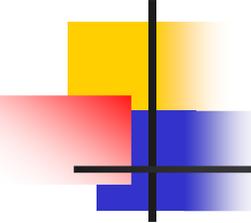


Die Genetik: Ein Überblick

SMA Takes the Hill 2003

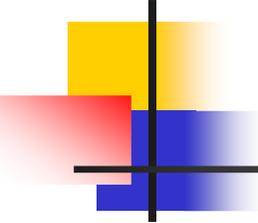
Debra G.B. Leonard, M.D., Ph.D.

Director, Molecular Pathology Laboratory
University of Pennsylvania Health System
Philadelphia, PA



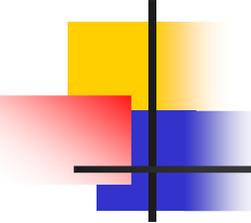
Ziele

- Die Möglichkeiten der genetischen Beratung bei SMA zu erklären
- Alles für jeden verständlich zu machen



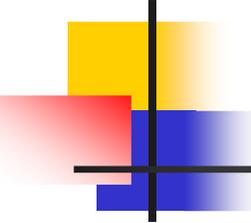
Worüber werden wir sprechen?

- Das klinische Erscheinungsbild der SMA
- Genetisches Basiswissen
- SMN-Genstruktur
- Diagnostische Tests für SMA
- SMA-Überträgertest
- Fragen und Diskussion



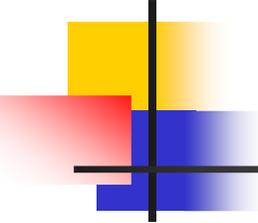
Spinale Muskelatrophie

- Die Körperbewegungen entstehen, indem das Gehirn Signale an Nervenzellen im Rückenmark aussendet, die Vorderhornzellen genannt werden.
- Diese Motoneuronen geben die Signale an die Muskeln weiter, wodurch sich die Muskeln zusammenziehen.
- Bewegungen entstehen, wenn Muskeln sich zusammenziehen.
- Bei Personen mit SMA können die Motorischen Vorderhornzellen ihre Funktion nicht mehr ausüben.
- Weil die Muskeln keine Signale erhalten, sich zu kontrahieren, atrophieren sie und werden kleiner.



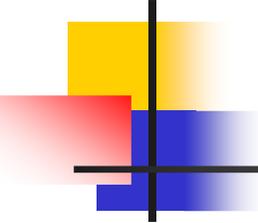
Klinische Einteilung der SMA

- SMA Typ I: Werdnig-Hoffmann
 - Schwerste Form von SMA
 - Beginn bei der Geburt bis zum 3. Lebensmonat, Tod ~ mit 2 Jahren
- SMA Typ II: Intermediäre Form
 - Symptome beginnen im Säuglings- bis Kleinkindesalter
 - Überlebt das 4. Lebensjahr
- SMA Typ III Kugelberg-Welander
 - Beginn nach dem 2. Lebensjahr bis ins Erwachsenenalter



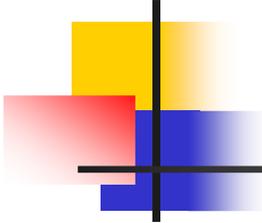
Genetisches Basiswissen

- Die genetische Information
- DNA und Chromosomen
- Gene
- Messenger (Boten-)RNA (mRNA)
- Proteine
- Vererbung
- Stammbäume



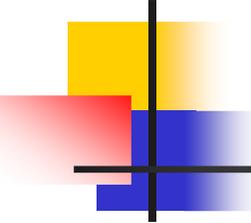
Die genetische Information

- Die genetische Information bestimmt Wachstum und Entwicklung und bestimmt die körperlichen Merkmale.
- Jede Zelle im menschlichen Körper hat dieselbe genetische Information.
- Jede Zelle benutzt einen bestimmten Teil dieser Information, um ihre besondere Funktion ausführen zu können, z.B. als Haut, Blut, Muskel, Nerv usw.



DNA und Chromosomen

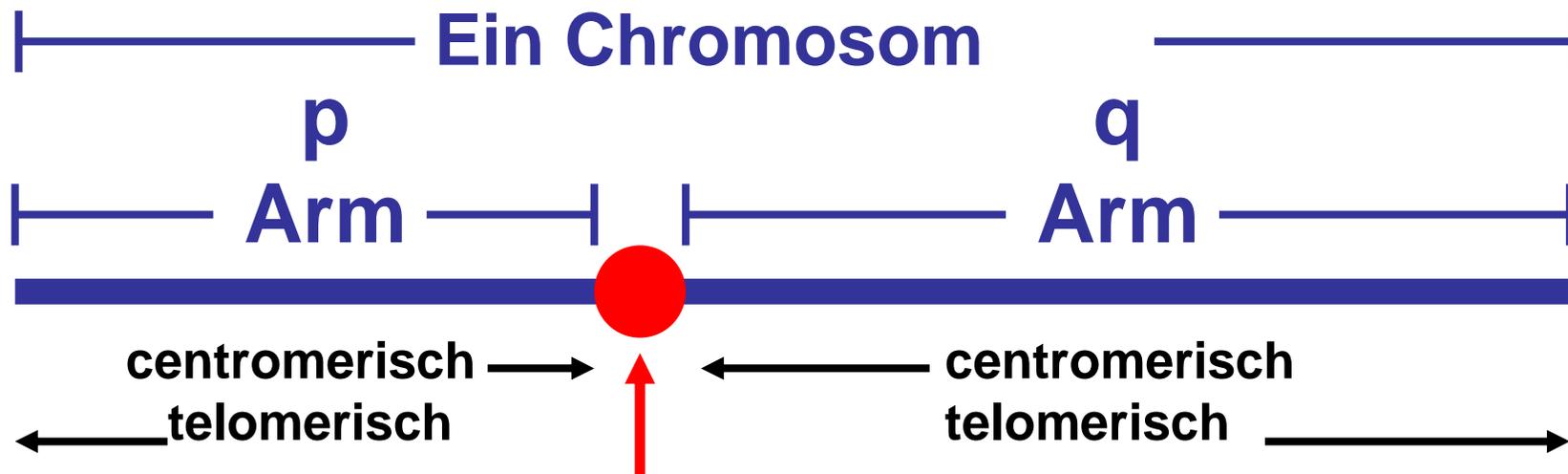
- Die genetische Information ist in der DNA verschlüsselt.
- Teileabschnitte der DNA werden Chromosomen genannt.
- Es gibt 24 verschiedene menschliche Chromosomen:
 - 1 bis 22 (1 ist das längste, 22 ist das kürzeste)
 - X und Y sind die Geschlechtschromosomen
- Jede normale Zelle hat 46 Chromosomen:
 - 2 Kopien der Chromosomen 1 bis 22 plus 2 Geschlechtschromosomen
 - XX ist weiblich, XY ist männlich



Chromosomen

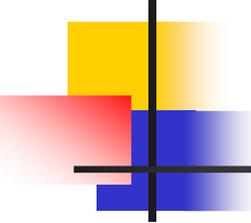
- Chromosomen bestehen aus DNA und Protein.
- Das Protein hilft bei der Organisation der einzelnen DNA-Abschnitte.
- Jedes Chromosom hat ein Centromer.
- Das Centromer teilt die DNA in zwei Abschnitte.
- Jeder Abschnitt hat ein centromeres Ende und ein freies Ende.
- Das freie Ende heißt telomeres Ende.

Struktur eines Chromosoms



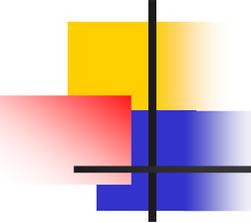
Centromer

Wenn die beiden Arme ungleich lang sind,
heißt der kurze Arm p
heißt der lange Arm q



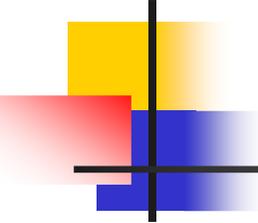
Was macht die Einzigartigkeit jedes Menschen aus?

- Jede Ei- und Samenzelle enthält 23 Chromosomen:
 - Eines von jedem Paar der Chromosomen 1-22, nach dem Zufallsprinzip
 - Eines der zwei Geschlechtschromosomen, nach dem Zufallsprinzip
- Eine Ei- und eine Samenzelle verschmelzen zu einem Fetus.
- Jeder Mensch bekommt die Hälfte der Chromosomen vom Vater und die andere Hälfte von der Mutter.
- Geschwister sind sich ähnlich, weil sie einige Chromosomen gemeinsam haben, aber sie unterscheiden sich auch, weil sie verschiedene Chromosomen haben.



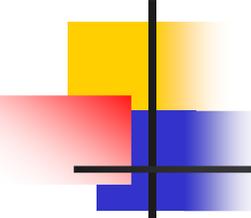
In der DNA ist die genetische Information verschlüsselt.

- Die DNA ist eine Kette aus vier verschiedenen Bausteinen (oder Basen), die A, C, G und T heißen.
- A, C, G und T sind die Buchstaben des genetischen Alphabets.
- Einige Abschnitte in jeder DNA-Kette enthalten Anweisungen für die Zelle zum Aufbau von Proteinen, die bestimmte Arbeiten in der Zelle verrichten.
- Diese Abschnitte heißen Gene.
- Andere Abschnitte sind "Unsinn".

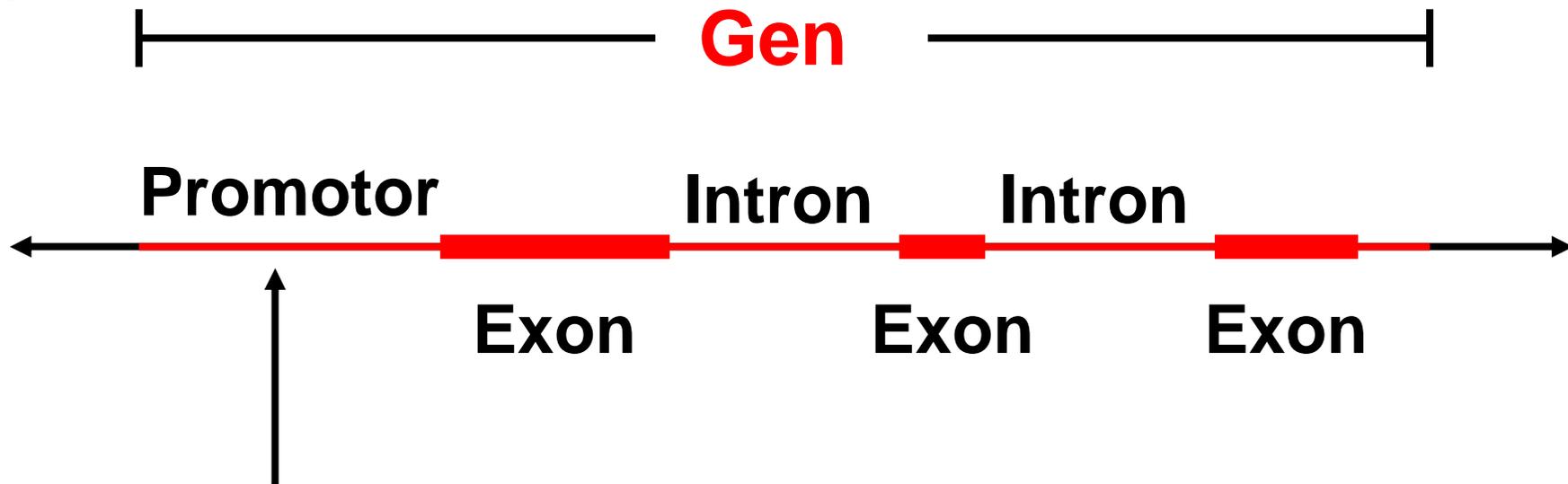


Gene - 1

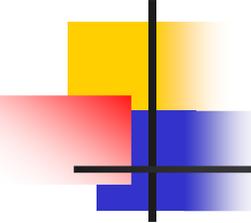
- Ein Gen enthält den Bauplan für ein Protein, mehr oder weniger.
- Jedes Gen hat Abschnitte, die seiner Regulierung dienen, Abschnitte für die Codierung von Proteinen und "Unsinn"-Abschnitte.
- Codierende Abschnitte werden "Exon" genannt.
- Nichtcodierende, "Unsinn"-Abschnitte heißen "Intron".



Genstruktur

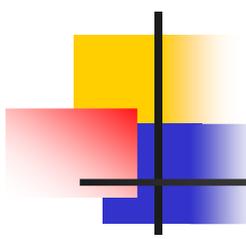


Die Promotorregion übt die Kontrolle über die Genexpression aus, d.h. sie kontrolliert, wann ein Gen benutzt wird, um das Protein herzustellen, welches in ihm verschlüsselt ist.



Gene - 2

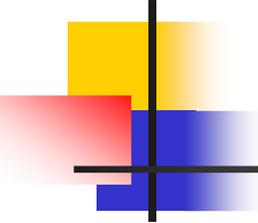
- Gene liegen auf den Armen der Chromosomen.
- Jedes Chromosom enthält einen verschiedenen Satz von Genen.
- Weil jede Zelle zwei Ausgaben jedes Chromosoms enthält, enthält jede Zelle zwei Kopien aller menschlicher Chromosomen.
- Es gibt $\sim 25\,000$ menschliche Gene.



Genexpression

Wie werden aus Genen Proteine?

