

Menschen, Gene & Mutationen – Gendiagnostik bei Erbkrankheiten

Ein Beitrag von Renate Ruhwinkel, Marl

Mit Illustrationen von Matthias Emde, Frankfurt

In nicht wenigen Familien gibt es Krankheiten, die bei vielen Mitgliedern auftreten bzw. in früheren Generationen aufgetreten sind. Dann besteht der Verdacht, dass es sich um eine erblich bedingte Krankheit, auch Erbkrankheit genannt, handelt. Aber welche Krankheiten sind denn nun erblich, wie werden sie vererbt und wie kann man feststellen, ob man die Veranlagung für eine solche Krankheit in sich trägt?

Ihre Schüler lernen in diesem Beitrag in Form eines Expertenpuzzles unterschiedliche Krankheiten mit ihren Symptomen und ihren spezifischen Erbgängen kennen. Sie beschäftigen sich mit der Stammbaumanalyse und erhalten einen Überblick über die gängigen Verfahren zur Diagnose von Erbkrankheiten. Nicht zuletzt geht es auch um rechtliche und ethische Fragen, die mit der Untersuchung von Genen verbunden sind, so dass die Schüler selbst Stellung bei Fragen in diesen Zusammenhängen beziehen können.



© Natali Mis/ iStock/Getty Images Plus

Mithilfe der Gendiagnostik lassen sich viele Erbkrankheiten diagnostizieren.

Der Beitrag im Überblick

Niveau: Sek II

Dauer: 12 Stunden (Minimalplan: 5–6)

Der Beitrag enthält Materialien für:

- ✓ Internetrecherche
- ✓ Selbstständiges Arbeiten
- ✓ Expertenpuzzle
- ✓ Peer-Teaching
- ✓ Lernerfolgskontrolle

Kompetenzen:

- Auswirkungen verschiedener Genmutationen auf den Phänotyp kennen
- Über die Methoden der Diagnostik Bescheid wissen
- Molekulargenetische Werkzeuge beschreiben können
- Molekulargenetische Verfahren und ihre Einsatzgebiete kennen
- Stammbaumanalysen mit Hypothesen zum Vererbungsmodus genetisch bedingter Merkmale durchführen können
- Selbstständige Recherche von Informationen zu humangenetischen Fragestellungen sowie Einschätzen der Relevanz und Zuverlässigkeit der Informationen

Dieses Vorgehen entspricht der Vorgehensweise des kooperativen Lernens und enthält die dort gängigen Schritte des **Think, Pair und Share**.

In der Einzelarbeitsphase ist eine der Aufgaben den vorliegenden **Stammbaum** der jeweiligen Erbkrankheit zu **analysieren**. Hier gibt es wieder mehrere Szenarien: Entweder die Stammbaumanalyse ist schon im vorangegangenen Unterricht eingeübt worden – dann können die Schüler ihr Wissen darüber anwenden. Falls dies nicht geschehen ist, so müssen die Schritte bei einer Stammbaumanalyse zwischen die Phasen „Mutation“ und „erblich bedingte Krankheiten“ eingeschoben werden.

Innerhalb der Stammgruppen stellen sich die Schüler nun die von ihnen **bearbeitenden Erbkrankheiten mit dem Erbgang** sowie das für diese Krankheit typische **Verfahren zur Diagnose** vor. Die erblich bedingten Krankheiten wurden so gewählt, dass sie zum einen unterschiedlich vererbt werden und zum anderen ein anderes Verfahren zu ihrer Diagnose verwendet wird.

Hinweis:

Die im Arbeitsmaterial vorgestellten Diagnoseverfahren sind beispielhaft ausgesucht. Es kommen teilweise auch andere Diagnoseverfahren für die genannten erblich bedingten Krankheiten zum Einsatz.

