

Material zu:

Verdacht auf Zystische Fibrose

Aufgabensequenz

„Ein Termin bei der genetischen
Beratungsstelle“

Jutta Lumer
Maria Schwakenberg
Lars Jahnke

Praxis der Naturwissenschaften
Biologie in der Schule

Heft Nr. 2 / 63. Jahrgang
S. 37-39

Humangenetische Beratung

Schwanger! ... Vielleicht ersehnt – vielleicht überrascht – aber immer mit gemischten Gefühlen! Wenn ein Paar ein Kind erwartet, tauchen plötzlich viele unterschiedliche Gefühle und Gedanken auf. Früher oder später geht es dabei immer auch um die Frage: „Ist mein Kind gesund?“ Besonders bei bestehenden Krankheiten oder Behinderungen in der Familie stellt sich die Frage nach der Vererbbarkeit dieser Krankheiten auf die eigenen Kinder drängender denn je. Getrieben von den damit aufkommenden Ängsten und Sorgen nehmen viele dieser vorbelasteten Paare das Angebot einer humangenetischen Beratung dankend in Anspruch.

Aber auch im Rahmen der üblichen ärztlichen Schwangerenvorsorge beim Frauenarzt können Auffälligkeiten festgestellt werden, aufgrund derer weitergehende pränataldiagnostische Untersuchungen wie z. B. die Amniozentese empfohlen werden. Bevor diese jedoch durchgeführt werden können, ist ein ausführliches Beratungsgespräch an einer humangenetischen Beratungsstelle vorgeschrieben.

Dies macht deutlich, dass sich im Prinzip jede Schwangere plötzlich in der Situation eines humangenetischen Beratungsgesprächs wiederfinden kann!

In einer solchen humangenetischen Beratung wird versucht, das individuelle Erkrankungsrisiko für die Kinder der betreffenden Personen zu ermitteln. Es wird dort auch über die Möglichkeiten informiert, ob und wie die befürchtete Erkrankung in der Schwangerschaft mit Hilfe der pränatalen Diagnostik erkannt und gegebenenfalls behandelt werden kann.

Im Folgenden wird ein Mediziner von seiner Arbeit an einer humangenetischen Beratungsstelle berichten. Sein Ziel ist es, Ihnen den Ablauf eines solchen Beratungsgesprächs und die damit typischerweise einhergehenden diagnostischen Schritte vorzustellen.

Bevor Sie dazu den ersten Umschlag öffnen...

Aufgabe I:

Versetzen Sie sich in die Rolle des beratenden Arztes. Welche diagnostischen Schritte würden Sie im Rahmen eines humangenetischen Beratungsgesprächs besprechen?

Nennen Sie Ihre Vermutungen und begründen Sie diese.

(Denken Sie hierbei besonders an die Inhalte und Methoden, die Sie im Rahmen der Human- und Molekulargenetik kennengelernt haben!)

Umschlag 1

„Als Facharzt für Humangenetik bin ich in der humangenetischen Beratung tätig. Wenn eine schwangere Frau oder ein Paar zu mir in die Beratung kommt, führe ich meist ein halb- bis zweistündiges Gespräch mit ihnen. Soweit dies möglich ist, erfasse ich in dieser Zeit mit einem vorgegebenen Fragenkatalog den Gesundheitszustand der Ratsuchenden und ihrer Familienmitglieder. Selbst wenn der bisherige Schwangerschaftsverlauf als „unauffällig“ bewertet werden kann, steht die Suche nach „Auffälligkeiten“ in der Verwandtschaft bei mir immer an erster Stelle. Deswegen beginne ich mit der **Erstellung eines Familienstammbaums**, um einen Überblick über die Familienkonstellationen und mögliche Erkrankungen zu bekommen.

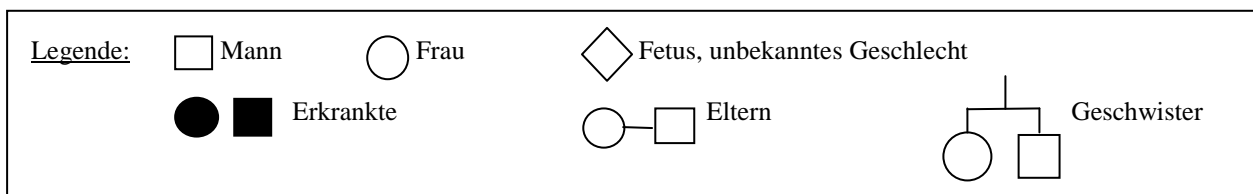
Dazu möchte ich im Folgenden von Steffi erzählen. Steffi war ungeplant schwanger geworden und befand sich zum Zeitpunkt unseres Gesprächs in der zwölften Schwangerschaftswoche. Sie und ihr Freund Alex machten sich große Sorgen um die Gesundheit ihres ungeborenen Kindes, da in ihren Familien die Erbkrankheit Zystische Fibrose (engl. *Cystic Fibrosis*, CF) bereits aufgetreten war: Obwohl Steffi und ihre Eltern gesund sind, leidet Steffis Schwester Alina an Zystischer Fibrose. Und auch in der Familie von Alex gibt es einen CF-Fall, denn Alex Vater hat einen Bruder, der an Zystischer Fibrose erkrankt ist, wobei seine Schwester (Alex Tante) und auch seine Eltern (Alex Großeltern) gesund sind.“

Steffi und Alex wollten nun von mir wissen, ob auch ihr Kind an dieser bisher noch unheilbaren Krankheit leiden würde.

