

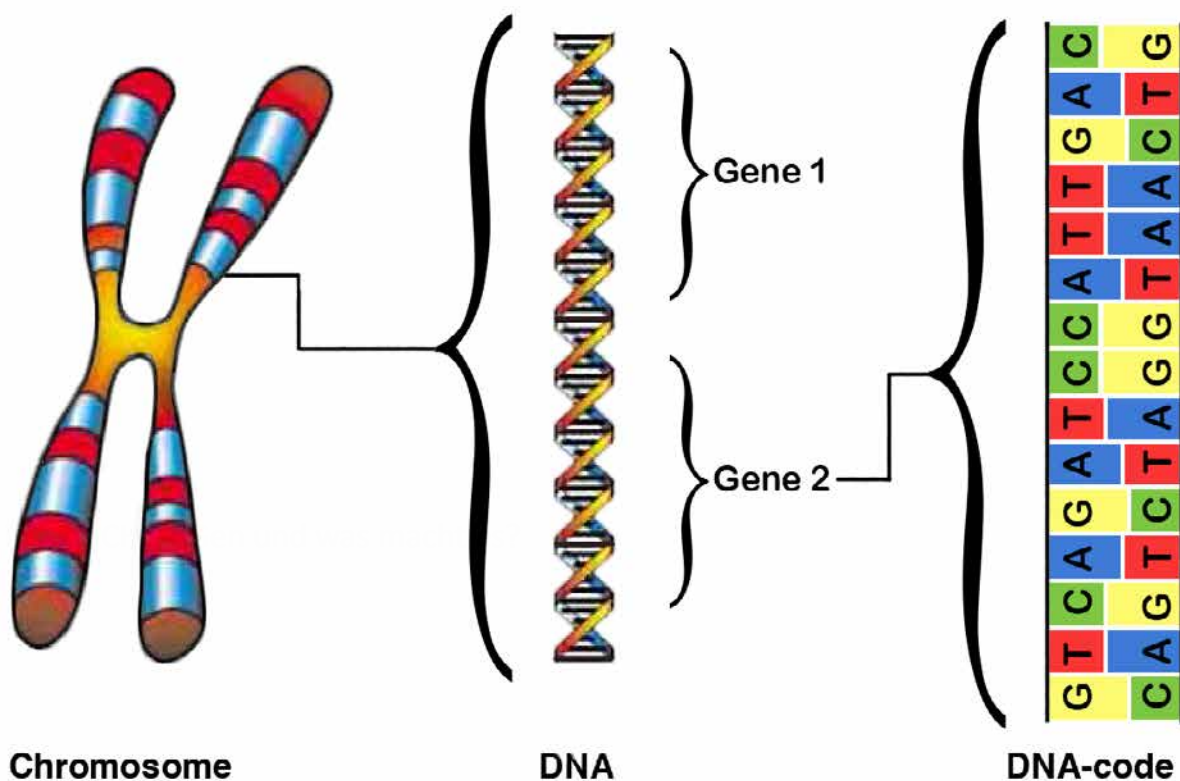
### Alles was sie über Genetik und CHARGE wissen sollten

NICOLE CORSTEN-JANSSEN UND CONNY VAN RAVENSWAAIJ-ARTS

Department of Genetics, University Medical Center Groningen, The Netherlands, Juli 2013

