



Vorlesung Medizinische Genetik TB Grundlagen HS 2024

Prof. Dr. med. Anita Rauch

2/7: Fehlbildungen /-Syndrome, Imprinting



Lernziele 2/7

- Sie können Konzepte der Dysmorphologie und Syndromologie erläutern und auf häufigere Krankheitsbilder anwenden
- Sie können das Konzept des Imprintings und dessen Bedeutung bei genetischen Syndromen erläutern

Syndromologie und Dysmorphologie

- Grosse angeborene Fehlbildungen bzw. Malformationen (z.B. Herzfehler oder Polydaktylie)
- Kleine Anomalien bzw. Dysmorphiezeichen

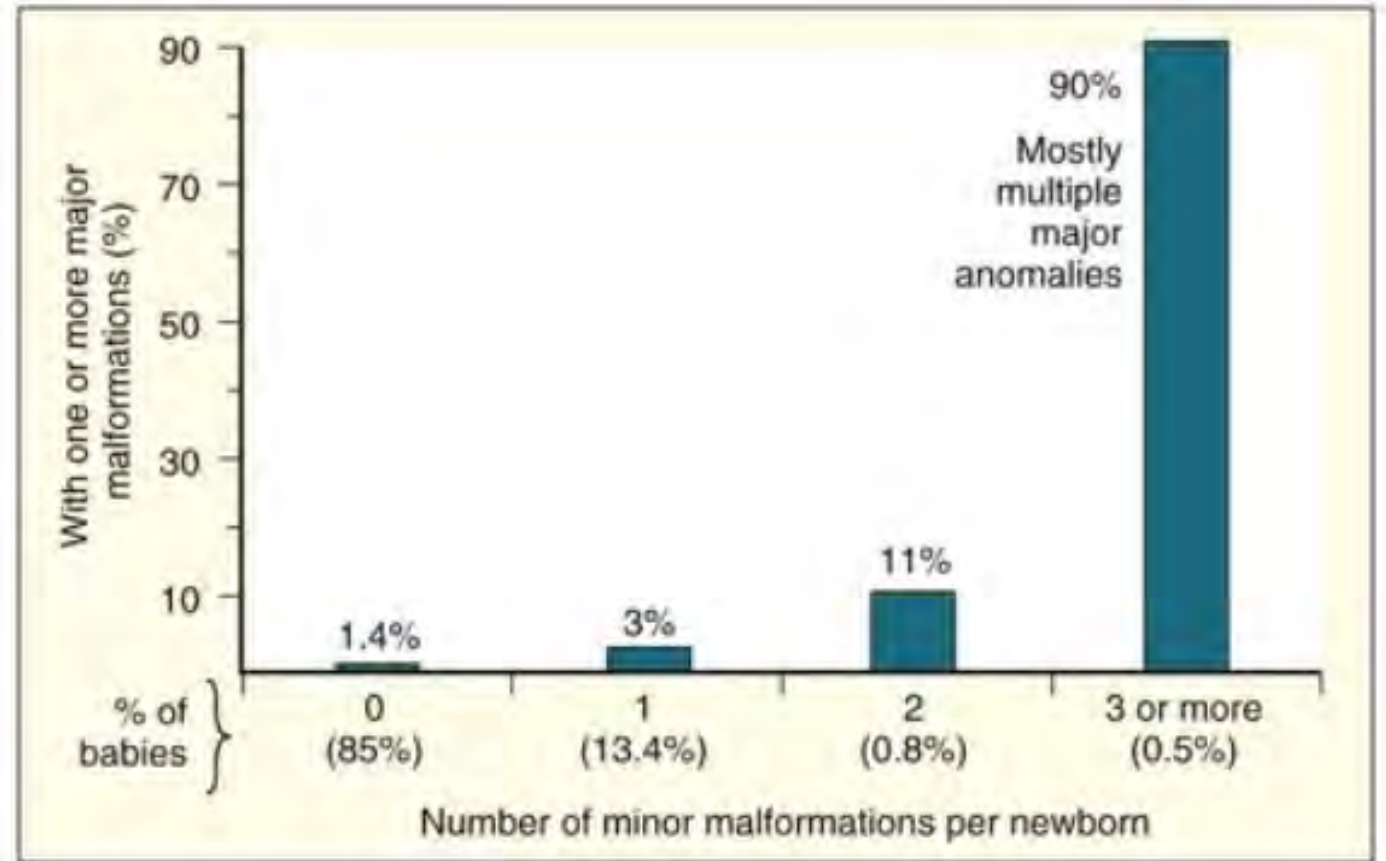
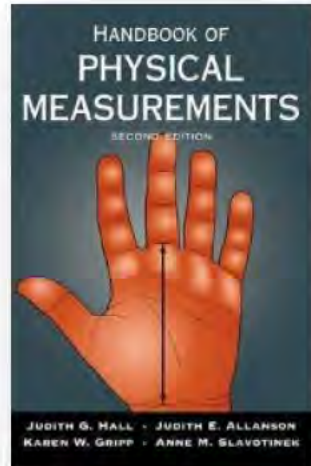


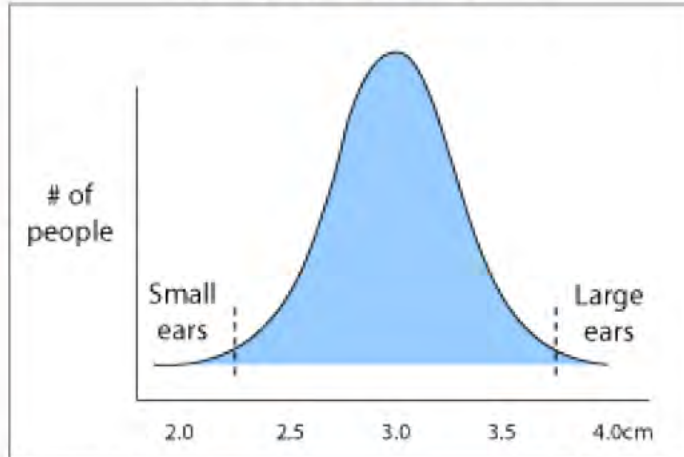
FIGURE 4-1 Frequency of major malformations in relation to the number of minor anomalies detected in a given newborn baby. (From Marden PM, Smith DW, McDonald MJ: *J Pediatr* 64:357, 1964, with

Buch: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*

Antropometrische Parameter und Dysmorphien



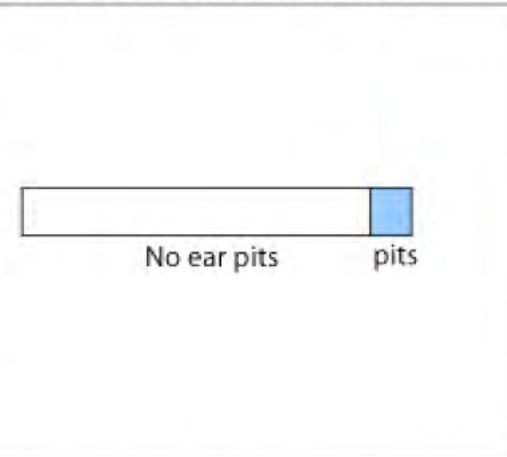
Ear Size: Continuous Trait



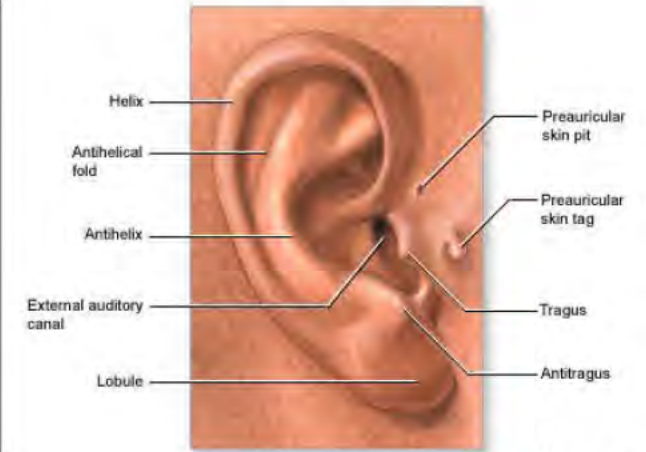
Micro-

Macro-

Ear Pits: Discontinuous Trait



<http://www.peds.ufl.edu/divisions/genetics/teaching>



ADAM.

