Arbeitsblatt 1: Die Erbkrankheit Mukoviszidose

M1: Mukoviszidose

„Das Kind stirbt bald wieder, dessen Stirn beim Küssen salzig schmeckt.“ Mit dieser Weisheit wurde die Krankheit Mukoviszidose schon im 17. Jahrhundert beschrieben. Der salzige Geschmack auf der Stirn ist auf die hohe Exkretion von Salzen durch die Schweißdrüsen der Erkrankten zurückzuführen. Mukoviszidose (*lat.: mucus, Schleim, viscidus, zäh; engl.: cystic fibrosis (CF), Zystische Fibrose*) ist eine der häufigsten erblichen Stoffwechselkrankheiten der hellhäutigen Bevölkerung in Europa und den USA. Die Wahrscheinlichkeit für einen auftretenden Fall beträgt 1:2500. Eine vollständige Heilung der durch einen Gendefekt verursachten Krankheit ist bis heute nicht möglich.

Bei CF wird infolge eines Gendefekts in vielen Organen des Körpers ein sehr zäher Schleim produziert. Vor allem die Lunge, die Verdauungs- und Fortpflanzungsorgane sind von der Erkrankung betroffen. Mukoviszidose äußert sich meist durch chronischen Husten, da die Atemwege durch den zähen Schleim blockiert sind. Weitere Symptome wie Verdauungsstörungen, Untergewicht oder Minaeralstoffverlust sind ebenfalls Kennzeichen der Krankheit. Die Diagnose Mukoviszidose stellt für die Betroffenen und ihre Familien eine erhebliche psychische Belastung dar. Besonders Aspekte wie der chronische Verlauf der Krankheit, der frühzeitige Tod der Betroffenen sowie die genetische Vererbbarkeit wirken sich negativ auf das psychische Wohlbefinden vieler Betroffener aus. Mit Hilfe von verschiedenen Therapiemethoden wie Diäten, Atemtechniken, Inhalationen und Medikamenten beträgt das durchschnittliche Alter einer erkrankten Person 40 Jahre.

Mukoviszidose ist eine genetisch bedingte Krankheit. Das verantwortliche CFTR-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Gen*) wurde 1989 von Forschern auf dem langen Arm des Chromosoms 7 gefunden. Es handelt sich dabei um ein relativ großes Gen von ca. 250.000 Basenpaaren Länge. Das Protein, das durch das intakte Gen codiert wird, besteht aus 1480 Aminosäuren. Es wird in die Zellmembran eingebaut und fungiert als Kanal für Chloridionen.

Bis zum heutigen Tage sind ca. 2000 Mutationen im CFTR-Gen bekannt. Der in Deutschland am häufigsten vorkommende Mutationstyp ist die F-508 Mutation. Infolge dieses Gendefektes kommt es zu einem blockierten Chlorid-Ionenkanal und somit zu einer Störung des Chlorid- und Wasserhaushaltes in den epithelhaltigen Zellen der Bronchien und der Organe des Verdauungstraktes.

M2

|  |
| --- |
|  |
| Abbildung 1: Stammbaum einer Familie mit Mukoviszidose. |

M3

|  |
| --- |
|  |
| Abbildung 2: Ausschnitt aus dem codogenen DNA-Strang im Exon 10 (beginnend mit der Aminosäure-Position 503) des CFTR-Gens bei einer gesunden und einer an Mukoviszidose erkrankten Person. |

Aufgaben

1. Nennen Sie die die bei CF / Mukoviszidose betroffenen Organe (M1). Recherchieren Sie weitere Informationen zu den Symptomen der Mukoviszidose im Internet. Beschreiben sie die Symptome, indem Sie dabei besonders auf die betroffenen Organe und deren Fehlfunktionen eingehen.

2. Nennen Sie die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten bei Mukoviszidose (M1). Erläutern Sie den jeweiligen Therapieansatz mit Blick auf die Symptome der Krankheit.

3. Erläutern Sie die psychologischen Belastungen, welchen die Betroffenen und ihre Familien ausgesetzt sind (M1).

4. Analysieren Sie den Stammbaum der Familie mit Mukoviszidose (M2). Benennen Sie den Erbgang, welcher der Erkrankung zugrunde liegt. Geben Sie dazu die Genotypen aller im Stammbaum vorkommenden Personen an und schließen Sie begründet andere Erbgänge aus.

5. Ermitteln Sie den vorliegenden Mutationstyp bei F508, indem Sie die angegebenen Genabschnitte in die entsprechende Aminosäuresequenz übersetzen (M3). Verwenden Sie dazu die Codesonne aus Ihrem Schulbuch.

Arbeitsblatt 2: PID und PND bei Mukoviszidose

M1: Präimplantationsdiagnostik (PID) und Pränataldiagnostik (PND)

Bei der Präimplantationsdiagnostik (PID) werden Zellen aus Embryonen entnommen, die erst aus wenigen Zellen bestehen, und die durch künstliche Befruchtung von Eizellen erzeugt wurden, um deren Erbgut zu untersuchen. Bei dem Verfahren, das sich medizinisch in vitro-Fertilisation nennt, wird im Reagenzglas die entnommene Eizelle einer Frau mit dem Spermium eines Mannes befruchtet. Wenige Tage nach der in vitro-Fertilisation kann mit Hilfe spezifischer Tests das Erbgut des Embryos auf Krankheiten wie das Downsyndrom (Trisomie 21), Chorea Huntington, Mukoviszidose, die Bluterkrankheit sowie die Sichelzellanämie untersucht werden. Bei der Analyse des Erbguts kommen die beiden Verfahren Blastomerenbiopsie und Blastozystenbiopsie zum Einsatz (siehe M2). Je nach Befund erfolgt entweder ein Einsetzen des Embryos in die Gebärmutter oder eine Aussonderung. Nach der Implantation des Embryos in die Gebärmutter der Frau nistet er sich in die Uterusschleimhaut ein und entwickelt sich weiter.