- Wenn das Protein, das im Gen verschlüsselt ist, von der Zelle gebraucht wird, werden RNA-Kopien des Gens hergestellt.
- DNA und RNA werden beide Nukleinsäuren genannt.
- RNA enthält die Basen A,C,G und U die mit den Basen A,C,G und T in der DNA korrespondieren.
- Aus der RNA-Kopie werden dann die Introns entfernt und die RNA wird dann messenger (Boten) oder mRNA genannt.
- mRNA ist die Blaupause, die zur Herstellung eines Proteins benutzt wird.



Der genetische Code

- Ein Protein besteht aus einer Kette von Aminosäuren.
- 3 mRNA-Basen zusammen bilden den Code für eine Aminosäure.
- Folglich wird die mRNA als Blaupause zum Herstellen eines Proteins von der proteinproduzierenden oder Translationsmaschine der Zelle benutzt.
- Während DNA sehr stabil ist, ist mRNA sehr kurzlebig (Minuten oder Stunden). Die Zelle kann deshalb ihre Genexpression schnell den Erfordernissen anpassen.

Genexpression

DNA

RNA

mRNA

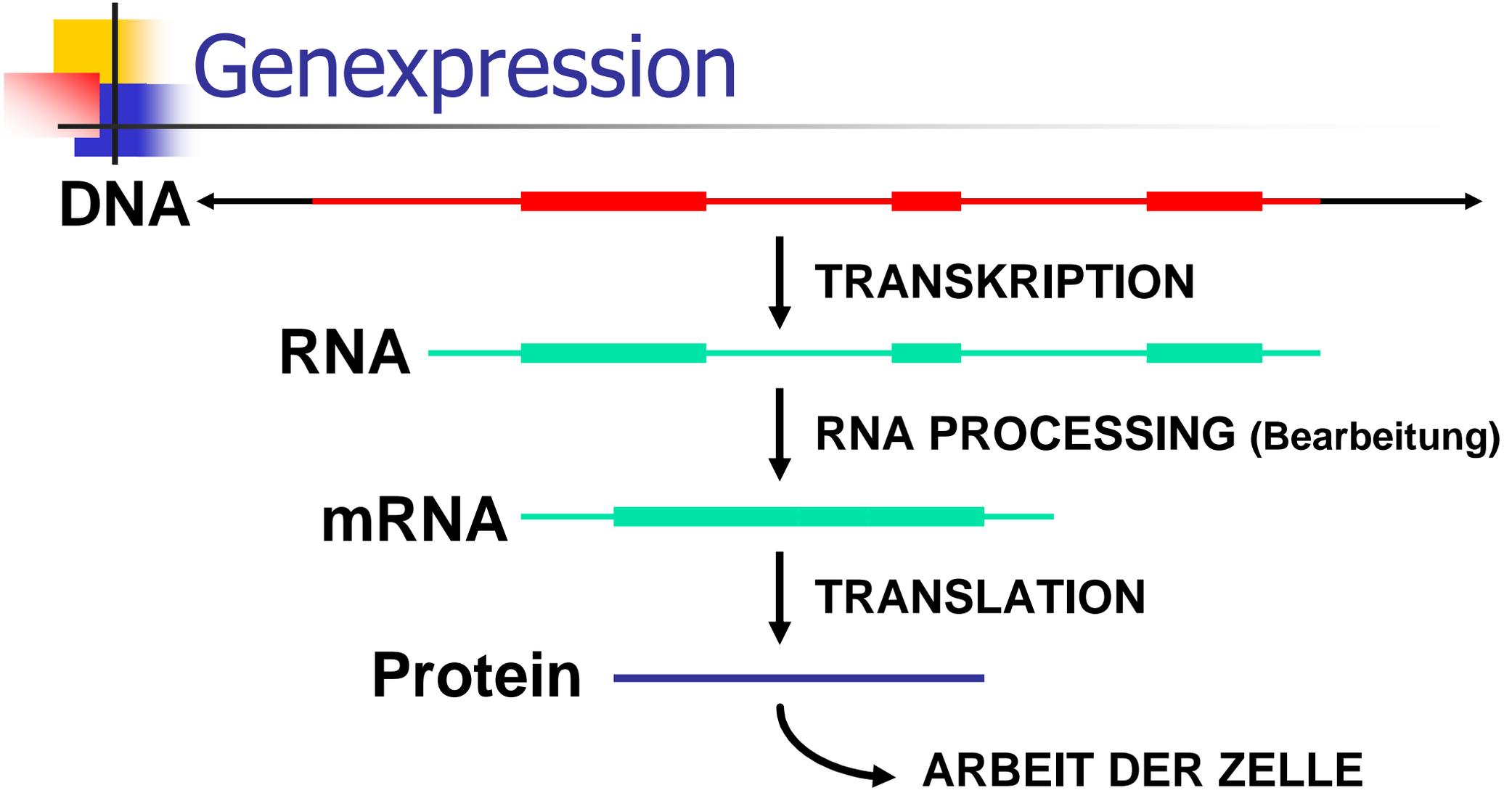
Protein

↓
TRANSKRIPTION

↓
RNA PROCESSING (Bearbeitung)

↓
TRANSLATION

↘
ARBEIT DER ZELLE



TRANSKRIPTION

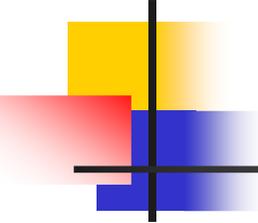
Nukleinsäure → Nukleinsäure
(DNA) (RNA)

Die selbe Sprache

TRANSLATION

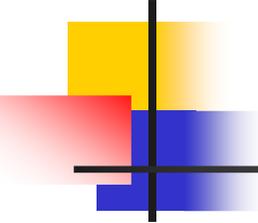
Nukleinsäure → Protein
(RNA) (Aminosäure)

Verschiedene Sprachen



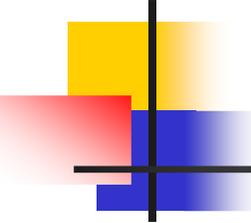
Genetische Erkrankungen

- Eine genetische Erkrankung rührt von einer Veränderung in der Kette der DNA her.
- Weil die DNA in den Chromosomen von den Eltern an das Kind weitergegeben wird, werden auch genetische Erkrankungen von den Eltern an das Kind weitergegeben.
- Eine Veränderung in der Abfolge der DNA heißt Mutation.



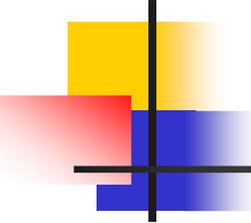
Beispiele von genetischen Mutationen

- Eine Veränderung einer Base eines Gens kann eine Aminosäure in einem Protein verändern oder es verkürzen.
- Fehlt ein Teil eines Gens oder das Gen vollständig, so wird das entsprechende Protein nicht hergestellt.
- Sind bestimmte Abschnitte verändert, die für die Entfernung der Introns zuständig sind, so wird das Protein nicht korrekt hergestellt.



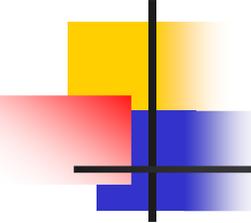
Arten der Vererbung

- Krankheiten durch Veränderung eines einzelnen Gens, z.B. Zystische Fibrose, SMA, M. Huntington
- Krankheiten durch Veränderungen in mehreren Genen, z.B. Herzerkrankungen, Asthma, Arthritis



Arten der Vererbung

- Monogene Erkrankungen sind durch die Veränderung eines Gens verursacht, z.B. zystische Fibrose, SMA, M. Huntington
 - **Dominante Vererbung:**
Die Veränderung eines Gens verursacht die Erkrankung.
 - **Rezessive Vererbung:**
Beide Kopien des Gens müssen verändert sein.



Erklärung einiger Begriffe

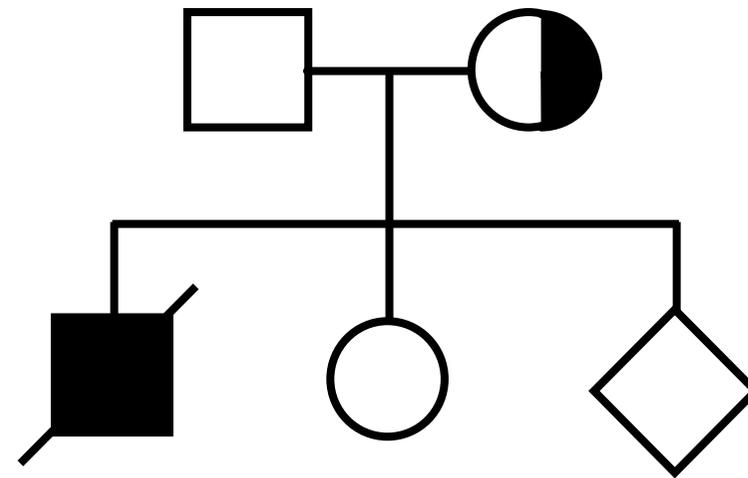
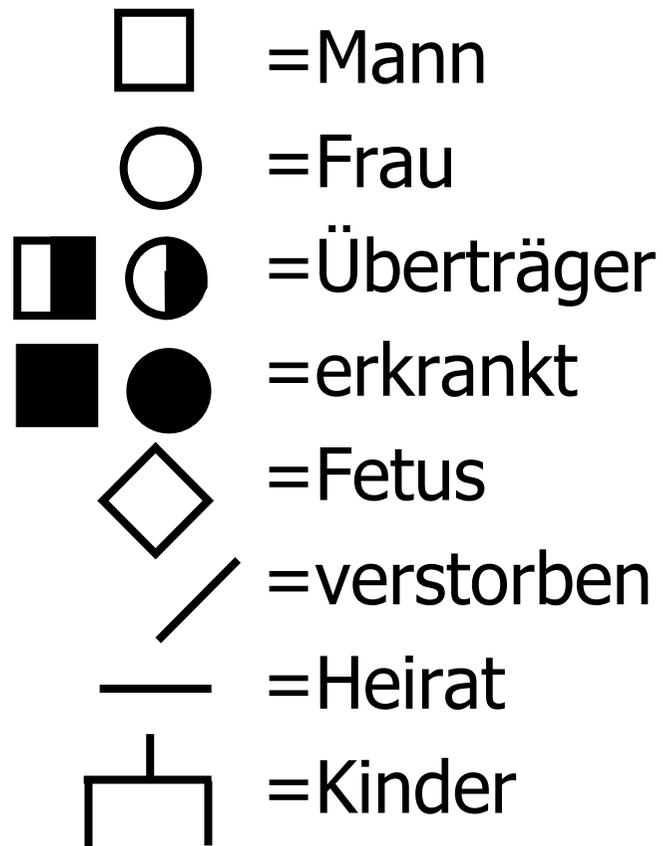
- **Erkrankt**

- Jemand, der eine genetische Erkrankung hat.
- Das kann eine dominante oder eine rezessive Erkrankung sein.

- **Überträger**

- Jemand, der eine Genmutation für eine rezessive Erkrankung hat.
- Die Person hat keine Krankheitssymptome, kann die Mutation jedoch an die Kinder weitergeben.

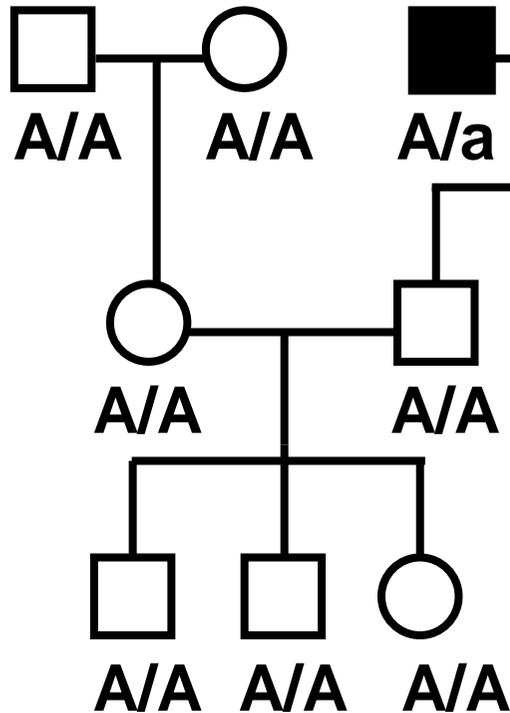
Stammbäume



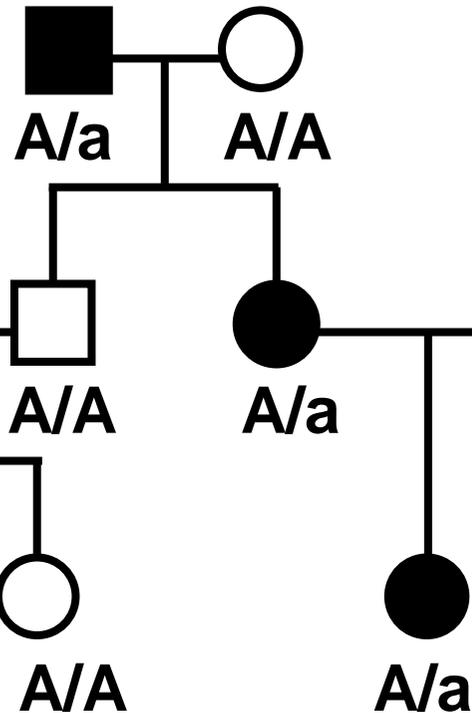
So wird ein Stammbaum aufgezeichnet.

