

GENETIK und VERERBUNG

1. Einleitung

Epidermolysis bullosa (EB) ist eine Erkrankung, die genetisch bedingt ist, das heißt also, dass die Ursache dafür in den Erbanlagen eines Menschen zu finden ist. Die Vorgänge in unseren Erbanlagen sind kompliziert und schwierig zu verstehen, es gibt hier auch noch viele ungeklärte Fragen. Daher gibt es natürlich auch immer wieder viele Fragen und Missverständnisse zum Thema Vererbung bei EB. Wir fassen hier die komplexen Vorgänge zusammen, die bei der Vererbung eine Rolle spielen, und versuchen, Ihnen die Auswirkungen der genetischen Veränderungen, die zu EB führen, nahe zu bringen.



Das Wichtigste in Kürze

- **Gene sind die Träger unserer Erbanlagen.**
- **Die Ursache für EB liegt in Veränderungen in einzelnen Genen.**
- **Diese veränderten Gene können auf verschiedenen Wegen vererbt werden**
 - rezessiv:**
 - > **die Erkrankung tritt in dieser Familie meist völlig überraschend auf**
 - > **im Regelfall sind beide Eltern (gesunde) Träger des betreffenden Gens**
 - dominant:**
 - > **meistens gibt es bereits einen oder mehrere Betroffene in einer Familie**
 - > **im Regelfall ist ein Elternteil selbst von EB betroffen.**
- **Es gibt eine Reihe von Ausnahmen von diesen Regelfällen, auch bei EB!**
- **Eine ausführliche genetische Beratung ist wichtig für ein besseres Verständnis von EB.**

2. Allgemeiner Teil

Dieser Abschnitt kann Ihnen nicht alle Zusammenhänge erklären, die in der **Vererbung** eine Rolle spielen. Diese Vorgänge sind sehr komplex und auch noch nicht restlos erforscht. Trotzdem interessiert es Sie vielleicht, ein paar Grundlagen zu erfahren, um den Hintergrund einer Erkrankung wie EB besser verstehen zu können.

Grundlagen zum Verständnis der Vorgänge bei der Vererbung:

Als Vererbung bezeichnet man in der Biologie die Übertragung von Eigenschaften der Eltern auf ihre Kinder. Dies gilt nur für stoffliche Eigenschaften (z.B. Haarfarbe, Körpergröße), nicht aber für Fähigkeiten und Kenntnisse, die Kinder von ihren Eltern lernen.

Gene sind die **Träger** dieser **Erbinformation**, sie sind sozusagen die „Basiseinheit“ der Vererbung. Sie beinhalten sozusagen den „Bauplan“ für ganz bestimmte „Bausteine“, aus denen unser Körper aufgebaut ist und sind auf **23 Chromosomenpaare** verteilt, die sich im Zellkern jeder Körperzelle befinden. In allen Körperzellen sind beim Mensch diese 23 Chromosomenpaare enthalten, also $23 \times 2 = 46$ Chromosomen. Ausgenommen sind Ei- und Samenzellen. Diese enthalten nur einmal 23 Chromosomen. Bei der Verschmelzung von Ei- und Samenzelle entsteht wieder ein vollständiger Chromosomensatz mit 23 Paaren, wobei bei jedem Paar ein Chromosom von der Mutter und das andere vom Vater vererbt wurde.

Als „Autosomen“ werden dabei die Chromosomen 1 - 22 bezeichnet, die bei Mann und Frau gleich aussehen. Das 23. Chromosomenpaar sind die Geschlechtschromosomen X und Y. Sie bestimmen das Geschlecht eines Menschen. Der menschliche Chromosomensatz ist somit entweder: **46, XX (= weiblich)** oder **46, XY (= männlich)**. Die Chromosomen bestehen aus der sogenannten Desoxyribonukleinsäure (englisch: Deoxyribonucleic acid = DNA), die die einzelnen Gene aufbaut. Ein Gen ist also ein Stück **DNA**, das den **Bauplan** für ein **einzelnes Protein bzw. Eiweißmolekül** enthält, aus denen unser Körper aufgebaut ist.

