Zeitschrift: Jahrbuch / Schweizerische Gesellschaft für Familienforschung =

Annuaire / Société suisse d'études généalogiques

Herausgeber: Schweizerische Gesellschaft für Familienforschung

Band: - (1995)

Artikel: Die Bedeutung der genealogischen Forschung für die Erkennung von

Erbkrankheiten

Autor: Sengstag, Christian

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-697508

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 09.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Die Bedeutung der genealogischen Forschung für die Erkennung von Erbkrankheiten

Christian Sengstag

Résumé

Des gènes mutés se transmettant par hérédité sont la cause de certaines maladies. Cela se manifeste par exemple par le fait que l'on trouve les symptômes respectifs plus souvent chez les parents proches que chez des personnes non parentes. Souvent des études généalogiques étaient à l'origine des recherches scientifiques sur les maladies respectives. Cet article présente certaines maladies héréditaires et décrit comment leur mystère fut résolu.

Zusammenfassung

Gewisse Krankheiten werden durch die Vererbung veränderter Gene verursacht. Dies äussert sich unter anderem darin, dass die jeweiligen Krankheitssymptome bei Blutsverwandten häufiger als bei nicht verwandten Personen diagnostiziert werden können. Oft haben genealogische Studien den Grundstein für die Erforschung der jeweiligen Krankheit gelegt und damit ein Verständnis der molekularen Vorgänge ermöglicht. In diesem Artikel werden einige ausgewählte Erbkrankheiten vorgestellt und der Weg beschrieben, der zu ihrer Aufklärung geführt hat.

1. Vererbung versus Umwelt

Eine Vielzahl von Krankheiten ist durch unsere individuelle Lebensweise bedingt. Ob wir unsere Gesundheit über längere Zeit erhalten können oder nicht, hängt sehr davon ab, wie wir uns ernähren, ob wir etwas Sport betreiben und auf schädigende Genüsse wie Rauchen und übermässigen Alkoholkonsum verzichten. Dennoch ist nicht von der Hand zu weisen, dass unter ähnlichen Lebensbedingungen die eine Person gesund bleibt, die andere aber krank wird, was auf einen unterschiedlichen "genetischen Hintergrund" hindeutet. In diesem Artikel sollen zuerst für das Verständnis wichtige Grundlagen der Vererbung erklärt oder aufgefrischt werden und anschliessend einige spezifische Erbkrankheiten genauer unter die Lupe genommen werden. Anhand der ausgewählten Beispiele soll aufgezeigt werden, was die Wissenschaft heute über die betreffenden Erbkrankheiten weiss, und es sollte ersichtlich werden, wie die genealogische Forschung für deren Erkennung und Aufklärung einen wichtigen Beitrag leisten kann.

2. Unser Erbgut, eine immense Sammlung von Information

Abgesehen von den Bakterien als einfache Einzeller, sind auf unserem Planeten die Zellen aller höheren Lebewesen vom Aufbau her gleich. Eine Membran, die quasi als Haut dient, stellt die Abgrenzung der Zelle zur Umgebung dar, vermittelt aber gleichzeitig den Kontakt mit Nachbarzellen und ermöglicht den Stoffaustausch. Im Zellinnern findet sich ein kompliziertes System von Organellen, die unter anderem dem Aufbau von Makromolekülen und der Energiegewinnung aus Nährstoffen dienen. Eine für unsere Betrachtung wichtige Organelle bildet der Zellkern, welcher die Erbinformation enthält und der Zelle ermöglicht, ihre Funktion als Teil eines Organismus nicht nur auf-

rechtzuerhalten, sondern sich gegebenenfalls auch zu teilen und zu vermehren.

