

Frau Dr. Pauli

**24. Juni 2017
in Lauterbach**

***„Genetische
Hintergründe zum
CHARGE-Syndrom“***

Genetische Hintergründe zum CHARGE-Syndrom

Einleitung - Was ist DNA ?

Warum sehen wir unterschiedlich aus ?

Woher weiß der Körper, welche Merkmale wir bekommen ?

Warum haben einige Menschen CHARGE ?

Warum entstehen aus Menschen immer Menschen und nicht zum Beispiel Nashörner?

Die Antwort liegt in den Genen:

Diese sind als „Code“ in jeder unserer Zellen gespeichert, und zwar in Form der DNA.

Was ist DNA ?

Der Mensch besteht aus vielen Zellen.

In jeder Zelle befindet sich eine Anleitung (eine Art Bauplan), die **DNA**.

(Das Wort „DNA“ kommt aus dem Englischen und bedeutet „Desoxyribonukleinsäure“)

Die DNA ist ein „Gen-Faden“ oder eine lange Kette aus kleineren Bausteinen, einzelne Abschnitte davon nennt man Gene

Die DNA kann man sich als Strickleiter vorstellen, die eine Spirale bildet und um die eigene Achse verdreht ist
Zwei verdrehte Stränge (Doppelhelix)

Die „Strickleiter“ besteht aus vier verschiedenen Bausteinen, die man Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T) nennt.



Was ist DNA ?

Die vier Buchstaben A, C, G und T bilden eine Art „Gen-Alphabet“, die in einer bestimmten Reihenfolge den „Code“ bestimmen

DNA - Strang

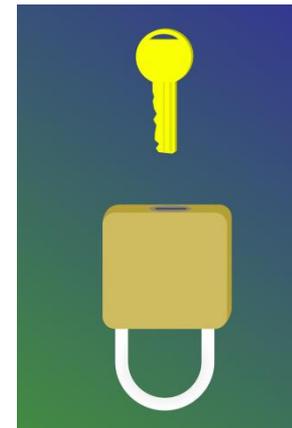
„Strickleitersprosse“



DNA - Strang

Dabei bilden sich Paare:
 einem A liegt ein T,
 einem G liegt ein C gegenüber
(komplementäre Basenpaare)

Die Paare passen dabei immer wie ein Schlüssel und ein Schloss Zusammen.

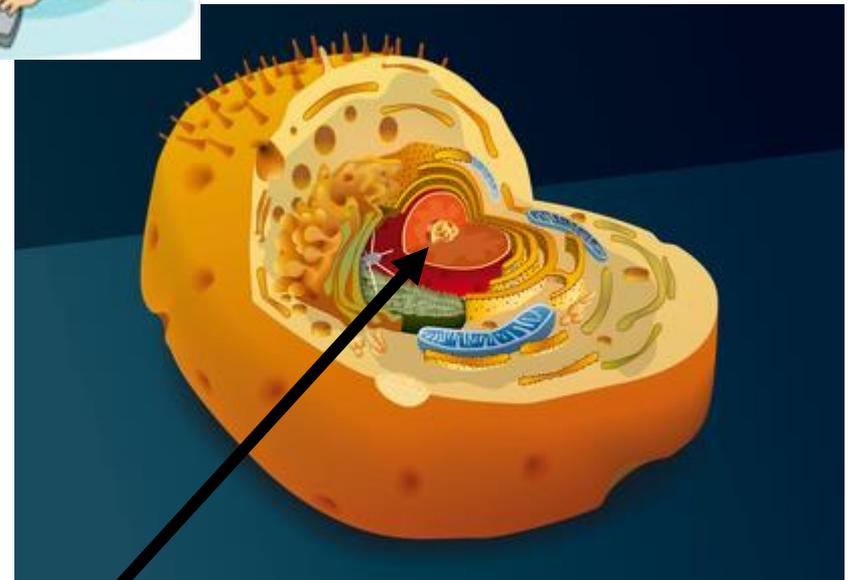


Wo sind die Gene zuhause ?

Der Mensch besteht aus ca. 100 Billionen Zellen.
Zellen sind sehr klein.
Ein etwa 2 mm grosser Filzstiftpunkt auf deinem Finger überdeckt etwa 1000 Hautzellen.



<http://www.fotosearch.com/illustration/school-science.html>



<https://www.vitaloo.de/zellbestandteile.html>

Im Zellkern sind die Gene zu Hause

Wo sind die Gene zuhause ?

Die Gen-Fäden einer einzigen menschlichen Zelle sind zusammen zwei Meter lang.

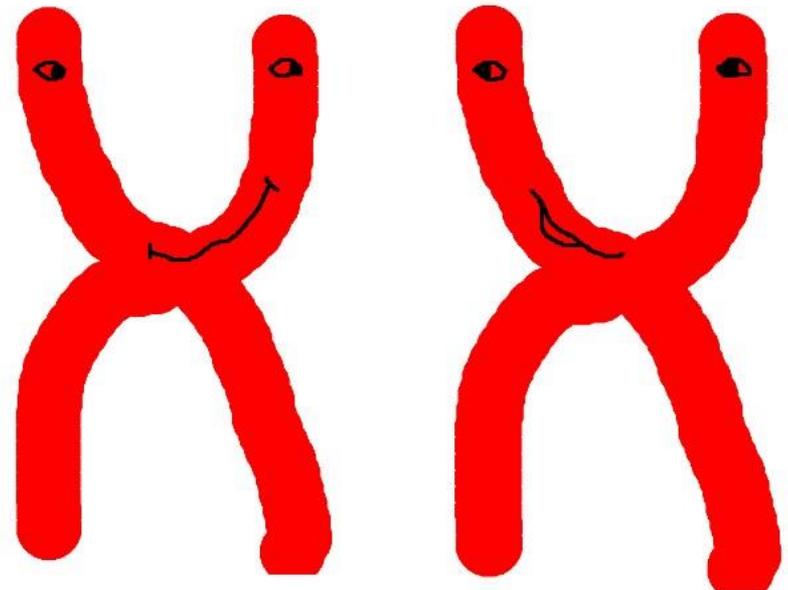
Damit die DNA in der Zelle Platz hat, sind die Fäden verdreht und aufgewickelt zu den sog. „Chromosomen“.

Menschen haben in jeder Körperzelle 46 Chromosomen, die als Paare vorkommen.