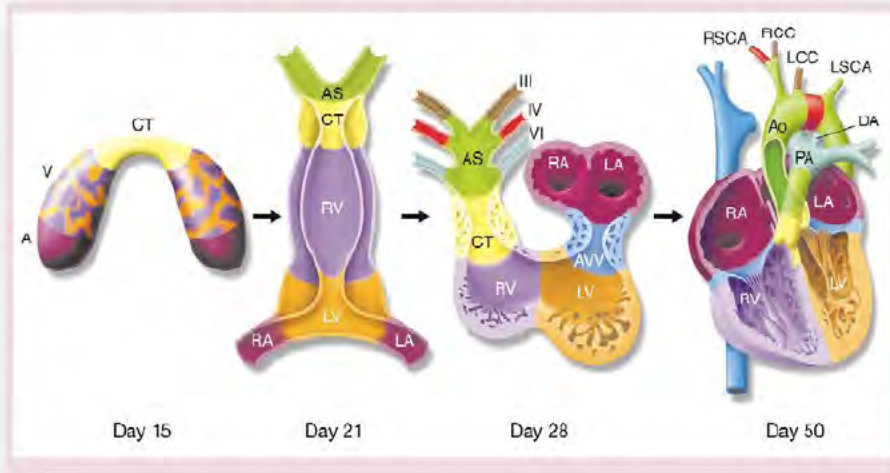
Kleine Anomalien („Dysmorphien“ = keine Funktionseinschränkung)
weisen oft den Weg zur Diagnose



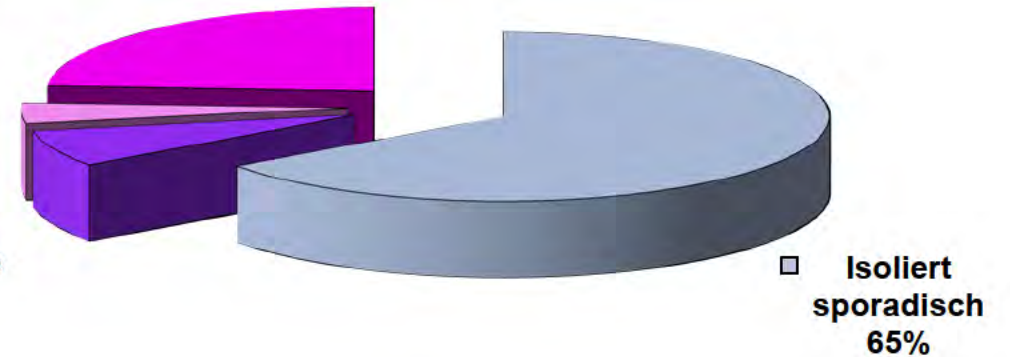
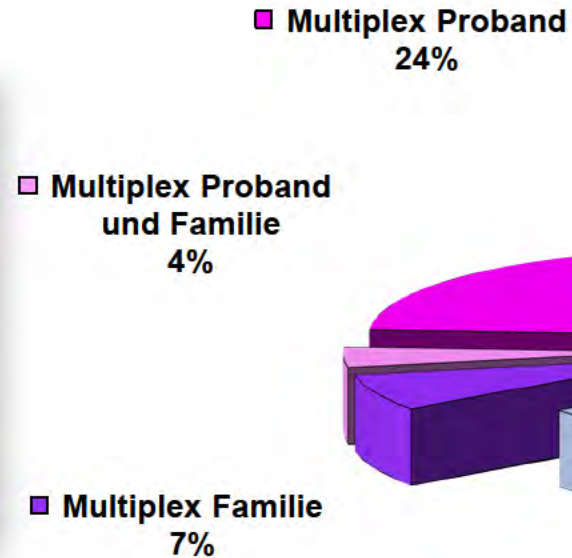
Häufige angeborene Fehlbildung: Herzfehler

1:150 (0,7%) der Neugeborenen mehr oder minder ausgeprägten Herzfehler

>400 Gene für Herzentwicklung



Srivastava & Olson Nature 2000; Jin SC et al. Nature Genetics 2017



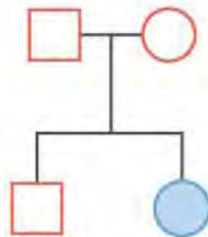
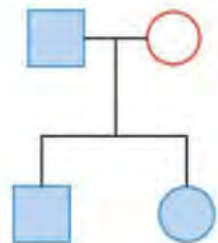
The Baltimore-Washington Infant Study 1981-1989



Isolierte versus syndromale Herzfehler

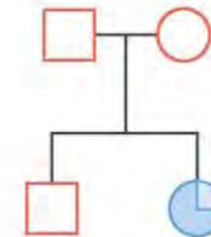
Isolierte Herzfehler:

- Häufig vererbte Gendefekte
- Verminderte Penetranz
- Variable Expressivität



Syndromale Herzfehler:

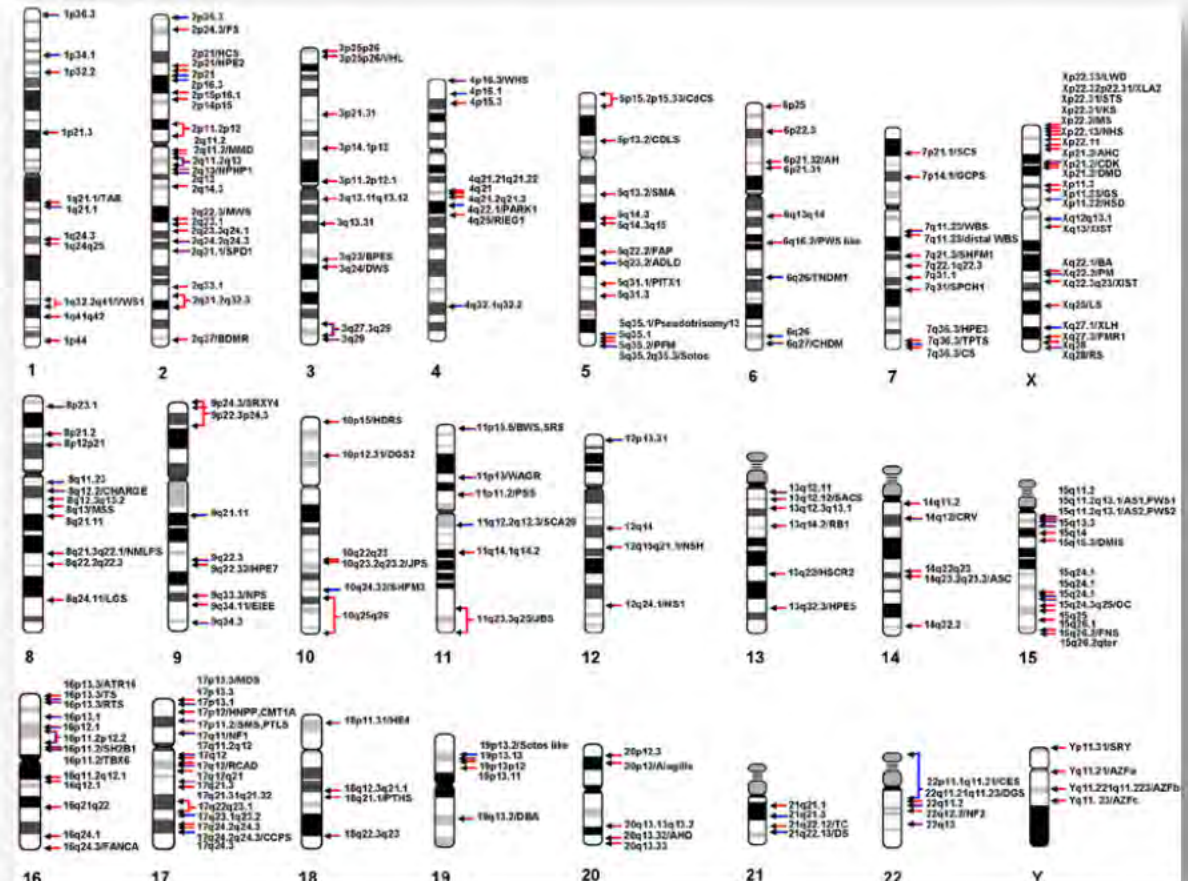
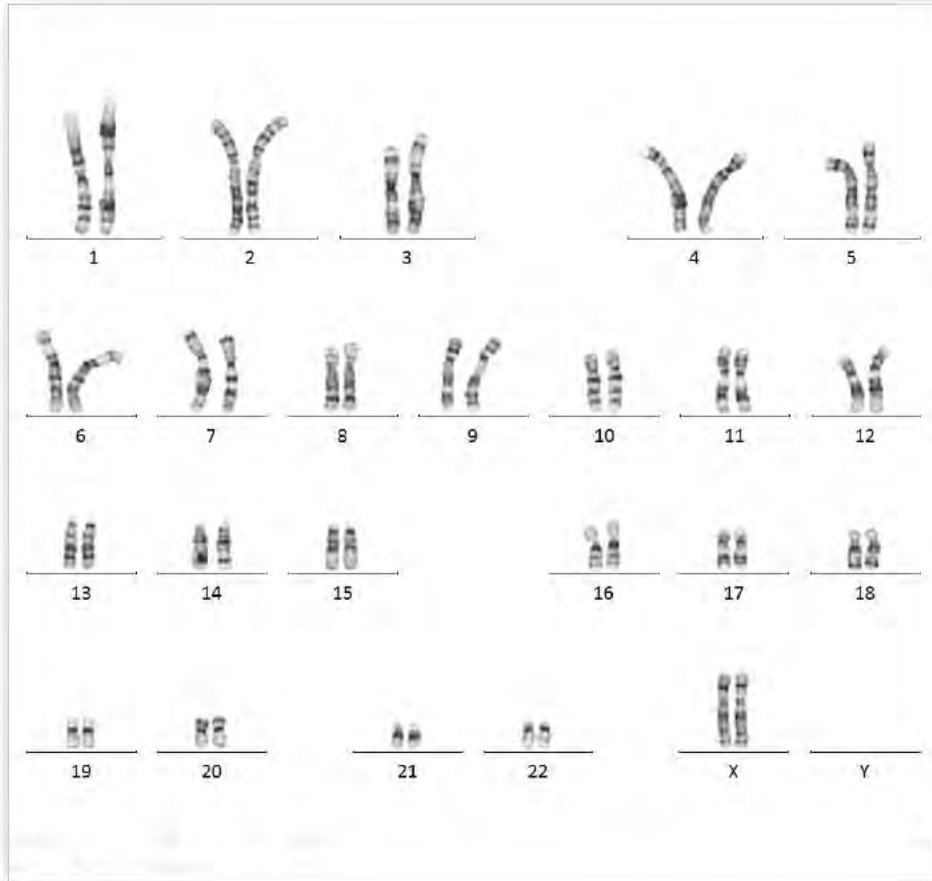
- = zusätzlich extrakardiale Symptome
- häufig Neumutationen bei gesunden Eltern