Die Arbeitsblätter zu den einzelnen **Diagnoseverfahren** sollten für die Schüler aller Expertengruppen ausgedruckt werden, da es wichtig ist, dass alle Schüler sich über die Vorstellung durch die Mitschüler hinaus mit den Diagnoseverfahren beschäftigen.

Innerhalb der Stammgruppe sollen Ihre Schüler nach der Präsentation überprüfen, ob alle anfangs genannten **Leitfragen beantwortet** werden konnten.

Die Schüler erhalten nun noch die **Arbeitsblätter M 9 und M 10** zum Gendiagnostikgesetz, zur Präimplantationsdiagnostik und je nach benötigtem Niveau können auch schon Internetquellen zur **Recherche** vorgegeben werden. Die Beantwortung der noch ausstehenden Fragen kann auch sehr gut als **Hauptaufgabe** erfolgen, so dass in der nachfolgenden Stunde ein Austausch und gegebenenfalls eine Diskussion über diese Fragen erfolgen können.

Als **Lernerfolgskontrolle** wird das **Quiz M 11** eingesetzt. Dieses kann auch online über die spielbasierte Lernplattform Kahoot gespielt werden (siehe Mediothek). Die Schüler können mit dem Handy oder an stationären Computern ihre Antworten geben und sowohl Ihre Lernenden als auch Sie selbst bekommen eine Rückmeldung über den Kenntnisstand am Ende des Quiz.

Verlauf

| Material | Verlauf | Stunde |
|----------|---|--------|
| M 1 | Einstieg <ul style="list-style-type: none"> Vorstellung des Lebens mit einer erblich bedingten Krankheit mit einem Filmausschnitt oder textueller Beschreibung Vorstellung der Leitfragen (Einstieg) | 1 |
| M 2, M 3 | Erarbeitung I <ul style="list-style-type: none"> Die Schüler lesen in Einzelarbeit den Informationstext zu den Mutationsformen und spielen anschließend mit einem Partner das Domino-Spiel | 2/3 |

| | | |
|----------|---|------|
| M 4–M 7 | Erarbeitung II <ul style="list-style-type: none"> Die Schüler bilden Expertengruppen zu je einer erblich bedingten Krankheit, bearbeiten das Arbeitsblatt in Einzelarbeit, tauschen sich anschließend in ihren Expertengruppen aus und tragen ihren Vortrag in ihrer Stammgruppe vor. | 4–8 |
| M 8, M 9 | Erarbeitung III <ul style="list-style-type: none"> Nicht beantwortete Leitfragen werden benannt und mithilfe der Info-Texte zum Gendiagnostikgesetz und zur Präimplantationsdiagnostik sowie mithilfe einer Internetrecherche beantwortet. | 9/10 |
| M 10 | Ergebnissicherung <ul style="list-style-type: none"> Zum Abschluss der Reihe werden die Antworten zu den noch ausstehenden Leitfragen vorgetragen und das Quiz wird als Lernerfolgskontrolle durchgeführt. | 11 |

Minimalplan

Bei Zeitmangel kann die Unterrichtseinheit auch auf **5–6 Unterrichtsstunden** gekürzt werden. Der Schwerpunkt liegt dann mehr auf der **Vorstellung der Diagnoseverfahren**. Somit könnte man nach einer kurzen Einführung zum Thema „Leben mit einer erblich bedingten Krankheit“ die Ursachen für solche Erkrankungen, d. h. Mutationen und die dadurch bedingten Störungen von Stoffwechselprozessen, im Lehrervortrag vorstellen bzw. wiederholen.

Im Anschluss daran könnten aus den **Arbeitsblättern M 5–M 8** nur die Diagnoseverfahren in Form eines Expertenpuzzles bearbeitet werden und die Informationen zum Gendiagnostikgesetz und zur Präimplantationsdiagnostik können wiederum im Lehrervortrag, als kleines Schülerreferat oder als Hausaufgabe gegeben werden.