23 von der Mutter, 23 vom Vater

$$23 + 23 = 46$$

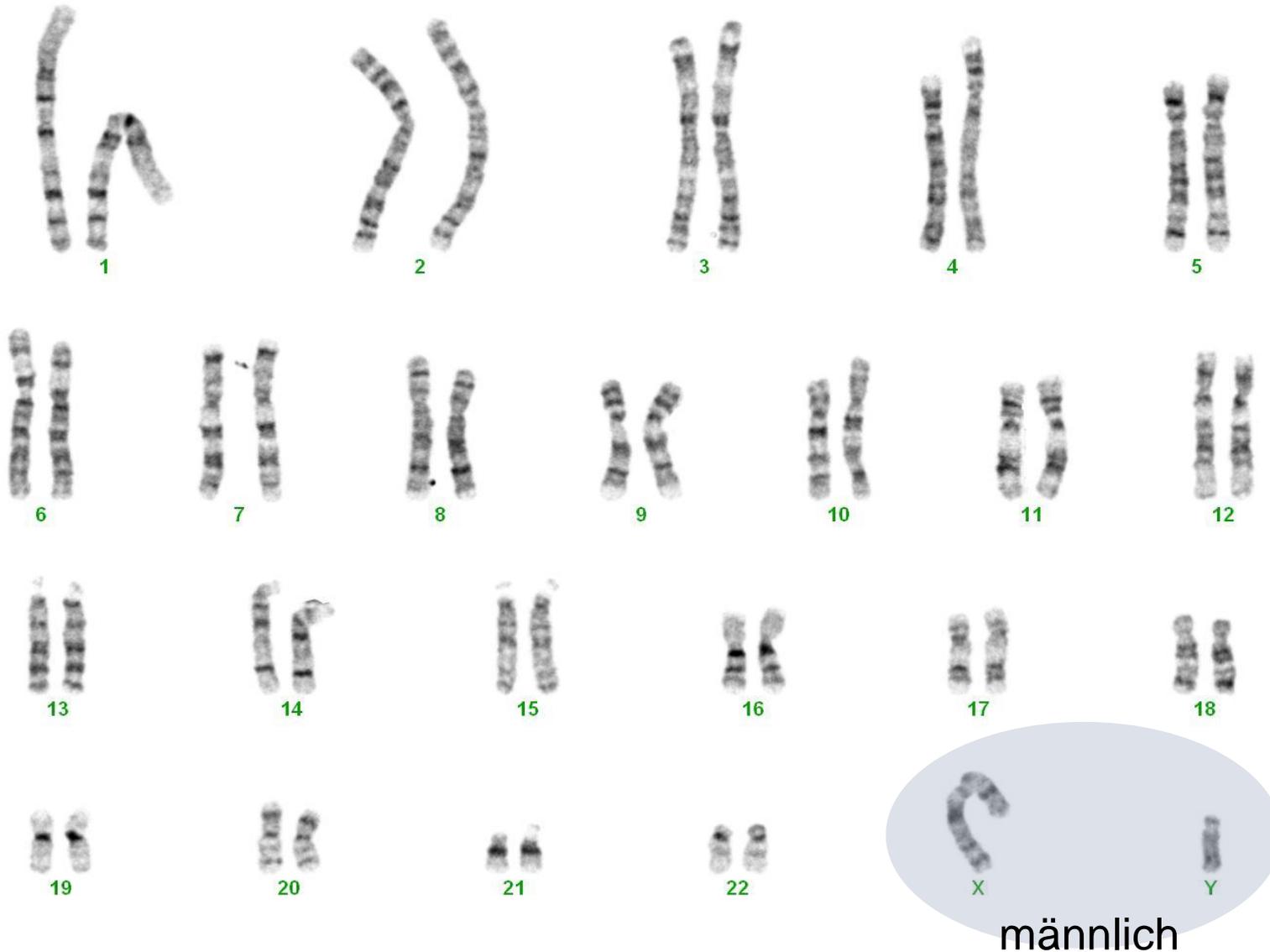
Chromosomenpaar



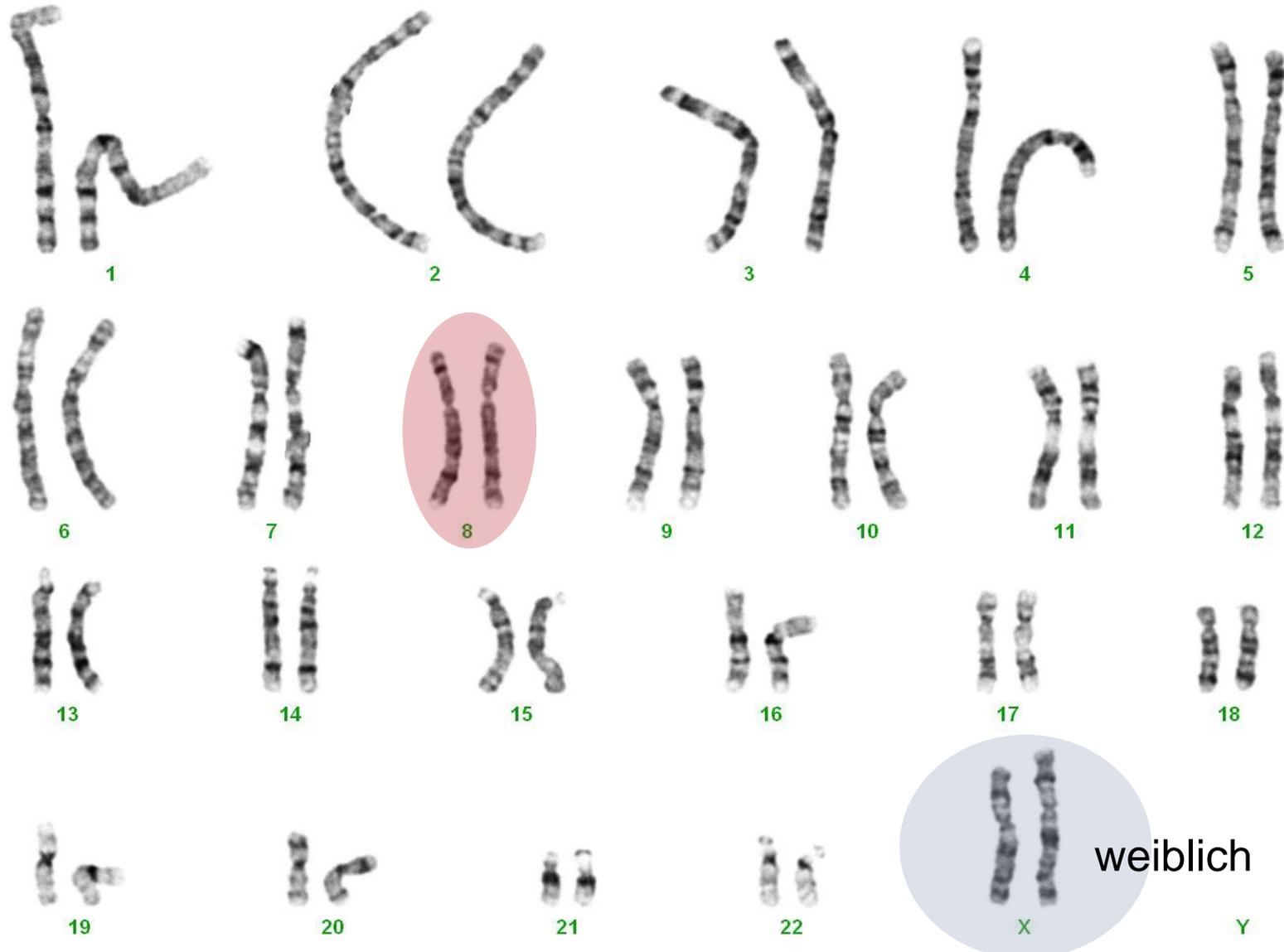
Chromosom
von der Mutter

Chromosom
vom Vater

Wie sehen die Chromosomen aus ?



Wie sehen die Chromosomen aus ?



Im Kern der Körperzellen steckt also eine Art Buch, das mit den Buchstaben A, C, G und T geschrieben ist.

```
ACAGGGACATATGACAGGGGGGGGTAGACATG  
ATTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTC  
CCCCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAG/  
CACCCCAACCCCCCCTTTTCATATTACCCCCCA  
AAACCCCTCTCAGGGTGTGCGGGGGGTGTTTTT  
TTTAGACCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC  
CGGGGGTGTTTTTTAAAGGGGGGGGGGGGGT  
TTTAGACCCCCCAGATTTTACACAGTACAGGG  
ATAGATACCCAGATATAGAGAGACCCATAGAG  
CACCCCAACCCCCCCTTTTCATATTACCCCCCA  
ATAGATACCCAGATATAGAGAGACCCATAGAG  
