ Abb. 5.2, 5.3). Der übertragende Elternteil ist gewöhnlich heterozygot für das entsprechende Allel, während der andere nor-



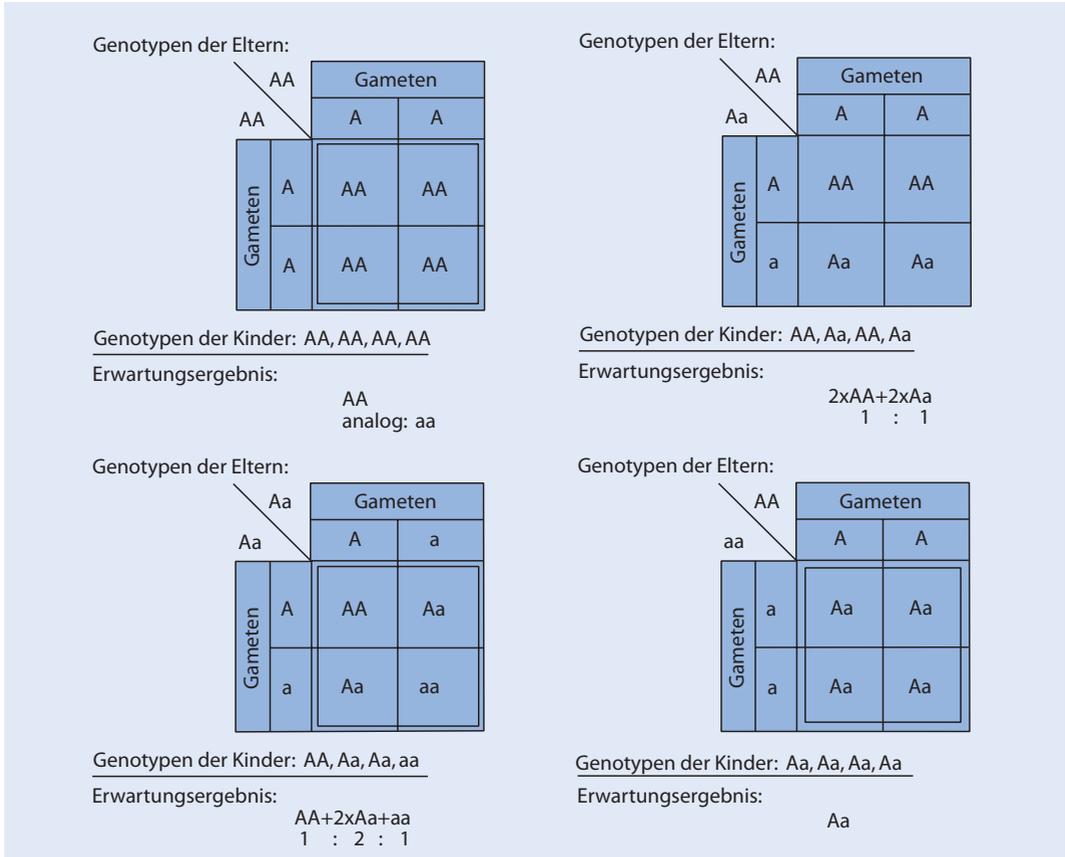
■ **Abb. 5.2.** Der häufigste Kreuzungstyp bei autosomal-dominantem Erbgang, wenn das Leiden nicht durch Neumutation entstanden ist

malerweise homozygot für das wesentlich häufigere (bei menschlichen Erbleiden nicht krankhafte) rezessive Allel ist.

! **Für jedes Kind eines Merkmalträgers ergibt sich damit bei einem autosomal-dominanten Erbleiden eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 1/2.**

Dabei spielt es keine Rolle, welcher Elternteil das krankhafte dominante Allel in die Zygote eingebracht hat. Da Träger schwerer autosomal-dominanter Erbleiden häufig das Fortpflanzungsalter nicht erreichen oder so stark geschädigt sind, dass die Fortpflanzungsrate stark herabgesetzt bzw. gleich Null ist, sollte man erwarten, dass krankhafte dominante Gene sich von selbst eliminieren. Häufig treten solche Erbleiden jedoch **sporadisch** auf; d. h. beide Eltern sind gesund, das Kind weist jedoch eine Anomalie oder Fehlbildung auf, die aus anderen Familien als autosomal-dominant bekannt ist. In diesem Falle hat man es mit einer **Neumutation** zu tun. Neumutationen sind im Verhältnis zur Gesamtzahl der Erkrankten um so häufiger zu beobachten, je schwerer das betreffende Erbleiden den Träger schon in jungen Jahren beeinträchtigt und je seltener sich die Merkmalsträger fortpflanzen.

