Genetik in der Lymphologie Teil 1: Genetische Grundlagen und Diagnostik

Bei einem signifikanten Anteil an Betroffenen lymphologischer Erkrankungen liegt eine genetische Ursache ihrer Krankheit zu Grunde. In diesem ersten Teil unserer Reihe „Genetik in der Lymphologie" möchten wir Ihnen die Bedeutung einer genetischen Erkrankung und die Diagnostik dieser näher bringen. In Teil zwei und drei werden Sie genaueres zu den genetischen Erkrankungen primäres Lymphödem und lymphovaskuläre Malformationen erfahren.

Das menschliche Erbgut besteht aus DNA, die in Chromosomen organisiert ist. Eine genetische Erkrankung ist eine Erkrankung, die durch pathogene Veränderungen des menschlichen Erbguts entsteht. Im Gegensatz dazu stehen harmlose Veränderungen des Erbguts, sogenannte Polymorphismen, die Ausdruck von interindividuellen Unterschieden sind.

Diese pathogenen Veränderungen können entweder durch die Eltern vererbt werden oder bei den Betroffenen neu entstehen („de novo"). De novo Veränderungen können von den Betroffenen wiederum an Nachfahren vererbt werden. Vererbte Veränderungen sind stets sogenannte „Keimbahnveränderungen", da sie bereits in den Keimzellen der Eltern, also den Eizellen oder Spermien, vorliegen. Auch de novo Veränderungen können in der Keimbahn auftreten, dann liegen sie in allen Körperzellen vor. Keimbahnveränderungen liegen klassischerweise dem primären Lymphödem zu Grunde. De novo Veränderungen können jedoch auch zu einem späteren Entwicklungsstadium der Embryonalentwicklung in einer einzelnen Zelle entstehen. Dies resultiert darin, dass diese Veränderung später nur in den Zellen vorliegt, die durch Zellteilung aus dieser ursprünglichen, veränderten, Zelle hervorgehen. Dadurch entsteht ein sogenanntes „somatisches Mosaik". Vaskuläre und lymphatische Malformationen entstehen klassischerweise durch diesen Mechanismus. Je nachdem zu welchem Zeitpunkt die Veränderung auftritt, reicht das Spektrum von kleinen Millimeter bis Zentimeter großen Malformationen bei einem späten Zeitpunkt des Auftretens einer Mutation, bis hin zu Malformationen, die ganze Extremitäten oder andere Körperteile betreffen, bei einem früheren Zeitpunkt.

Die Veränderungen des Erbmaterials können in zwei große Gruppen eingeteilt werden. Zur Detektion dieser sind unterschiedliche diagnostische Testungen notwendig:

1. Chromosomale Veränderungen: Ein unauffälliger Chromosomensatz des Menschen umfasst 44 paarige Autosomen (geschlechtsunabhängige Chromosomen) und 2 Geschlechts-chromosomen, also insgesamt 46 Chromosomen. Frauen haben somit den Karyotyp 46,XX und Männer 46,XY. Veränderungen der Chromosomen lassen sich einteilen in numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen. Numerische, also Veränderungen der Anzahl der Chromosomen, sowie große strukturelle Chromosomenaberrationen, wie zum Beispiel Deletionen, Inversionen oder Translokationen, können durch die klassische zytogenetische lichtmikroskopische Untersuchung detektiert werden mit der ein Karyogramm erstellt wird. Kleinere strukturelle Aberrationen, wie Mikrodeletionen und Mikroduplikationen, können hier jedoch nicht detektiert werden, sondern benötigen die Analyse mit der hochauflösenden Array-CGH. Klassischerweise werden diese zytogenetischen Untersuchungen bei unklarer syndromaler Erkrankung als erster Schritt durchgeführt.
2. Punktmutationen: Dies sind Veränderungen einzelner Basen der DNA. Diese können lediglich durch Sequenzierung der DNA, welche zur Aufschlüsselung der Basenabfolge der DNA dient, identifiziert werden. Je nach klinischem Verdacht kann dabei entweder ein einzelnes Gen, oder ein Genpanel – bestehend aus mehreren Genen, die mit der Erkrankung, die im Verdacht steht, assoziiert sind – oder eine Sequenzierung aller für Proteine codierenden Teile des Genoms, dem sogenannten Exom, oder dem gesamten Genom erfolgen.

Ein Facharzt / Fachärztin für Humangenetik kann die Indikation stellen, welches Diagnostikverfahren für die individuellen Patient:innen verwendet werden sollte. Auch die Wahl des Untersuchungsmediums ist hierbei wichtig. Da Keimbahnveränderungen in allen Körperzellen vorliegen, ist eine Diagnose aus einer Blutprobe möglich. Aktuell wird die Exomdiagnostik von vielen Kassen bei seltenen Erkrankungen bereits bezahlt. Zudem startet aktuell das Modellvorhaben Genomsequenzierung (GenomDE) deutschlandweit, das das Ziel verfolgt, die Genomsequenzierung in die Regelversorgung bei seltenen Erkrankungen zu implementieren.