Zu jedem Zeitpunkt laufen in der Zelle *chemische Reaktionen* ab, welche für den jeweiligen Zelltypus spezifisch sind. In Zellen des Zentralnervensystems sind dies hauptsächlich Reaktionen, die der Uebertragung von elektrischen Reizen dienen, in Zellen der Leber dagegen Reaktionen, welche für verschiedene Stoffwechselfunktionen, unter anderem den Abbau von Alkohol, notwendig sind. All diese Vorgänge werden durch *Enzyme* ermöglicht, welche die Fähigkeit besitzen, als hochmolekulare Eiweisse spezifische chemische Reaktionen zu katalysieren. Oft sind die betreffenden Enzyme nur von kurzer Lebensdauer, und sie müssen mit Hilfe obengenannter Organellen ständig neu hergestellt werden. Die Information dazu, wie jedes einzelne Enzym aufgebaut ist und neu gebaut werden soll, steckt im Zellkern in Form des Erbmaterials.

Dieser in jeder Körperzelle vorhandene Kern beinhaltet die gesamte Erbinformation, welche in Form von Makromolekülen, bekannt unter dem Namen Desoxyribonukleinsäure (DNS), vorliegt. Zu bestimmten Zeiten des Zellzyklus wird die DNS als Teil mikroskopisch kleiner Chromosomen sichtbar. Einzelne Abschnitte der DNS beinhalten Gene, von denen jedes einzelne genau die Information für die Herstellung eines Eiweisses trägt. Aufgrund dieses Sachverhalts ist die DNS vergleichbar mit einem Buch, das alle Baupläne für den Aufbau der Zelle enthält, und ein Gen kann als ein einzelnes Kapitel darin betrachtet werden, das eine in sich geschlossene Informationseinheit (für ein bestimmtes Eiweiss) beinhaltet.

Obwohl jede Zelle die Gesamtheit aller *Gene* trägt, wird oft nur ein Bruchteil davon in Eiweisse umgesetzt. Je nach Zelltypus sind gewisse Gene aktiv, d.h. ihre Information wird zur Eiweiss-Synthese verwendet. Andere Gene sind zwar vorhanden, werden aber nicht aktiv benutzt. So lässt sich erklären, dass eine Nervenzelle zum Teil ganz andere Eiweisse aufweist als beispielsweise

eine Leberzelle, was Sinn macht, da die beiden Zelltypen ganz unterschiedliche Funktionen erfüllen.

Das Erbmaterial im Zellkern wurde eben mit einem Buch verglichen. Analog zu einem deutschen Buch, dessen Information in der sinnvollen Anordnung von 26 Buchstaben vorliegt, kommt die Information der DNS durch sinnvolles Aneinanderreihen von vier molekularen Untereinheiten, den Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin, zustande. Von diesen Basen finden sich in jedem menschlichen Zellkern 4-6 Milliarden Stück; sollte ein Buch dieselbe Informationsmenge wie unser Erbgut enthalten, müsste es mehr als eine Million Seiten umfassen.

Im grossen und ganzen tragen wir Menschen alle denselben Satz an Genen. Vergleicht man jedoch zugehörige Gene einzelner Personen, das heisst Gene, die für dasselbe Eiweiss codieren, wird man subtile Unterschiede feststellen können. Das wirkt sich unter anderem darauf aus, dass wir Menschen uns vom Körperbau zwar gleichen, uns aber dennoch als eindeutige *Individuen* unterscheiden. Und solch subtile Unterschiede in den Genen können sich ebenfalls darauf auswirken, ob wir unter ähnlichen Lebensbedingungen gesund bleiben oder erkranken. Das Auffinden der betreffenden Unterschiede in den Genen ist nicht einfach, und es benötigt oftmals nicht nur einen enormen experimentellen Aufwand, sondern auch eine ganze Portion Glück.

3. Veränderte Gene können verborgen bleiben

Wie beschrieben besitzt jede Körperzelle einen kompletten Satz des Erbmaterials. Mit Ausnahme der Keimzellen liegt dieses Erbmaterial zudem in doppelter Ausführung vor, und Körperzellen tragen deshalb von den meisten Genen zwei Kopien. Aus diesem Grund ist es möglich, dass wir von einem bestimmten Gen eine veränderte (mutierte) Kopie tragen, dies aber unbemerkt bleibt, da in unseren Körperzellen gleichzeitig ein zugehö-