#### Was sind Chromosome, Gene, DNA und Mutationen?

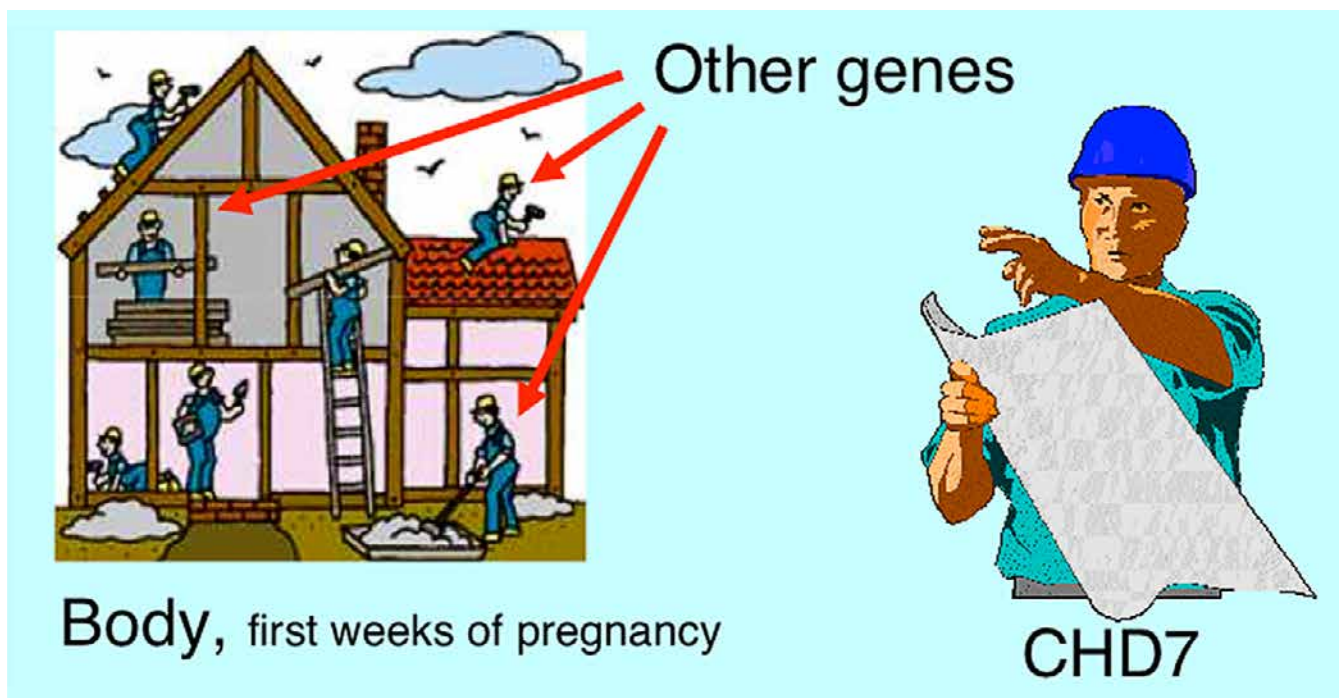
Unsere genetische Information liegt eng gepackt auf den Chromosomen. Menschen haben 46 Chromosome, geordnet in 23 Paare. Jeder erbt 23 Chromosome vom Vater und 23 Chromosome von der Mutter. Jedes Chromosom besteht aus eng gepackter DNA. Die DNA ist unser Erbmaterial und setzt sich aus vier chemischen Basen (A,C,T,G) zusammen. Gene sind Teile der DNA und sind der genetische Code für die Proteinbausteine, die für die verschiedensten Funktionen des Körpers von Bedeutung sind. Mutation ist ein anderes Wort für die Veränderung im DNA Code. Solch eine Änderung des DNA Codes kann zu einer Änderung der Proteinfunktion führen.



## Was ist das CHD7 Gen und was macht es?

Seit 2004 kann nachgewiesen werden, dass das CHARGE-Syndrom durch eine Veränderung (Mutation) auf dem CHD7 Gen ausgelöst wird.

Jede Person besitzt zwei CHD7 Gene, eines vererbt vom Vater, eines vererbt von der Mutter. CHD7 ist ein Regulationsgen. Es reguliert frühzeitig die Gene der Entwicklung, während der embryonalen Entwicklung. Wird insuffizientes CHD7 Protein hergestellt, ist die Gefahr groß, dass Entwicklungsdefekte an spezifischen Organen wie dem Herzen, den Augen, den Ohren, den Nieren etc. entstehen. Veränderungen in einem der beiden CHD7 Genen ist genug um das CHARGE-Syndrom auszulösen. Das Syndrom ist jedoch sehr variabel und es ist nicht möglich, die klinischen Folgen für das Kind aus einer spezifischen Veränderung des CHD7 Genes vorherzusagen.