Aufgabe II:

Konstruieren Sie den Stammbaum der Familien von Steffi und Alex und erläutern Sie die einzelnen Schritte so, wie es der beratende Arzt für die Ratsuchenden machen würde!

Verwenden Sie für den Stammbaum die in der Legende angegebenen Symbole. Kennzeichnen Sie Steffi und Alex im Stammbaum mit einem Pfeil.



Die Lösung zu Aufgabe II finden Sie in Umschlag 2!

Lösung zur Aufgabe II:

„Bei der Erstellung eines Familienstammbaumes (Abb. 1) trage ich zunächst die Symbole der Ratsuchenden (10,11) und des ungeborenen Kindes (12) auf und kennzeichne diese mit einem Pfeil. Weiter geht es dann mit eventuell vorhandenen Geschwistern und den Eltern der Ratsuchenden. Das Symbol für Steffis kranke Schwester (9) wird geschwärzt, genauso wie das Symbol für den erkrankten Onkel (8) von Alex. Da ein Stammbaum immer mit einer Elterngeneration beginnt, werden der Vollständigkeit halber auch noch Alex Großeltern (1,2) väterlicherseits aufgeführt.

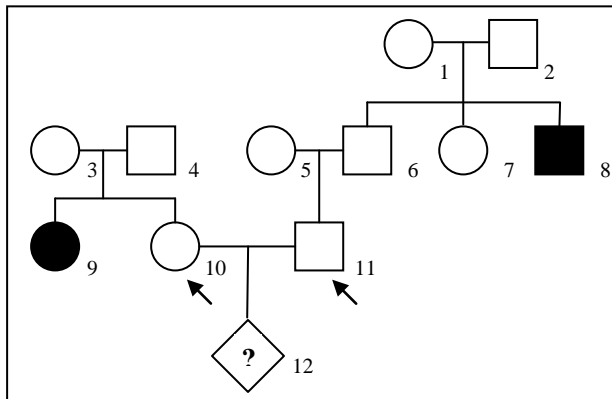


Abb. 1: Stammbaum der Ratsuchenden

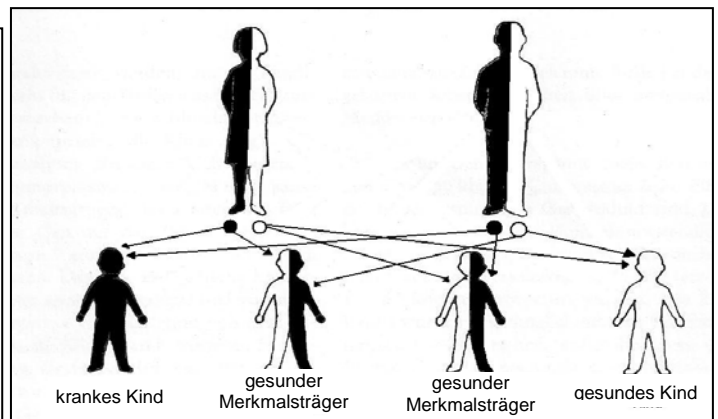


Abb. 2: Erbgang bei Zystischer Fibrose

Nachdem ich den Familienstammbaum so aufgezeichnet hatte, erklärte ich Steffi und Alex als nächstes die **Grundlagen der Vererbung** der Zystischen Fibrose. Denn, wie man schon am Stammbaum sehen kann, ist es charakteristisch für diesen Erbgang, dass phänotypisch gesunde Eltern ein krankes Kind bekommen können. Zur Veranschaulichung verwendete ich die oben aufgezeigte Abbildung (Abb. 2). Alex erzählte mir an dieser Stelle von seinen Eltern (Stammbaum Nr. 5 u. 6), die sich aufgrund der CF-Erkrankung von Alex Onkel (Stammbaum Nr. 8) einem Gentest unterzogen hatten. Sie wollten nämlich bei der Gründung ihrer eigenen Familie kein Risiko eingehen. Bei dem Gentest kam heraus, dass Alex Mutter genotypisch absolut gesund ist, jedoch Alex Vater zwar phänotypisch gesund, aber Träger des CF-Allels (Merkmalsträger) ist.“

Aufgabe III:

Anstelle des Arztes...