Blue G.M. et al. J Am Coll Cardiol. 2017; Sifrim et al. Nature Genetics 2016

«Mikrodeletionen»

Man kann es im mikroskopischen Karyotypen nicht erkennen



Weise et al. 2012

Zytogenetische Auflösung für segmentale Aneusomien

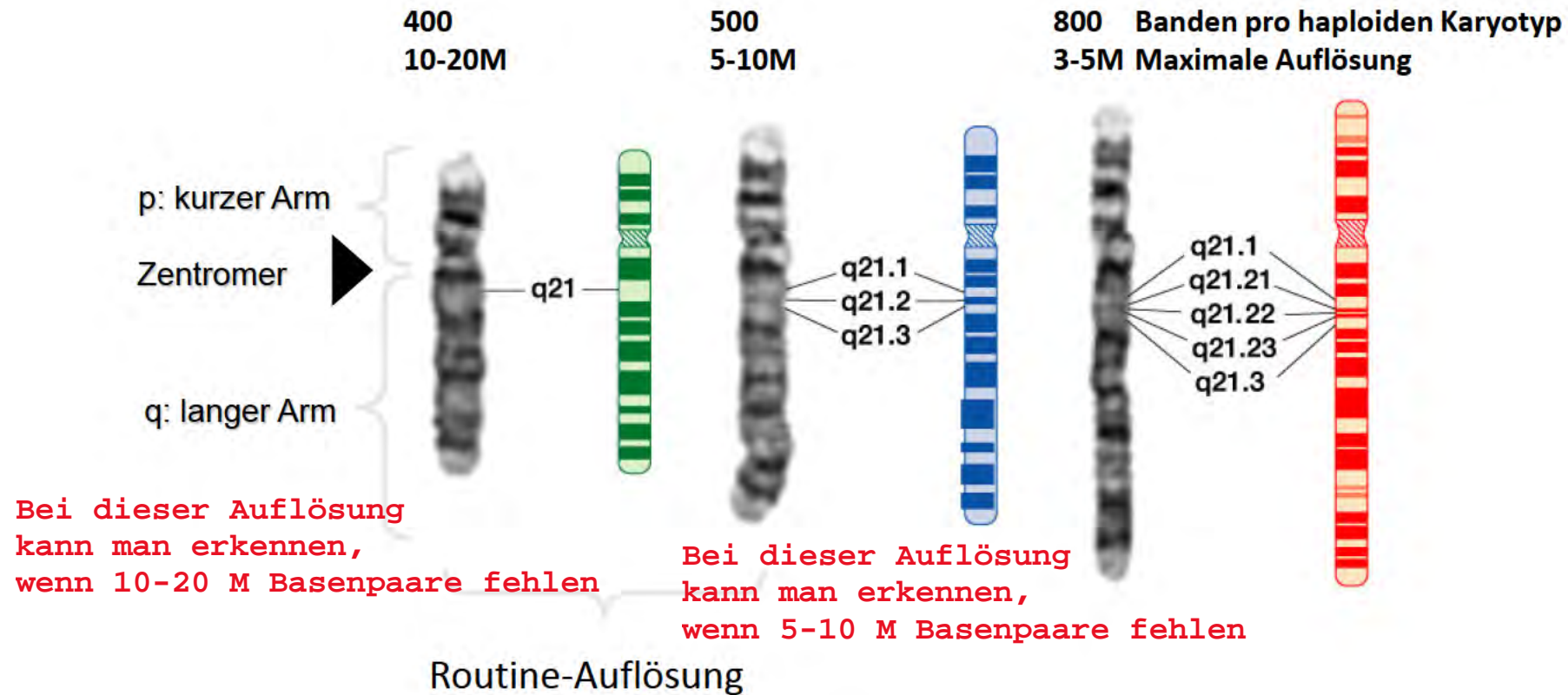
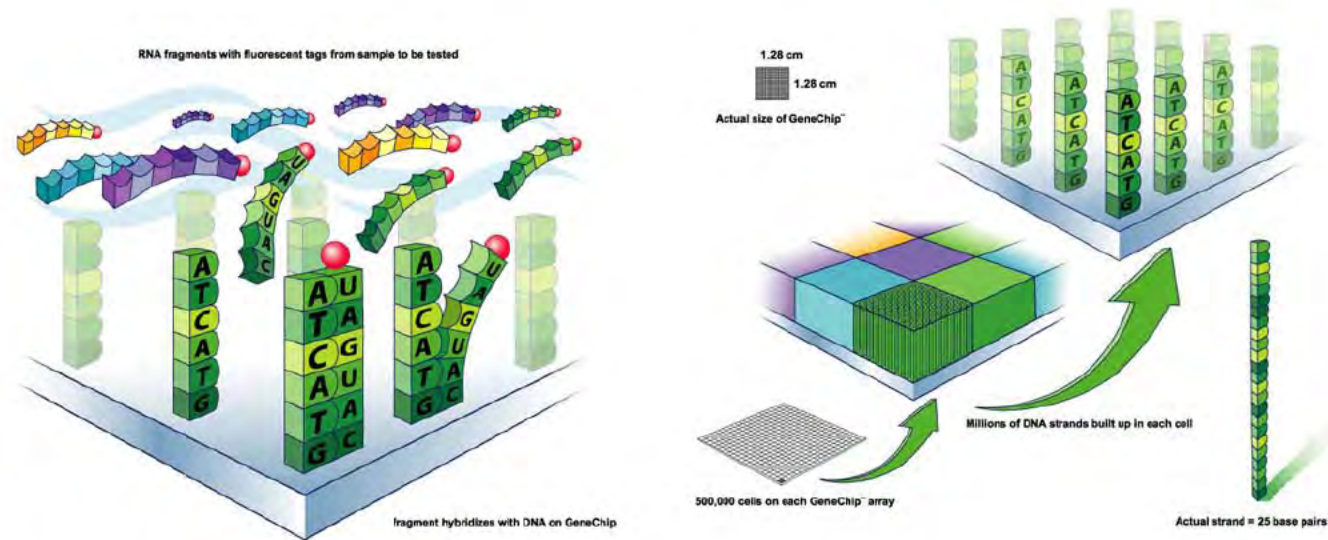
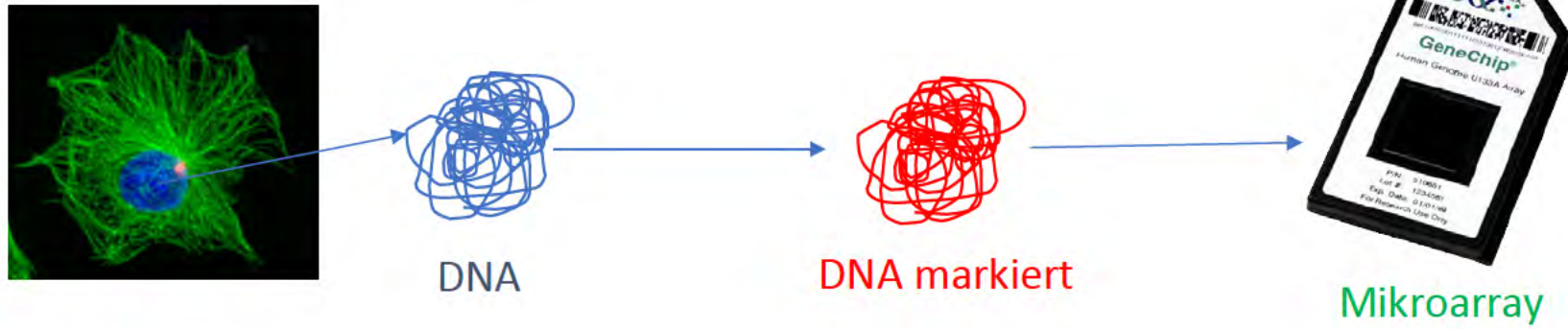
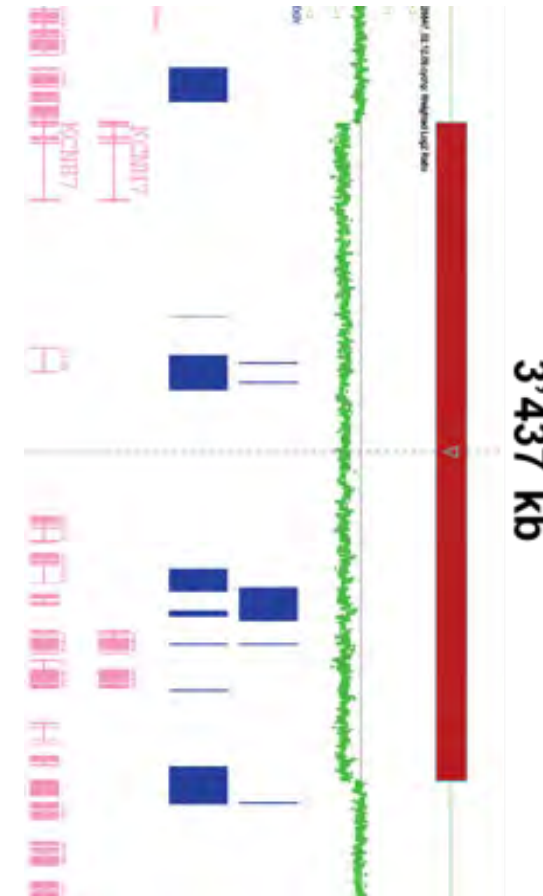
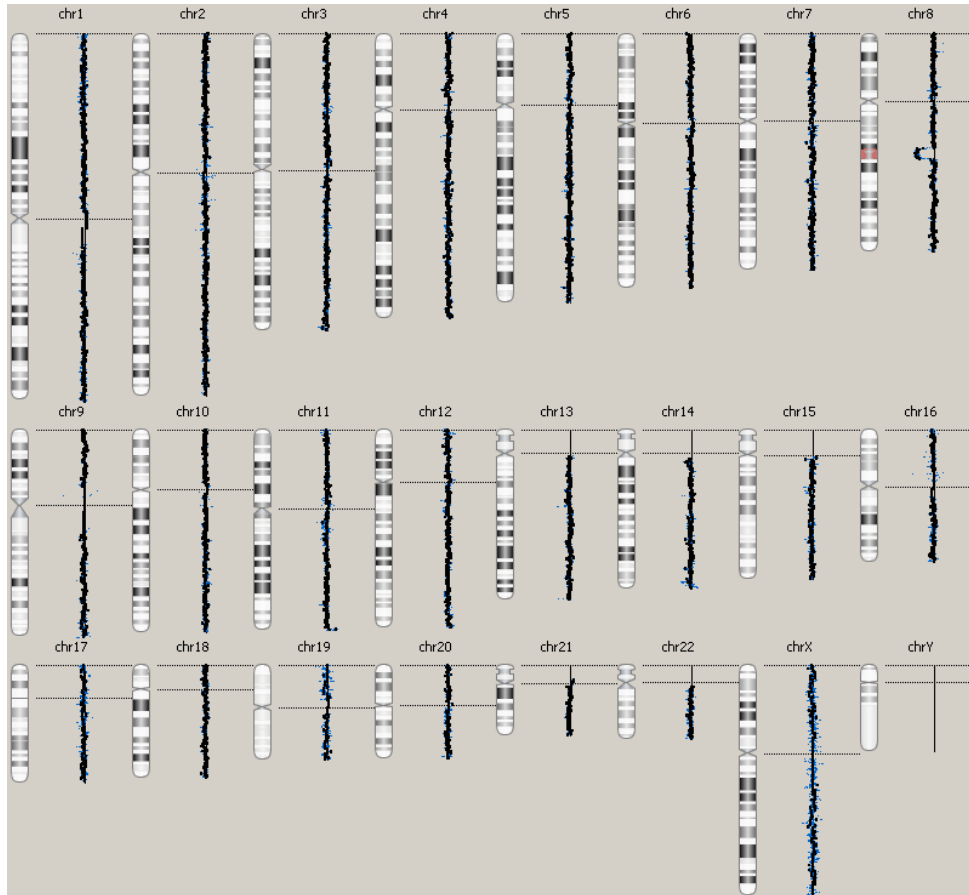