Materialübersicht

- M 1 (Tx) Menschen, Gene & Mutationen – Diagnose von Erbkrankheiten
- M 2 (Tx) Mutationen – kleine Fehler mit schwerwiegenden Folgen
- M 3 (Fo) Punktmutationen – Auslöser von Erbkrankheiten?
- M 4 (Sp) Mutationen-Domino
- M 5 (Ab) Leben mit ... – Erbgang und Diagnose der Duchenne-Muskeldystrophie
- M 6 (Ab) Leben mit ... – Erbgang und Diagnose des Marfan-Syndroms
- M 7 (Ab) Leben mit ... – Erbgang und Diagnose der Sichelzellenanämie
- M 8 (Ab) Leben mit ... – Erbgang und Diagnose des Fragiles-X-Syndroms
- M 9 (Ab) Das Gendiagnostikgesetz
- M 10 (Ab) Präimplantationsdiagnostik – kontrovers diskutiert
- M 11 (LEK) Nachgefragt – Menschen, Gene & Mutationen

M 2 Mutationen – kleine Fehler mit schwerwiegenden Folgen

Unter einer **Mutation** versteht man jegliche Änderung der genetischen Information. Diese Veränderung geschieht spontan und ungerichtet und kann durch äußere Einflüsse induziert werden. Mutationen kommen auf verschiedenen Ebenen der Erbinformation vor.

Betreffen die Veränderungen die Gesamtheit des Genoms, d. h. sind einzelne Chromosomen in ihrer Anzahl verändert, so spricht man von einer **Genommutation**. Man kennt **Monosomien** (Chromosom kommt nur einmal vor) und **Trisomien** (Chromosom kommt dreimal vor). Sind ein oder mehrere Chromosomen in ihrer Struktur verändert, bezeichnet man dieses als **Chromosomenmutation**.

Als Strukturveränderungen, die durch Crossing Over während der Meiose entstehen, unterscheidet man **Deletion** (Stückverlust), **Translokation** (Stückübertragung) und **Duplikation** (das Stück eines Chromosoms kommt doppelt vor). Sowohl Genom- als auch Chromosomenmutationen haben schwerwiegende Folgen, denn dann fehlen ganze Gene oder sind vervielfacht. Dadurch kommt es zu Störungen im Stoffwechsel, da Genprodukte nicht oder in falschen Mengen synthetisiert werden. In vielen Fällen sind die Embryonen nicht lebensfähig, entwickeln sich nicht richtig und gehen noch während der Schwangerschaft als Aborte ab oder sterben direkt nach der Geburt.

Die häufigste Form von Mutationen sind jedoch die **Genmutationen**, bei denen die Veränderungen der genetischen Information auf der Ebene der Gene, d. h. in der Basenabfolge, manifestiert sind. Dabei können eine oder mehrere Basen eines Gens fehlen oder verändert sein. Ist nur eine einzelne Base verändert, so spricht man von einer **Punktmutation**. Je nach der Auswirkung auf die Genexpression, d. h. die Übertragung der genetischen Information in die Eiweiße, sind die Konsequenzen der jeweiligen Mutation mehr oder weniger stark. Man unterscheidet vier Arten von Punktmutationen: die stille Mutation, die Nonsense-Mutation, die Missense-Mutation und die Rastermutation.