- o Nennen Sie den Erbgang, um den es sich handelt, und ermitteln Sie, mit welcher Wahrscheinlichkeit das Kind von Eltern, die phänotypisch gesunde Merkmalsträger sind, an Zystischer Fibrose erkranken bzw. gesunder Merkmalsträger sein könnte (vgl. Abb. 2).
- o Ermitteln und begründen Sie die (möglichen) Genotypen für alle im Stammbaum (Abb. 1) dargestellten Personen (Verwenden Sie **d** für das CF-Allel und **D** für das intakte Allel).
- o Ermitteln Sie die Wahrscheinlichkeiten mit der Steffi und Alex Träger des CF-Allels sein könnten.

Die Lösung zu diesen Aufgaben sowie weitere Informationen und Risikozahlen finden Sie in Umschlag 3!

Lösung zur Aufgabe III:

„Zystische Fibrose (CF) ist die zweithäufigste autosomal-rezessive Erbkrankheit der weißen (kaukasischen) Bevölkerung. Heterozygote (Genotyp: Dd) tragen ein intaktes und ein mutiertes Gen (CF-Allel), sind phänotypisch gesund und werden als gesunde Merkmalsträger, *Konduktoren* oder *Carrier* bezeichnet. Deshalb sind diese auf der Abbildung 2 halb schwarz und halb weiß dargestellt. In Nord-Europa sind etwa 5% der Bevölkerung gesunde Merkmalsträger einer CF-Mutation, was zur Folge hat, dass bei einem unter 400 Ehepaaren beide Partner ein intaktes und ein mutiertes Gen (s. oben) besitzen. Wie die Abbildung 2 zeigt, besteht bei diesen Paaren bei jeder Schwangerschaft ein Risiko von 25%, dass ihr Kind an CF erkranken könnte. Denn nur solche Menschen, die für das CF-Allel homozygot sind (Genotyp: dd), erkranken an Zystischer Fibrose. Phänotypisch gesunde Geschwister von CF-Patienten sind hingegen, wie man sieht, mit einer Wahrscheinlichkeit von $\frac{2}{3}$ Merkmalsträger einer CF-Mutation.

Am Stammbaum von Steffi und Alex lässt sich der autosomal-rezessive Erbgang beispielsweise daran erkennen, dass die Eltern von Steffi (3,4), die beide phänotypisch gesund sind, ein phänotypisch krankes Kind (eine Tochter, 9) haben. Dies lässt sich nur erklären, wenn die Krankheit nicht dominant, sondern rezessiv vererbt wird. Würde die Krankheit dominant vererbt werden, müssten auch Steffis Eltern phänotypisch erkrankt sein. Steffis Eltern sind somit Überträger der Krankheit (*Carrier*) und Steffis Schwester (9) ist homozygote Trägerin des CF-Allels. Weiterhin kann eine X-chromosomal-rezessive Vererbung ausgeschlossen werden, da in diesem Fall auch Steffis Vater (4) an Zystischer Fibrose erkrankt sein müsste. Denn seine erkrankte Tochter (9) - sollte diese phänotypisch erkranken - müsste dafür von beiden Elternteilen jeweils das X-Chromosom mit dem mutierten Gen, dem rezessiven CF-Allel, geerbt haben. Läge das entsprechende Gen wirklich auf dem X-Chromosom, wäre Steffis Vater (4), der als Mann nur ein X-Chromosom besitzt, hemizygot bezüglich des betrachteten Merkmals. Er hätte kein intaktes Allel, um das defekte CF-Allel „auszugleichen“ und wäre dann ebenfalls phänotypisch krank. Da er jedoch phänotypisch gesund ist, lässt sich ein X-chromosomal-rezessiver Erbgang ausschließen. Die Krankheit wird folglich autosomal-rezessiv vererbt.“

Für die einzelnen Familienmitglieder ergaben sich damit folgende mögliche Allelkombinationen (Abb. 3):

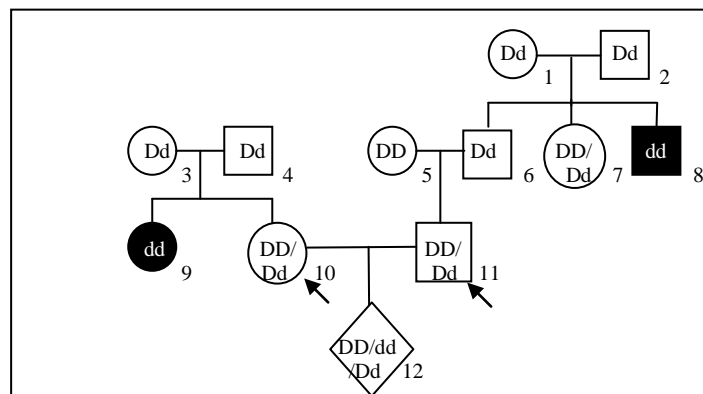


Abb. 3: Stammbaum der Ratsuchenden inkl. (möglicher) Genotypen

Nachdem ich die **Genotypen** aller Familienmitglieder ermittelt hatte, lag als weiterer Schritt meiner Beratung die **Ermittlung der „rechnerischen Wahrscheinlichkeit“** an, mit der das Kind von Steffi und Alex an Zystischer Fibrose erkranken kann. Dafür müsste es zwei CF-Allele geerbt haben.