Figure 2-13 Human Molecular Genetics, 3/e. (© Garland Science 2004)

Chromosomen im Mikroarray



Chromosomale Mikroarray-Analyse





Ca. 2.5-3 Mb Mikrodeletion 22q11 Ryan et al. J Med Genet 1997

Prematurer Tod (Herz!)	8%
Herzfehler	75%
Hypocalzämie	60%
Urogenitale Anomalien	36%
Velopharyngeale Insuffizienz	32%
Gaumenspalte	14%
Tracheo/laryngomalazie	3%
Choanalstenose/atresie	1%
Immunprobleme	77%
Psychosen	18%
Schwere Lernbehinderung / MR	38%
Kleinwuchs/Skoliose	36%





Williams-Beuren Syndrom

Krankheit

1.4 Mb Mikrodeletion in 7q11.23

Kleinwuchs und leichte Intelligenzminderung

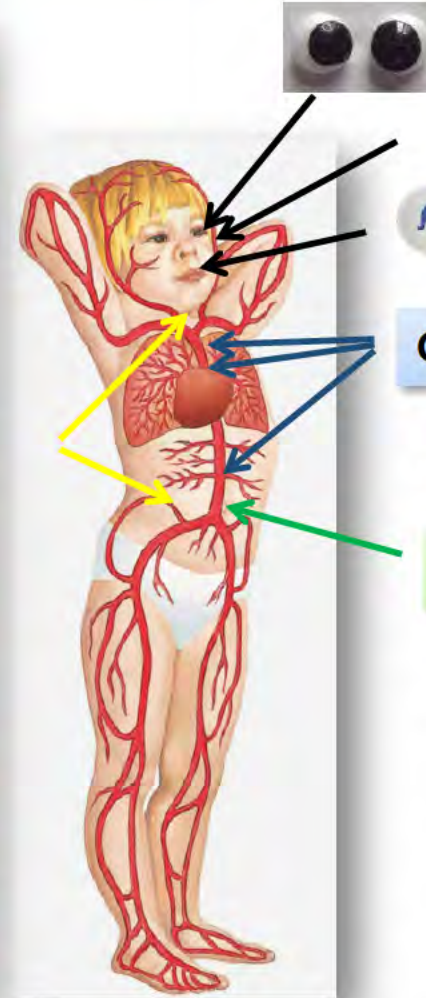


www.williams-syndrome.ch

Antriebslosigkeit
Gewichtszunahme

Schilddrüsen-Unterfunktion
Kalziumüberschuss

Irritabilität, Erbrechen,
Verstopfung, Muskelkrämpfe



Gefässtosen

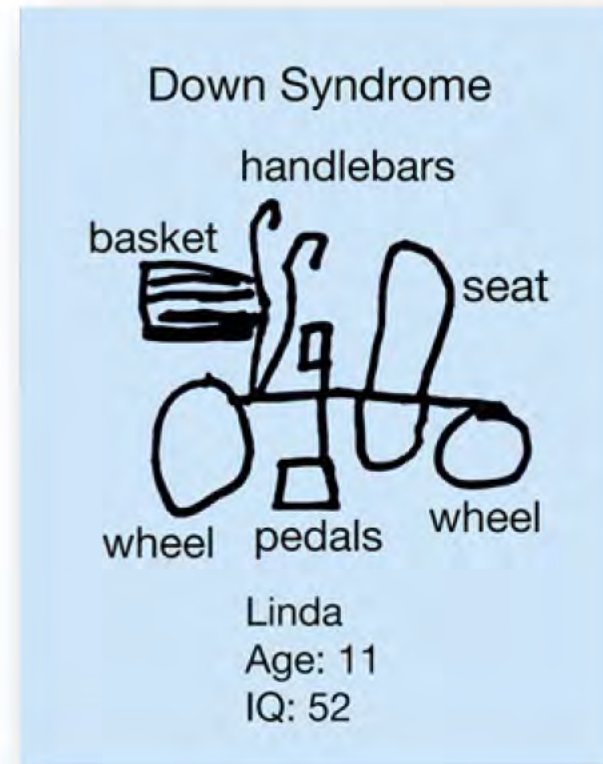
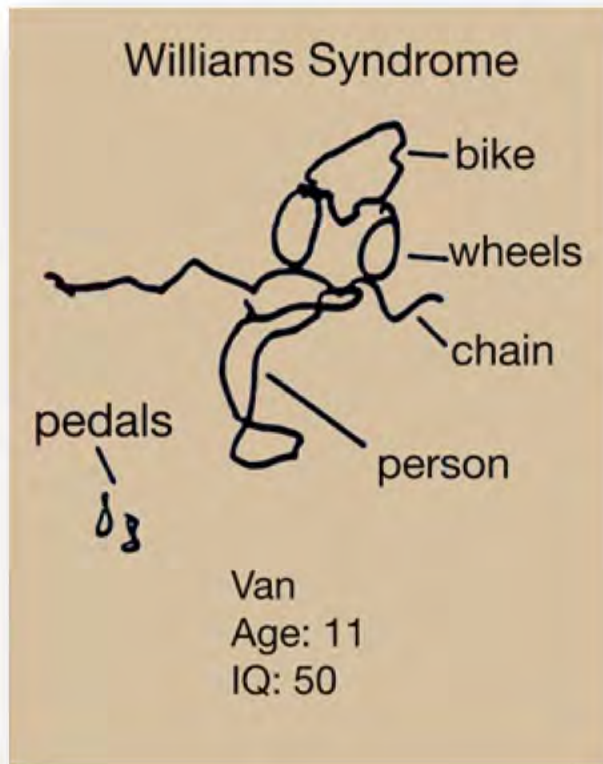
Herz-Kreislaufprobleme
Bluthochdruck