Risiko bei einer dominanten Erkrankung

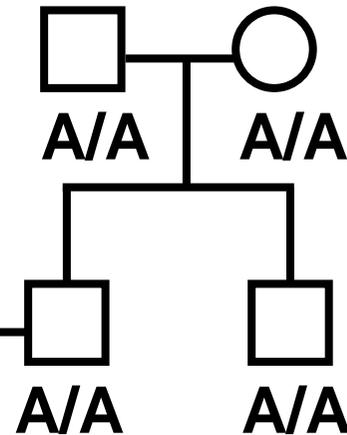
Familie 1



Familie 2



Familie 3



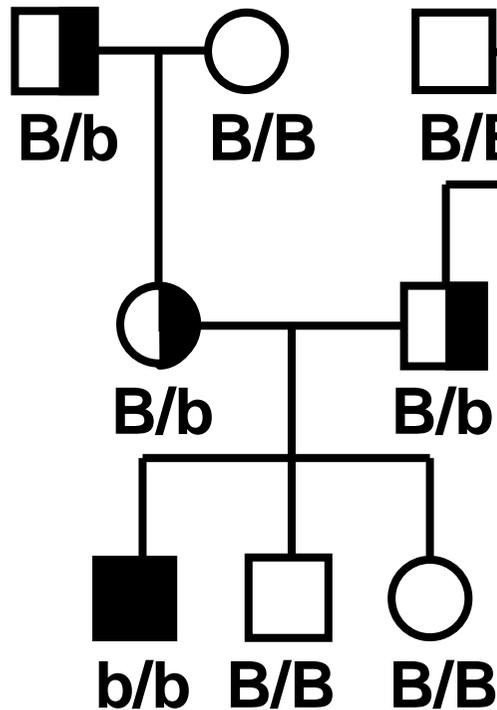
A = Normale Kopie
a = Mutierte Kopie

| | | Vater | |
|--------|---|-------|-----|
| | | A | a |
| Mutter | A | A/A | A/a |
| | a | A/A | A/a |

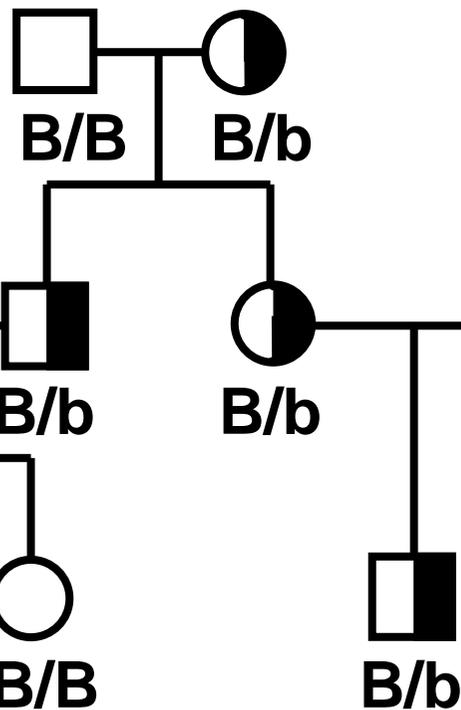
2 von 4 oder ein
50%-Risiko für ein
erkranktes Kind

Risiko bei einer rezessiven Erkrankung

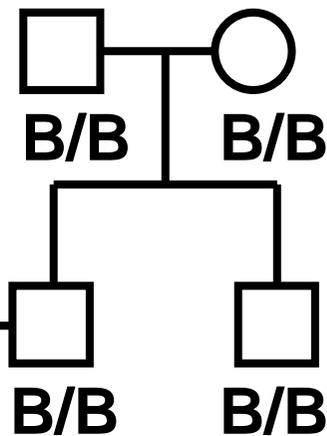
Familie 1



Familie 2



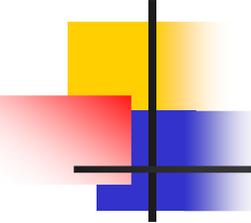
Familie 3



**B = normales Gen
b = mutiertes Gen**

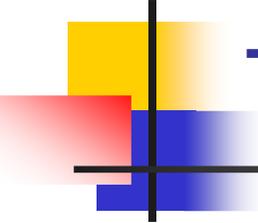
| | | Mutter | |
|-------|---|--------|-----|
| | | B | b |
| Vater | B | B/B | B/b |
| | b | B/b | b/b |

1 von 4 oder ein 25%-Risiko
 für ein erkranktes Kind
 2 von 4 oder ein 50%-Risiko
 für ein Überträger-Kind



Spinale Muskelatrophie

- Monogene rezessive Erkrankung
- Zweithäufigste tödlich verlaufende rezessive Erkrankung nach zystischer Fibrose
- Überträgerhäufigkeit ~ 1 von 50
- ~ 1 von 10.000 Neugeborenen ist erkrankt

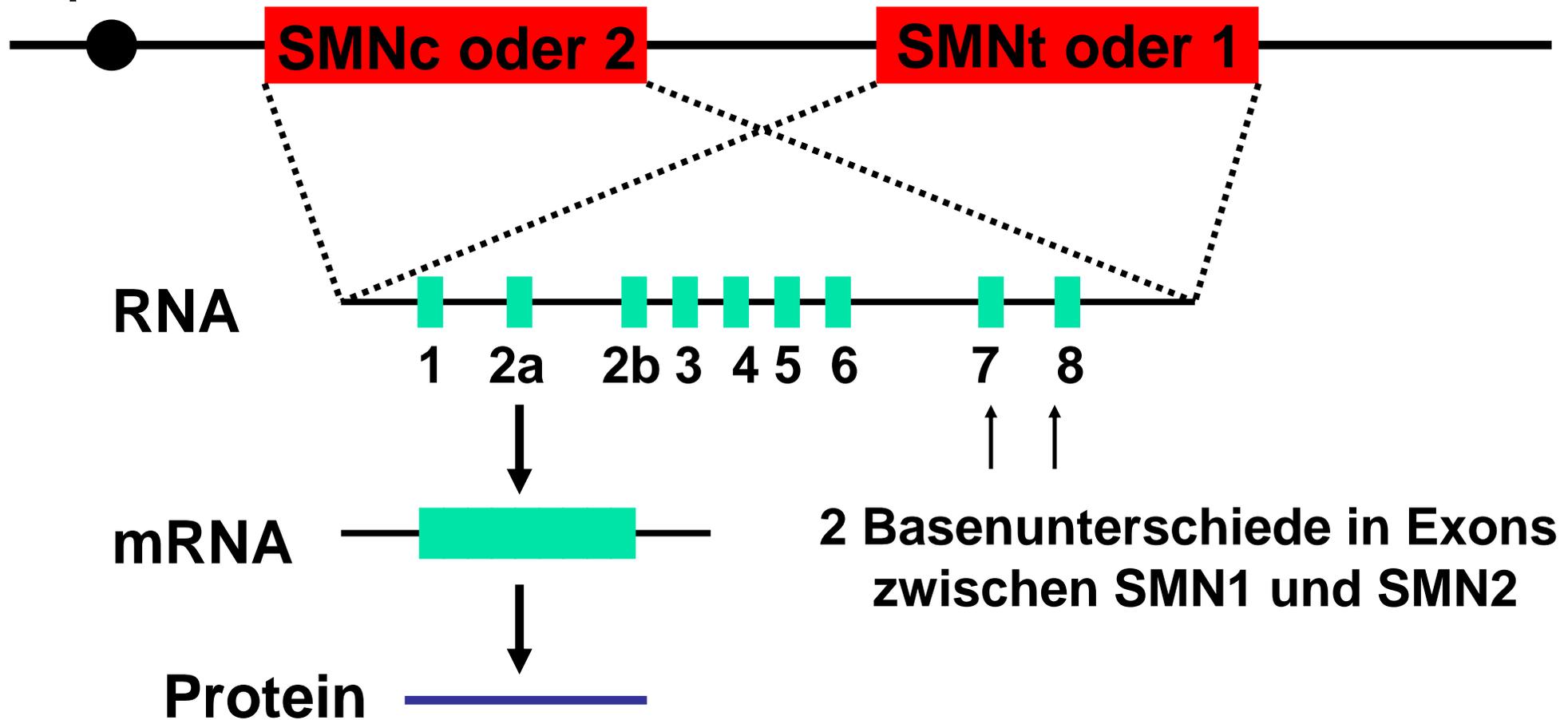


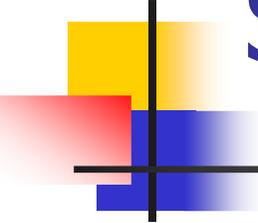
1995: Identifikation des SMA-Gens

Lefebvre, S, et al., Cell 80: 155, 1995.

- SMN-Gen (Survival of Motor Neurons) liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 5 (5q).
- SMN-Gen hat 9 Exons & kodiert ein Protein, das aus 294 Aminosäuren besteht.
- Zusätzlich zu dem SMN-Gen, existiert eine Kopie des SMN-Gens auf 5q, zentromerisch zum SMN-Gen gelegen.
 - SMNt für telomerisch oder SMN1 verursacht bei Mutation SMA.
 - SMNc für zentromerisch oder SMN2 kann Schweregrad von SMA beeinflussen.
- SMN1 und SMN2 unterscheiden sich nur in zwei Basen, die in Exons liegen (eine in Exon 7 & eine in Exon 8).

Struktur der SMN-Genregion

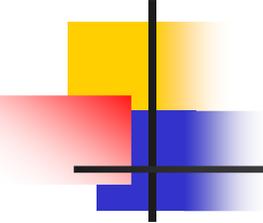




SMN-Genmutation verursacht SMA

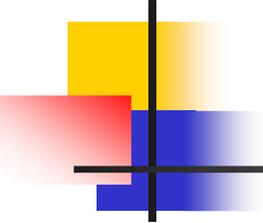
Lefebvre, S, et al., Cell 80: 155, 1995.

- Deletion von Exon 7 oder 7 & 8 stehen in Zusammenhang mit SMA
- 229 Patienten: 103 Typ I, 91 Typ II, 35 Typ III
 - 213/229 (93%): Exon 7 & 8 auf beiden SMN1-Kopien deletiert
 - 13/229 (5,6%): nur Exon 7 auf beiden SMN1-Kopien deletiert
 - 2/229 (0,9%): Exon 7 auf einer SMN1-Genkopie deletiert und eine kleinere Mutation auf der anderen SMN1-Genkopie
 - 1/229 (0,4%) hat eine Punktmutation nur auf einem Gen
- 246 Kontrollpersonen:
 - Keine mit Deletionen auf Exon 7 oder 8 auf beiden SMN1-Genen



Mutationsarten bei SMA

- ~ 94 % der SMA-Patienten haben Deletionen des Exons 7 auf beiden SMN1-Genen.
- ~ 6 % der SMA-Patienten haben eine Exon 7- Deletion auf einer SMN1-Genkopie und eine kleine Mutation auf der zweiten SMN1-Kopie.
- Ausnahme: SMA-Patienten können Mutationen, die nicht mit einer Deletion einhergehen, auf beiden SMN1-Genkopie haben (geschätzt ~1 von 1.000 SMA-Patienten).