Damit dieser unglückliche Fall überhaupt eintreten kann, müssten sowohl Steffi als auch Alex Träger des CF-Allels sein. Fraglich war daher, mit welcher Wahrscheinlichkeit beide das CF-Allel tragen: Steffi, als Schwester eines CF-Patienten, trägt mit einer Wahrscheinlichkeit von $\frac{2}{3}$ das CF-Allel. Da Alex Mutter nachgewiesenermaßen kein CF-Allel trägt, sein Vater jedoch heterozygot für das CF-Allel ist, trägt Alex mit einer Wahrscheinlichkeit von $\frac{1}{2}$ das CF-Allel.

Um die Wahrscheinlichkeit zu berechnen, mit der Steffi und Alex zugleich Merkmalsträger sind, musste ich die Wahrscheinlichkeiten, mit denen sie unabhängig voneinander Genträger sind, multiplizieren:

$$\rightarrow \frac{2}{3} \cdot \frac{1}{2} = \frac{2}{6}$$

Heraus kam eine Wahrscheinlichkeit von $\frac{1}{3}$, mit der beide zugleich, also sowohl Steffi als auch Alex, Träger des mutierten Gens sind.

Wie bereits erklärt (Abb. 2), beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind von Eltern, die zwar beide phänotypisch gesund, aber trotzdem Merkmalsträger sind, gleichzeitig die beiden mutierten Gene erbt, $\frac{1}{4}$.

Aus diesem Grund musste nun die Wahrscheinlichkeit von $\frac{2}{3}$, mit der Steffi und Alex beide zugleich Merkmalsträger sind, mit der Wahrscheinlichkeit von $\frac{1}{4}$, mit der ihr Kind gleichzeitig die beiden mutierten Gene erbt, multipliziert werden:

$$\rightarrow \frac{1}{3} \cdot \frac{1}{4} = \frac{1}{12}$$

Das Risiko, dass das Kind von Steffi und Alex an Zystischer Fibrose erkrankt, beträgt demnach $\frac{1}{12}$.

Aufgrund dieses immer noch hohen Erkrankungsrisikos des Ungeborenen war jetzt ein Gentest die einzige Möglichkeit, mit der wir mehr Gewissheit erlangen konnten. Ein Gentest ist im Fall von Zystischer Fibrose leicht möglich, weil ...“

*Warum ein Gentest im Fall von Zystischer Fibrose leicht möglich ist,
lesen Sie in Umschlag 4!*

„Ein Gentest ist deswegen leicht möglich, da das Gen für Zystische Fibrose seit vielen Jahren lokalisiert ist und molekulargenetisch untersucht werden kann. Damit Steffi und Alex das Prinzip des Gentests besser nachvollziehen konnten, erklärte ich ihnen zuvor die *molekulargenetischen Ursachen der Zystischen Fibrose*: Die Krankheit beruht auf einem Defekt des sog. CFTR-Gens (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene*), das auf dem langen Arm von Chromosom 7 liegt. Dieses Gen besteht aus 27 Exons (Abb. 6) und codiert ein 1480 Aminosäuren langes Protein (CFTR), das unter anderem in die Zellmembran von Schleimhautzellen eingebaut wird und dort als Chlorid-Ionenkanal wirkt.“

<u>gesunde Person</u>	3'...TTT CTT TTA TAG TAG AAA CCA CAA AGG ATA...5'
<u>erkrankte Person</u>	3'...TTT CTT TTA TAG TAG CCA CAA AGG ATA...5'

Abb. 4: Ausschnitt aus dem codogenen DNA-Strang in Exon 10 (beginnend bei Aminosäure-Position 503) des CFTR-Gens bei einer gesunden und einer an CF erkrankten Person