CACCCCAACCCCCCCTTTTCATATTACCCCCCA  
ATAGATACCCAGATATAGAGAGAGAGATAGAG
```



<https://www.simplyscience.ch/welt-der-gene/articles/mutationen.html>

Ein Gen entspricht dabei einem bestimmten Abschnitt in diesem Buch.

Vom Gen zum Eiweiss (Protein)

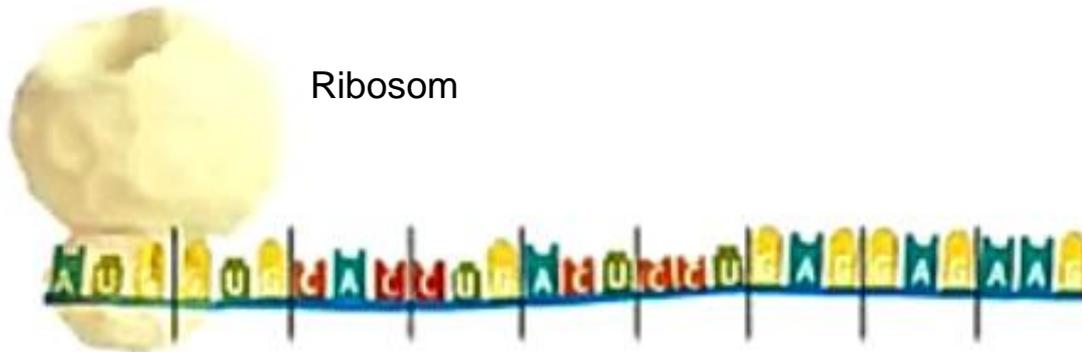
Bevor eine Zelle ein Gen überhaupt lesen kann, muss im Zellkern zuerst eine Kopie erstellt werden.



Die Gen-Kopie wandert aus dem Zellkern und wird von den Fabriken (Ribosomen) der Zelle gelesen.

Vom Gen zum Eiweiß (Protein)

Die Fabrik liest die Gen-Kopie vom Anfang bis zum Ende, wobei immer genau drei Buchstaben am Stück gelesen werden



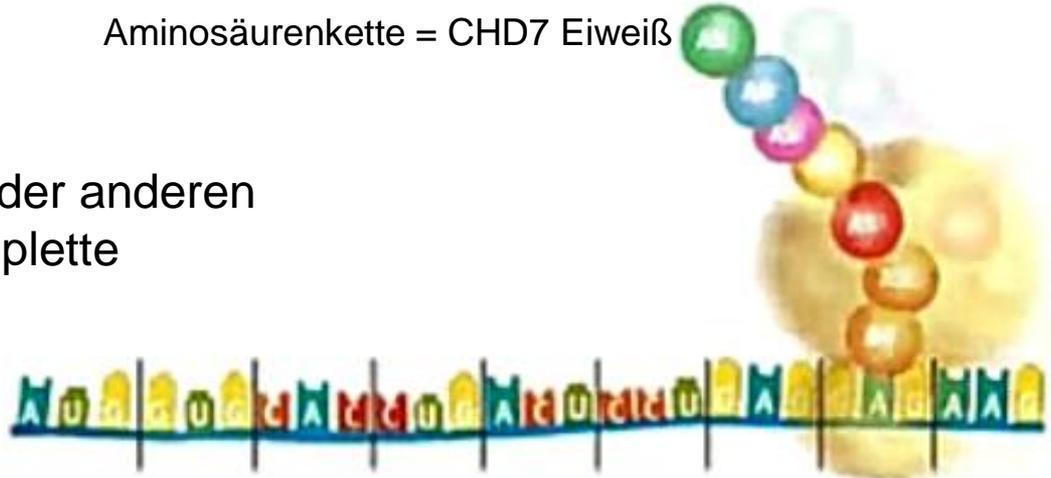
Ribosom

Eiweiße werden aus Bausteinen hergestellt, die man Aminosäuren (AS) nennt. Es gibt 20 verschiedene AS. Jeweils drei Buchstaben stehen für eine Aminosäure

Start. Produziere ein CHD7 Eiweiß. STOP.