Möglich ist auch, dass zwar ein Elternteil Träger des autosomal-dominanten Gens ist, dieses sich bei



■ **Abb. 5.3.** Kreuzungstypen bei autosomalem Erbgang. A = dominantes Gen, a = rezessives Gen (nach Fuhrmann, Vogel 1982)

ihm aber aus uns bisher unbekanntem Gründen nicht vollständig phänotypisch manifestiert hat und nicht bei 50 % der Nachkommenschaft auftritt. Durch eine solche **unregelmäßig dominante Vererbung** kann eine Generation scheinbar übersprungen werden. Man spricht in diesem Falle von **unvollständiger Penetranz**. Die Penetranz gibt an, in wieviel Prozent der Genträger sich das Leiden manifestiert. Hat also z. B. ein Erbleiden eine Penetranz von 60 %, so bedeutet dies, dass nur 60 % der Genträger die Symptomatik des Leidens zeigen und die restlichen 40 % davon mehr oder weniger frei sind. Diese können es jedoch auf ihre Kinder weitervererben, bei denen sich das Leiden manifestieren kann. Dabei kann der phänotypische Ausprägungsgrad bei penetranter Genen, d. h. die Stärke, mit der ein Gen manifestiert wird, durchaus unterschiedlich sein. Man drückt dies durch den Begriff **Expres-**

sivität aus. Ein Gen kann auch voneinander unabhängige unterschiedliche Symptome verursachen (**Pleiotropie**). Besteht bei einem Gen **Spätmanifestation** (► Kap. 5.6.5), erkranken Genträger erst beispielsweise im Erwachsenenalter, so kann es sein, dass ein Genträger stirbt, bevor die Krankheit manifest wird. Auch dies kann eine Ursache für unregelmäßige Dominanz sein (■ Tabelle 5.2).

5.2.2 Genetische Erkrankungen mit autosomal-dominantem Erbgang

Bei den autosomal-dominant vererbten Krankheiten führt die Mutation eines Allels in heterozygotem Zustand zu einer klinischen Manifestation. Die klinische Manifestation einer autosomal-dominanten Erkrankung wird durch verschiedene Mechanismen

■ Tabelle 5.3. Einige autosomal-dominante Erkrankungen als Folge der Haploinsuffizienz

Krankheit	Gen/Chromosom
Alagille-Syndrom	JAG1/20p12
Familiäre Hypercholesterinämie	LDL-Rezeptor/19
Multiple Exostose	EXT1/8q24.11-q24.13
Hereditäre rekurrende Neuropathie	PMP22/17p11.1
Supravalvuläre Aortenstenose	ELN/7q11.13
Tricho-rhinophalangeal-Syndrom	TRPS1/8q24.12
Waardenburg-Syndrom	PAX3/2q25

verursacht. Im Gegensatz zu den rezessiven Erkrankungen kann bei dominant vererbten Krankheiten die Aktivität des normalen Allels den pathologischen Einfluss des veränderten Allels nicht kompensieren. Dies zeigt auf zellulärer Ebene unterschiedliche Auswirkungen. Die Mutation eines Allels kann beispielsweise zur Manifestation eines pathologischen Phänotyps führen, wenn die Aktivität eines normalen Allels in heterozygotem Zustand für eine Gesamtfunktion des Genprodukts nicht ausreicht, die klinische Manifestation ist dann durch eine **Haploinsuffizienz** bedingt (■ Tabelle 5.3).

! Haploinsuffizienz: Wenn die Aktivität eines normalen Allels beim heterozygoten Zustand für eine Gesamtfunktion des Gens nicht ausreicht, weil für einen normalen Phänotyp mehr Genprodukte benötigt werden als eine einzige Genkopie liefert.

Es kann aber auch sein, dass eine Mutation nicht nur zum Funktionsverlust, sondern zu einem Funktionszugewinn mit pathologischer Wirkung führt und damit die Funktion des normalen Genprodukts beeinträchtigt. Hier spricht man von einem **dominant negativen Effekt** (■ Tabelle 5.4).

Ein Funktionsgewinn kann durch verschiedene Mechanismen zu einem dominanten Merkmal führen. Bei monogenen Krankheiten kann beispielsweise ein Funktionsgewinn zustande kommen, wenn während einer falschen Entwicklungsphase in einem falschen Gewebe ein falsches biochemisches Signal exprimiert wird. Eine starke Genamplifizierung ist ein häufiger Mechanismus in Krebszellen, wodurch die Protoonkogene aktiviert werden. Genetische

■ Tabelle 5.4. Krankheiten, die durch Mutationen mit Funktionsgewinn verursacht werden

Krankheit	Gen/Lokalisation
Achondroplasie	FGFR3/4p16
Charcot-Marie-Tooth-Syndrom	PMP22/17p11.2
McCune-Albright-Syndrom	GNAS1/20q13.2
α 1-Antitrypsinmangel	PI/14q32.1
Paramyotonia congenita	SCN4A/17q13.1
Osteogenesis imperfecta	COL2A1/7q22.1
Chorea Huntington	HD/4p16.3