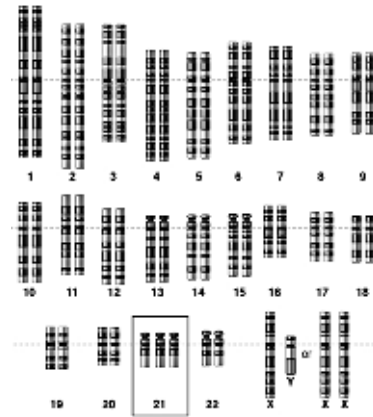


Abbildung 1: Karyogramm bei Trisomie 21

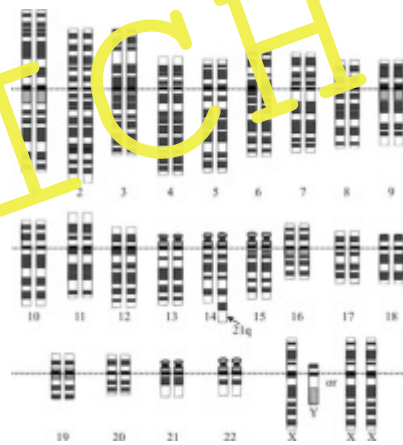


Abbildung 2: Karyogramm bei der Translokations-Trisomie 21

© National Human Genome Research Institute, gemeinfrei, wikimedia commons

© National Human Genome Research Institute, gemeinfrei, wikimedia commons

| Unterarten | Veränderung | Konsequenzen |
|-------------------|---|--|
| Stille Mutation | Austausch der dritten Base eines Triplets | Die gleiche Aminosäure wird eingebaut – keine Auswirkung auf das entstehende Protein. |
| Nonsense-Mutation | Austausch der ersten oder zweiten Base eines Triplets | Es entsteht ein Stopcodon in der RNA, die Proteinsynthese wird abgebrochen – meist entsteht ein funktionsunfähiges Protein. |
| Missense-Mutation | Austausch der ersten oder zweiten Base eines Triplets | Eine veränderte Aminosäure wird eingebaut, das entstehende Protein ist nur eingeschränkt oder gar nicht funktionsfähig. |
| Rastermutation | Veränderung der Basensequenz durch Einschub oder Wegfall einer Base | Ab der Veränderung ist das Leseraster verschoben und es werden völlig andere Aminosäuren eingebaut – das entstehende Protein ist nicht funktionsfähig. |

Leben mit ... – Erbgang und Diagnose der Duchenne-Muskeldystrophie

Fallbeispiel – Symptomatik und Verlauf

„Bei meiner Geburt wog ich 3200 g und war scheinbar kerngesund. Meine geistige und motorische Entwicklung verlief in den ersten Lebensjahren ganz normal. Mit 14 Monaten begann ich zu laufen. Im Alter von etwa 4 Jahren fiel meinem Großvater jedoch auf, dass mein Gang sehr unbeholfen wirkte: ich „watschelte“. Zunächst vermutete man ein orthopädisches Problem, woraufhin ich Krankengymnastik und Ergotherapie verordnet bekam. Zunehmend fiel mir das Aufstehen und Laufen schwerer, es fehlte die Kraft, um die Bewegungen normal auszuführen.

Im Alter von 5 Jahren gingen meine Eltern mit mir auf Rat des Kinderarztes zu einem Spezialisten. Dieser entnahm kleine Gewebeproben aus meinen Muskeln und wenige Tage später bekamen wir die Verdachts-Diagnose: Duchenne-Muskeldystrophie. Meinen Eltern wurde gesagt, dass bei dieser Krankheit die Muskeln sehr schnell abgebaut werden, dass ich sehr bald auf einen Rollstuhl angewiesen sein würde und wahrscheinlich nicht älter als 20–30 Jahre alt werden würde. In einem genetischen Labor wurde mir Blut abgenommen und die daraus gewonnene DNA getestet. Leider bestätigte das Ergebnis des Tests die Diagnose der Duchenne-Muskeldystrophie.