Aminosäurenkette = CHD7 Eiweiß

Es wird eine Aminosäure nach der anderen zusammen gefügt, bis das komplette Eiweiß fertig gestellt ist



Was sind Mutationen ?

MUTATIONEN SIND FEHLER IN DER DNS (DNA). NICHT ALLE FEHLER HABEN EINE AUSWIRKUNG, EINIGE SIND HARMLOS, ABER ~~ABER~~ MANCHE KÖNNEN ~~RGVIERD IENS~~ GRAVIEREND SEIN. MUTATIONEN SIND WIE WIE SCHREIBFEHLER. DER SINN DES TEXTES KNN SICH DABEI VERÄNRDEN OEDR AUCH NIHCT...

<https://www.simplyscience.ch/welt-der-gene/articles/mutationen.html>

Mutationen sind Schreibfehler in der DNA

Wie entstehen Mutationen ?



Spontan

```

ACAGGGACATATGACAGGGGGGGGTAGACATG
AATTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTC
CCCCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAG/
CACCCCAACCCCCCTTTTCATATTACCCCCCA/
AAACCCCTCTCAGGGTGTGCGGGGGTGTTTTT
TTTAGACCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC
CGGGGTGXTTTAAAAGGGGGGGGGGGGG
TTTAGACCCCCCAGATTTTACACAGTACAGGG
ATAGATACCCAGATATAGAGAGACCCATAGAG
CACCCCAACCCCCCTTTTCATATTACCCCCCA/
ATAGATACCCAGATATAGAGAGACCCATAGAG
    
```

Durch Schreibfehler beim z.B. kopieren



Durch
schädigende Einflüsse

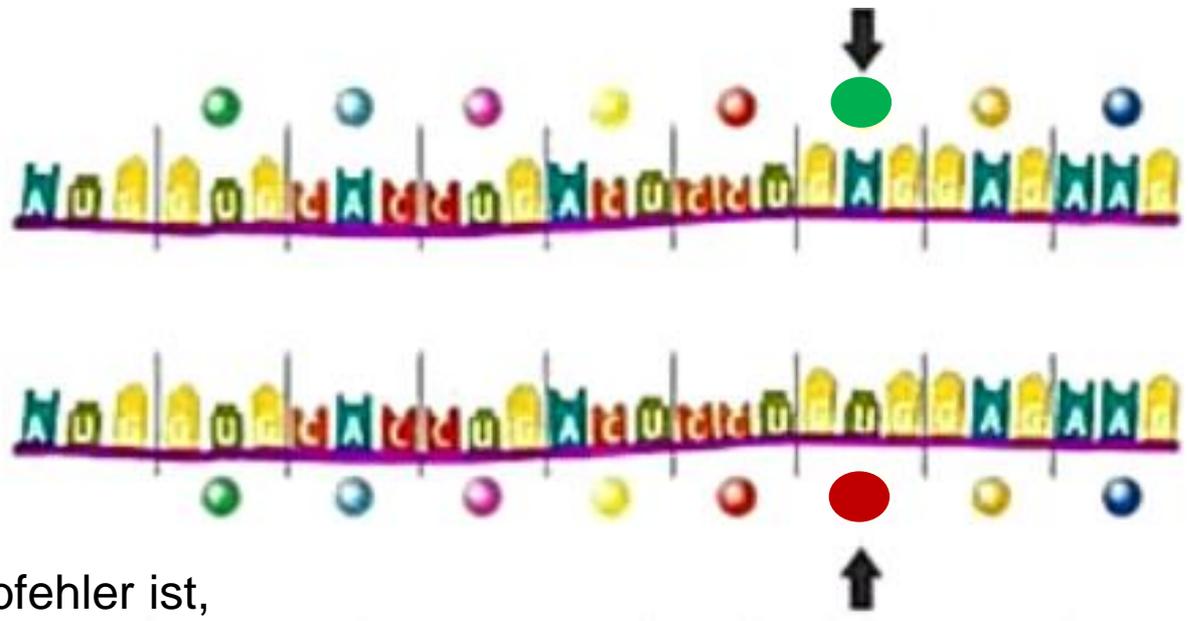
- ✓ - Giftige Stoffe
- ✓ - Strahlung
- ✓ - weitere

Was sind Mutationen ?

```

ACAGGGGALATATGACAGGGGGGGGGTAGALATG
AATTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTC
CCCCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAG/
CACCCCAACCCCCCTTTTCATATTACCCCCCAI
AAACCCCTCTCAGGGTGTGCGGGGGGTGTTTTT
TTTAGACCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC
CGGGGGTGTTTTTAAAGGGGGGGGGGGGGT
TTTAGACCCCCCAGATTTTACACAGTACAGGG
ATAGATACCCAGATATAGAGAGACCCATAGAG
CACCCCAACCCCCCTTTTCATATTACCCCCCAI
ATAGATACCCAGATATAGAGAGACCCATAGAG
CACCCCAACCCCCCTTTTCATATTACCCCCCAI
ATAGATACCCAGATATAGAGAGAGAGAGAGAG
    
```

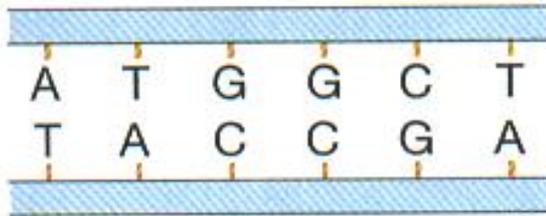
Ein einziger Schreibfehler in der Gen-Kopie kann dazu führen, dass ein defektes anstatt ein gesundes Eiweiß produziert wird



Dort, wo der Schreibfehler ist, baut die Fabrik eine falsche Aminosäure ein.

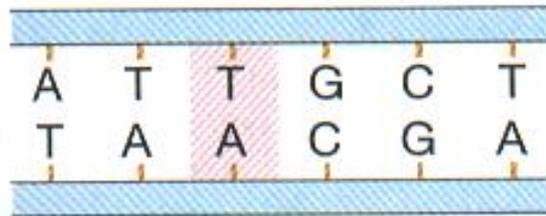


Welche Mutationstypen gibt es ?