*CHD7 reguliert die Funktion der Gene, die auf die embryonale Entwicklung der Frühschwangerschaft einwirken.*

## Wie wird eine CHD7 Analyse durchgeführt?

Zur CHD7 Analyse wird die DNA untersucht. Für gewöhnlich wird die DNA aus Blutzellen gewonnen aber es geht auch aus anderem Gewebe wie der Haut oder dem Speichel. Es gibt verschiedene Arten von Mutationen, die beim dem CHD7 Gen auftreten können. Fast alle Mutationen können bei der DNA-Standardanalyse (genannt: Sequenzierung) gefunden werden. Manchmal fehlt nur ein Teil, manchmal das ganze CHD7 Gen (genannt: Deletion). Deletionen des CHD7 sind sehr selten und treten nur bei 1% der CHARGE-Patienten auf. Bei der Standardanalyse der DNA können sie nicht gefunden werden, jedoch durch andere Techniken (z.B. der Mikroarray-Technik oder MLPA-Technik).

# Type of mutations / Mutationsarten

Normal gene / normales Gen	<b>Tim and his toy</b>
Point mutation / Punktmutation	<b>Pim and his toy</b>
Deletion / Deletion (Entfernung)	<b>Tim and toy</b>
Insertion / Insertion (Einschub)	<b>Tim and his big toy</b>
Frameshift / Frameshift (Versatzfehler)	<b>Tim ndh ist oy</b>

## Warum soll man eine DNA-Analyse durchführen?

Es gibt mehrere Gründe warum man eine DNA-Analyse durchführen sollte:

- um sicher zu sein
- um eine Verdachtsdiagnose zu bestätigen in einem Kind mit atypischen Merkmalen (diese zwei o.g. Gründe haben auch Konsequenzen für den weiteren klinischen Verlauf)
- die Diagnose bestätigen um Eltern oder Geschwister etwas über das Wiederholungsrisiko sagen zu können
- pränatale Diagnostik

## Was, wenn bei meinem Kind keine CHD7 Mutation gefunden wird?

- Die CHARGE-Diagnose kann durch die CHD7 Mutation gestellt werden oder durch die klinischen Symptome des Syndroms. Wenn ihr Kind die klinischen Merkmale erfüllt, hat es das CHARGE-Syndrom, unabhängig vom Resultat der CHD7 Analyse.
- Einige andere Syndrome haben klinische Merkmale, die mit dem CHARGE-Syndrom überlappen und es ist wichtig diese Syndrome vor der Diagnose auszuschließen.
- Die derzeitigen Techniken sind noch nicht gut genug alle Mutationen am CHD7 Gen zu erfassen.
- Auch andere Gene könnten für das CHARGE-Syndrom mitverantwortlich sein.

## Wie hoch ist das Risiko, dass das CHARGE-Syndrom nochmal auftritt, wenn wir ein weiteres Kind haben wollen?

Da das CHARGE-Syndrom an sich ein sehr seltenes Syndrom ist, ist das Wiederholungsrisiko für Eltern eines CHARGE-Kindes, im Allgemeinen sehr niedrig.

Wenn Eltern genauer über das Wiederholungsrisiko einer zukünftigen Schwangerschaft Bescheid wissen wollen, dann empfehlen wir:

- Ein Genetiker sollte die Eltern untersuchen, ob bei ihnen irgendwelche sehr milden Symptome für ein CHARGE-Syndrom vorliegen. (Hören, Gleichgewicht, Geruch, Ohrform)
- Wenn eine CHD7 Mutation beim Kind gefunden wurde kann man den Eltern auch einen DNA-Analyse vorschlagen.