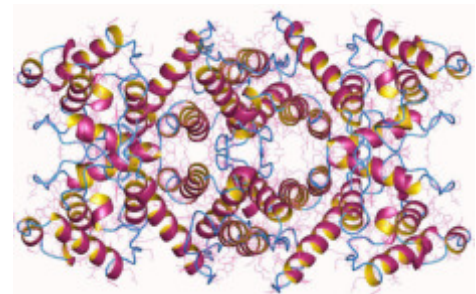
Nun bin ich schon 34 Jahre alt, aber dies auch nur, weil ich ein Beatmungsgerät benutze, denn inzwischen ist auch meine Atemmuskulatur abgebaut und ich kann nicht mehr selbstständig atmen. Auch das Sprechen fällt mir schwer. Meine Arme und Beine gehorchen mir nicht mehr und ich brauche bei allen Tätigkeiten des täglichen Lebens die Hilfe eines Assistenten oder meiner Familie. Viele Patienten sterben, sobald auch die Herzmuskulatur von der Krankheit betroffen ist.“

Markus, 34 Jahre, Duchenne-Muskeldystrophie-Patient

Ursachen

Die Ursache der Duchenne-Muskeldystrophie ist das Fehlen eines Proteins namens Dystrophin, das normalerweise an der Zellmembran von Muskelfasern vorkommt. Bei der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne fehlt dieses Protein und dadurch scheint die Kraftübertragung in der Muskelfaser gestört und es kommt zum Absterben von Muskelzellen. Dystrophin besteht aus 3685 Aminosäuren und der Genlocus für seine Bildung befindet sich auf dem X-Chromosom.

Die Arten der Mutationen, die dazu führen, dass Dystrophin nicht oder nicht funktionsfähig gebildet werden kann, sind unterschiedlich. Häufig handelt es sich um die Deletion eines oder mehrerer Exons, seltener um Duplikationen und noch seltener um Punkt- oder Mikrodeletionen.



© Astrotian, CC BY-SA 4.0,
wikimedia common

Abbildung 1: Proteinstruktur von Dystrophin

Erbgang

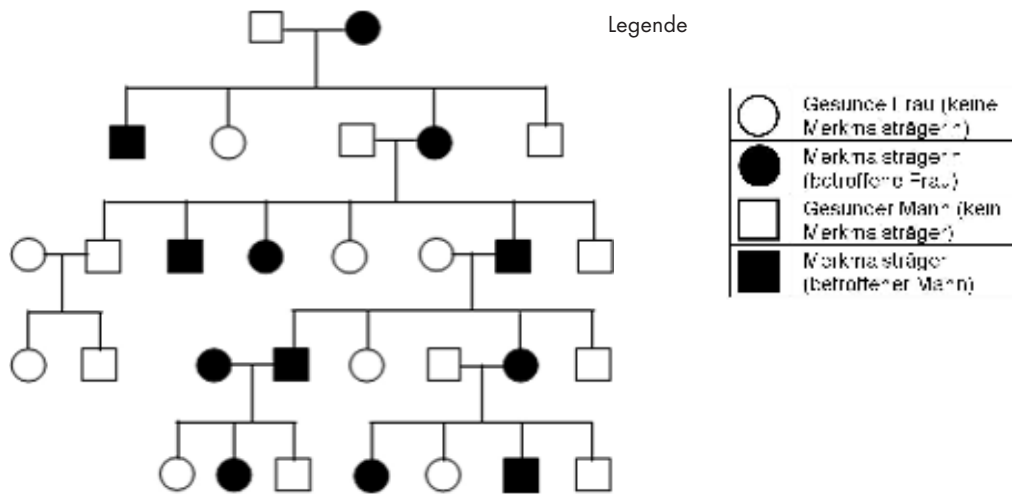


Abbildung 2: Erbgang des Marfan-Syndroms

Diagnose

Bei allen Verfahren der Sequenzierung geht es darum, in der DNA eines Patienten nach bekannten Mutationen in einem bestimmten Gen zu suchen. Dazu benötigt man eine Blutprobe des Patienten, aus dem die DNA isoliert wird. Nun bestimmt man die Basenfrequenz eines bestimmten Gens, in dem eine Mutation vermutet wird, und vergleicht die gefundene Sequenz mit der bekannten Sequenz ohne Mutation bzw. mit der Basensequenz bekannter Mutationen in diesem Gen.