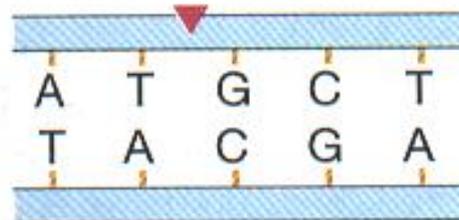
Wildtyp

PIA HOL DIR EIN EIS



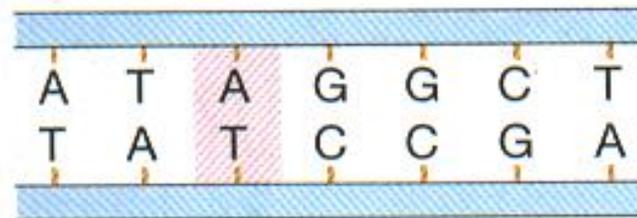
Substitution

PIA HOL **MIR** EIN EIS



Deletion

PIA HOL **IRE INE IS**



Insertion

PIA HOL **DDI REI NEI S**

... und weitere spezielle Mutationen

Substitutionen

TTA	CGA	TCT	Wildtyp- Nukleotid-Sequenz
Leu	Arg	Ser	Aminosäuresequenz
TTA	CGA	TCA	stille Mutation
Leu	Arg	Ser	kein Aminosäureaustausch
TTC	CGA	TCT	missense Mutation (hier: A>C)
Phe	Arg	Ser	Aminosäureaustausch: Leucin>Phenylalanin
TTA	TGA	TCT	nonsense Mutation (hier: C>T)
Leu	Stopp	-	Entstehung eines Stopp-Codons