Bauchschmerzen

Übersäuerung
Leistenbruch
Gallensteine
Darmausstülpungen
Blutunterversorgung
Verstopfung
Angst



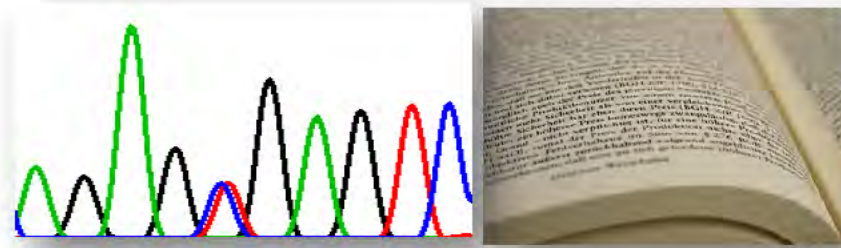
Schwaches räumliches Vorstellungsvermögen





Noonan Syndrom

Krankheit



- In 50% PTPN11 Mutationen
- **Herzfehler bei 75%**
- v. a. Pulmonalstenosen mit dysplastischer Klappen, hypertrophe Kardiomyopathie, Septumdefekte und PDA
- meist milde Brustkorbanomalien bei 25%
- Hodenhochstand bei 44% der männlichen Patienten
- Innenohrschwerhörigkeit bei 21%
- **Juvenile myelomonocytäre Leukämie bei 8%**
- meist leichte Hämophilie bei 17%
- **meist leichter Kleinwuchs bei 74%**
- globale Entwicklungsverzögerung, ID bei 29%



www.aafp.org/

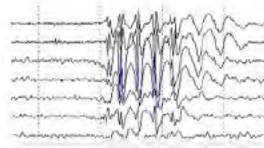
Bausteine der klinisch-genetischen Syndromdiagnostik

Fehlbildungen

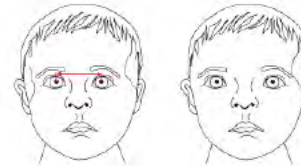


Wachstums-
Parameter

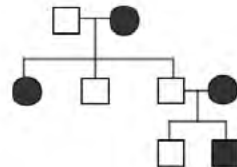
Funktionsstörungen



Verlauf



Dysmorphien



Familiengeschichte



Verhalten



Häufigste Syndrome bei Herzfehlern



Trisomie 21

~1:800

v.a. Septum-Defekte mit
AV-Kanal



Noonan-Syndrom

~1:2'000

v.a. valvuläre
Pulmonalstenose

<http://teamnoonanblog.blogspot.com>



Deletion 22q11.2

~1:4'000

v.a. Ausflusstraktdefekte



Williams-Beuren Syndrom

~1:5'000

v.a. Supravalvuläre
Aortenstenose
Periphere Pulmonalstenosen

<http://williamssyndromelayla.blogspot.com>



Unterschiedliche Krankheiten bei Deletion 15q11.2-13



Angelman Syndrom (AS)

Schwere geistige Behinderung
Epilepsie
Fröhlichkeit

Krankheit



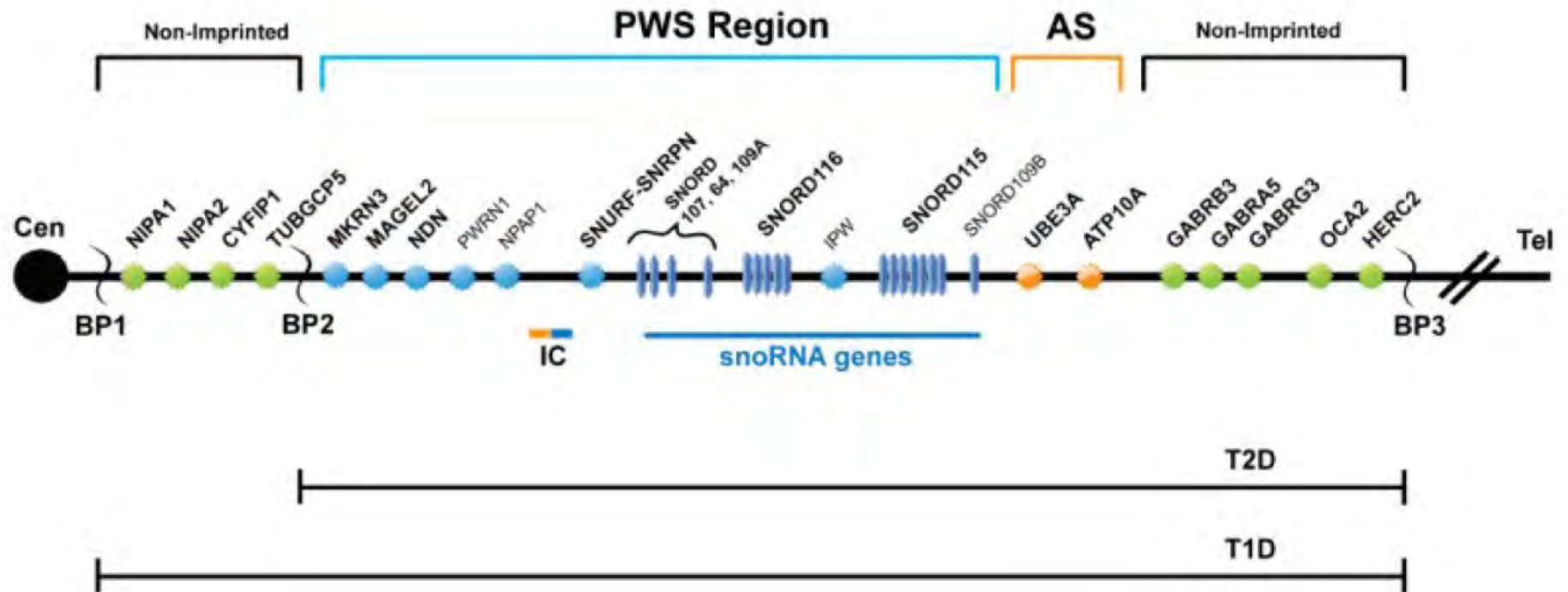
Prader-Willi- Syndrom (PWS)