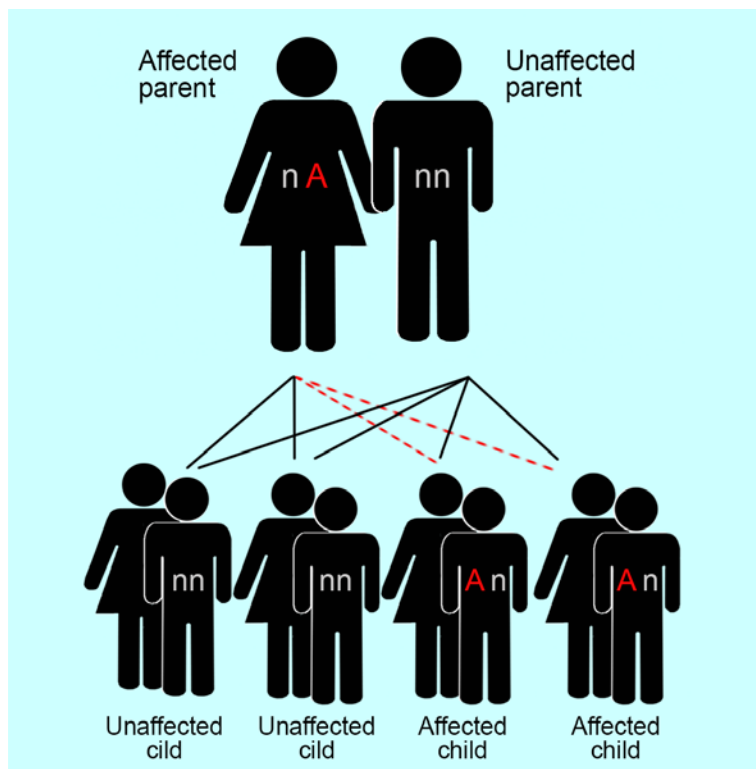
## Es gibt drei Möglichkeiten:

### 1.) Eltern (ein Elternteil) haben kein CHARGE-Syndrom und keine CHD7 Mutation:

Wenn keine CHD7 Veränderung gefunden wurde bei einem der Eltern, dann gibt es trotzdem noch ein sehr geringes Risiko Träger der CHD7 Mutation zu sein („Keimbahnen-Mosaik“), somit ist das Wiederholungsrisiko nicht Null sondern 1 bis 2 %.

### 2.) Ein Elternteil hat das CHARGE-Syndrom

Wenn ein Elternteil das CHARGE-Syndrom hat, dann variiert das Wiederholungsrisiko. Die Hälfte des elterlichen Erbguts wird an die Kinder weitergegeben. Ein Elternteil mit CHARGE-Syndrom kann entweder das CHD7 Gen ohne oder mit Mutation weitergeben. Somit beträgt das Wiederholungsrisiko 50% für ein weiteres Kind.

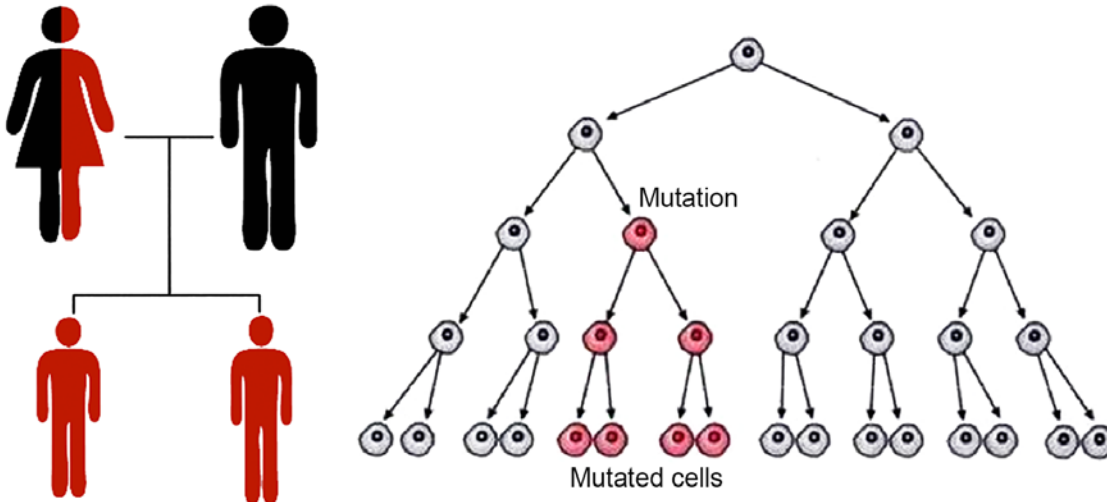


Das Elternteil mit mildem CHARGE-Syndrom gibt das CHD7 ohne (n) oder mit Mutation (A) weiter. Das Wiederholungsrisiko bei jeder Schwangerschaft beträgt 50%.