Nonsense Mutation:
häufige Mutation beim *CHARGE* Syndrom

dominant

2 x CHD7 Gen



Chromosom 8

gesund

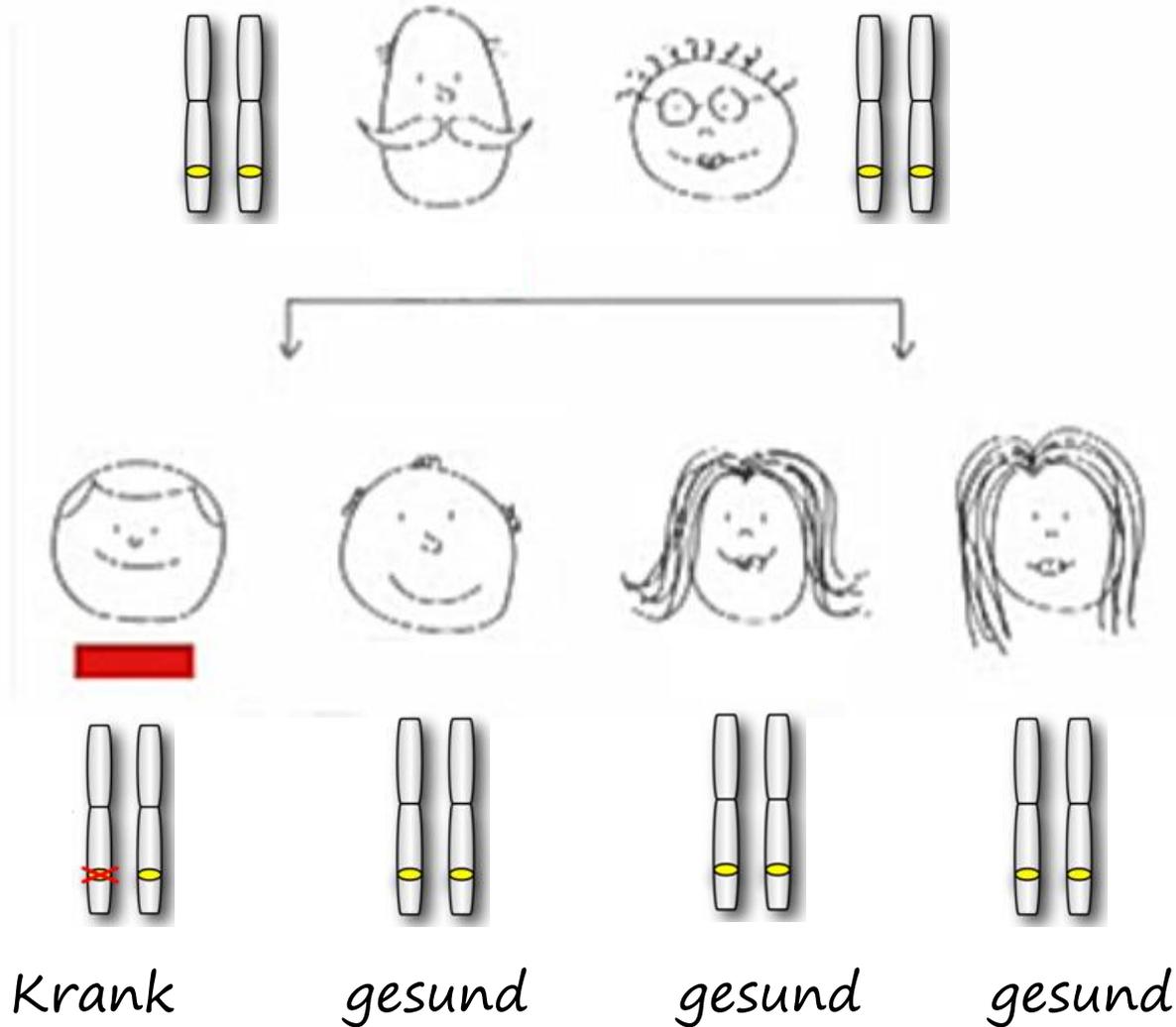


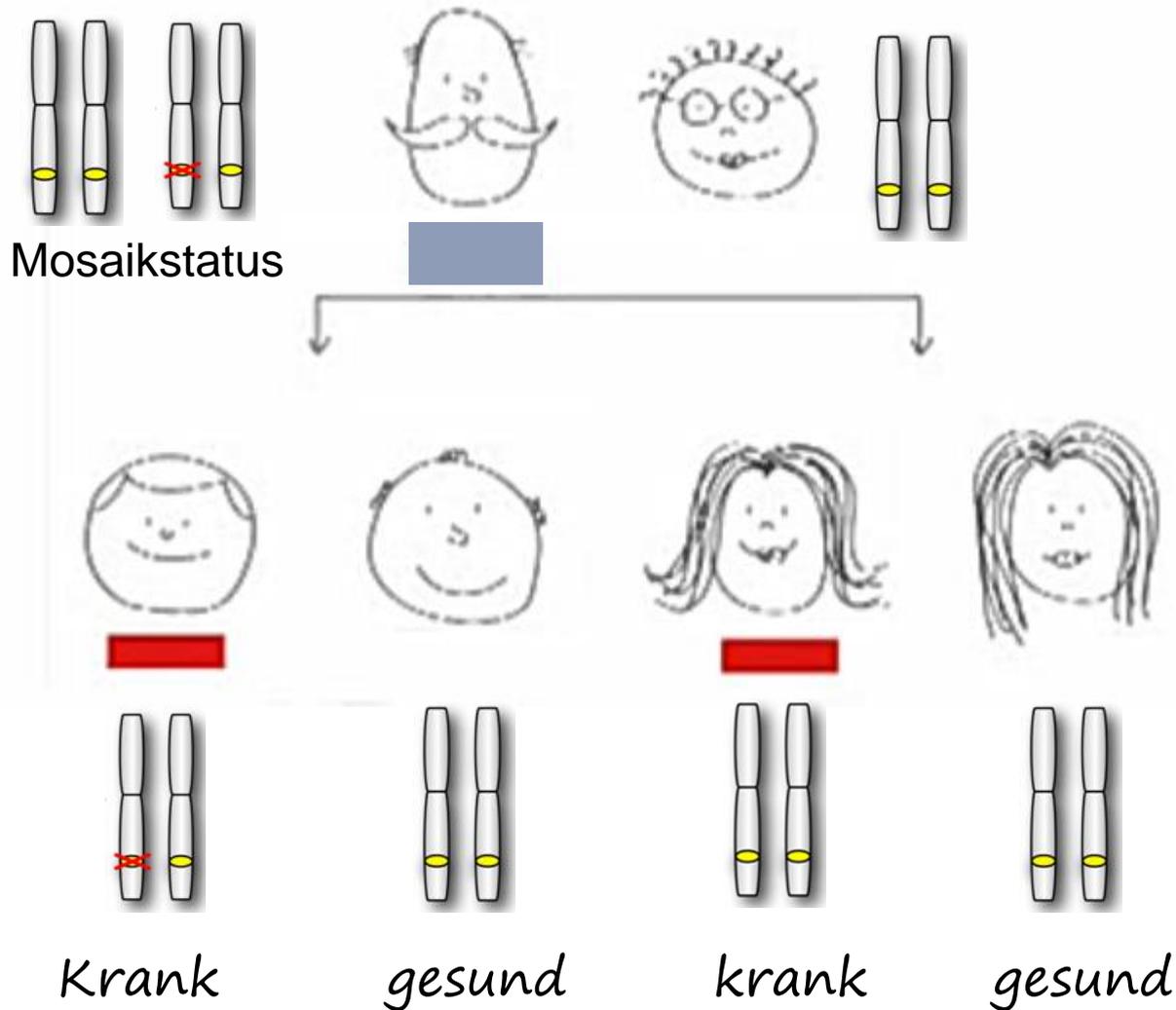
1 x CHD7 Gen

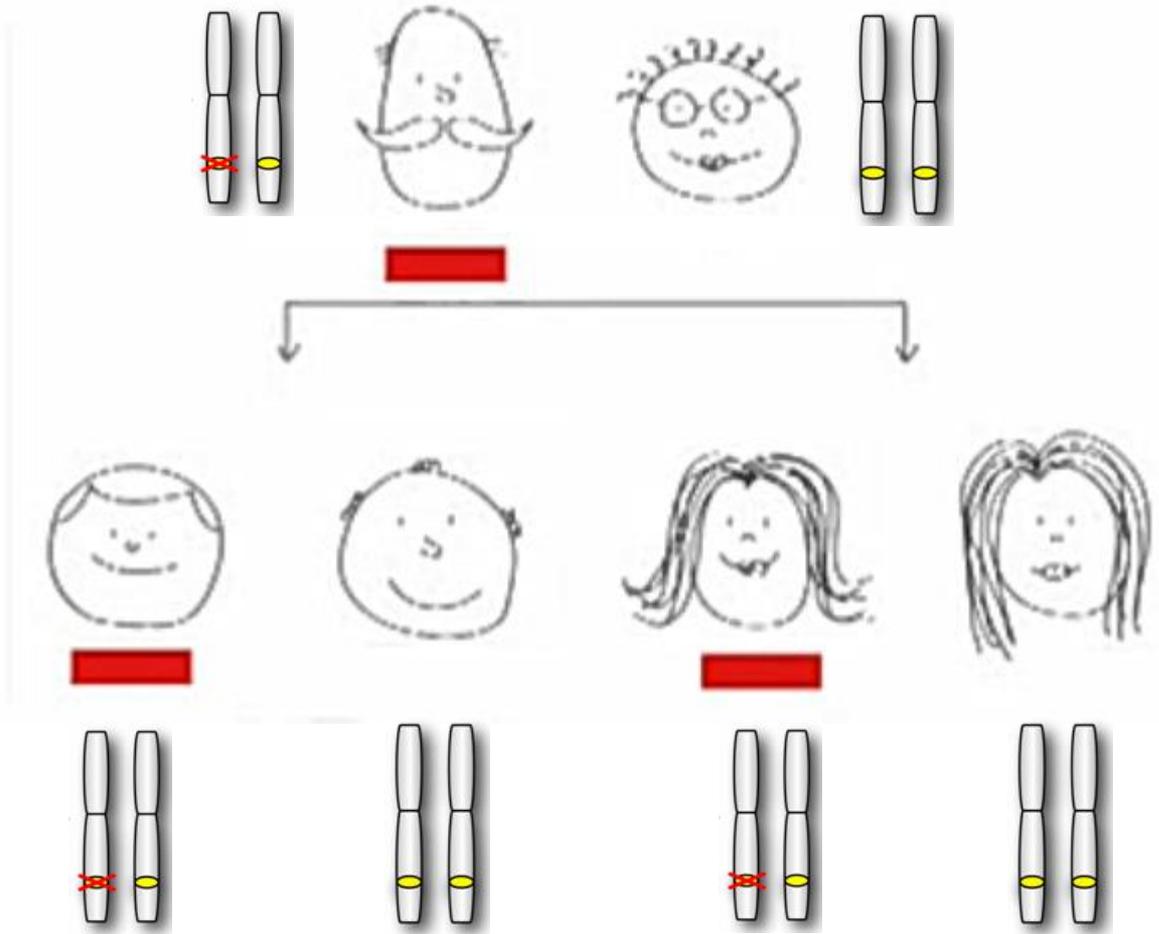
Chromosom 8

krank

CHARGE Syndrom ist eine autosomal dominante Erkrankung







Krank

gesund

krank

gesund

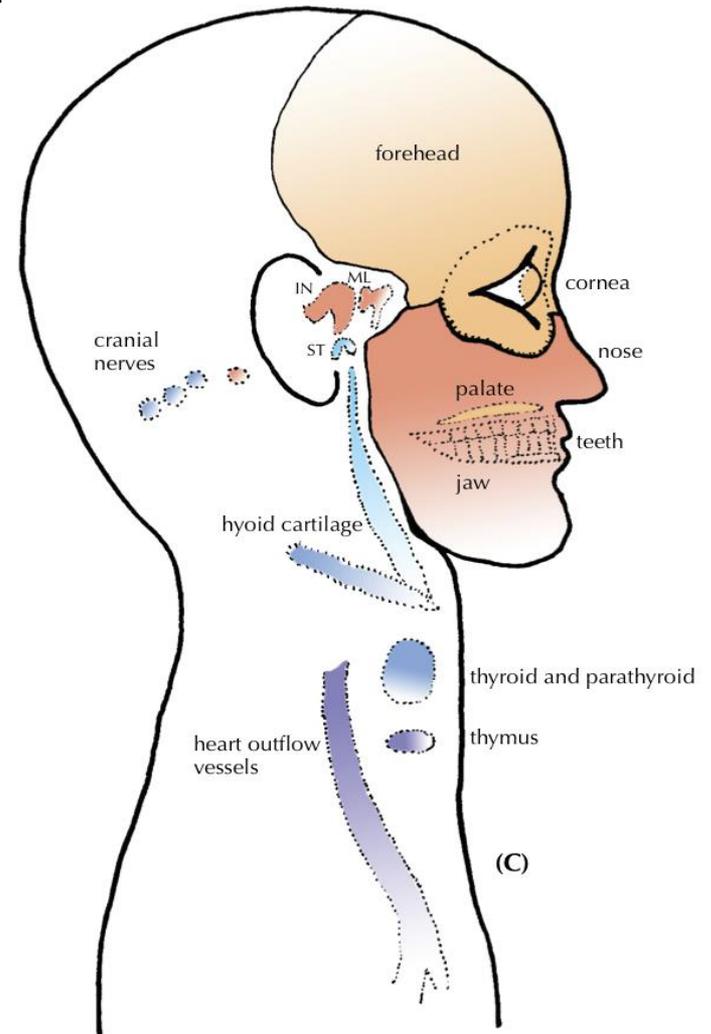
50% iges Wiederholungsrisiko

Was macht die CHD7 Mutation?