Krankheiten, die durch eine starke Zunahme der Gendosis bzw. durch eine neue Funktion des Gens auftreten, sind sehr selten. Es sind jedoch Mutationen bekannt, die die Expressionsrate bzw. den zeitlichen Rahmen der Expression verändern und damit zu einem dominanten Überfunktionsphänotypen führen. Charcot-Marie-Tooth, Typ A1, eine hereditäre, motorisch-sensible Neuropathie, ist eine autosomal-dominante Erkrankung, die auf einer erhöhten Gendosis beruht. Bei diesen Patienten findet man das Gen *PMP22* in dreifacher statt zweifacher Kopie vor. Durch Verlust des gleichen Gens, beispielsweise im Falle einer Deletion, wird interessanterweise ein anderer Phänotyp, nämlich eine hereditäre rekurrende Neuropathie (tomakulöse Neuropathie), hervorgerufen. Wahrscheinlich entstehen diese unterschiedlichen klinischen Manifestationen durch ein Ungleichgewicht zwischen den biochemischen Bestandteilen der Myelinscheide der peripheren Nerven.

! Dominant-negativer Effekt: Wenn das Produkt des mutierten Allels die Funktion des normalen Allels stört.

Einige autosomal dominante Erkrankungen sind in der ■ Tabelle 5.5 zusammengestellt. Als Beispiel werden hier die Achondroplasie, Neurofibromatose Typ I und tuberöse Hirnsklerose geschildert.

Achondroplasie

Als Achondroplasie bezeichnet man eine Form des disproportionierten Zwergwuchses. Charakteristisch sind stark verkürzte Extremitäten, vor allem im proximalen Bereich, relativ kurze Finger, vermehrter

■ **Tabelle 5.5.** Einige autosomal-dominante Erkrankungen

Krankheiten	Häufigkeit
Chorea Huntington	1/10 000
Neurofibromatose Typ I	1/3000
Neurofibromatose Typ II	1/35 000
Tuberöse Hirnsklerose	1/15 000
Familiäre Polyposis coli	1/10 000
Polyzystische Nieren (adulte Typ)	1/1000
Retinoblastom	1/20 000
Familiäre Hypercholesterinämie	1/500
Kartilaginäre Exostose	1/50 000
Marfan-Syndrom	1/25 000
Achondroplasie	1/10 000–30 000
Myotone Dystrophie	1/10 000 (in manchen Populationen höher)
von Hippel-Lindau	1/36 000
Crouzon-Syndrom	1/2500
Charcot-Marie-Tooth Typ IA, B	1/28 000
Apert-Syndrom	1/10 000
Kongenitale Sphärozytose	1/5000
Romano-Ward-Syndrom	1/10 000
Spalthand	1/90 000
Waardenburg-Syndrom	1/45 000

Abstand zwischen dem 3. und 4. Finger (Dreizeckhand), großer Kopf mit vorgewölbter Stirn und abnormer Schädelbasis, gelegentlich erweiterte Hirnventrikel, hypoplastisches Mittelgesicht, tiefe Nasenwurzel und eine deutliche Lordose (■ Abb. 5.4). Aufgrund eines relativ langen Rumpfes haben die Patienten fast normale Sitzhöhe. Röntgenologisch werden verkürzte Röhrenknochen, unregelmäßig begrenzte Metaphysen, eingeengter Wirbelkanal, quadratische Beckenschaufeln und Makrozephalie beobachtet. Die Endgröße liegt zwischen 120 und 148 cm. Die normale Haut ist für die verkürzten Extremitäten zu weit und bildet daher charakteristische Falten. Achondroplasie wird, wie die meisten Zwergwuchssyndrome, durch Mutationen im *FGFR3*-Gen auf Chromosom 4p16 verursacht. Die Manifestation der Symptome ist Folge der dominant negativen Wirkung. Das klinische Spektrum ist entsprechend der jeweiligen Mutation sehr variabel und



■ **Abb. 5.4.** Patient mit Achondroplasie (mit freundlicher Genehmigung von J. Pfeil, Orthopäd. Univ.-Klinik Heidelberg)

reicht von den letalen thanatophoren Dysplasien über die Achondroplasie bis hin zur Hypochondroplasie (■ Abb. 7.4). Fast alle Patienten mit Achondroplasie zeigen dieselbe Mutation in Rezeptoren der FGF3 (G380R) und über 80 % sind Neumutationen (Ausführlich ► Kap. 7.3.1).

Neurofibromatose Typ I

Die Neurofibromatose (NF I) manifestiert sich in Pigmentstörungen der Haut, Neurofibromen der peripheren Nerven und Skelettanomalien. Die klinischen Symptome sind sehr variabel. Charakteristisch sind Café-au-lait-Flecken, sommersprossenartige Hautveränderungen in den Achselhöhlen und Leisten, die als Axillary- oder Inguinal-Freckling bezeichnet werden, Irishämatome mit Pigmentanreicherung (Lisch-Knötchen) und Neurofibrome (■ Abb. 5.5). Die weiteren Symptome, die begleitend vorkommen können, sind Skoliose, Pseudoarthrose, Ausdünnung von Rippen und langen Röhrenknochen sowie Makrozephalie. Neurofibrome können in verschiedenen Organsystemen auftreten und entsprechend zu sekundären Funktionsstörungen füh-