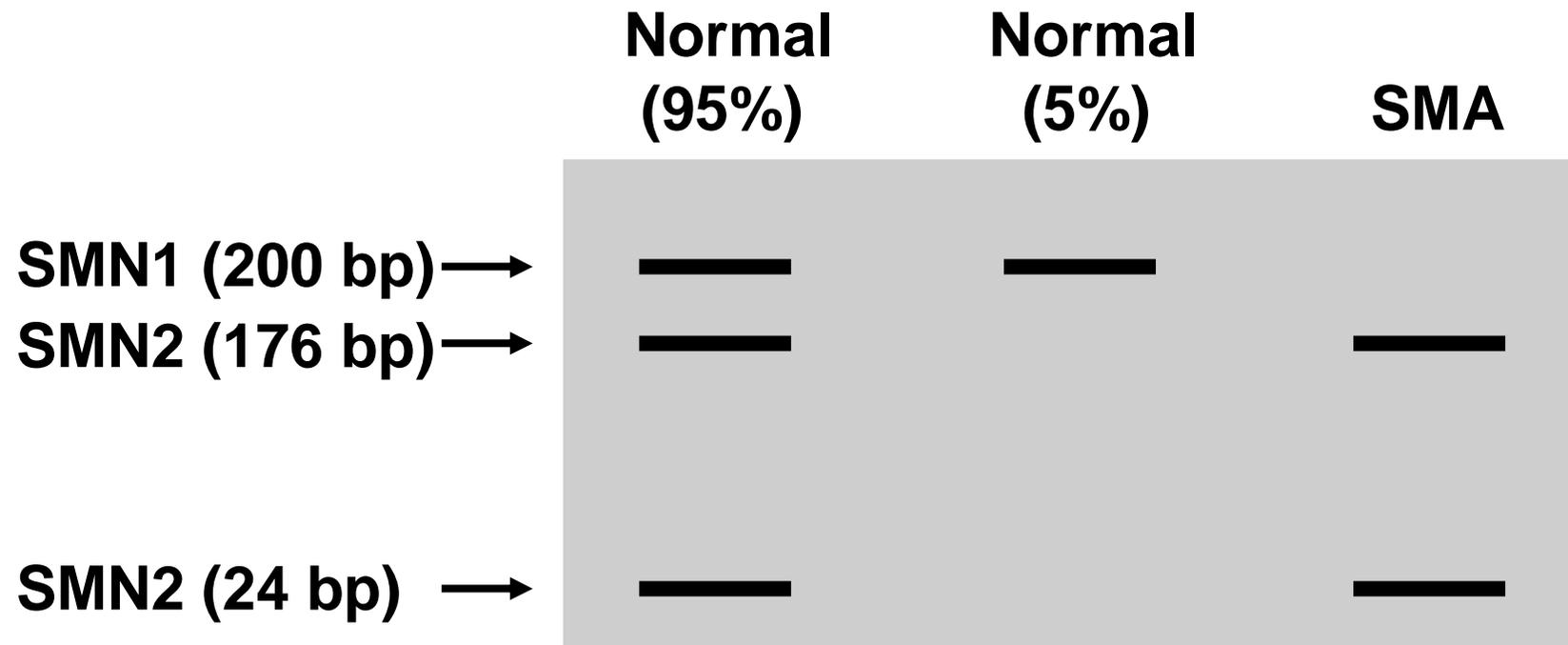


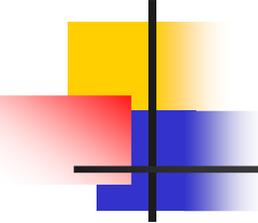
SMA-Diagnosestellung

- Die Diagnose von SMA basiert auf dem Fehlen von Exon 7 auf SMN1.
- Nachweis schwierig durch die Existenz des SMN2-Gens, das ein Exon 7 hat, das sich nur in 1 Base von SMN1 unterscheidet.
- Diagnoseverfahren benutzt PCR-Methode, um Millionen von Exon 7-Kopien sowohl vom SMN1- als auch vom SMN2-Gen herzustellen.
- Der Unterschied in nur 1 Base erlaubt es, die SMN2-PCR-Kopien in zwei Stücke zu schneiden, aber nicht die SMN1-PCR-Kopie.
- Die PCR-Kopien werden untersucht und das Fehlen von intakten SMN1-PCR-Kopien ermöglicht die Diagnose bei 94 % der SMA-Patienten.

SMA-Diagnoseverfahren

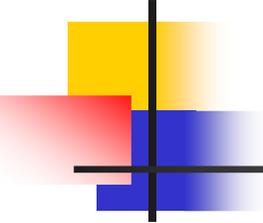
Gel-Elektrophorese zur Untersuchung der intakten SMN1- und der geschnittenen SMN2-PCR-Kopien





Diagnoseverfahren für SMA

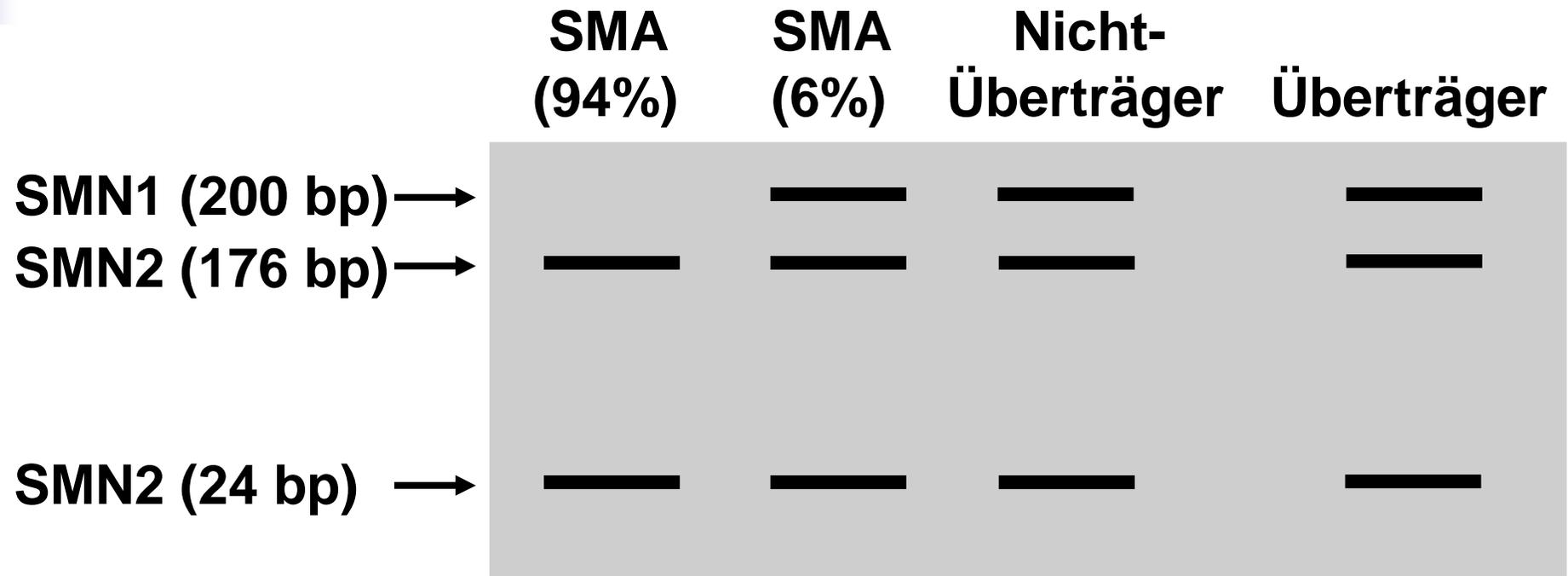
- Alle Zellen des Körpers haben die selbe DNA.
- Deshalb kann ein SMA-Test an jeder Zelle einer Person vorgenommen werden.
- Im Allgemeinen wird eine Blutprobe benützt.
- Pränatale Untersuchungen sind auch möglich.



Die SMA-Diagnoseverfahren

- DNA wird aus den Zellen der Probe extrahiert.
- DNA wird für die PCR des Exon 7 von SMN1 und SMN2 verwendet.
- Die SMN2-PCR-Kopien werden geschnitten.
- Die PCR-Produkte werden untersucht.
- Das Fehlen der SMN1-Exon 7-Kopien bestätigt die SMA-Diagnose.

SMA-Diagnoseverfahren : Grenzen

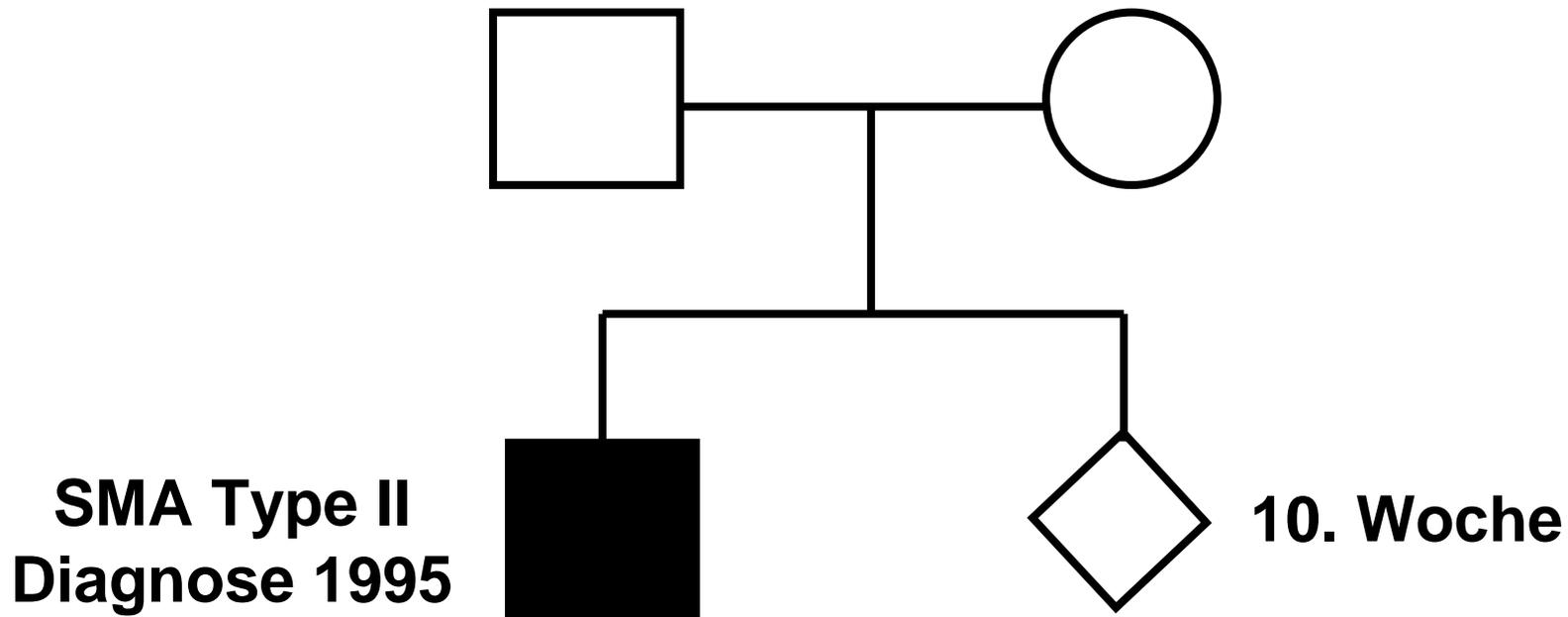


Nur zutreffend bei ~ 94 % aller Patienten mit SMA.

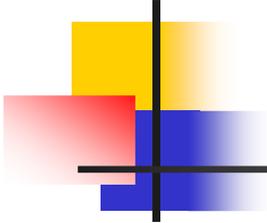
Kann nicht zwischen Überträgern und Nicht-Überträgern unterscheiden.

Familie 1:

Wunsch nach pränataler Beratung

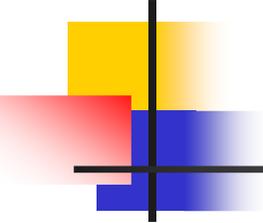


Welche Möglichkeiten hat diese Familie?



Familie 1: Die Möglichkeiten

- Man kann Fruchtwasser, kultivierte Amniocyten oder Chorionzotten für die Untersuchung des Fetus benutzen.
- Hat der betroffene Sohn eine Exon 7-Deletion auf beiden SMN1-Genkopien?
- Wenn nicht bekannt, wird eine Untersuchung des Sohnes die Vorhersagewahrscheinlichkeit der Untersuchung des Fetus erhöhen.
- Man kann die Untersuchungen des Sohnes und des Fetus gleichzeitig oder nacheinander durchführen.

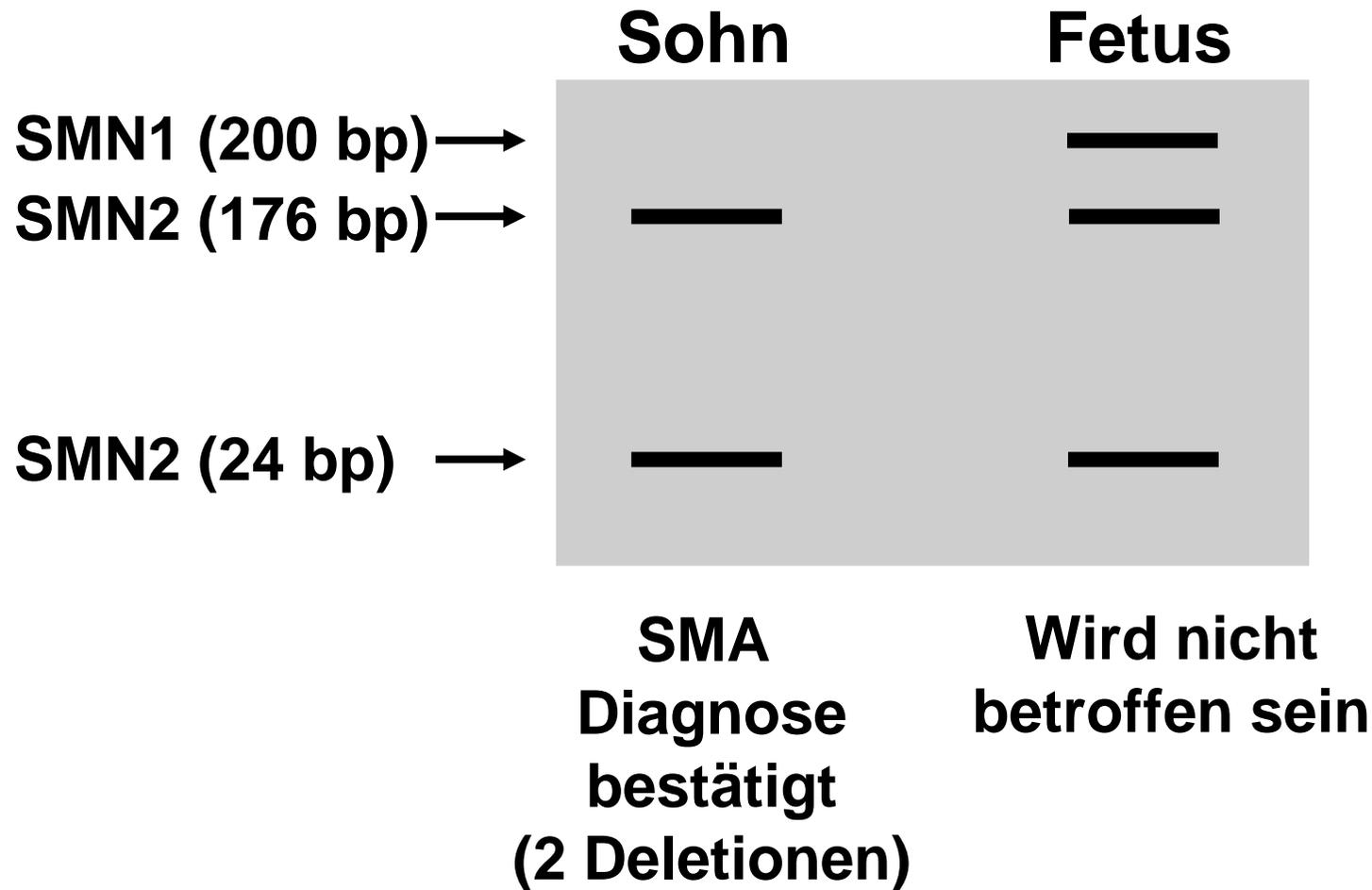


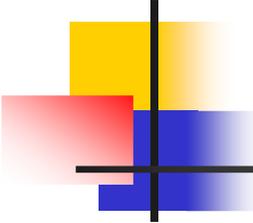
Familie 1: Die Entscheidung

Die Familie entscheidet sich für:

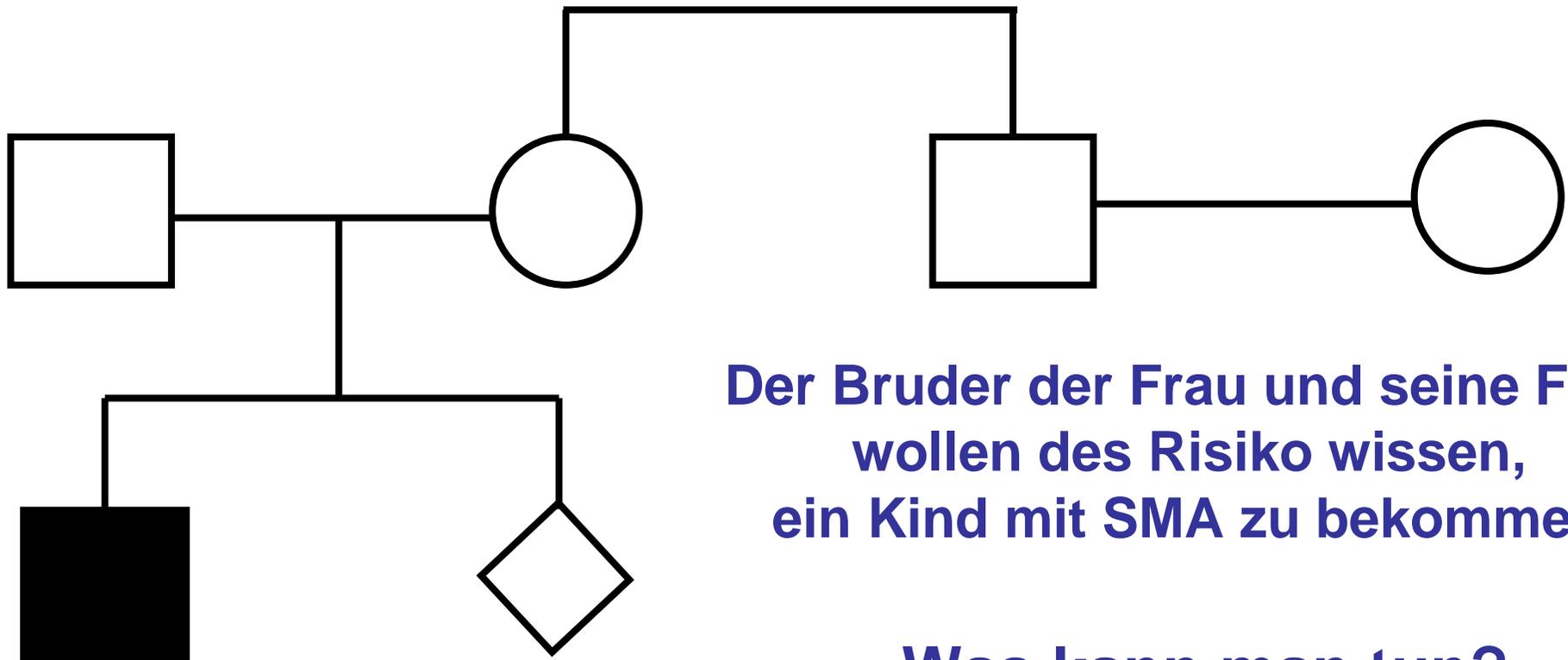
- Untersuchung des Fruchtwassers, um nicht auf die Kultivierung der Amniozyten warten zu müssen
- Sohn und Fetus gleichzeitig untersuchen zu lassen

SMA-Diagnoseergebnisse



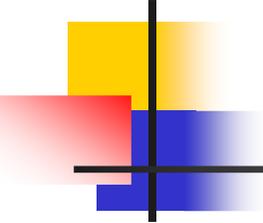


Familie 1: Erweiterte Familie



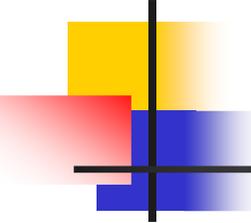
**Der Bruder der Frau und seine Frau
wollen des Risiko wissen,
ein Kind mit SMA zu bekommen.**

Was kann man tun?



Familie 1: Erweiterte Familie

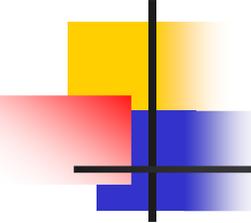
- Das SMA-Diagnoseverfahren kann nur bei Personen mit SMA-Symptomen angewandt werden.
- Der Bruder und seine Frau sind nicht betroffen, könnten aber Überträger sein.
- Es ist ein Test erforderlich, mit dem Überträger identifiziert werden können.



SMA-Überträgertest

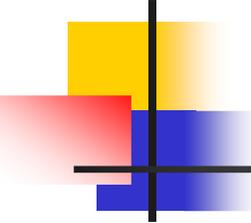
- Drs. Tom Prior und Arthur Burghes von der Ohio State University entwickelten 1997 einen SMA-Überträgertest.
- Eine nicht-radioaktive Variante ihrer Methode wurde an der University of Pennsylvania entwickelt.

McAndrew et al., Am J Hum Genet 60: 1411, 1997



SMA-Überträgertest : Theorie

- Das Ziel ist es, die Anzahl der SMN1-Exon 7-Kopien, die eine Person hat, zu bestimmen.
- Die Anzahl der Kopien, die bei der PCR-Methode entstehen, hängt von der Anzahl der Genkopien in der DNA ab, die für die PCR-Methode benutzt wird.
 - Mehr SMN1-Genkopien produzieren mehr SMN1-PCR-Kopien
 - Weniger SMN1-Genkopien produzieren weniger SMN1-PCR-Kopien
- Die Anzahl der SMN1-PCR-Kopien wird mit der Anzahl der PCR-Kopien, die von einem immer in 2 Kopien vorhandenen Gen (CFTR-Gen) hergestellt werden, verglichen.



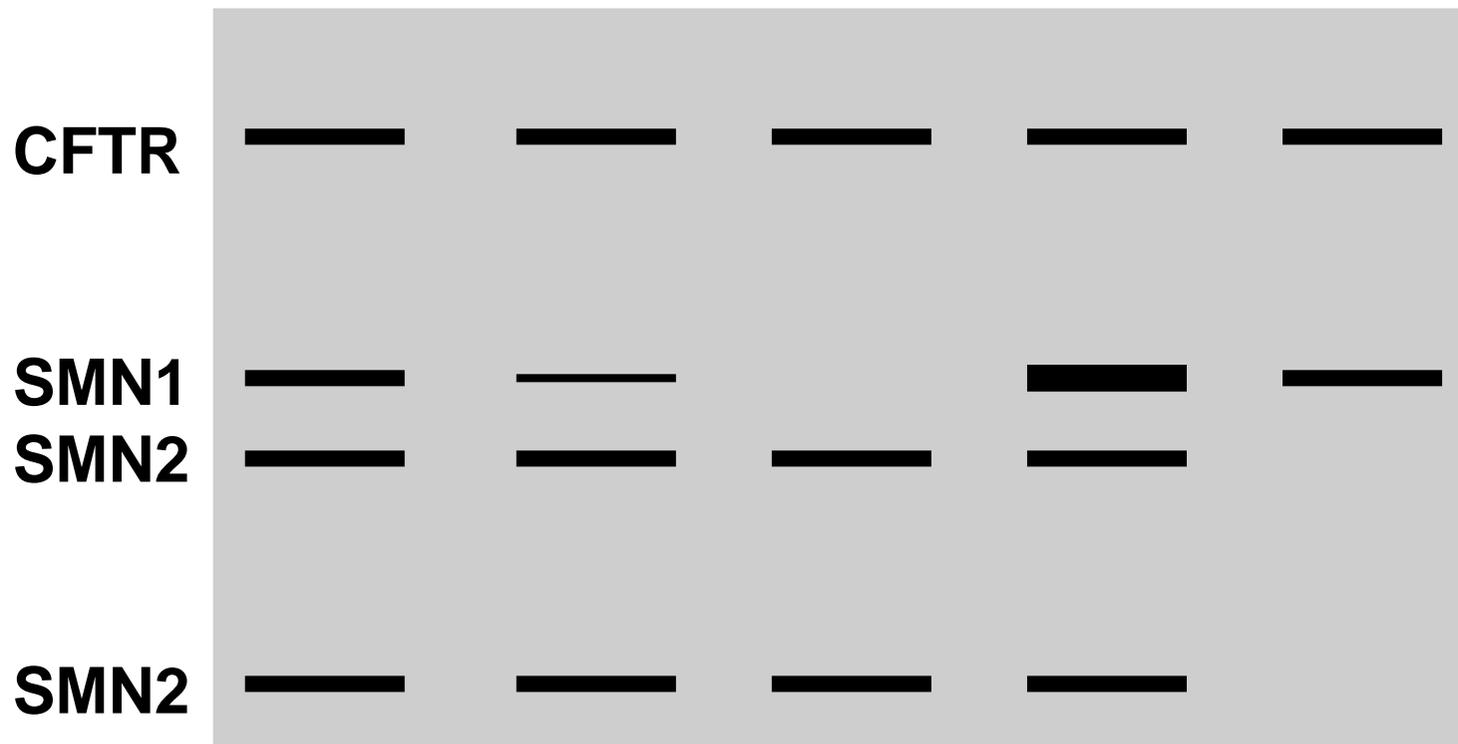
SMA-Überträgertest : Methode

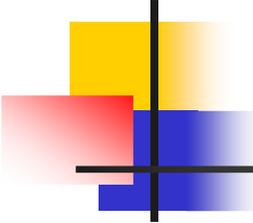
- Zwei PCR-Tests zur gleichen Zeit:
 - Exon 7 des SMN1- und der SMN2-Gene
 - Ein Teil des CFTR-Gens
- Die SMN2-PCR-Kopie werden geschnitten
- Die Menge der SMN1- und CFTR-PCR-Kopien wird bestimmt
- Berechnen der SMN1-Genkopien:

$$\text{Zahl der SMN1-Genkopien} = \frac{\text{Zahl der SMN1-Kopien}}{\text{Zahl der CFTR-Kopien}} \times 2$$

SMA-Überträgertest : Gel-Elektrophorese

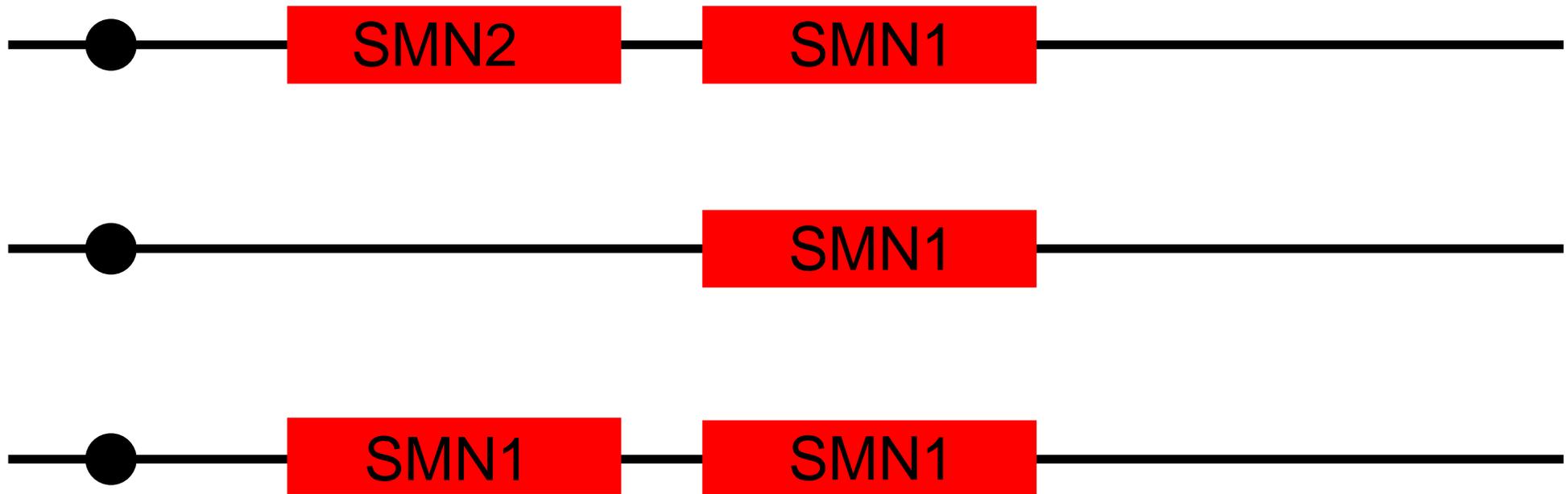
Normal (2 SMN1) Überträger (1 SMN1) Betroffen (0 SMN1) Normal (3 SMN1) Normal (0 SMN2)

