



Arbeitsblatt Nr.3: Gendiagnostik der Chorea Huntington

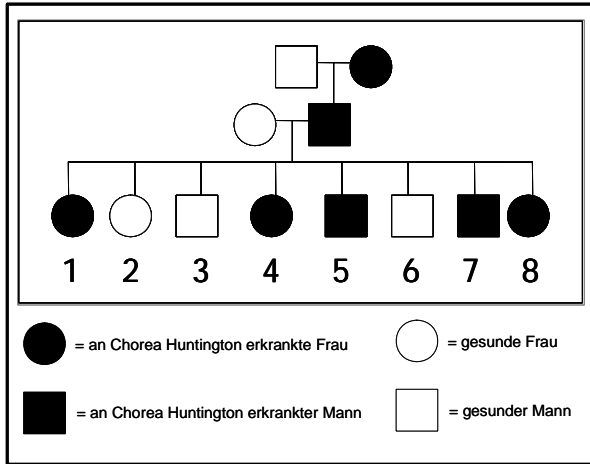
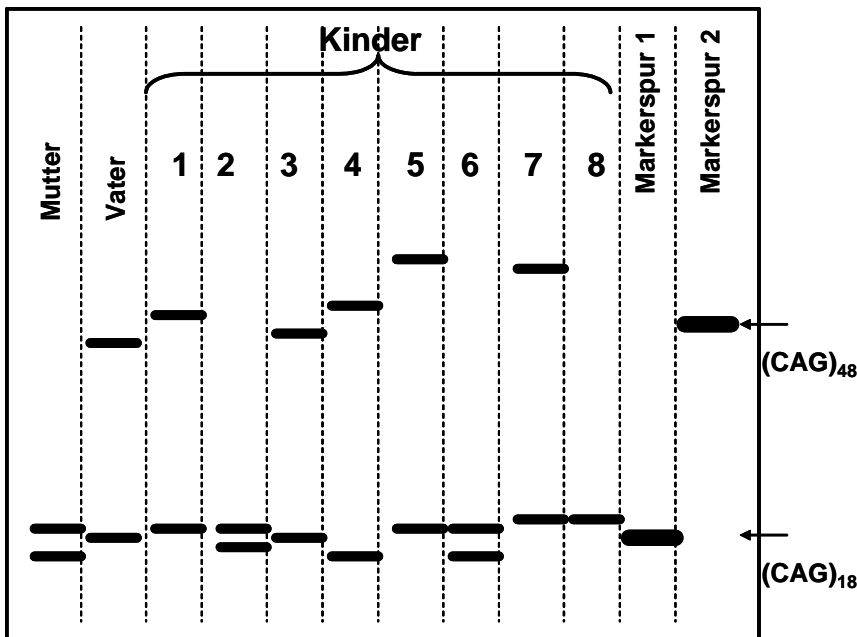


Abb.1: Stammbaum einer Chorea Huntington- Familie aus Venezuela

Alter der einzelner Personen (in Jahren)

| Vater | Kind1 | Kind4 | Kind5 | Kind7 | Kind8 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 42 | 26 | 25 | 11 | 14 | 2 |

Abb.2: Ergebnisse der Gendiagnostik (PCR-Analyse, Gel-Elektrophorese) der Chorea Huntington-Familie



Ergebnis der elektrophoretischen Auftrennung der DNA-Fragmente

Anmerkung:

Bei Kind 8 ergab die PCR-Analyse kein eindeutiges Ergebnis. Durch eine weitere molekularbiologische Methode konnte neben dem Allel in der Gelelektrophorese ein weiteres Allel mit 100 CAG-Repeats nachgewiesen werden.

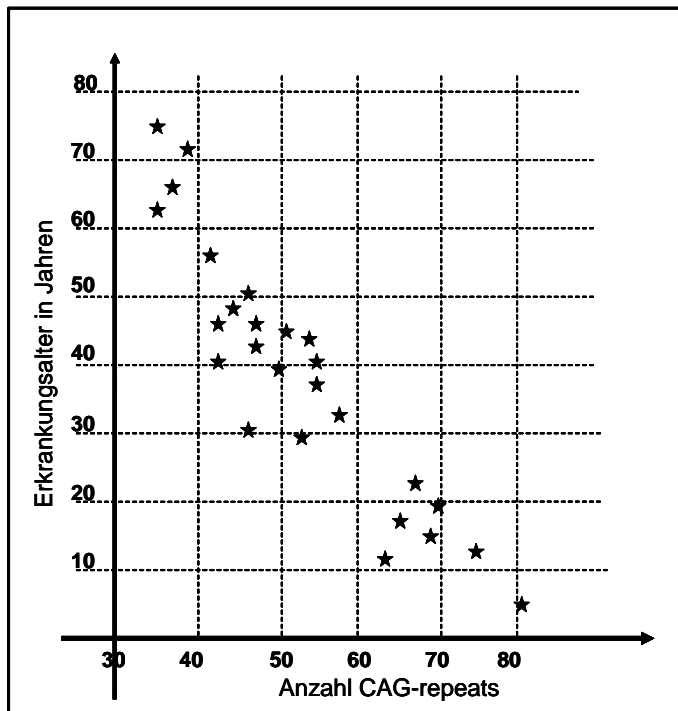
Aufgaben:

Interpretiere das Ergebnis der PCR-Analyse (Abb.2) auch mit Hilfe des Stammbaums (Abb.1):

- 1) Erläutere, warum sich in fast jeder PCR-Probe 2 deutliche PCR-Produkte zeigen!
- 2) Erkläre, wie man durch die Ergebnisse der PCR-Analyse auf eine mögliche Erkrankung der Personen schließen kann!

- 3) Vergleiche die Ergebnisse der PCR-Analyse (Abb.2) mit dem Stammbaum (Abb.1). Nenne und begründe, bei welchen Personen beide übereinstimmen und wo es Unterschiede gibt!
- 4) Untersuche mit Hilfe von Abb.1, 2 und 3 (nachfolgend) den Zusammenhang zwischen der Anzahl der CAG-repeats und dem Ausbrechen der Chorea Huntington-Erkrankung!

Abb. 3: Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Erkrankungsalter verschiedener Chorea-Huntington-Patienten und der Anzahl ihrer jeweiligen CAG-repeats im Huntingtin-Gen



- 5) Überlege, warum die Krankheit trotz tödlichen Verlaufs bei dominanter Vererbung immer wieder auftritt.

Arbeitsblatt Nr.3: Gendiagnostik der Chorea Huntington (Lösungen)

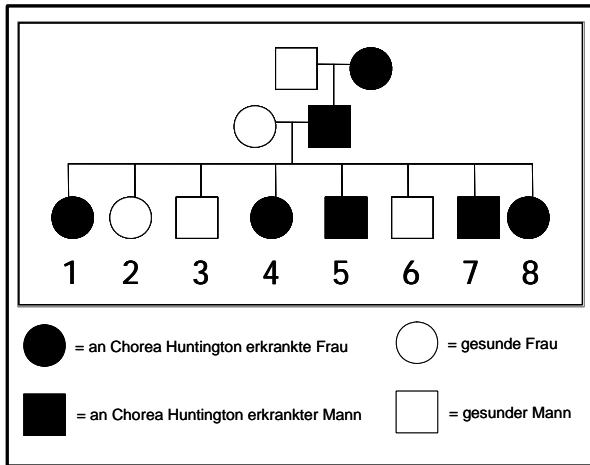
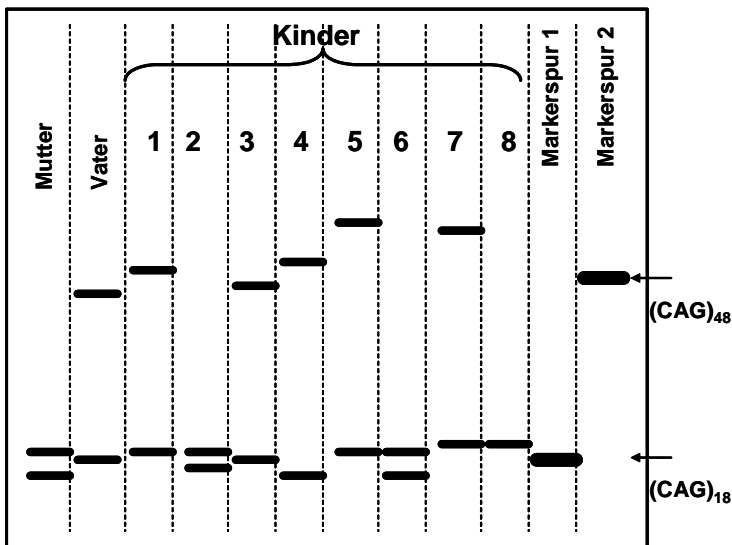


Abb.1: Stammbaum einer Chorea Huntington- Familie aus Venezuela

Alter der einzelner Personen (in Jahren)

| Vater | Kind1 | Kind4 | Kind5 | Kind7 | Kind8 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 42 | 26 | 25 | 11 | 14 | 2 |

Abb.2: Ergebnisse der Gendiagnostik (PCR-Analyse, Gel-Elektrophorese) der Chorea Huntington-Familie



Ergebnis der elektrophoretischen Auftrennung der DNA-Fragmente

Anmerkung:

Bei Kind 8 ergab die PCR-Analyse kein eindeutiges Ergebnis. Durch eine weitere molekularbiologische Methode konnte neben dem Allel in der Gelelektrophorese ein weiteres Allel mit 100 CAG-Repeats nachgewiesen werden.