Jedes Eiweiß hat im Körper eine ganz bestimmte Funktion zu erfüllen

CHD7 ist ein Eiweiß, dass für die Entwicklung von Geweben und Strukturen wichtig ist



Ist CHD7 defekt, dann entstehen Defekte in diesen Strukturen:

Colobome/Augenprobleme

Herzfehler

Atresie der Choanen/Choanalstenose

Retardiertes Wachstum und Entwicklung

Genital Anomalien

Ear Anomalien/Taubheit *und andere*

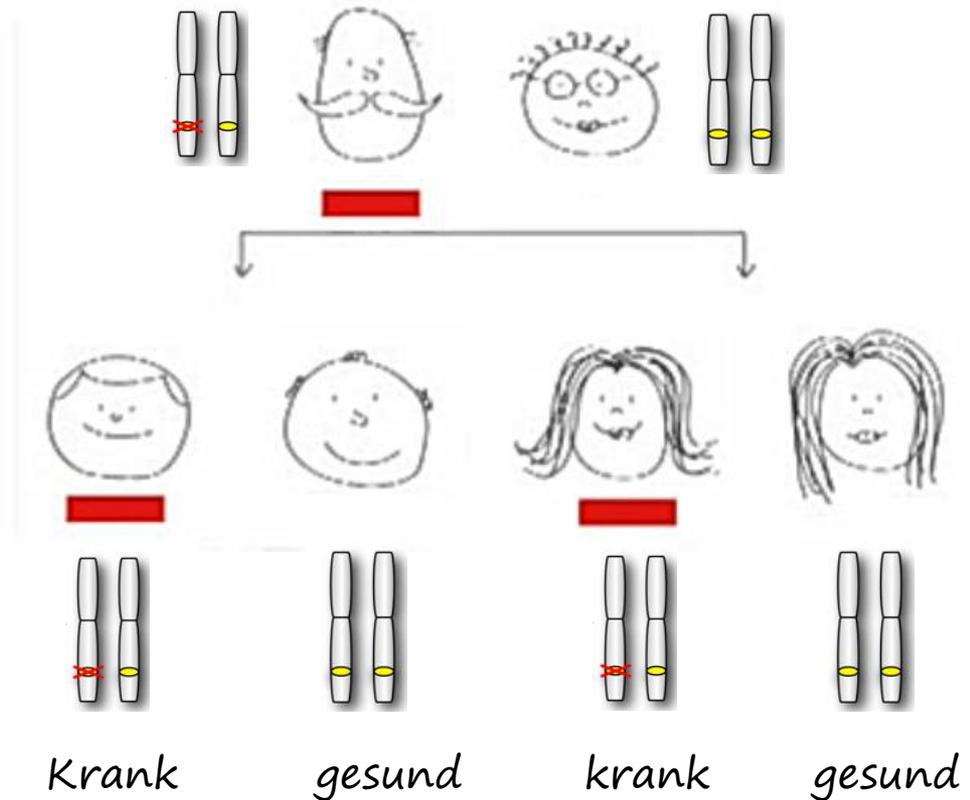
offene Fragerunde

?????