riges normales Gen vorliegt, das seine Funktion in der Zelle ausübt. Das mutierte Gen kann jedoch in einer nachfolgenden Generation seine Auswirkung zeigen, ein Phänomen, das darauf beruht, dass bei der Befruchtung einer Eizelle durch ein Spermium nicht das ganze Erbgut der Eltern, sondern exakt die Hälfte davon weitergegeben wird. Hin und wieder tritt der Fall ein, dass in der befruchteten Eizelle zwei defekte Kopien desselben Gens vereint werden. Das aus der befruchteten Eizelle heranwachsende Kind kann in der Folge einen Gendefekt zeigen, welcher bei keinem seiner Eltern festgestellt wurde, jedoch im Kind eine bestimmte Krankheit verursacht (Abb. 1). Obwohl in diesem Beispiel die hypothetische Erkrankung eindeutig auf einen Gendefekt zurückzuführen ist, es sich folglich um eine Erbkrankheit handelt, bleibt diese Tatsache ohne weitere Kenntnis der Familiengeschichte verborgen. Erst wenn aus der Analyse des Familienstammbaums hervorgeht, dass ähnliche Krankheitssymptome auch bei einigen Vorfahren diagnostiziert worden waren, kann auf einen erblichen Anteil geschlossen und nach einem eventuellen Gendefekt gesucht werden.

Im folgenden sollen einige ausgewählte Erbkrankheiten diskutiert werden, bei denen es gelungen ist, ihre genetische Ursache aufzuklären.

4. Das Retinoblastom als Paradigma einer Erbkrankheit

Die Suche nach dem verantwortlichen Gendefekt und die Aufklärung des der Krankheit zugrunde liegenden molekularen Mechanismus kann anhand einer speziellen Krebserkrankung der Netzhaut (Retina) veranschaulicht werden. Diese Erkrankung des Auges, bekannt unter dem Namen Retinoblastom, betrifft zumeist Patientinnen und Patienten im Kindesalter und wird mit einer Inzidenz von einem Fall pro 20'000 Geburten diagnostiziert.

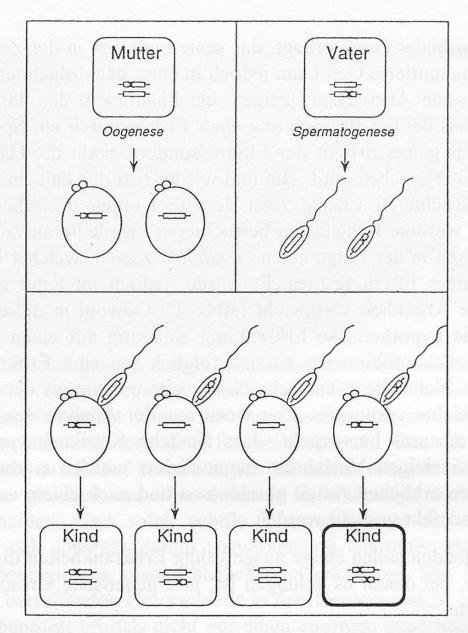


Abb. 1 Veränderte Gene können verborgen bleiben. Der hypothetische Erbgang zeigt einen Fall, bei dem Mutter und Vater je eine veränderte (mutierte) Kopie eines bestimmten Gens tragen (Rechteck mit Kreuz). Das mutierte Gen zeigt keine Auswirkung in den Eltern, da in ihren Körperzellen eine zweite, intakte Kopie (Rechteck ohne Kreuz) vorhanden ist. Man spricht davon, dass sowohl Mutter als auch Vater heterozygot für die betreffende Mutation sind. In den Geschlechtsorganen wird bei der Oogenese resp. bei der Spermatogenese das Erbgut halbiert und es können folglich zwei Typen von Keimzellen entstehen: Eizellen und Spermien, welche das normale oder das mutierte Gen enthalten. Verschiedene Konsequenzen einer Befruchtung sind unten dargestellt. Im Fall rechts werden beide mutierten Gene in der Eizelle vereinigt, und dem heranwachsenden Kind fehlt ein normales Gen. In der Folge kann sich im Kind eine Krankheit manifestieren, die in keinem seiner Eltern festgestellt, jedoch eindeutig von diesen geerbt wurde. In den zwei Fällen links ist das Kind zwar wiederum Träger eines mutierten Gens. durch die gleichzeitige Anwesenheit des normalen Gens bleibt es aber, wie seine Eltern, frei von Symptomen.