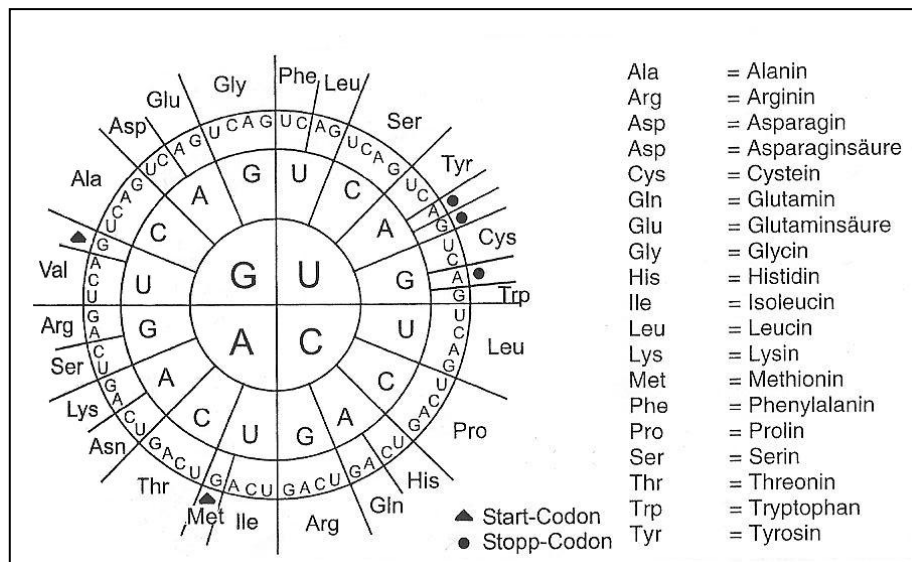


Abb. 5: Codesonne

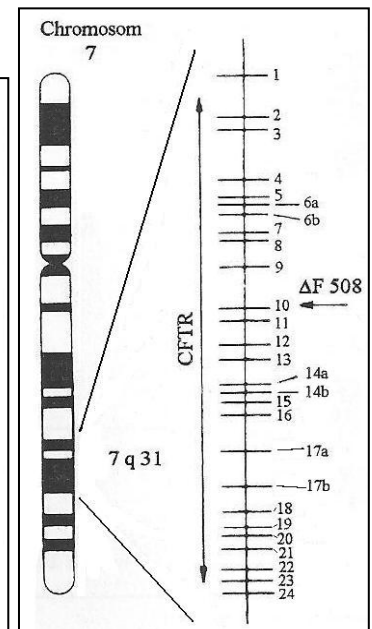


Abb. 6: Lokalisation und Struktur des CFTR-Gens

Aufgabe IV:

Erklären Sie, wie es mit Hilfe einer Codesonne gelingt, durch den Vergleich von Genabschnitten (Abb. 4 und 5) zu ermitteln, von welcher Mutation das CFTR-Gen betroffen ist. Vergessen Sie nicht, Steffi und Alex zuvor die Grundlagen der Proteinbiosynthese zu erklären.

Aufgabe V:

Ermitteln Sie den/die vorliegenden Mutationstyp(en), welcher der Zystischen Fibrose zugrunde liegt bzw. liegen. Erklären Sie die Mutationsbezeichnung $\Delta F508$ (Tipp: $F \cong Phe$) für das CF-Allel.

Die Lösungen zu diesen Aufgaben finden Sie in Umschlag 5!

Lösung zu Aufgabe IV und V:

„Das CFTR-Protein wird, wie alle anderen Proteine auch, bei der *Proteinbiosynthese* aus einzelnen Aminosäuren aufgebaut. Dies erfolgt in einem zweistufigen Prozess. Damit die Erbinformation, die in der DNA des Zellkerns enthalten ist, umgesetzt werden kann, muss sie zunächst in mRNA umgeschrieben werden. Diesen Vorgang nennen wir *Transkription*. Beim ersten Schritt der Proteinbiosynthese wird also die DNA in dem Teil, der abgelesen werden soll (in diesem Fall das CFTR-Gen), durch spezifische Enzyme entspiralisiert und aufgetrennt. Sobald der aus 30 bzw. 27 Nukleotiden bestehende DNA-Abschnitt freigelegt wird, lagern sich mRNA-Nukleotide nach dem Prinzip der komplementären Basenpaarung an die freien Basen des codogenen DNA-Stranges an. Die Synthese des m-RNA-Stranges durch die RNA-Polymerase an der DNA erfolgt in 5'→3'-Richtung. Sind in Folge der Transkription alle DNA-Nukleotide in mRNA übersetzt worden, wird die mRNA-Kette aus dem Zellkern in das Cytoplasma der Zelle geschleust, wo Ribosomen an die mRNA binden.

Im Cytoplasma findet dann der zweite Teil der Proteinbiosynthese statt, die *Translation*. Damit bezeichnen wir den Vorgang der Übersetzung der Nukleotidsequenz der mRNA an den Ribosomen mit Hilfe von tRNA in die Aminosäuresequenz der Polypeptide (Proteine). Hierbei codiert jeweils eine Nucleotidsequenz aus drei mRNA-Basen für eine Aminosäure. Diese Dreiergruppe wird als Codon bezeichnet.