Das Next-Generation-Sequencing

Unter dem Begriff **Next-Generation-Sequencing (NGS)** fasst man nun alle modernen Verfahren zur Sequenzierung der DNA zusammen. All diesen Verfahren ist gemeinsam, dass mit ihnen eine hochparallele Sequenzierung durchgeführt werden kann, bei der Millionen von Sequenzierungsreaktionen gleichzeitig ablaufen. Dies gelingt durch die Miniaturisierung der Einzelreaktionen.

Allen Verfahren des NGS liegen allgemein vier Schritte zugrunde:

1. Library-Produktion

- Zunächst wird die DNA mechanisch oder enzymatisch in Bruchstücke zerlegt und denaturiert (um Einzelstränge zu gewinnen).
- Nun werden Adapter aus DNA an die Enden der Bruchstücke angehängt.
- Zu kurze und zu lange Bruchstücke werden entfernt.

2. Library-Amplifikation

- Hierbei geht es um die Vervielfältigung des Materials, was unter anderem durch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder PCR-ähnlichen Verfahren geschieht.

3. Klonale Sequenzierung

- In diesem Schritt erfolgt die eigentliche parallele Sequenzierung der Basen von Millionen DNA-Abschnitten.
- Gleichzeitig werden die bei der Sequenzierung erzeugten Signale optisch oder elektrisch aufgezeichnet.

4. Bioinformatische Analyse

- Auswertung der Aufzeichnung zur Identifizierung vorliegender Mutationen

M 10

Präimplantationsdiagnostik – kontrovers diskutiert

Unter der Präimplantationsdiagnostik versteht man ein Verfahren, bei dem im Reagenzglas erzeugte Embryonen auf das Vorhandensein bestimmter Gene bzw. Mutationen in bestimmten Genen untersucht werden. Schließlich werden nur solche Embryonen in die Gebärmutter transferiert, die das krank machende Gen nicht besitzen.