Bei Ausbruch der Krankheit beginnen Zellen der lichtempfindlichen Netzhaut unkontrolliert zu wachsen, und es bildet sich ein Tumor aus, der in späteren Stadien den Glaskörper des Auges ausfüllt. Wird der Tumor nicht rechtzeitig erkannt und durch einen mikrochirugischen Eingriff entfernt, erblindet das Auge, und es besteht zudem die Gefahr der Ausbildung sekundärer Tumoren durch Metastasen.

In den frühen Siebzigerjahren wurde von einem amerikanischen Arzt und Wissenschaftler, A.G. Knudson, eine statistische Auswertung medizinischer Krebsregister durchgeführt (Knudson 1971). Dies führte zur Entdeckung, dass offenbar zwei Formen des Retinoblastoms existieren: eine spontane und eine erbliche Form. An spontaner Form erkrankte Patienten gelten im allgemeinen nach erfolgter Operation als geheilt, dagegen bricht bei der erblichen Form häufig einige Jahre nach der Operation ein zweites Retinoblastom aus, und zudem sind oft beide Augen von der Krankheit betroffen. Bei der erblichen Form leiden meist auch Blutsverwandte an derselben Krankheit. Die statistische Auswertung von 48 Fällen deutete darauf hin, dass ein einzelnes verändertes Gen für das Retinoblastom verantwortlich sein könnte. Mit dieser Informationen wurde intensiv nach einer Veränderung im Erbgut von betroffenen Kindern gesucht, und bei der mikroskopischen Analyse der Chromosomen (Karyotypenanalyse) in operativ entferntem Tumorgewebe fiel in einigen Fällen auf, dass auf dem grossen Arm von Chromosom 13 ein Stück des Erbguts fehlte. In der Sprache der Genetiker wird das als die Deletion 13q14 beschrieben. Deletionen an diesem Locus (Ort im Erbgut) wurden in Tumorgewebe verschiedener Patienten und Patientinnen entdeckt, allerdings variierten die Längen der Deletionen von Person zu Person. Dieser Sachverhalt ermöglichte eine Kartierung des für die Krankheit verantwortlichen Gens, denn es lag auf der Hand, dass den unterschiedlichen Deletionen etwas Gemeinsames zugrunde liegen musste. Auf dem betreffenden Stück der DNS, welches in allen untersuchten Patienten fehlte, wurde ein zuvor unbekanntes Gen isoliert, das RB-1 getauft wurde, in Anlehnung an den Namen Retinoblastom. Da im weiteren gezeigt werden konnte, dass das RB-1-Gen in normalen Zellen vorhanden war, in Retinoblastom-Zellen jedoch fehlte, wurde es als Tumor-Suppressor-Gen bezeichnet. Offenbar übt das RB-1-Gen in den Zellen der Netzhaut eine wichtige Funktion aus, welche die Entstehung von Tumoren verhindert, was in dieser Bezeichnung zum Ausdruck kommt (Friend et al. 1986; Fung et al. 1987; Lee et al. 1987).