Aufgaben:

Interpretiere das Ergebnis der PCR-Analyse (Abb.2) auch mit Hilfe des Stammbaums (Abb.1):

1) Erläutere, warum sich in fast jeder PCR-Probe 2 deutliche PCR-Produkte zeigen!

Das Huntingtin-Allel kommt wie die meisten anderen Allele in jedem Genom zweimal vor, da die Chromosomen als homologe Chromosomenpaare im Genom vorliegen, wovon eines von der Mutter und eines vom Vater vererbt worden ist. Daher kann es wie in den meisten Proben zu zwei PCR-Produkten kommen, die unterschiedliche PCR-Produktlängen (also unterschiedliche Anzahl an CAG-repeats) aufweisen. Nur wenn beide Allele zufällig die gleiche Anzahl an CAG-repeats zeigen, würde man im Gel nur eine etwas dickere Bande erkennen können.

- 2) Erkläre, wie man durch die Ergebnisse der PCR-Analyse auf eine mögliche Erkrankung der Personen schließen kann!

Da die Krankheit autosomal dominant vererbt wird, kann man bei einer Person auf das Vorhandensein von Chorea Huntington schließen, wenn eines der Allele mehr als ca. 35 CAG-repeats zeigt.

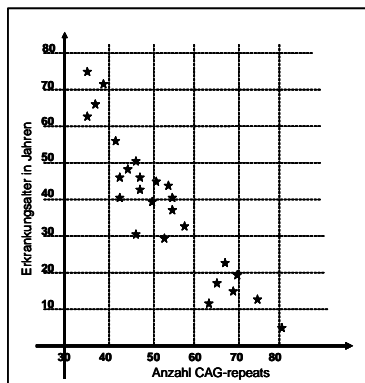
- 3) Vergleiche die Ergebnisse der PCR-Analyse (Abb.2) mit dem Stammbaum (Abb.1). Nenne und begründe, bei welchen Personen beide übereinstimmen und wo es Unterschiede gibt!

Eine Übereinstimmung zwischen beiden Methoden zeigt sich bei Mutter, Vater, Kind 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8. Die PCR bzw. bei Kind 8 die weitere molekularbiologische Methode zeigen jeweils ein Allel, das mehr als 35 CAG-repeats aufweist. Im Stammbaum erscheinen diese Personen ebenfalls als erkrankt. Oder es zeigen sich 2 Allele unter 35 CAG-repeats wie bei den Kindern 2 und 6, die dann auch im Stammbaum als gesund erscheinen.

Nur bei Kind 3 zeigt sich in der PCR-Analyse ein Allel mit mehr als 35 CAG-repeats, während es im Stammbaum als gesund geführt wird. Im Hinblick darauf, dass das Kind zum Zeitpunkt der Erstellung des Stammbaums 25 Jahre alt ist, liegt die Vermutung nahe, dass die Krankheit noch nicht ausgebrochen ist, aber aller Wahrscheinlichkeit nach noch ausbrechen wird.

- 4) Untersuche mit Hilfe von Abb.1, 2 und 3 (nachfolgend) den Zusammenhang zwischen der Anzahl der CAG-repeats und dem Ausbrechen der Chorea Huntington-Erkrankung!

Abb. 3: Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Erkrankungsalter verschiedener Chorea-Huntington-Patienten und der Anzahl ihrer jeweiligen CAG-repeats im Huntingtin-Gen



Die Ergebnisse der PCR zeigen, dass Kind 1 (26 Jahre) und Kind 4 (25 Jahre) jeweils ein mutiertes Allel mit ca. 50 CAG-repeats aufweisen, während Kind 5 (11 Jahre) und Kind 7 (14 Jahre) ein mutiertes Allel mit deutlich über 50 CAG-repeats aufweisen. Kind 8 ist mit 2 Jahren auch bereits erkrankt und weist ein mutiertes Allel mit sogar 100 CAG-repeats auf.

Die Abb.3 zeigt deutlich, dass bei 30-40 CAG-repeats das Erkrankungsalter bei über 60 Jahren liegt, zwischen 40-50 CAG-repeats tritt die Krankheit bis auf eine Ausnahme zwischen 40 und 50 Jahren auf, bei 50-60 CAG-repeats meist zwischen 30-40 Jahren. Ab 60 CAG-repeats tritt die Erkrankung bereits schon ab 20 Jahren ein.

Zusammenfassend zeigt sich, dass je mehr CAG-repeats im mutierten Allel nachzuweisen sind, desto früher tritt die Erkrankung auf. Dies beweisen auch zahlreiche Studien.

- 5) Überlege, warum die Krankheit trotz tödlichen Verlaufs bei dominanter Vererbung immer wieder auftritt.

Dies ist wohl dadurch erklärbar, dass die meisten Patienten Kinder bekommen, bevor die Krankheit bei ihnen ausbricht.