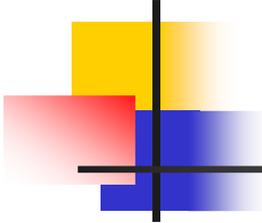




SMN-Genregion: Varianten

Normale Chromosomen



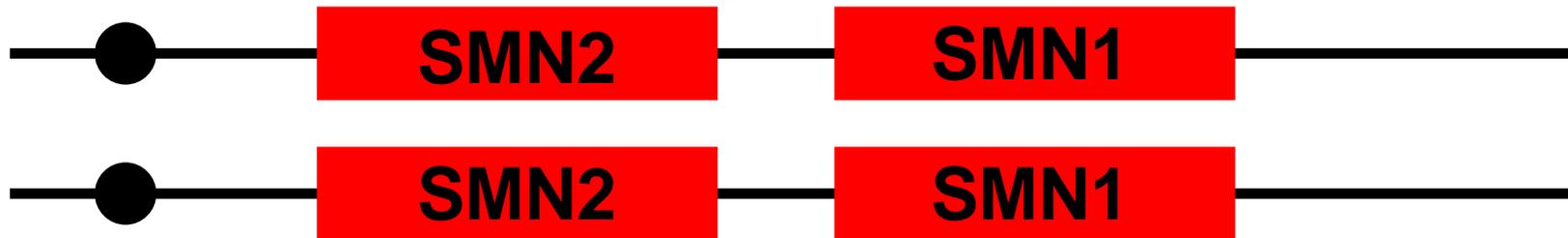


SMA-Überträgertest: Grenzen

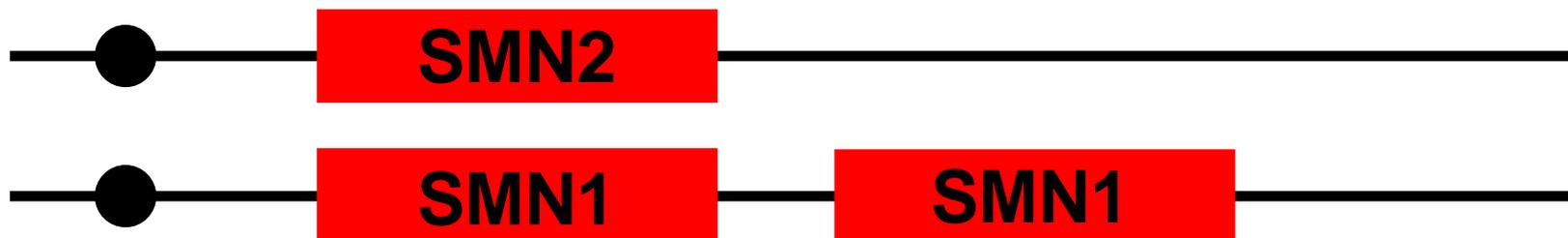
- Der Überträgertest wird 3% der SMN1-Genmutationen nicht erkennen, die nicht auf Deletion des SMN1-Exon 7 beruhen.
 - 6% der SMA-Patienten haben eine Mutation, bei der keine Deletion vorliegt.
 - Das entspricht 3% der SMN1-Genkopien.
- Der Überträgertest kann nicht unterscheiden zwischen:
 - Einer SMN1-Genkopie auf jedem der zwei Chromosomen (kein Überträger), von
 - 2 SMN1-Genkopien auf einem Chromosom und keine SMN1-Genkopie auf dem zweiten Chromosom (Überträger).

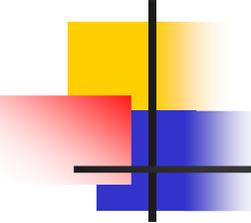
Zwei SMN1-Kopien im Überträgerertest festgestellt

1 Kopie auf jedem Chromosom 5 (kein Überträger)

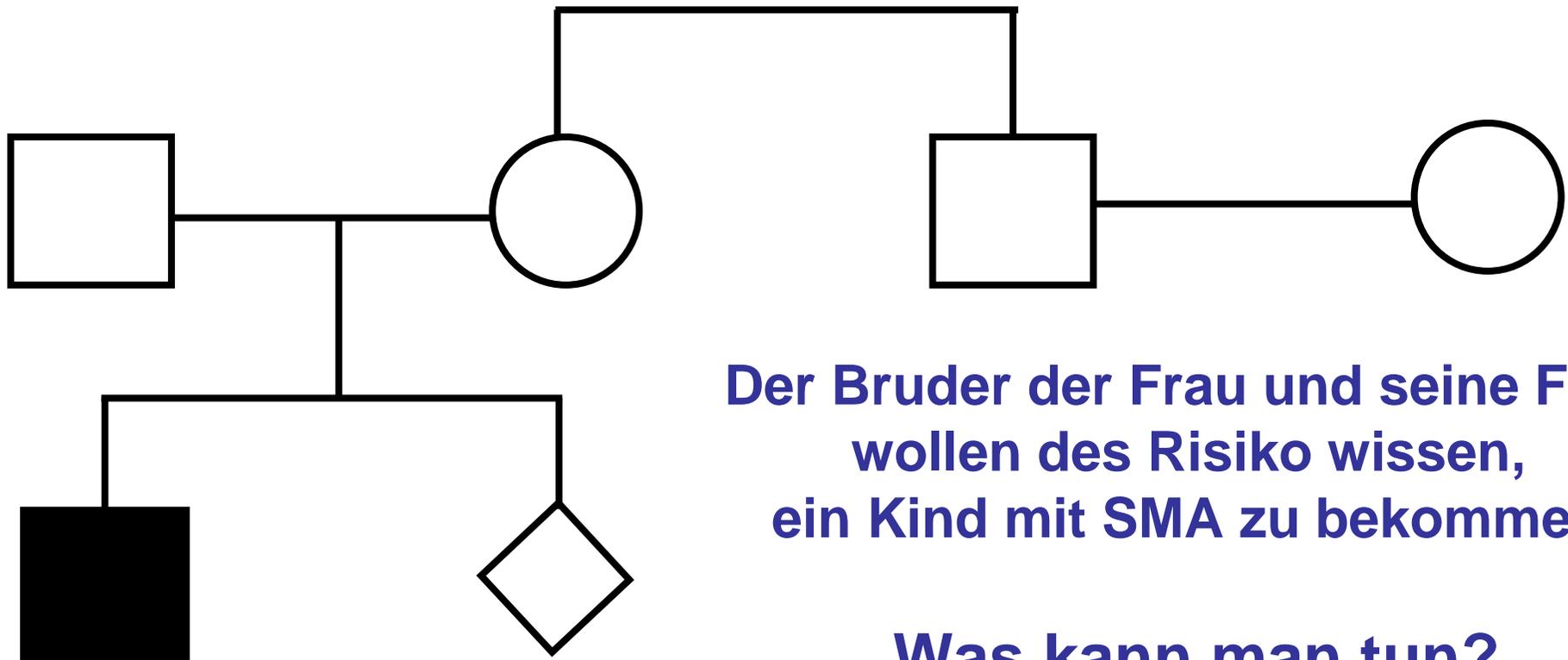


2 Kopien auf einem Chromosom 5 mit einer Deletion (Überträger)



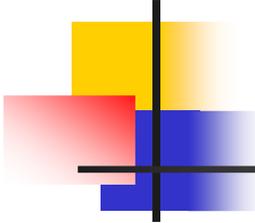


Familie 1: Erweiterte Familie



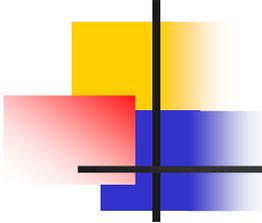
**Der Bruder der Frau und seine Frau
wollen des Risiko wissen,
ein Kind mit SMA zu bekommen.**

Was kann man tun?



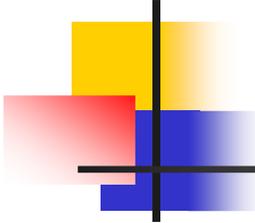
Familie 1: Die Möglichkeiten

- Die Frau kann mit Hilfe des SMA-Überträgetests die Anzahl ihrer SMN1-Genkopien bestimmen lassen.
- Der Bruder kann einen SMA-Überträgetest durchführen lassen. Sein Überträgerisiko lässt sich besser einschätzen, wenn bei seiner Schwester eine Exon 7- SMN1-Deletion festgestellt werden kann.
- Wahrscheinlich ist seine Schwester Überträgerin, weil ihr Sohn zwei Deletionen hat, obwohl das Vorkommen von Neumutationen häufig ist.



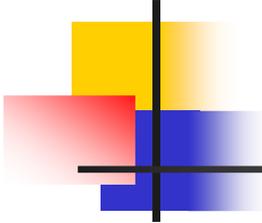
Neumutationen bei SMA

- Ungefähr 2% der SMA-Patienten haben eine Neumutation auf einem ihrer SMN1-Gene.
- Das bedeutet, dass ein Elternteil kein Überträger ist.
- Die Mehrzahl der Neumutationen tritt in der SMN1-Genkopie auf, die vom Vater vererbt wird.



Familie 1: Die Möglichkeiten

- Die Frau kann mit Hilfe des SMA-Überträgetests die Anzahl ihrer SMN1-Genkopien bestimmen lassen.
- Der Bruder kann einen SMA-Überträgetest durchführen lassen. Sein Überträgerisiko lässt sich besser einschätzen, wenn bei seiner Schwester eine Exon 7- SMN1-Deletion festgestellt werden kann.
- Die Schwester und ihr Ehemann können untersucht werden, um eine Neumutation bei ihrem Sohn auszuschließen.

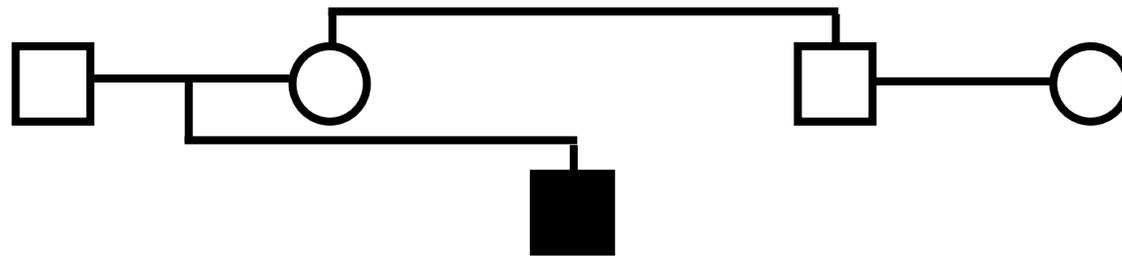


Familie 1: Die Entscheidung

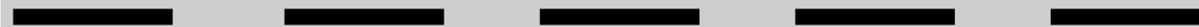
Die Familie entscheidet sich für:

- Eine Untersuchung des Bruders und seiner Frau
- Eine Untersuchung der Schwester und ihres Ehemanns um,
 - die Interpretation des Tests beim Bruder zu verbessern.
 - Untersuchung ihres Sohnes hinsichtlich einer möglichen Neumutation