Eine genauere Untersuchung des RB-1-Gens in Angehörigen von Familien, bei denen eine Veranlagung zum Retinoblastom festgestellt wurde, lieferte den deutlichen Beweis, dass die Krankheit durch ein verändertes RB-1-Gen vererbt wird. Wie vermutet liess das Entschlüsseln der Erbinformation, man spricht dabei vom Sequenzieren der DNS, eine Veränderung (Mutation) im RB-1-Gen zutage treten, welche das Gen offenbar inaktiviert. In den Körperzellen von Retinblastom-Patienten ist zwar noch eine zweite, intakte Kopie des RB-1-Gens vorhanden, und diese Kopie kann die normale Genfunktion übernehmen. Aus noch unbekannten Gründen kommt es in Zellen der Netzhaut aber häufig zu dessen Inaktivierung infolge einer weiteren Mutation oder anderer genetischer Veränderungen, und es entsteht eine Zelle, die zu wuchern beginnt, da ihr das RB-1-Tumor-Suppressor-Gen fehlt. Intensive Forschung am RB-1-Gen hat zur Erkenntnis geführt, dass das von ihm codierte Eiweiss in der Zelle eine wichtige Funktion als Regulator des Zellzyklus ausübt. Es ist massgeblich an der Entscheidung beteiligt, ob und wie oft eine Zelle sich teilen soll. Fällt dieser Kontrollmechanismus weg, ist es nicht erstaunlich, dass Zellen zu wuchern beginnen. Die Vererbung des Retinoblastoms ist in Abb. 2 schematisch dargestellt.

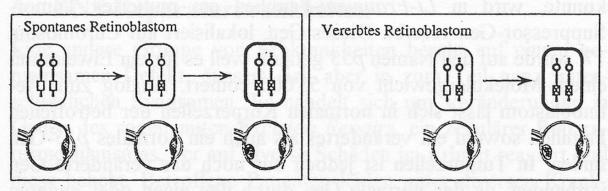


Abb. 2: Genetische Veränderungen, die zum Ausbrechen eines Retinoblastoms führen. Normale Retinazellen besitzen zwei funktionelle Kopien des RB-1-Tumor-Suppressor-Gens (Rechteck) auf den beiden Chromosomen 13 (ausgezogene, resp. gestrichelte Linie mit Kreis). Spontan auftretende Mutationen (Kreuz) zeigen keine Auswirkung, solange noch die zweite, intakte RB-1-Kopie vorhanden ist (Mitte links). Mutiert jedoch auch diese Kopie oder wird sie durch den einen oder anderen genetischen Mechanismus inaktiviert (oben rechts), kommt der betreffenden Zelle das Tumor-Suppressor-Gen und damit ein wichtiger Regulationsmechanismus abhanden. In der Folge kann aus dieser Zelle ein Tumor im Glaskörper des Auges heranwachsen. Beim vererbten Retinoblastom (Bild rechts) tragen betroffene Familienangehörige in ihren Körperzellen nur eine funktionelle RB-1-Kopie; die zweite Kopie zeigt von Geburt an einen Defekt. Zur Inaktivierung der verbleibenden, funktionellen Kopie ist bloss ein weiterer Schritt nötig, im Gegensatz zu den zwei Schritten bei spontan auftretendem Retinoblastom. Offenbar erfolgt bei vererbtem Retinoblastom die Inaktivierung des RB-1-Gens so häufig, das Träger und Trägerinnen eines defekten RB-1-Gens mit grosser Wahrscheinlichkeit einen Augentumor entwickeln.

5. Das p53-Tumor-Suppressor-Gen

Ein weiteres Tumor-Suppressor-Gen, p53, das für uns Menschen von grosser Bedeutung ist, wurde ebenfalls aufgrund von Familienforschungen entdeckt. In den Jahren 1969 und 1988 stellten Frederick Li und Joseph Fraumeni in bestimmten Familien eine sonderbare Häufung von Osteosarkomen, einer Form von Knochenkrebs, fest (Li and Fraumeni 1969; Li et al. 1988). Dieses Syndrom, später bekannt geworden unter dem Namen Li-Fraumeni-Syndrom, äussert sich neben dem Osteosarkom auch in einer erhöhten Rate an Brustkrebs, Lungenkrebs und anderen Sarkomen. Genau wie dies für das Retinoblastom gezeigt werden

