

## Humangenetik heute – Möglichkeiten und Grenzen

### Teil 1: Bedeutung der genetischen Beratung und der modernen Chromosomenanalytik

Prof. Dr. Sabina Gallati, Abteilung für Humangenetik, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, 3010 Bern

Die Humangenetik ist ein ausgesprochen **interdisziplinäres** Fach und spielt heute in jedem Bereich der Medizin eine nicht vernachlässigbare Rolle. Sie analysiert die genetische Information auf der Ebene der Nukleinsäuren (DNA, RNA), der Chromosomen, der Genprodukte und der phänotypischen Merkmale mit dem Ziel, durch ein besseres Verständnis der Ursachen genetisch bedingter Krankheiten, Grundlagen und Möglichkeiten für genauere Prognosen, neue Therapieansätze und zuverlässige genetische Beratungen zu schaffen.

Die **genetische Beratung** ist ein Kommunikationsprozess, der sich mit menschlichen Problemen befasst, die mit dem Auftreten oder dem Risiko des Auftretens einer genetischen Erkrankung in einer Familie verknüpft sind. Sie beinhaltet neben den naturwissenschaftlich-medizinischen Fragen auch psychologische Aspekte. Der Erfolg einer genetischen Beratung besteht darin, dass die Ratsuchenden nach der Beratung für sich und ihre Familien eine tragfähige Entscheidung treffen, die ihren persönlichen Wertvorstellungen entspricht.

Genetische Beratungen und Untersuchungen sind **indiziert** wenn:

- Eltern bereits ein Kind mit einem Erbleiden oder mit einem ungeklärten Syndrom haben
- Einer oder beide Partner an einer Erbkrankheit leiden
- In der Verwandtschaft eines oder beider Partner eine Erbkrankheit bekannt ist
- Einer oder beide Partner nachgewiesene Ueberträger einer rezessiven Mutation sind
- Partner miteinander verwandt sind
- Eine Pränataldiagnostik in Erwägung gezogen wird
- Zwei oder mehrere ungeklärte Aborte vorausgegangen sind
- Eltern vor oder während einer Schwangerschaft einer Strahlenbelastung ausgesetzt waren oder die Einnahme von Medikamenten oder Drogen erfolgte.

Die **genetische Diagnostik** erfordert eine sorgfältige Familienanamnese inklusive Stammbaum über 3 Generationen, Miteinbezug von klinischen und Labordaten, genaue Schwangerschafts- und Geburtsanamnese sowie exakte Dokumentation von Dysmorphiezeichen und Fehlbildungen, bevor entschieden werden kann, ob eine **zytogenetische** oder **molekulargenetische** Analyse zur Sicherung bzw. zum Ausschluss einer Diagnose vorgenommen werden soll. Gemäss Bundesgesetz für genetische Untersuchungen am Menschen (**GUMG**) muss **vor und nach** einer genetischen Untersuchung eine genetische Beratung stattfinden ([www.admin.ch/ch/d/ff/2004/5483.pdf](http://www.admin.ch/ch/d/ff/2004/5483.pdf)).

Die konventionelle Chromosomenanalytik basiert auf einer lichtmikroskopischen Untersuchung und erlaubt den Nachweis numerischer sowie grob-struktureller Chromosomenaberrationen.

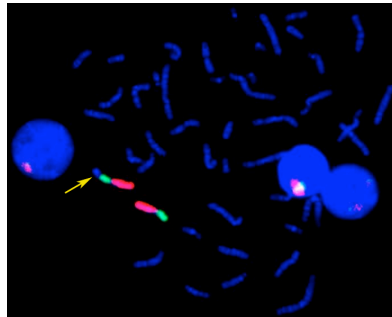
#### **Indikationen:**

- postnatal: V. a. Dysmorphiesyndrom, habituelle Aborte, primäre Infertilität
- pränatal: Mütterliches Alter >35J, vorangegangenes Kind mit Chromosomenaberration, Elternteil mit balancierter Translokation

Eine sensitivere Technik stellt die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) dar, welche mittels spezifischer Bindung fluoreszenz-markierter, einzelsträngiger DNA-Fragmente (Sonden) an komplementäre Bereiche fixierter Chromosomen Veränderungen bis zu einer Grösse von ca. 100 kb (0.1 Mb) nachweisen kann.

**Indikationen:**

- V. a. ein spezifisches Syndrom
- Nachweis bzw. Ausschluss einer balancierten Chromosomenaberration bei Eltern eines Kindes mit einem unbalancierten Karyotyp
- Tumorgenetik



Eine wesentlich höhere Auflösung erreicht die Array-CGH (Comparative genomic hybridization), eine molekular-zytogenetische Methode, welche den Nachweis von submikroskopischen Deletionen und Duplikationen, sowie die genaue Bestimmung von chromosomalen Bruchpunkten in der genomischen DNA erlaubt. Unterschiedlich fluoreszenzmarkierte Patienten- und Kontroll-DNA wird im gleichen Verhältnis gemischt und auf einen Array (DNA-Chip) aufgetragen, auf welchem in hoher Dichte tausende von DNA-Sonden fixiert sind, die mit dem DNA-Gemisch hybridisieren. Die quantitative Auswertung der Fluoreszenzsignale ermöglicht es festzustellen, ob die Patienten-DNA in gleicher Menge wie die Kontroll-DNA oder aber vermindert bzw. vermehrt vorliegt. Balancierte Chromosomenaberrationen sowie Punktmutationen werden damit allerdings nicht detektiert.

**Indikationen:**

- postnatal: Mentale Retardierung (IQ < 70) mit oder ohne Dysmorphiezeichen und/oder Fehlbildungen, Autismus
- pränatal: auffälliger Ultraschall