*Nicht betroffener Elternteil, betroffener Elternteil, nicht betroffenes Kind, betroffenes Kind*

### 3.) Elternteil mit CHD7 Mutationen in manchen Zellen (Mosaik genannt):

Sehr selten treten zwei Kinder in einer Familie mit der gleichen CHD7 Veränderung auf ohne dass ein Elternteil CHARGE-Syndrom Merkmale hat. Wie ist das möglich? Wir finden, dass ein Elternteil nur in einem Teil seiner Zellen veränderte CHD7 Gene trägt. Wir nennen das Mosaik und es entsteht zu einem etwas späteren Zeitpunkt der embryonalen Entwicklung dieser Person, wenn das CHD7 Gen in Ordnung war und dann in einer Zelle plötzlich Veränderungen am CHD7 Gen auftreten und diese Zelle sich weiter teilt. Nur Zellen, die von dieser veränderten Zelle abstammen tragen dann die Mutation. Wenn diese Zellen auch auf Fortpflanzungsebene in den Ovarien oder Hoden auftreten, dann können Follikel oder Spermien mit einem mutierten CHD7 auftreten und befruchtet werden, was dann zu einer Schwangerschaft mit dem CHARGE-Syndrom führt. Wenn ein Elternteil Träger so eine Mosaik-Mutation ist, dann ist das Wiederholungsrisiko maximal 50 %.



Bei diesem Beispiel ist die Mutter Träger des Mosaiks, wo einige ihrer Zellen die CHD7 Mutation tragen. Das Schema auf der rechten Seite zeigt wie diese Situation während der Zellteilung nach der Befruchtung entsteht, wenn es spontan zu einer Veränderung am CHD7 Gen in dieser Zelle kommt. Die Mutter wird das CHARGE-Syndrom nicht selbst haben, aber ein erhöhtes Risiko eines betroffenen Kindes, weil sie die Genveränderung über ihre Eizellen weitergibt. Bei dem nachfolgenden Kind wird die CHD7 Mutation in allen Zellen vorhanden sein und somit wird das CHARGE-Syndrom auftreten.

### Möglichkeiten bei einer folgenden Schwangerschaft

Eltern, die ein Kind mit CHARGE-Syndrom haben, bei dem eine Mutation des CHD7 Gens nachgewiesen wurde, könnten sich bei einer Folgeschwangerschaft für die pränatale Diagnostik entscheiden. Jedoch darf man nicht vergessen, dass die DNA-Analyse keine Aussage über die Schwere der Ausprägung machen kann. Ein fetaler Ultraschall kann weitere Information beisteuern, ob etwa ein Herzfehler vorliegt, aber **der Ultraschall kann nicht alles sehen – Taubheit, Entwicklungsverzögerung und Verhaltensprobleme können nicht erfasst werden.** Die Entscheidung zur pränatalen Diagnostik ist eine ganz persönliche Entscheidung, wobei der Genetiker die Eltern sehr genau informieren muss, damit sie in der Lage sind eine Entscheidung zu treffen mit der sie sich gut fühlen.

### **Ist das CHD7 Gen das einzige Gen, dass das CHARGE-Syndrom auslöst?**

In 5 bis 10% kann bei Patienten mit typischen CHARGE-Syndrom Merkmalen kein Mutationsnachweis auf CHD7 erbracht werden. Diese Prozentuale ist noch höher bei Patienten, die nicht die typischen Merkmale zeigen (atypische Presentation). So gehen wir davon aus, dass es durchaus noch andere Gene gibt, die das CHARGE-Syndrom oder ein CHARGE-like-Syndrom auslösen können. Mutationen in einem Gen, das SEMA3E genannt wird wurde bei zwei Patienten gefunden. Ein paar andere Gene, wie das CHD8 Gen (ein „Anwärter“ Gen), sind untersucht worden, aber in keinem CHARGE-Betroffenen wurden hier Mutationen gefunden. Vor Kurzem haben wir mit einer neuen Methode begonnen noch nach anderen Genen zu suchen, die möglicherweise das CHARGE-Syndrom auslösen könnten. Diese Methode nennt sich „next-generation (nächste Generation)“ Sequenzierung oder whole exome (exom als Ganzes) Sequenzierung. Diese Technik macht es möglich in einem einzigen Test nach Mutationen bei allen in Frage kommenden Genen zu suchen.