konnte, wird in Li-Fraumeni-Familien ein mutiertes Tumor-Suppressor-Gen vererbt. Dieses Gen, lokalisiert auf Chromosom 17, wurde auf den Namen p53 getauft, weil es für ein Eiweiss mit einem Molekulargewicht von 53'000 codiert. Analog zum Retinoblastom lässt sich in normalen Körperzellen der betroffenen Familien sowohl ein verändertes als auch ein normales p53-Gen finden. In Tumorzellen ist jedoch nur noch das veränderte Gen vorhanden, da das normale Gen durch den einen oder anderen genetischen Mechanismus inaktiviert wurde. Wie bereits erwähnt, übt p53 eine äusserst wichtige Funktion für die Verhinderung von Tumoren aus. Veränderungen im p53-Gen können nämlich nicht nur in Li-Fraumeni-Patienten festgestellt werden, sondern wurden seither in mehr als der Hälfte aller Tumoren gefunden, welche auf DNS-Stufe untersucht wurden (Harris 1993). Unterdessen ist viel über die Funktion von p53 bekannt. Ähnlich wie das Produkt des RB-1-Gens übt das Produkt des p53-Gens eine Kontrollfunktion im Zellzyklus aus, und es hat zudem die Fähigkeit, auf Schäden in unserem Erbmaterial zu reagieren. Falls eine Zelle auf die eine oder andere Weise geschädigt wird und einen gewissen Grad an DNS-Veränderungen erreicht, wird p53 aktiv und löst in der betreffenden Zelle die Apoptose aus (Lane 1993). Darunter versteht man einen aktiv verursachten Zelltod, der verhindert, dass die betreffende Zelle aufgrund ihrer DNS-Veränderungen zur Krebszelle entartet. Fehlt das p53-Gen, fällt dieser Kontrollmechanismus weg und die Zelle kann ungehindert entarten. Wiederum legte eine genauere Erforschung der Familiengeschichte von Li-Fraumeni-Patientinnen und -Patienten den Grundstein für die molekulare Aufklärung dieser Erbkrankheit, und heute lassen sich Risikopatienten anhand eines relativ einfachen Bluttests identifizieren.

6. DNS-Reparaturkrankheiten

Eine andere Gruppe von Erbkrankheiten beruht auf einem gemeinsamen Defekt, äussert sich aber in zum Teil ganz unterschiedlichen Syndromen. Es handelt sich um Veränderungen in Genen des sogenannten Excision Repairs, ein zellulärer Reparaturmechanismus, der auf diverse Schäden im Erbgut reagiert und diese behebt. Betroffene Patienten leiden unter diversen Krankheiten, welche unter den Namen Xeroderma pigmentosum, Cockaynes Syndrom, Trichothiodystrophie, Blooms Syndrom, Ataxia-Telangiectasia oder Fanconis Anämie bekannt sind. Die Gemeinsamkeit dieser Krankheitsgruppe äussert sich in einer Überempfindlichkeit gegenüber ultravioletter Strahlung. Bei Xeroderma pigmentosum ist diese Überempfindlichkeit am ausgeprägtesten. Hautregionen, die normalem Sonnenlicht exponiert werden, weisen eine markante Pigmentstörung auf. Die Haut reagiert auf die geringste Bestrahlung mit Sonnenbrand. Mehr noch, das Risiko für Hautkrebs ist extrem hoch, und um das Risiko zu vermindern, müssen sich betroffene Personen extrem vor der Sonne schützen. Eine etwas geringere UV-Überempfindlichkeit besteht auch bei den anderen aufgeführten Krankheiten, diese äussern sich aber vor allem in Form von weiteren, augenfälligeren Symptomen wie Deformationen des Skeletts (Cockaynes Syndrom), geistiger Retardation und brüchigem Haar (Trichothiodystrophie), Störungen der Bewegungskoordination (Ataxia-Telangiectasia) und einer erhöhten Rate an Chromosomen-Aberrationen als auch einer reduzierten Zahl an Blutzellen (Fanconis Anämie). Heute weiss man, dass einige der betroffenen (veränderten) Gene eine Doppelfunktion ausüben. Einerseits codieren sie für Eiweisse, die am Excision-Repair-Mechanismus beteiligt sind, andererseits funktionieren dieselben Eiweisse als Teil eines wichtigen Transkriptionsfaktors, eines Eiweisses, welches für die Umsetzung der Erbinformation benötigt wird. Je nachdem, welche Veränderung das Gen erleidet, wird die eine oder andere Funktion mehr betroffen. Auf Grund dieser Erkenntnis wurde vor wenigen Jahren ein scheinbar paradoxes Phänomen geklärt. Durch diese Doppelfunktion lässt sich unterdessen nämlich verstehen, warum Veränderungen in ein und demselben Gen so unterschiedliche Auswirkungen haben können, wie sie sich in den oben beschriebenen Krankheiten äussern.