CHARGE

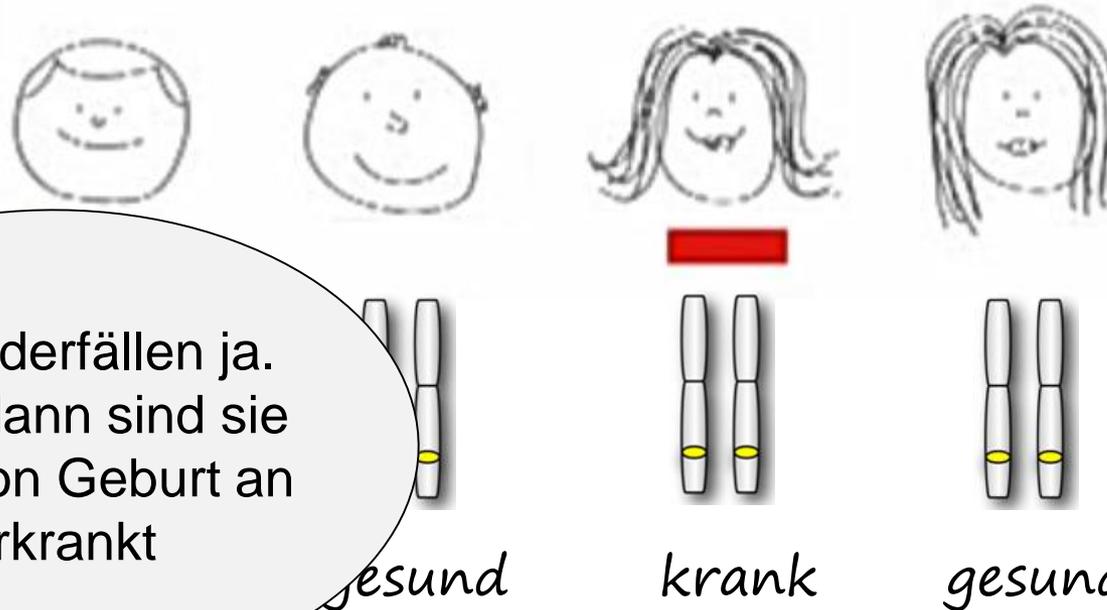
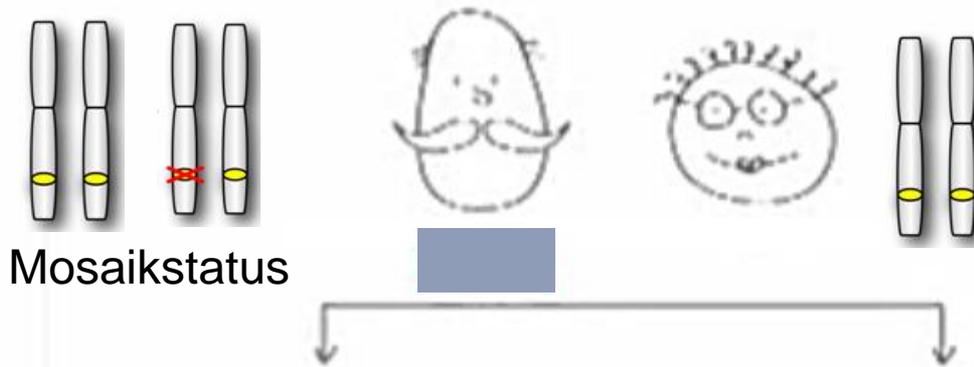
offene Fragerunde

Was passiert
wenn ich
Kinder
bekomme?



50% iges Wiederholungsrisiko

offene Fragerunde



In Sonderfällen ja.
Aber: dann sind sie
auch von Geburt an
erkrankt

Warum sind die einen
CHARGE mehr krank
als die
anderen? Warum kann
das so unterschiedlich
sein?

CHD7 arbeitet im Körper nicht
alleine, sondern zusammen mit
anderen Eiweißkörperchen.
Vermutlich hängt es davon ab,
wie gut die anderen arbeiten um
einen Teil des CHD7 Defektes zu
kompensieren oder nicht

offene Fragerunde

Kann eine andere Vor-
Erkrankungen (z.B.
Stoffwechsel,...)
dazu führen kann dass
eine Mutation entsteht?



Spontan

```

ACAGGGACATATGACAGGGGGGGGTAGACATG
ATTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTC
\CCCCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAG/
CACCCCAACCCCCCTTTTCATATTACCCCCCAI
AAACCCCTCTCAGGGTGTGCGGGGGTGTTTTT
ITTAGACCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC
CGGGGGTGTXTTTAAAAGGGGGGGGGGGT
ITTAGACCCCCCAGATTTTACACAGTACAGGG
ATAGATACCCAGATATAGAGAGACCCATAGAG
CACCCCAACCCCCCTTTTCATATTACCCCCCAI
ATAGATACCCAGATATAGAGAGAGACCCATAGAG
CACCCCAACCCCCCTTTTCATATTACCCCCCAI
ATAGATACCCAGATATAGAGAGAGACCCATAGAG
    
```

Durch Schreibfehler beim z.B. kopieren

Vorerkrankungen
führen nicht zu einer Mutation.
Medikamente, die für die
Behandlung der Erkrankung
nötig sind, können jedoch eine
schädigende Wirkung haben.

Gibt es das CHARGE-Syndrom überall auf der Welt

Ja,
CHARGE gibt es sogar auch bei Tieren und Fröschen

Wie viele Babys werden in einem Jahr mit dem CHARGE-Syndrom geboren?

Die Zahlen können in einzelnen Ländern variieren.
Ca. 1 Kind pro 10.000 Kinder

Kann man schon im Bauch
sehen ob das Baby
CHARGE hat?

Wenn die CHD7 Mutation bekannt ist,
kann das Baby schon im Bauch der Mutter
darauf getestet werden.
Wenn in der Familie bisher noch kein CHARGE
vorgekommen ist, ist eine Diagnose
vorgeburtlich sehr schwierig.

In jeder Körperzelle ist ja das CDH7 - gibt es am eigenen Körper Regionen z.B. Bauchbereich, Leber,.... wo es beim Gen CDH7 keine Mutation stattgefunden hat während beim: Herz, Ohren, Augen,... es Mutationen gab? Oder ist allgemein der ganze Körper davon betroffen?

Der CHD7 Gendefekt ist in allen Körperzellen beim CHARGE vorhanden. Da CHD7 aber nicht in allen Körperzellen eine wichtige Funktion hat, sind nicht alle Gewebe und Organe betroffen, sondern nur die Gewebe für die CHD7 benötigt wird.