Da es sich in Abb. 4 um die Sequenz des codogenen DNA-Stranges handelt, muss zunächst mit Hilfe der Komplementaritätsregel der mRNA-Strang ermittelt werden, welcher dann mit Hilfe der Codesonne (Abb. 5) in die Aminosäuresequenz „übersetzt“ wird. Den Ratsuchenden zeichne ich das meist wie folgt auf:“

<u>gesunde Person:</u>																				
codogener Strang:	3'...	TTT	CTT	TTA	TAG	TAG	AAA	CCA	CAA	AGG	ATA...5'									
mRNA:	5'...	AAA	GAA	AAU	AUC	AUC	UUU	GGU	GUU	UCC	UAU...3'									
Aminosäuresequenz		Lys	-	Glu	-	Asn	-	Ile	-	Ile	-	Phe	-	Gly	-	Val	-	Ser	-	Tyr
Position der Aminosäure		503		504		505		506		507		508		509		510		511		512
<u>erkrankte Person:</u>																				
codogener Strang	3'...	TTT	CTT	TTA	TAG	TAG	CCA	CAA	AGG	ATA...5'										
mRNA:	5'...	AAA	GAA	AAU	AUC	AUC	GGU	GUU	UCC	UAU...3'										
Aminosäuresequenz		Lys	-	Glu	-	Asn	-	Ile	-	Ile	-	Gly	-	Val	-	Ser	-	Tyr		
Position der Aminosäure		503		504		505		506		507		508n		509n		510n		511n		

(n = „neue Position“)

„So erkennen sie gut, dass der hier vorliegenden Mutation der Verlust eines Basentriplets innerhalb eines Gens zugrunde liegt. Es handelt sich also um eine *Genmutation*, bei der durch eine *Deletion* (Δ , *Tripletverlust*) nur ein relativ kleiner Bereich betroffen ist, der auch nur ein Gen beeinträchtigt. Im Vergleich zum intakten CFTR-Gen hat sich die Anzahl der Nukleotide, die das Gen ausmachen, um drei verringert. Da das komplette *Triplet* 508 verloren gegangen ist, fehlt dem fertigen Protein eine Aminosäure, die Aminosäure *Phenylalanin* (*F*) an der Position 508. Aus diesem Grund nennt man diese Mutation auch $\Delta F508$ (Abb. 6).

Die $\Delta F508$ ist die weltweit häufigste CF-Mutation, doch wir kennen mittlerweile mehr als 1000 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen. Die anderen Mutationen kommen sehr viel seltener vor. Mittels einer speziellen Diagnosetechnik ist es uns aber möglich, ca. 97 % aller CF-Mutationen molekulargenetisch nachzuweisen. Das ermöglicht eine zuverlässige Diagnosestellung, gezielte Trägererfassung sowie vorgeburtliche Untersuchungen bei Patienten und ihren Familienangehörigen.

Aufgrund ihrer großen Sorge und eben wegen dieser Zuverlässigkeit entschieden sich auch Steffi und Alex schließlich für einen Gentest. Sie wollten sowohl sich selbst als auch das Ungeborene vorgeburtlich auf Zystische Fibrose testen lassen.“

Wie ein solcher Test genau abläuft und welches Ergebnis dieser für Steffi und Alex erbrachte, erfahren Sie in Umschlag 6!

„Für Steffi und Alex war dazu nur eine Blutentnahme notwendig, um genügend Zellen zu gewinnen, aus denen dann die nötige DNA für einen *Gentest* entnommen werden kann. An lebende Zellen des ungeborenen Kindes heranzukommen, war dagegen viel komplizierter. Steffi musste sich hierfür einer *invasiven Pränataldiagnostik*, in diesem Falle einer Fruchtwasseruntersuchung (Amniozentese) unterziehen, die mit einer Fehlgeburtenrate von 0,5-1% verbunden ist. Diese Methode wird zwischen der 14. und der 18. Schwangerschaftswoche angewendet, weil erst dann genügend Fruchtwasser vorhanden ist. Durch die Bauchdecke und Gebärmutter hindurch werden mit einer Kanüle unter Ultraschallkontrolle und örtlicher Betäubung aus der Fruchtblase etwa zehn Milliliter Fruchtwasser entnommen. Darin sind auch immer abgestoßene, lebende fetale Zellen enthalten, die in einer Nährkultur vermehrt werden. Mit diesen Zellen können dann Gentests und Chromosomenanalysen durchgeführt werden.

Um das defekte CFTR-Gen nachzuweisen, muss eine Gendiagnostik mittels *PCR* (*Polymerasekettenreaktion*) durchgeführt werden. Nach der gezielten Vervielfältigung des CFTR-Genabschnitts werden die DNA-Fragmente, deren Länge in Basenpaaren (bp) angegeben wird, schließlich durch *Gelelektrophorese* aufgetrennt. Für den Gentest wurde die DNA von Steffi, von Alex, von dem ungeborenen Kind und zum besseren Vergleich, auch die von Steffis Schwester (CF-Patientin) und Alex Vater (Merkmalsträger) untersucht.