Neonatale Hypotonie
Fresssucht
Leichte Entwicklungsverzögerung

Krankheit

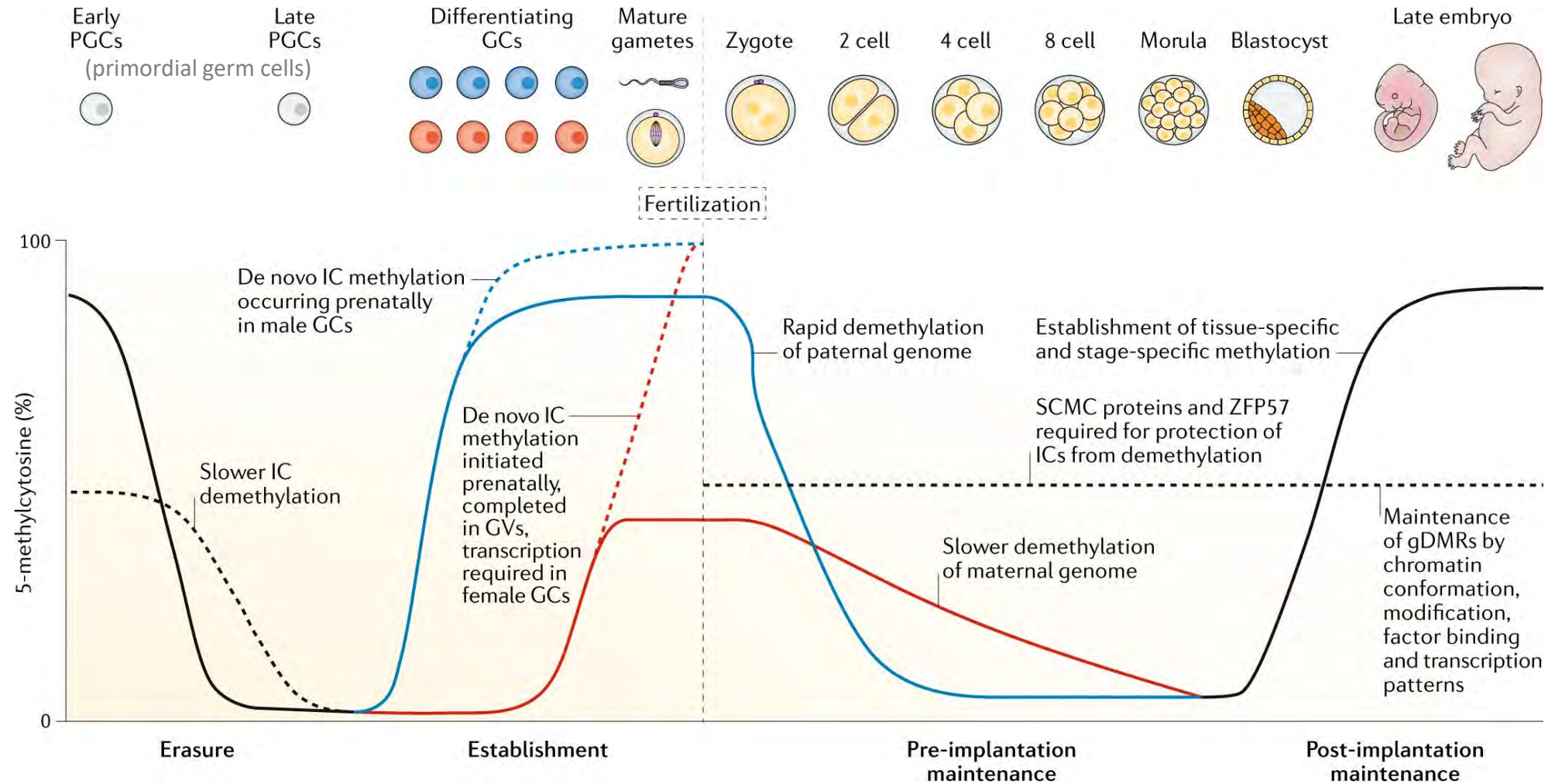


Chromosomale Region 15q11.2-13: Imprinting



Driscoll et al. 2017

«Lebenszyklus» des Imprinting



Monk et al. Nat Rev Genet 2019;

IC: Imprinting center; gDMRs: germline differentially methylated regions; GVs: germinal vesicles; SCMC: subcortical maternal complex

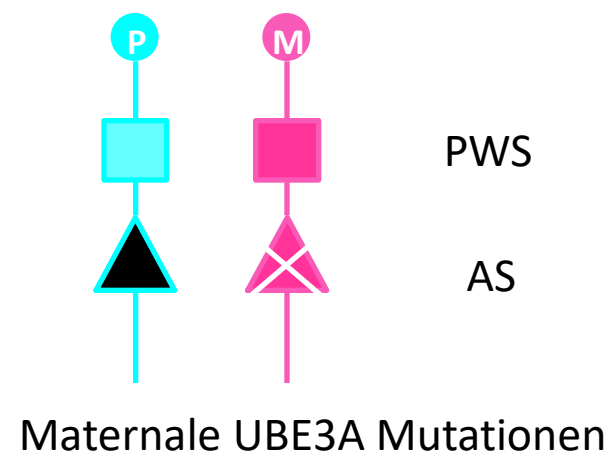
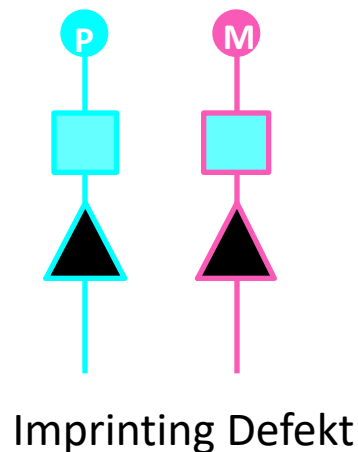
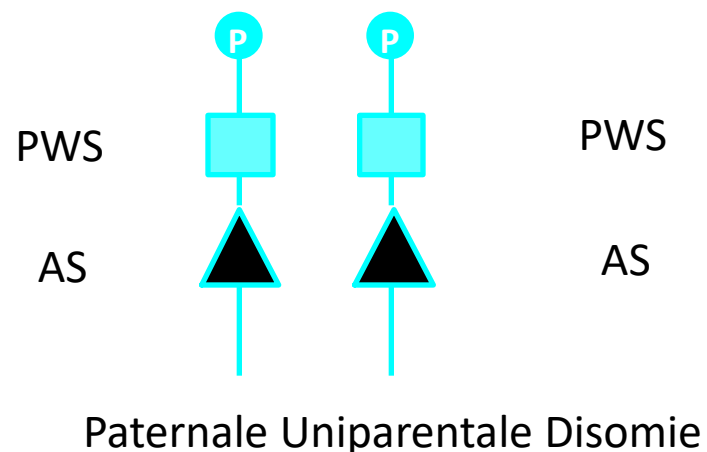
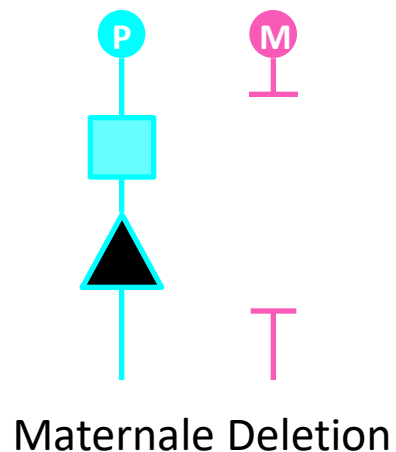
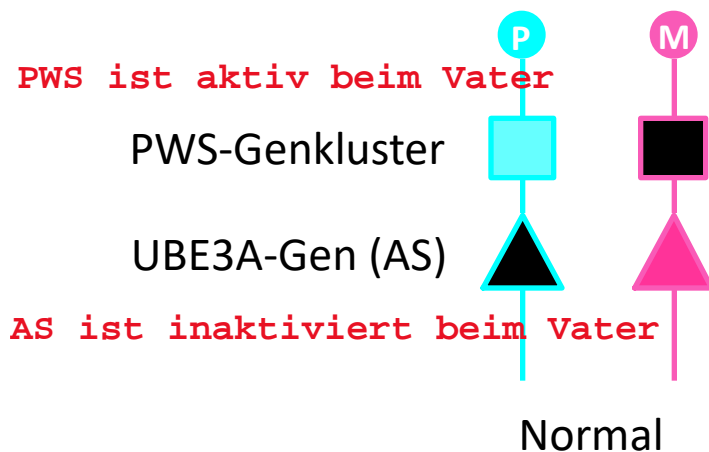
(paternal ICs, dashed blue line; whole genome, blue line) and female (maternal ICs, dashed red line; whole genome, red line)

Ursachen des Angelman-Syndroms

Krankheit

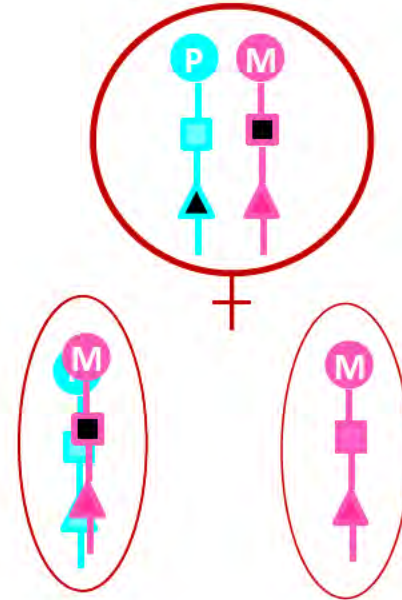
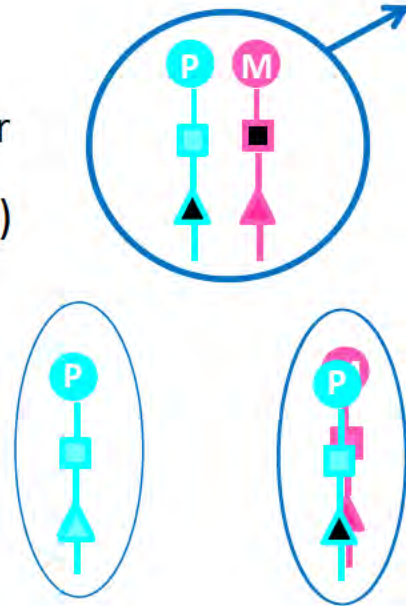
Farbe = aktiv