Familie 1: SMA-Überträgerertest-Ergebnisse



CFTR



SMN1



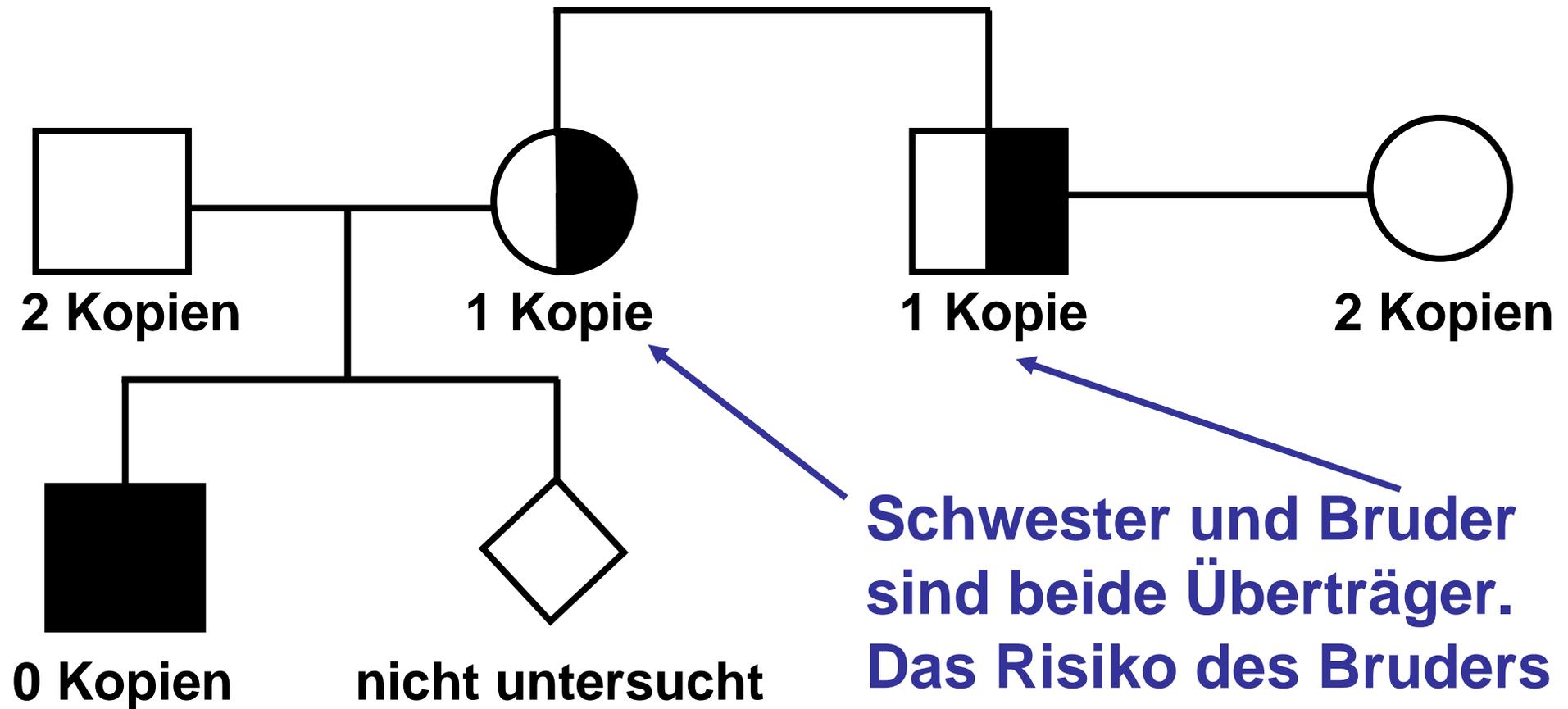
SMN2



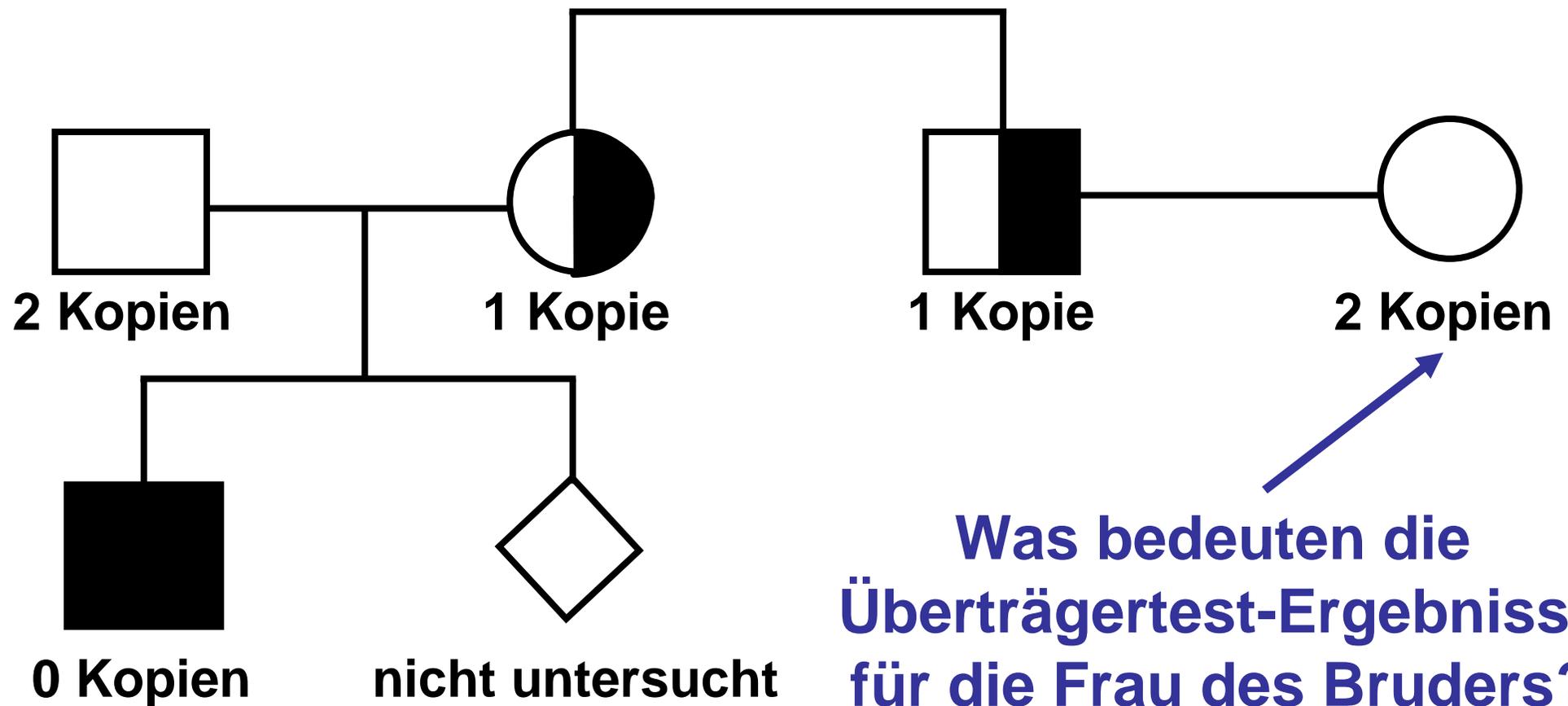
SMN2

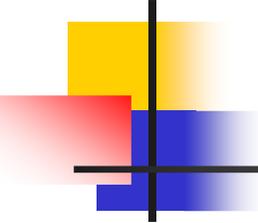


Familie 1: SMA-Überträgerertest-Ergebnisse



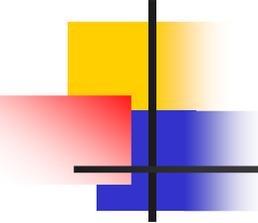
Familie 1: SMA-Überträgerertest-Ergebnisse





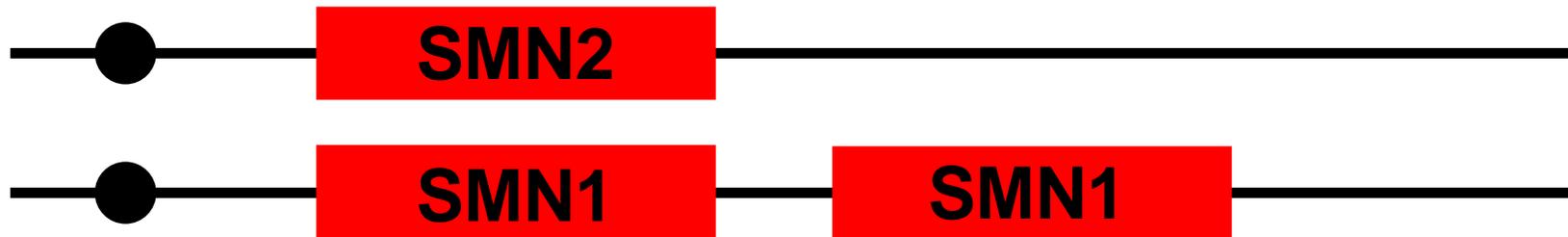
Familie 1: Heirat in eine SMA-Familie

- Vor der Untersuchung hatte die Frau ein Risiko von $\sim 1:50$ Überträgerin zu sein (Überträgerhäufigkeit in der Bevölkerung).
- Sie hat 2 Kopien, hat aber dennoch ein kleines Risiko eine Mutation zu besitzen, die nicht mit einer Deletion einhergeht, oder die 2 SMN1-Kopien auf einem Chromosom und eine Deletion auf dem anderen Chromosom (2+0 Überträger) zu haben.

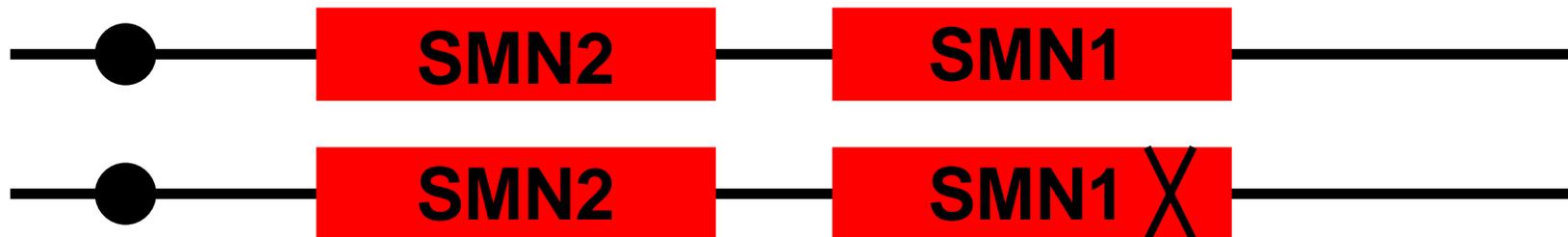


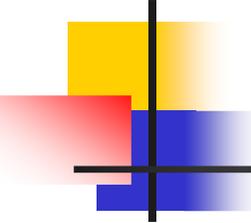
Überträger mit 2 SMN1-Genkopien

2+0 Überträger



Überträger mit Mutation ohne Deletion

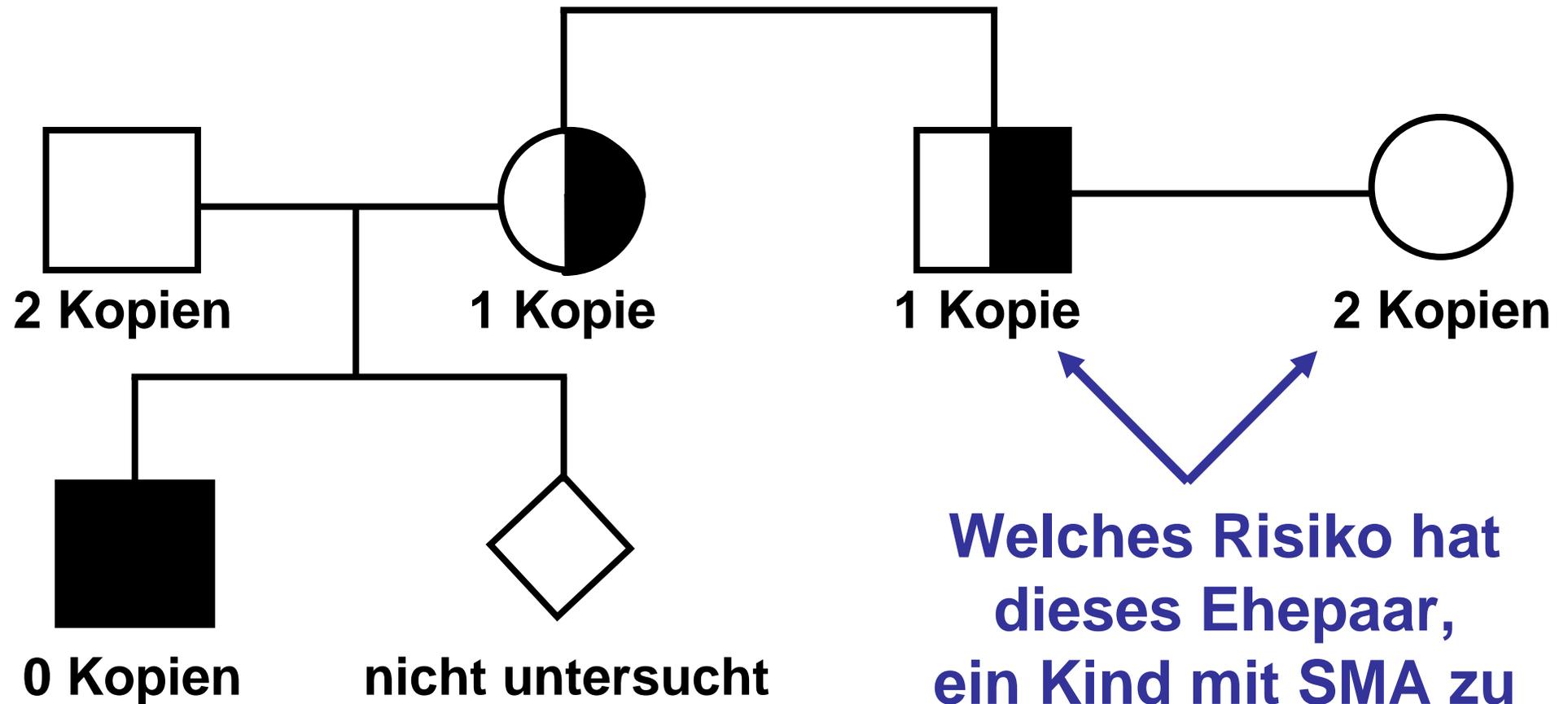


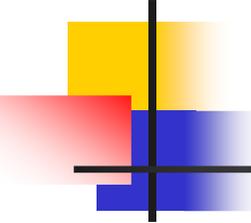


Familie 1: Heirat in eine SMA-Familie

- Vor der Untersuchung hatte die Frau ein Risiko von $\sim 1:50$ Überträgerin zu sein (Überträgerhäufigkeit in der Bevölkerung).
- Sie hat 2 Kopien, hat aber dennoch ein kleines Risiko eine Mutation zu besitzen, die nicht mit einer Deletion einhergeht, oder die 2 SMN1-Kopien auf einem Chromosom und eine Deletion auf dem anderen Chromosom (2+0 Überträger) zu haben.
- Nach dem Bayes'schen Theorem ergibt sich eine Verringerung des Risikos der Frau von $\sim 1:50$ auf $\sim 1:800$.