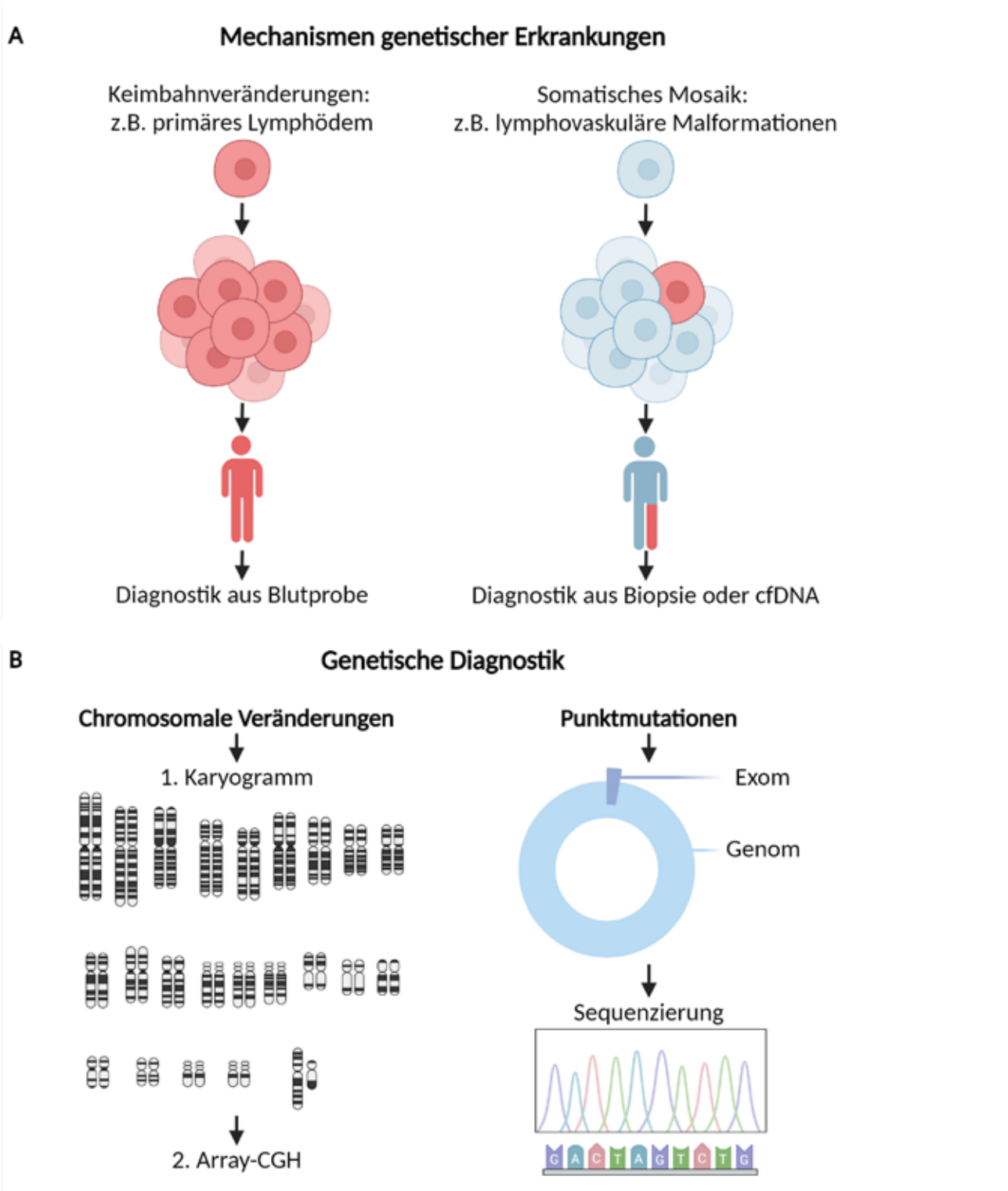
Bei somatischen Mosaiken ist die Detektion der Veränderungen mit konventionellen Verfahren jedoch nicht möglich. Daher sollte die Diagnostik an Biopsien des erkrankten Gewebes erfolgen. Eine Verbesserung der Diagnoserate wird z.B. durch besonders tiefe Sequenzierung dieser Proben erreicht. Mittlerweile kann auch auf Forschungsbasis die Analyse von zellfreier DNA („cfDNA") aus dem Blut erfolgen.

Durch die genetische Diagnose kann den Betroffenen eine Aussicht auf die spezifische Erkrankung und seine Prognose gegeben werden. Zudem können Familien über die Wiederholungsrisken der Erkrankung aufgeklärt werden. Zentral ist außerdem, dass die Betroffenen teilweise für spezifische Therapien in Betracht kommen.

Begriffsdefinitionen:

Mutation	Pathogene Variante des Erbguts
Polymorphismus	Benigne Variante des Erbguts
De novo Variante	Neu aufgetretene Variante des Erbguts
Keimbahnmutation	Mutation, die in allen Körperzellen vorliegt, da sie bereits in der Keimbahn vorlag
Somatisches Mosaik	Mutation, die nur in einem Teil der Körperzellen vorliegt, da sie im Mehrzellstadium aufgetreten ist und daher nur in Zellen, die aus der ursprünglichen Zelle hervorgegangen sind, vorliegt

Chromosomenaberrationen	Veränderung der Chromosomen
Karyotyp	Vorliegender Chromosomensatz
Karyogramm	Darstellung angefärbter Chromosomen durch lichtmikroskopische Untersuchung zur Diagnostik von numerischen und größeren strukturellen Chromosomenaberrationen
Array-CGH	Hochauflösende Diagnostik zur Detektion kleinerer struktureller Varianten
Punktmutation	Veränderung einzelner Basen der DNA
DNA-Sequenzierung	Aufschlüsselung der Basenabfolge der DNA zur Detektion von Punktmutationen
Genom	Gesamtheit des Erbguts
Exom	Für Proteine codierende Teile des Genoms, umfasst alle bekannten Gene
cfDNA	Zellfreie DNA, die aus einer Blutprobe isoliert werden kann



Grafik: Übersicht über Mechanismen (A) und Diagnostik (B) genetischer Erkrankungen; Erstellt mit BioRender.com/d65h085