Schwarz = methyliert = inaktiv



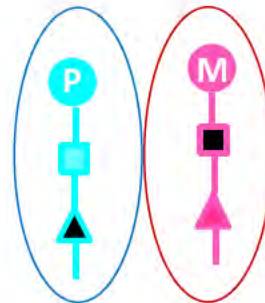
Imprinting Chromosom 15

PWS-Gencluster
UBE3A-Gen (AS)



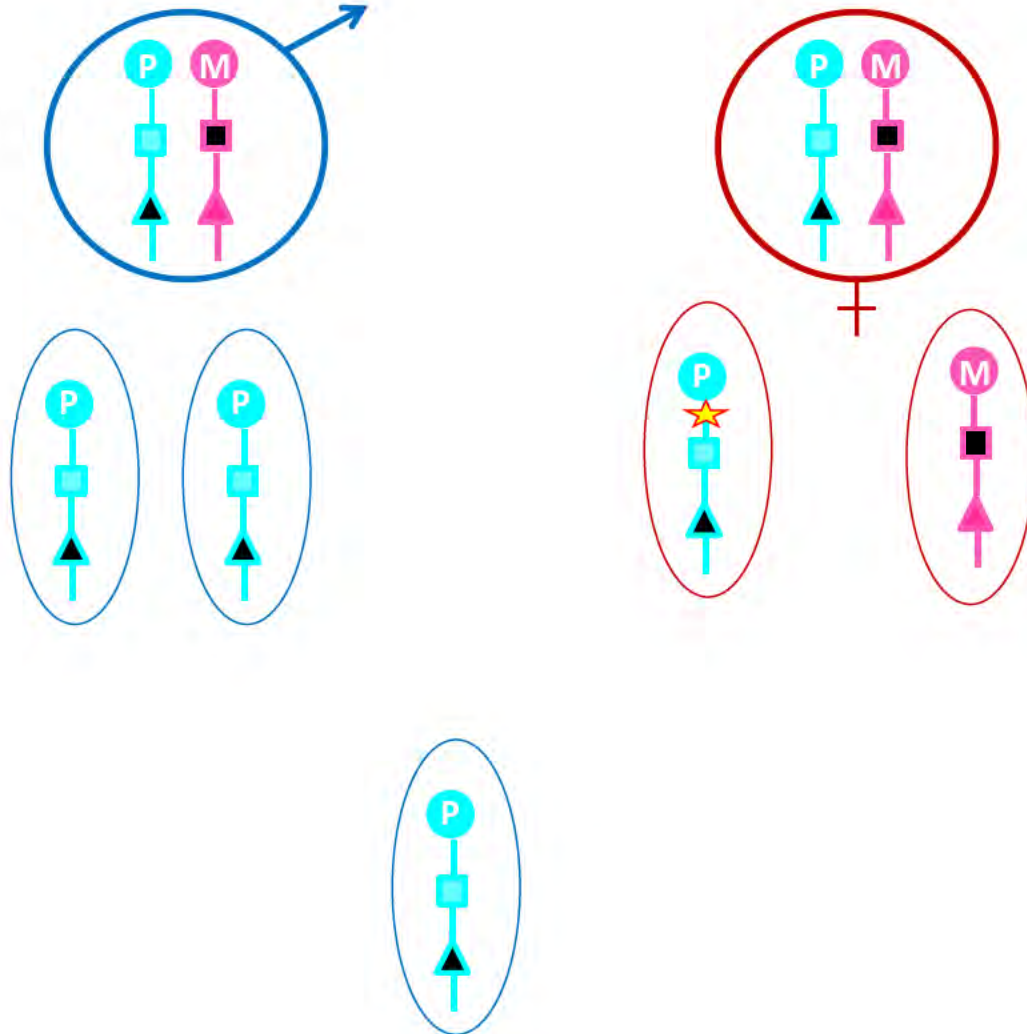
Farbe = aktiv
Schwarz = methyliert = inaktiv

Beim Mann wird auf dem mütterlichen Chromosom das PWS aktiviert und das AS inaktiviert



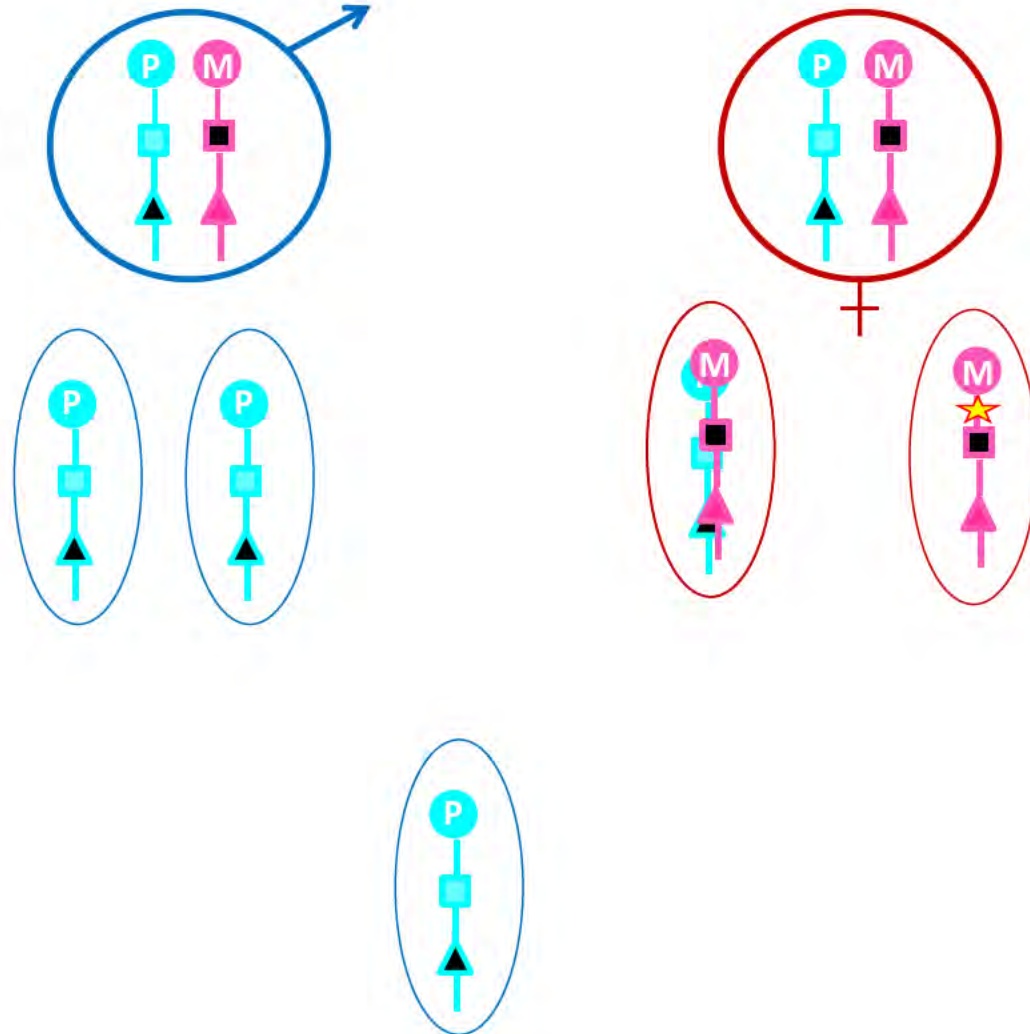
Imprintingdefekt

PWS-Gencluster
UBE3A-Gen (AS)



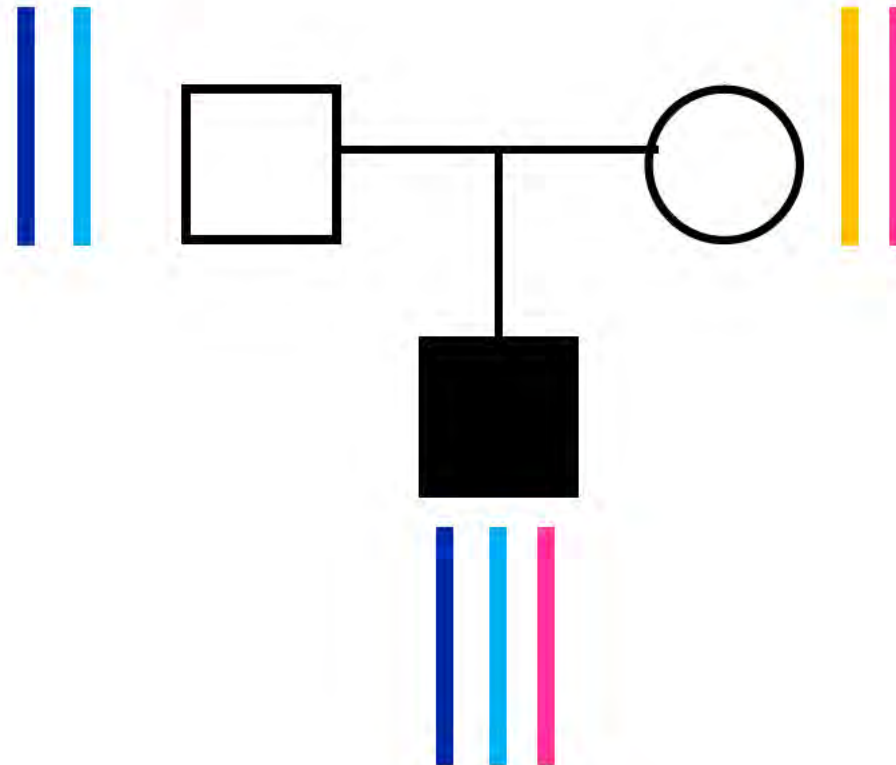
Imprintingdefekt

PWS-Gencluster
UBE3A-Gen (AS)