Durch die PID kann ein Embryo gezielt herausgesucht werden, wobei beachtet werden muss, dass die PID nur innerhalb enger Grenzen erlaubt ist. Wenn mehrere Embryonen vorhanden sind, kann jener ausgewählt werden, der für ein bereits lebendes, aber erkranktes Geschwisterkind als Knochenmarkspender geeignet ist. Der Bundestag hat nach langen Kontroversen Anfang Juli 2011 beschlossen, dieses Diagnoseverfahren in Grenzen zuzulassen.

Der Begriff Pränataldiagnostik (PND) bezeichnet verschiedene invasive und nicht-invasive Methoden für die Untersuchung des natürlich gezeugten ungeborenen Fetus im Mutterleib beschreiben. Zu den nicht-invasiven Methoden gehören Ultraschalluntersuchungen sowie Blutuntersuchungen der Mutter. Bei den invasiven Verfahren handelt es sich meist um Methoden, bei denen Zellen oder Stoffwechselprodukte des ungeborenen Kindes entnommen werden. Dazu gehören unter anderem die Amniozentese, die embryonale Blutprobe und die Chorionzottenbiopsie. Bei Mukoviszidose wird häufig auf diagnostische Tests wie vaginale Chorionzottenbiopsie oder eine transabdominale Amniozentese (siehe M2) zurückgegriffen. Bei einem positiven Befund kommt es häufig zum Abbruch der Schwangerschaft.

M2: Diagnostische Verfahren bei PID und PND

**Blastomerenbiopsie:** Nach der Befruchtung teilt sich die Zygote in viele Tochterzellen, auch Blastomere genannt. Diesen Vorgang bezeichnet man als Furchungsteilung. Bei der Blastomerenbiopsie erfolgt eine Entnahme von 2 Blastomeren aus dem embryonalen Sechs- bis Acht-Zell-Stadium und die Untersuchung des Erbgutes. Dieses Verfahren ist in Deutschland verboten.

**Blastozystenbiopsie:** Die Blastomeren teilen sich im späteren Stadium in Embryoblast und Trophoblast. Dieses Stadium nennt sich Blastozyste. Aus dem Embyroblast geht der spätere Organismus hervor, während der Trophoblast die Plazenta bildet. Ein häufig angewandtes Verfahren ist die Blastozystenbiopsie, bei dem einige Zellen des Trophektoderms der Blastozyste entnommen werden. Dies geschieht am fünften Tag nach der Befruchtung. Die Analyse dieser trophektodermalen Zellen ermöglicht eine Beurteilung der mütterlichen und väterlichen chromosomalen Anteile im Erbgut des Embryos.

**Chorionzottenbiopsie:** Bei dem Verfahren, das in der 8.-12. Schwangerschaftswoche durchgeführt wird, erfolgt die Entnahme einer kleinen Gewebeprobe aus den Chorionvilli. Bei den Chorionvilli handelt es sich um die Zotten der Eihaut. Die Eihaut ist eine Gewebeschicht, welche das Fruchtwasser mit dem darin liegenden Embryo umschließt. Durch den Gebärmutterhals wird dafür ein dünnes, hohles Rohr bis zu den Chorionvilli eingeführt und ein kleines Gewebestück für die Analyse des Erbgutes entnommen. Diese Methodik findet häufig Anwendung bei der Untersuchung auf Mukoviszidose und erhöht das Risiko einer Fehlgeburt oder Frühgeburt um ca. 2%.

**Amniozentese:** Die Amniozentese erfolgt meist zwischen der 12.-16. Schwangerschaftswoche. Dabei wird eine Nadel durch die Bauchdecke in die Fruchtblase eingeführt und eine Probe des Fruchtwassers mit kindlichen Zellen entnommen und analysiert. Durch den Eingriff erhöht sich die Gefahr einer Früh- oder Fehlgeburt um 1%.

Aufgaben

1. Arbeiten Sie in Einzelarbeit die wesentlichen Unterschiede zwischen der Präimplantationsdiagnostik und Pränataldiagnostik mit Hilfe des Textes M1 heraus. Stellen Sie die Ergebnisse in einem Schaubild dar.

2. Erstellen Sie eine Übersicht zu den verschiedenen Diagnosemöglichkeiten und erklären Sie in Grundzügen, wie diese funktionieren (M2).

3. Diskutieren Sie mit Ihrem Partner über mögliche Vor- und Nachteile der PID und PND. Erstellen Sie anschließend eine Liste mit den Pro- und Contra Argumenten und stellen Sie diese den anderen Gruppen vor.

4. Im Vorfeld eines invasiven Eingriffes ist die genetische Beratung der Schwangeren verpflichtend. Recherchieren Sie im Internet zum Begriff „Genetische Beratung von Schwangeren“. Diskutieren Sie in der Gruppe, inwiefern Ihrer Meinung nach eine solche Beratung verpflichtend sein sollte und welche Aspekte im Kontext der Beratung von Bedeutung sind.