Familie 1: SMA-Überträgerertest-Ergebnisse



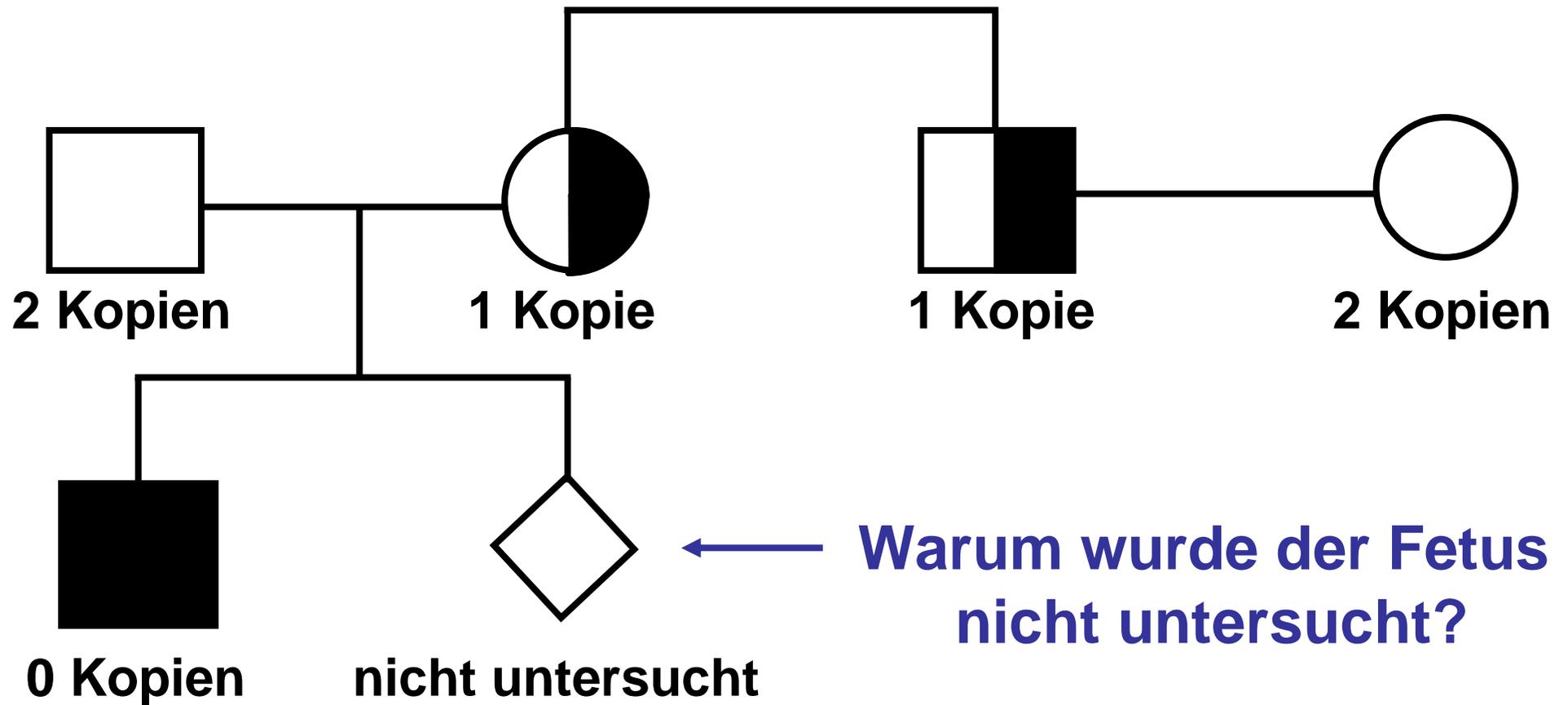


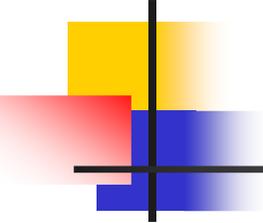
Familie 1:

Gemeinsames Risiko des Ehepaares

- Vor den Untersuchungen war das Risiko des Ehepaares, ein Kind mit SMA zu bekommen $\sim 1:400$ ($1/2 \times 1/50 \times 1/4$).
- Nach den Untersuchungen ist bekannt:
 - Der Bruder ist Überträger (Risiko 1)
 - Das Risiko der Frau, Überträgerin zu sein, ist $\sim 1:800$ unter Berücksichtigung des geringen Risikos einer Neumutation, weil sie eine Frau ist.
- Deshalb ist das Risiko ein betroffenes Kind zu bekommen, auf $\sim 1:3.200$ ($1 \times 1/800 \times 1/4$) reduziert.

Familie 1: SMA-Überträgerertest-Ergebnisse

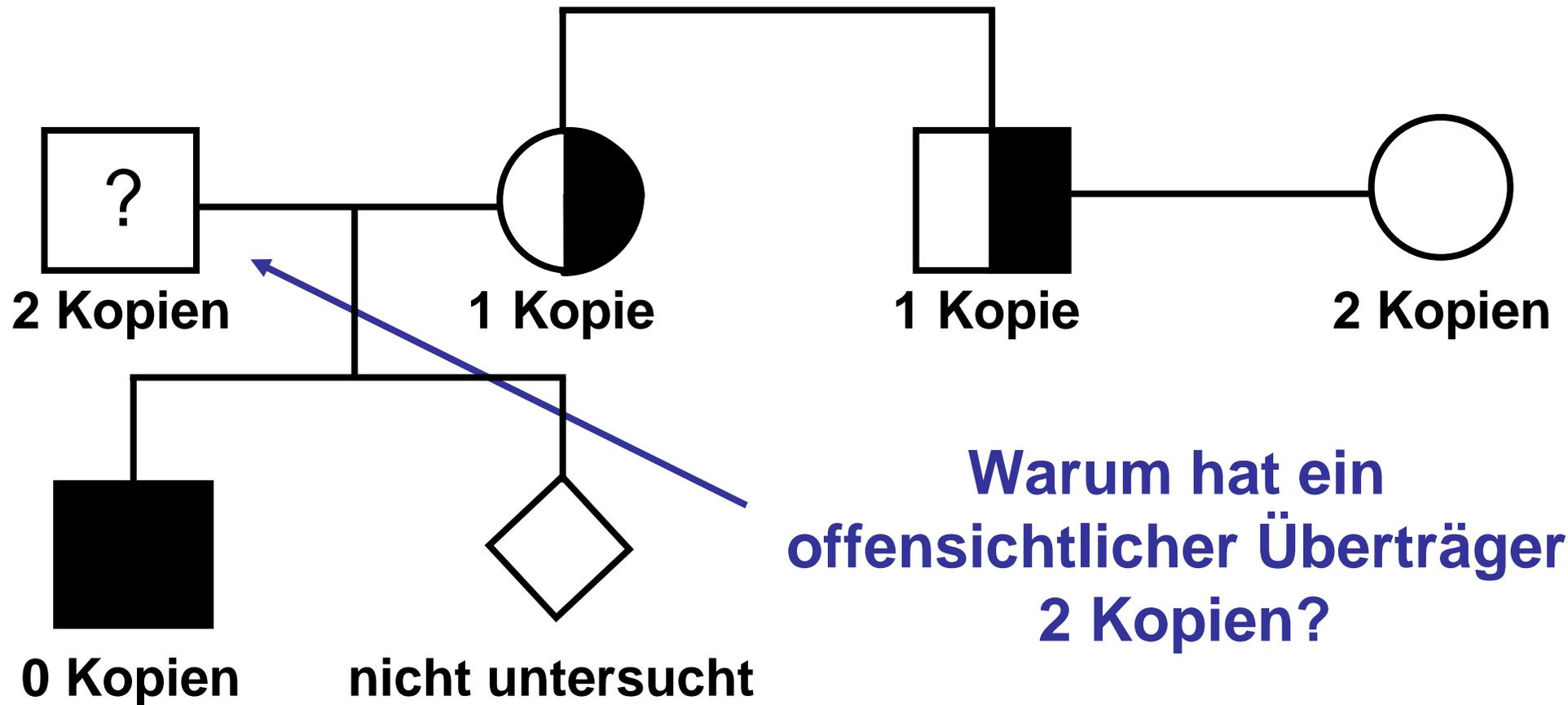


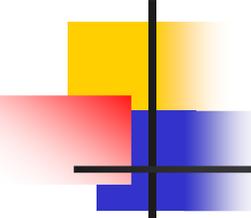


Familie 1: Pränatale Untersuchung

- Im Allgemeinen wird der SMA-Überträgertest nicht als pränatale Untersuchung angewandt.
- Das SMA-Diagnoseverfahren wird für die Untersuchung des Fetus auf eine SMN1-Deletion benutzt.
- Der Einzelne kann als Erwachsener seinen Überträgerstatus untersuchen lassen.
- Der SMA-Überträgertest kann zur Untersuchung eines Fetus einer Familie mit einer Mutation ohne Deletion verwendet werden.

Familie 1: SMA-Überträgerertest-Ergebnisse





Familie 1: "Überträger" mit 2 Kopien

■ Neumutation

- Neumutationsrate des SMN1-Gens $\sim 2\%$ (7 von 340 SMA-Familien)
- 11 von 15 Fällen hatten eine Mutation auf dem väterlichen Chromosom. Das weist auf eine hohe Anzahl von Umlagerungen bei der Spermatogenese hin.
- Der Sohn könnte eine Neumutation haben; dadurch Verringerung des künftigen Risikos des Ehepaares.

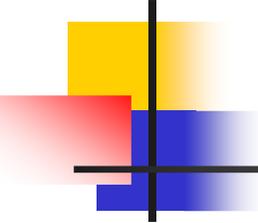
■ 2+0 Überträger

- Zwei SMN1-Kopien auf einem Chromosom und keine auf dem anderen
- Häufigkeit $\sim 8\%$ bei Personen ohne SMA

■ Keimzellmosaik: Einige aber nicht alle Spermien haben eine Deletion.

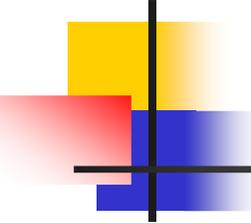
- Wir haben 1 Fall mit 2 Kopien im Blut und < 2 Kopien im Sperma gesehen.

**Kläre Neumutation vom 2+0-Status durch Koppelungsanalyse ab.
Untersuche bei Neumutation das väterliche Sperma auf Mosaik.**



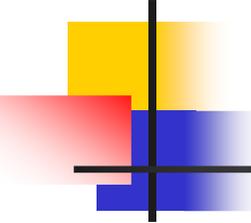
Koppelungsanalyse

- Methode zur Verfolgung von Chromosomen in einer Familie
- Bei SMA wird das Chromosom 5q verfolgt.
- Betroffenes Familienmitglied muss in die Untersuchung eingeschlossen werden, um zu bestimmen, welche 5q's mutierte SMN1-Gene haben.
- Zusammen mit dem Überträgertest können 2+0-Überträger von Neumutationen unterschieden werden, dazu wird aber ein erweiterter Familienkreis benötigt.
- Kann verwendet werden, um Überträger in Familien mit Mutationen ohne Deletion festzustellen.



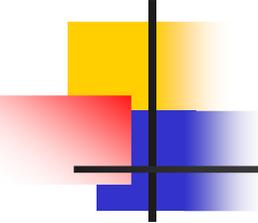
Anwendung des SMA-Überträgertests

- Familienmitglied einer Person mit SMA (Eltern, Geschwister, Tante, Onkel, Cousin, Großeltern, usw.)
- Heirat in eine Familie mit SMA
- Verheiratet mit einem/r SMA-Patienten/in
- Symptome bei negativem direktem SMA-Test
- Eltern eines Kindes mit SMA, um möglicherweise eine Neumutation zu identifizieren und künftige Risiken zu verringern
- Sperma-Spender und/oder Empfängerinnen
- Pränatale Diagnostik für Mutationen ohne Deletion



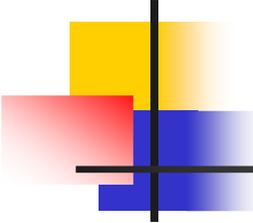
Untersuchung von Mutationen ohne Deletion

- Die meisten Mutationen ohne Deletion kommen im Exon 6 des SMN1-Gens vor.
- Manchmal kann eine Sequenzanalyse des SMN1-Gens die Mutation identifizieren.
- Man kann eine bekannte Mutation verwenden, um das mutierte Gen innerhalb einer Familie aufzuspüren und für pränatale Diagnostik.
- Momentan nicht verfügbar, außer für wissenschaftliche Untersuchungen
(Dr. Gonzalez, Dupont Children's Hospital, DE)



Zusammenfassung

- SMA-Diagnoseverfahren
 - Verwendet für die Diagnose von SMA
 - Nur positiv bei ~94% der Personen mit SMA
 - Kann nicht zwischen SMA-Überträger und Nicht-Überträger unterscheiden
- SMA-Überträgertest
 - Bestimmt die Kopienzahl des SMN1-Gens
 - Kann keine Mutation ohne Deletion oder 2:0-Überträger feststellen
- Weitere Abklärung mit Koppelungsanalyse durch Verfolgen des Chromosoms 5 in einer Familie



Fragen

?