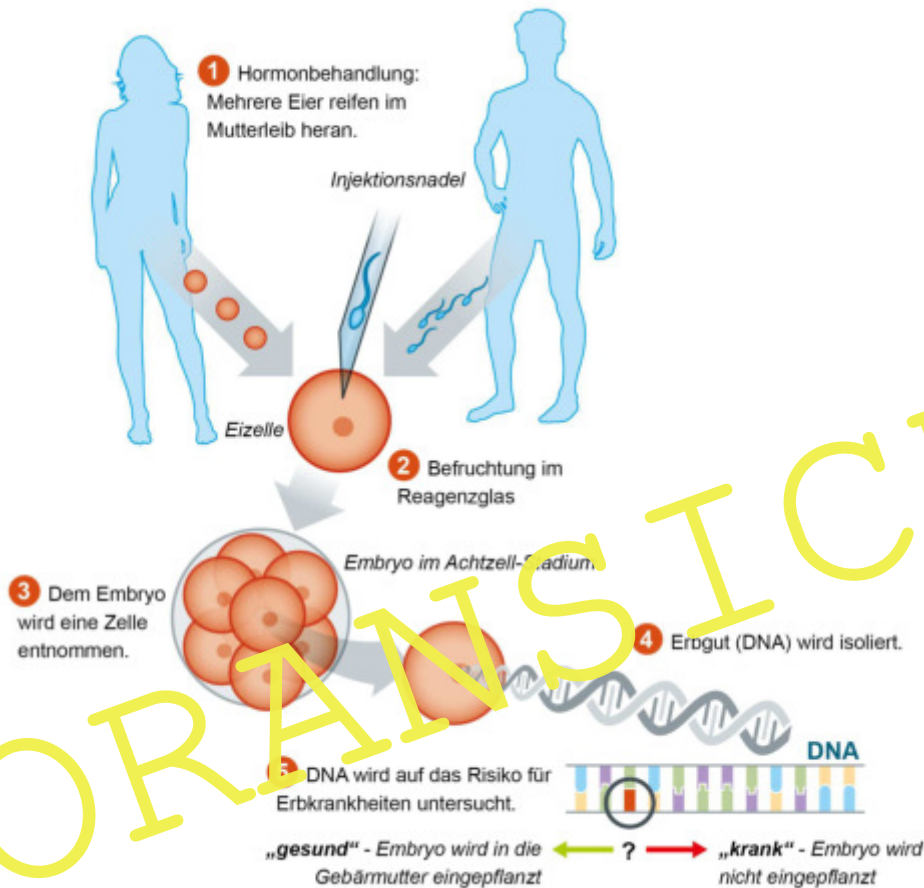


Abbildung 1: Das Verfahren der Präimplantationsdiagnostik

Die Präimplantationsdiagnostik ist im Grundsatz in Deutschland nach wie vor verboten, da sie gegen das Embryonenschutzgesetz verstößt. Allerdings ist sie seit 2014 in Ausnahmefällen erlaubt, wenn eine große Wahrscheinlichkeit besteht, dass das Kind unter einer schweren Erbkrankheit leidet. Das Verfahren ist allerdings sehr aufwendig, da jeder Einzelfall von einer Ethikkommission überprüft und gegebenenfalls genehmigt werden muss. Die Ethikkommissionen werden von den Landesregierungen der Bundesländer eingesetzt. Zudem müssen die Eltern beraten werden und sie müssen die Kosten selber tragen. Die Diagnostik darf nur von besonderen, lizenzierten Zentren vorgenommen werden.

Aufgabe

Beantworten Sie mithilfe des Arbeitsblattes folgende Leitfrage:

Was versteht man unter dem Begriff „Präimplantationsdiagnostik“ und darf man das Verfahren in Deutschland anwenden?

Nachgefragt – Menschen, Gene & Mutationen

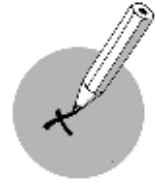
M 11

Aufgabe

Kreuzen Sie für jede Frage die korrekte Antwort an.

Hinweis:

Es können auch mehrere Antworten richtig sein.



© Oliver Wetterauer

| | | |
|---|---|---|
| 1. Was versteht man unter dem Begriff Erbkrankheit? | Krankheit, die in jeder Generation auftaucht | a |
| | Krankheit, die von den Eltern geerbt wird | b |
| | Durch veränderte Erbmasse verursachte Krankheit | c |
| | Eine durch eine Mutation verursachte Erkrankung | d |
| 2. Was bedeutet der Begriff Mutation? | Zufällige Veränderung des Erbguts | a |
| | Base der DNA ist ausgetauscht | b |
| | Veränderte Anzahl an Chromosomen | c |
| | Strukturveränderung der Chromosomen | d |
| 3. Was ist im Allgemeinen eine Genommutation? | Monosomie | a |
| | Trisomie | b |
| | Polyploidie | c |
| | Veränderte Anzahl an Chromosomen | d |
| 4. Was ist eine Chromosomenmutation? | Zufällige Veränderung des Erbguts | a |
| | Base der DNA ist ausgetauscht | b |
| | Strukturveränderung der Chromosomen | c |
| | Veränderte Anzahl an Chromosomen | d |
| 5. Was ist eine Genmutation? | Veränderung auf Ebene des Genoms | a |
| | Veränderung auf Ebene der Chromosomen | b |
| | Veränderung auf Ebene der Basen | c |
| | Veränderung auf Ebene der Gene | d |
| 6. Was ist im Allgemeinen eine Punktmutation? | Wenn ein Stopcodon entsteht | a |
| | Wenn die falsche Aminosäure eingebaut wird | b |
| | Wenn die dritte Base eines Triplets verändert ist | c |
| | Verlust oder Austausch einer Base | d |