7. HNPCC, eine erbliche Veranlagung zum Dickdarmkrebs

In den vergangenen beiden Jahren konnte ein weiterer wichtiger Mechanismus der Vererbung einer Krebsform geklärt werden. Es handelt sich um das erbliche Nicht-Polyposis-Colonkarzinom, englisch hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), welches extrem häufig in zwei grossen, nicht verwandten Familien in Neuseeland und Nordamerika diagnostiziert wurde. Aus dem Stammbaum der einen Familie (Abb. 3) wird ersichtlich, dass es sich um eine vererbte Form von Krebs handeln muss, was sich darin äussert, dass sehr viele Angehörige in zum Teil extrem frühem Alter erkrankt sind. Bei der durchgeführten Karvotypenanalyse konnte keine Veränderung der Chromosomen festgestellt werden, und zur Aufklärung mussten feinere diagnostische Techniken eingesetzt werden. Erst unter Verwendung modernster Analysemethoden, der sogenannten Mikrosatelliten-Analyse, welche erst vor einigen Jahren etabliert wurde und einen enormen experimentellen Aufwand bedeutet, konnte eine Region im Erbgut eingegrenzt werden, die mit dem Ausbruch von Krebs assoziiert schien. Es handelt sich um eine Region auf dem Chromosom 2, welche durch die molekulare Probe D2S123 definiert wird. Eine intensive Zusammenarbeit von über hundert Wissenschaftlern führte zur Isolierung des unterdessen berühmt gewordenen hMSH2-Gens, welches in betroffenen Familienangehörigen in veränderter Form vorliegt. Ähnlich zu den Genen des oben beschriebenen Excision Repairs übt das hMSH2-Gen eine Funktion bei der Reparatur von DNS-Schäden aus. In diesem Fall handelt es sich um den sogenannten Mismatch Repair, ein Reparaturmechanismus, der fehlgepaarte Stellen (*Mismatches*) in der DNS erkennt und beseitigt. Können infolge eines Gendefekts solche Fehlpaarungsstellen nicht beseitigt werden, häufen sich Veränderungen im Erbgut an, und es kann zum Ausbruch von Krebs kommen. Da der Dickdarmkrebs neben dem Brustkrebs bei Frauen und dem Lungenkrebs bei Männern auch spontan, d.h. nicht vererbt, sehr häufig auftritt, war wiederum die genaue Erforschung der Familiengeschichten beider *HNPCC*-Familien von grosser Bedeutung für die Aufklärung des der Krankheit zugrunde liegenden molekularen Mechanismus. (Sengstag 1995a; Sengstag 1995b).

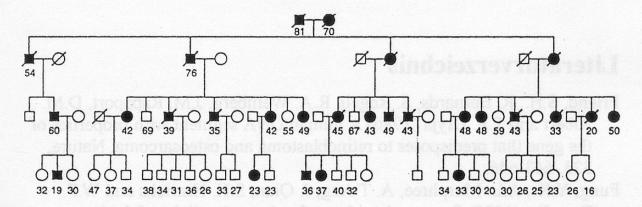


Abb. 3: Stammbaum einer Familie aus Neuseeland, deren Angehörige extrem häufig an Krebs erkrankt sind. In diesem Stammbaum symbolisieren Quadrate Männer, Kreise Frauen. Gefüllte Symbole weisen auf eine Krebserkrankung hin, und durchgestrichene Symbole bedeuten, dass das Individuum verstorben ist. Die Zahl unter dem Symbol gibt das Patientenalter zur Zeit der Untersuchung an.