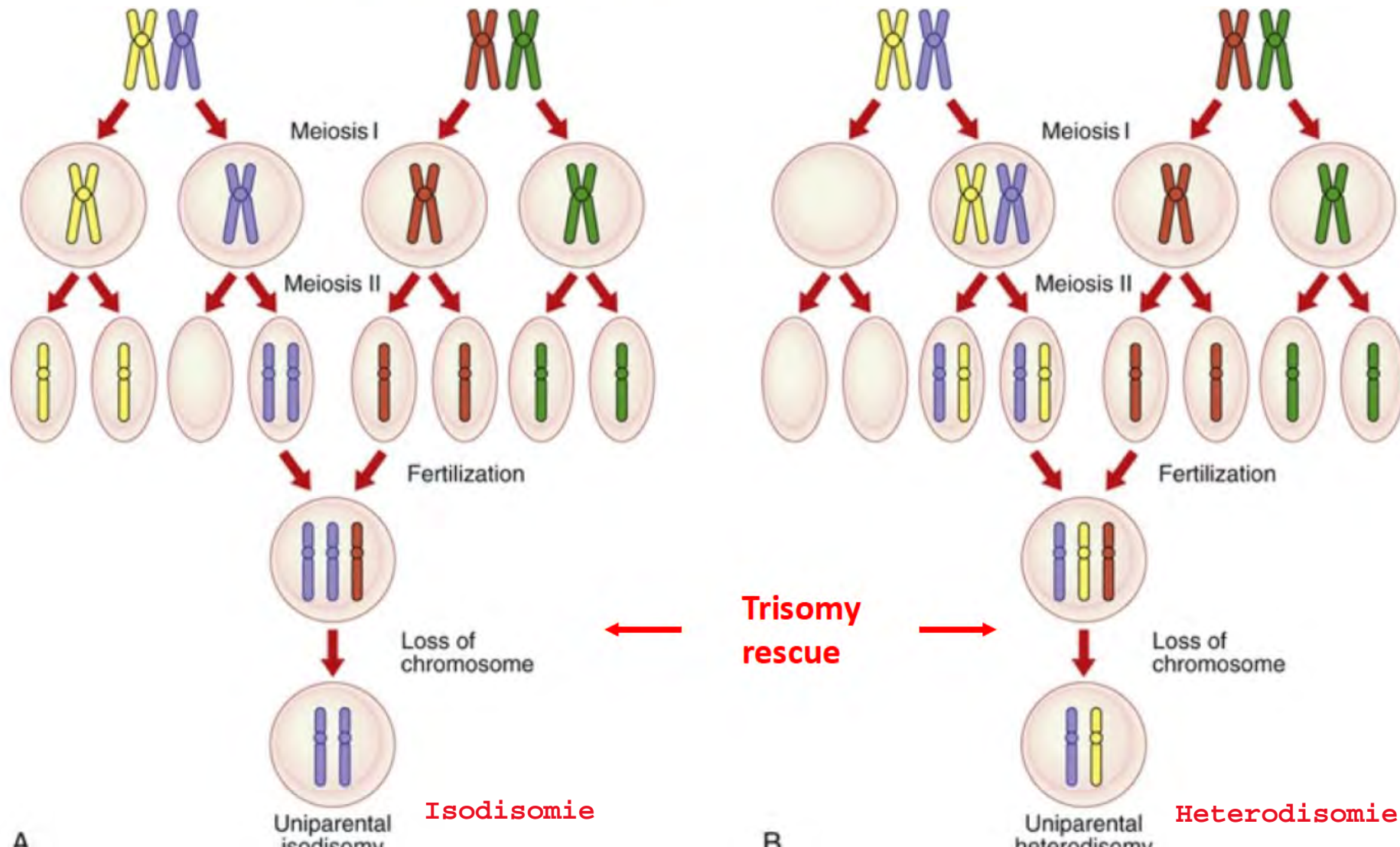
Farbe = aktiv
Schwarz = methyliert = inaktiv

Uniparentale Disomie



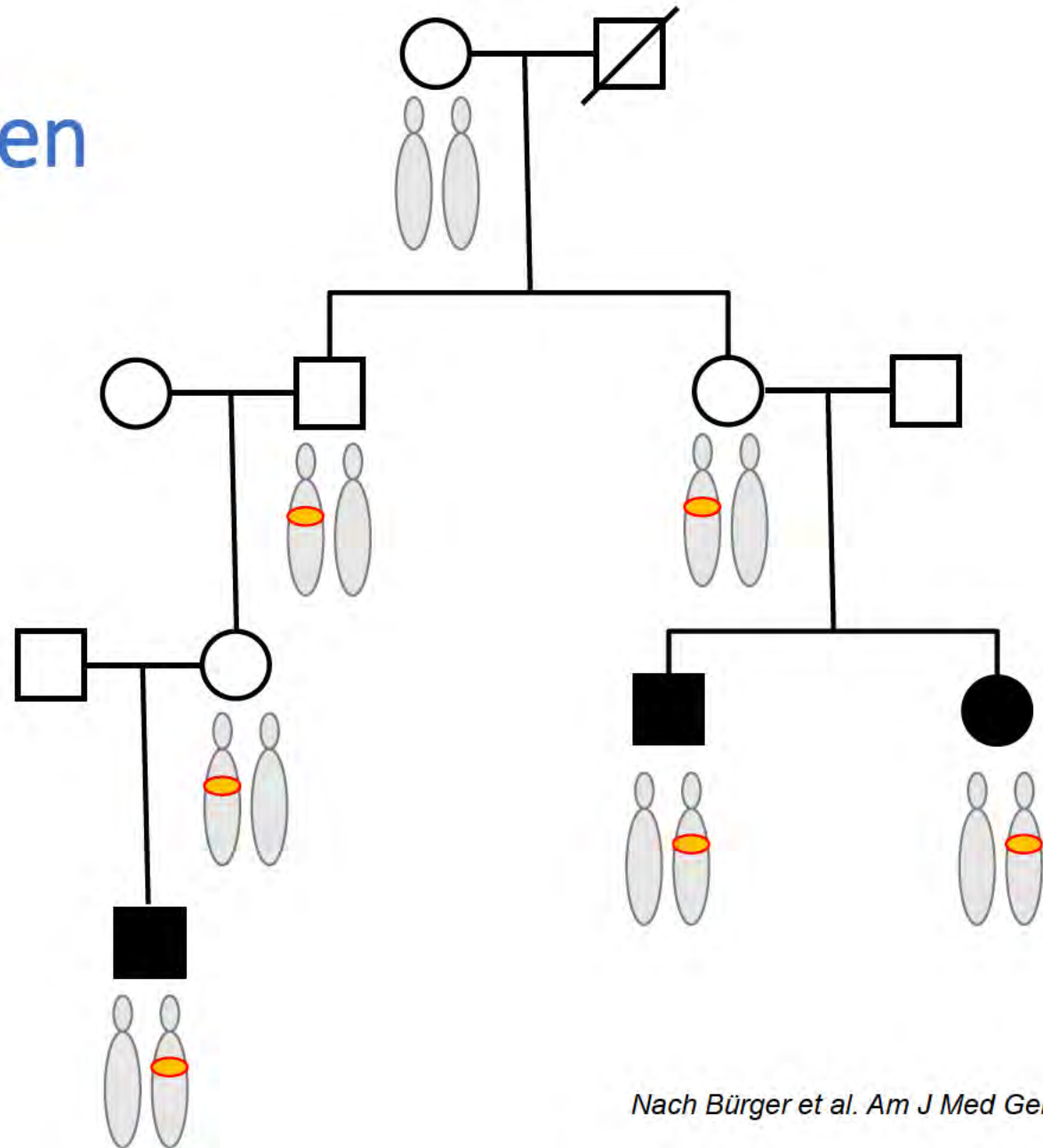
Heterodisomie

Uniparentale Disomie



- Sehr kleine Deletion in 15q11.2

Angelman Syndrom



Nach Bürger et al. Am J Med Genet 2002

Genomisches Imprinting

- „Prägung“ definierter Gene in der Keimbahn
- Nur ein elterliches Allel wird exprimiert
- Epigenetischer Prozess
(elternspezifische DNA Methylierung)
- Fehlt aktives Allel -> Nullisomie