Etwa zwei Wochen später erhielt ich vom Institut folgendes Gelelektrophoresemuster als Ergebnis:

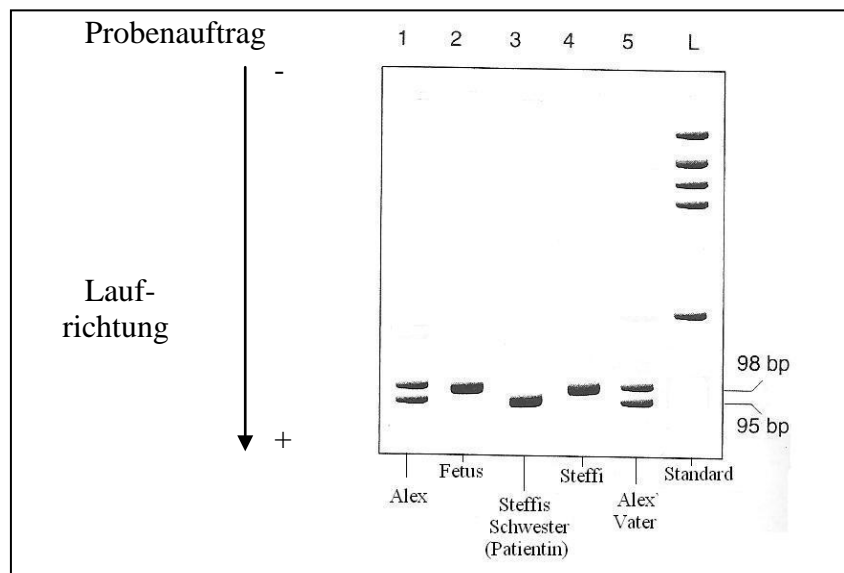


Abb. 7: Gelelektrophoresemuster zum Nachweis des CF-Allels $\Delta F508$

Meine Aufgabe war es nun, Steffi und Alex die Auswertung des Gelelektrophoresemusters zu erläutern.“

Aufgabe VII:

Erläutern Sie die Ursache für die unterschiedliche Wanderdistanz der DNA-Fragmente auf dem Elektrophorese-Gel (Abb. 7). Welche Diagnose teilt der Arzt Steffi und Alex mit? Nennen Sie diese. Geben Sie abschließend für alle Familienmitglieder, die getestet wurden, den Genotyp an und begründen Sie ihre Entscheidung.

Wie Steffi und Alex das Ergebnis aufgenommen haben, erfahren Sie in Umschlag 7!

Lösung zur Aufgabe VII:

„Bei der Gelelektrophorese werden Makromoleküle, wie hier z. B. DNA-Fragmente, auf der Basis ihrer Wandergeschwindigkeit durch ein Gel, unter dem Einfluss eines elektrischen Feldes, aufgetrennt. Die unterschiedliche Wanderdistanz der DNA-Fragmente lässt sich mit ihrer unterschiedlichen Länge begründen. Denn die Wandergeschwindigkeit eines DNA-Fragmentes auf dem Elektrophoresegel wird hauptsächlich durch seine Molekülgröße bestimmt. Dies bedeutet: Je länger die Moleküle sind, desto langsamer wandern sie durch das Gel. Da der durch die $\Delta F508$ -Mutation veränderte Genabschnitt des CFTR-Gens um ein Triplet gegenüber dem nicht-mutierten CFTR-Gen verkürzt ist, wandert dieser schneller durch das Gel. Bei dem Gentest von Steffi und Alex (Abb. 7) sind folglich 98bp bzw. 95bp lange DNA-Fragmente aufgetragen worden. Das 98bp lange DNA-Fragment stellt das intakte CFTR-Gen dar, das 95bp lange DNA-Fragment beinhaltet hingegen die $\Delta F508$ -Mutation.

Aus dem Gelelektrophoresemuster (Abb. 7) konnte ich also die Genotypen der getesteten Personen ablesen und darauf aufbauend eine Diagnose erstellen:

Laufspur 1:	Die DNA-Probe von Alex trennt sich in zwei Banden auf. Eine Bande enthält DNA-Fragmente mit der Länge von 98bp, die andere Bande Fragmente mit der Länge von 95bp. Alex besitzt also ein längeres, gesundes CFTR-Gen und ein kürzeres, mutiertes Gen – das CF-Allel. Er ist folglich heterozygot für das CF-Allel. Sein Genotyp ist D/d. Damit ist er zwar phänotypisch gesund, jedoch Träger der $\Delta F508$ Mutation.
Laufspur 2:	Das Gelelektrophoresemuster der DNA-Probe des ungeborenen Kindes von Steffi und Alex (Fetus) zeigt nur eine dicke Bande mit der Länge von 98bp. Es besitzt also zwei intakte CFTR-Allele und kein CF-Allel. Das ungeborene Kind ist folglich homozygot für das intakte CFTR-Allel. Sein Genotyp ist D/D. In dieser Hinsicht ist es daher vollkommen gesund.
Laufspur 3:	Das Gelelektrophoresemuster der DNA-Probe von Steffis Schwester, von der bereits bekannt ist, dass sie an CF-erkrankt ist, zeigt nur eine dicke Bande mit der Länge von 95bp. Sie besitzt folglich zwei CF-Allele und kein intaktes CFTR-Allel. Entsprechend der Erwartungen bei einer autosomal rezessiven Erbkrankheit ist sie homozygot für das CF-Allel. Ihr Genotyp ist d/d.
Laufspur 4:	Genau wie bei ihrem ungeborenen Kind zeigt auch das Gelelektrophoresemuster von Steffi nur eine dicke Bande mit 98bp. Sie ist folglich homozygot für das CFTR-Allel. Ihr Genotyp ist D/D. Trotz der Wahrscheinlichkeit von 50 % ist sie folglich nicht Trägerin der $\Delta F508$ Mutation und in dieser Hinsicht vollkommen gesund.
Laufspur 5:	Genau wie bei Alex zeigt auch das Gelelektrophoresemuster seines Vaters zwei Banden von 98bp und 95bp Länge. Er ist daher genau wie Alex heterozygot für das CF-Allel. Sein Genotyp ist ebenfalls D/d. Er ist somit zwar phänotypisch gesund, jedoch Träger der $\Delta F508$ Mutation.

Mit diesem Ergebnis des Gentests ist Steffi und Alex ein riesiger Stein vom Herzen gefallen. Ihr Kind würde nicht an Zystischer Fibrose erkranken!

In meiner langjährigen Tätigkeit an der humangenetischen Beratungsstelle wird mir immer wieder eines bewusst: Es bedeutet für die Ratsuchenden eine große Anstrengung, sich in die für sie so fremde Welt der ‚Humangenetik‘ einzudenken. Es zeigt sich aber immer wieder - und das ist auch meine Überzeugung als Humangenetiker - dass es sich trotz der großen Belastungen, die eine genetische Beratung und das Warten auf ein Ergebnis mit sich bringen kann, auf jeden Fall lohnt, alle vorangegangenen Schritte zu gehen.“

Zum Abschluss:

Welche Schritte sind hier gemeint? Nennen Sie nochmals alle Schritte der Beratung und Diagnostik, die Sie im Rahmen dieser Aufgabensequenz kennengelernt haben und vergleichen Sie diese mit Ihren Vermutungen zu Aufgabe I.

Eine abschließende Auflistung aller Schritte finden Sie in Umschlag 8!

Folgende diagnostischen Schritte wurden im Rahmen des Beratungsgesprächs vorgestellt:

- 1) Erstellung eines Familienstammbaums
- 2) Erklärung der Grundlagen der Vererbung
- 3) Ermittlung der Genotypen aller Familienmitglieder
- 4) Ermittlung der „rechnerischen Wahrscheinlichkeit“ für ein Erkrankungsrisiko der Ratsuchenden bzw. ihres Kindes
- 5) Erläuterung der molekulargenetischen Ursachen der Erbkrankheit (hier: Zystische Fibrose)
- 6) Durchführung eines Gentests inklusive invasiver Pränataldiagnostik und Gendiagnostik (PCR, Gelelektrophorese)

Die Text- und Materialkonstruktion erfolgte auf der Basis folgender Literatur:

Arbeitskreis Pränatale Diagnostik, Münster (Hg.) (2004): Pränatale Diagnostik. Eine Informationsschrift zu vorgeburtlichen Untersuchungsmethoden. 3. überarb. Auflage, Münster, S.4.

Brixius, R., Kunze, H. (2009): Abitur 2010. Prüfungsaufgaben mit Lösungen. Biologie Grundkurs Gymnasium/Gesamtschule, Nordrhein-Westfalen, 2007-2009. Stark Verlagsgesellschaft GmbH & Co. KG, 24-30.

Dörk, T., Stuhmann, M. (1996): Molekularbiologie der Mukoviszidose. Biologie in unserer Zeit 26(5), S.283.

Haas, L. (1995): Das Mukoviszidose-Gen. Unterrichtsmodell für die Sekundarstufe II. Unterricht Biologie 19(9), 44- 47.

Reinhardt, D., Götz, M., Kraemer, R., Schöni, M. H. (Hg.) (2001): Cystische Fibrose. Berlin/Heidelberg: Springer, 3-19, 37-41, 186-191, 191-194, 200-205, 205-212.

Samerski, S. (2002): Die verrechnete Hoffnung. Von der selbstbestimmten Entscheidung durch genetische Beratung. Münster. Westfälisches Dampfboot, 48, 53, 128-135.