8. Schlussbemerkung

Unser heutiges Wissen um die Grundlagen verschiedener Erbkrankheiten wurde nach einem gemeinsamen Schema erzielt. Dass es sich um Erbkrankheiten handelte, konnte aus dem gehäuften Auftreten der jeweiligen Krankheiten innerhalb betroffener Familien abgeleitet werden. In nachfolgenden Schritten müssen von der Krankheit betroffene Personen (Gen Träger) von nicht betroffenen Personen unterschieden werden, was manchmal schwierig ist. Oft äussert sich nämlich ein verändertes Gen nicht unbedingt in einer Krankheit. In solchen Fällen spricht man davon, dass die *Penetranz* des Gens kleiner als 100% ist. Deshalb muss bei jeder Analyse immer damit gerechnet werden, dass das veränderte Gen auch in einigen gesunden Familienangehörigen vorhanden ist, ein Umstand, der die Analyse enorm erschwert. Als weiterer Schritt bei der Aufklärung muss versucht werden, irgendeine gemeinsame Veränderung im Erbgut von kranken Familienangehörigen zu finden. Wie beschrieben, hat diese Strategie bei einigen Krankheiten zum Erfolg geführt.

Literaturverzeichnis

- Friend, S.H., R. Bernards, S. Rogelj, R.A. Weinberg, J.M. Rapaport, D.M. Albert and T.P. Dryja (1986) A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma, Nature, 323, 643-646.
- Fung, Y.K., A.L. Murphree, A. T'Ang, J. Qian, S.H. Hinrichs and W.F. Benedict (1987) Structural evidence for the authenticity of the human retinoblastoma gene, Science, 236, 1657-1661.
- Harris, C.C. (1993) p53: at the crossroads of molecular carcinogenesis and risk assessment, Science, 262, 1980-1981.
- Knudson, A.G. (1971) Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma, Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 68, 820-823.
- Lane, D.P. (1993) A death in the life of p53, Nature, 362, 786-787.
- Lee, W.H., R. Bookstein, F. Hong, L.J. Young, J.Y. Shew and E.Y. Lee (1987) Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence, Science, 235, 1394-1399.
- Li, F.P. and J.F. Fraumeni Jr. (1969) Rhabdomyosarcoma in children: epidemiology study and identification of a familial cancer syndrome, Journal of the National Cancer Institute, 43, 1365-1373.
- Li, F.P., J.J. Fraumeni, J.J. Mulvihill, W.A. Blattner, M.G. Dreyfus, M.A. Tucker and R.W. Miller (1988) A cancer family syndrome in twenty-four kindreds, Cancer Research, 48, 5358-5362.

- Sengstag, C. (1995a) Defekte Reparatur-Gene führen zu Krebs, Basler Zeitung, 97 (26 April), 51.
- Sengstag, C. (1995b) Prädisposition für Dickdarmkrebs: Familiäre Vererbung mutierter DNS Reparaturgene, Vierteljahresschrift der Naturforschenden Gesellschaft, 140, 75-82.

Appropriate Control of Control of

Literaturverzeichmis

- Friend, 2 R. R. Beesards, S. Rogoll, R.A. Weinberg, J.M. Rapaport, D.M. Albert size T.P. Diega (1986) A human ENA segment with properties of the size sear macketones to refine dashoons and case otherwise. Nature
- Factor 2015 Control of Art Area & Claim, S. H. Mornetts and W. F. Control of the Leman and S. F. Control of the Leman and S. Control of the Le
- Carpair et al. 1198 (1986) at the crossroads of molecular carcinogenesis and a real assessment. Section, 262, 1980-1981.
- The place of the Anti-Co Moration and concert statistical study of separates. In the Patronal Academy of Sciences USA, 68, 2016-
- Land (2.2) (1993) A death in the bits of 553 Masons, 362, 786-723
- See, W.H. R. Booksman, F. Hong, L.J. Young, J.Y. Silver and S.Y. Lee. (1987) Human retinolities consumerations of process of the consumeration of and sequence. Science, 237, 1998–1999.
- Li, F.P. and J.P. Premitted in 1985 and severe control of the Automatic Section 1985 and 1985
- Li, J.P. (1) Temperati, I.A. Series (S.).

 Tueller und R. V. Million (S.).

 Engage of Control Restaurance