Nachdem die gesamte DNA (= Genom) des Menschen vor kurzem zur Gänze entschlüsselt wurde, schätzt man heute, dass ungefähr 30 000 Gene auf den menschlichen Chromosomen liegen. Bisher sind für ca. 16 000 Erbmerkmale die verantwortlichen Gene bekannt. Sie sind für die Verschiedenartigkeit und

Einzigartigkeit jedes Menschen verantwortlich. Haarfarbe, Augenfarbe, aber auch die Blutgruppe und viele andere Eigenschaften werden so von Generation zu Generation in den verschiedensten Zusammenstellungen weitergegeben. Jeder Mensch erbt die Hälfte seiner Gene von seiner Mutter und die andere Hälfte von seinem Vater. Dabei werden die Gene immer wieder neu gemischt, nur eineiige Zwillinge haben genau dieselbe Erbinformation.

Veränderungen in Genen bezeichnet man auch als **Mutationen**. Sie können relativ unwichtig sein und unbemerkt bleiben, oder auch zu unterschiedlichen Krankheiten führen. Für ca. 1300 Erkrankungen hat man zur Zeit spezifische Veränderungen in den entsprechenden Genen gefunden, und bei vielen weiteren Erkrankungen werden ebenfalls Genveränderungen vermutet.

Nach den **Ursachen und der Art der Vererbung** werden die **genetisch bedingten Erkrankungen** grundsätzlich **unterteilt** in:

Chromosomale Erkrankungen:

Hierbei kommt es nicht nur zu einer Veränderung einzelner oder mehrerer Gene, sondern gleich zu einer Veränderung der gesamten Chromosomenzahl oder -struktur. Das wohl bekannteste Beispiel wäre das Down-Syndrom, bei dem ein ganzes Chromosom zu viel vorhanden ist. Anstatt einem Paar vom Chromosom Nr. 21 findet man hier in den Körperzellen drei Chromosome 21, d.h. insgesamt sind in jeder Körperzelle 47 Chromosomen anstatt 46.

Polygene Erkrankungen:

Diese entstehen durch das Zusammenwirken von Änderungen vieler einzelner nicht definierter Gene einerseits sowie oft unbekannter Umweltfaktoren andererseits. Das Auftreten und die Wiederholungsfahr polygener bzw. multifaktorieller Erbleiden kann nicht wie bei den monogenen Erkrankungen mit Regeln bestimmt oder vom Stammbaum abgelesen werden, es ist aber bekannt, dass sie in manchen Familien gehäuft auftreten. Dazu gehören zum Beispiel Allergien und Diabetes.

Monogene Erkrankungen:

Hier ist **ein einzelnes, verändertes Gen** für den **Ausbruch einer Erkrankung** verantwortlich. Diese Genveränderung führt zum Verlust oder zur Fehlbildung eines bestimmten Enzyms oder Eiweißmoleküls. Hierher gehören die verschiedenen **Formen der EB**, aber auch viele andere Erkrankungen. Statistisch gesehen hat unter 100 Neugeborenen etwa ein Kind eine Erkrankung, die auf der Veränderung eines

einzelnen Gens beruht. Einige dieser genetisch bedingten Störungen äußern sich bereits bei der Geburt, andere erst im Laufe des Lebens. So werden Stoffwechsel- oder Muskelerkrankungen häufig bereits im Kleinkindalter deutlich, andere Erkrankungen wie die Chorea Huntington („Veitstanz“) oder auch einige familiäre Tumorerkrankungen zeigen sich erst im Erwachsenenalter.

[Vererbung von Epidermolysis bullosa:](#)

Epidermolysis bullosa gehört zu den monogenen Erkrankungen, das heißt, dass die Veränderung in nur einem Gen für die Erkrankung verantwortlich ist.

Es sind inzwischen 16 verschiedene Gene bekannt, an denen Veränderungen EB verursachen können, und es werden möglicherweise in den nächsten Jahren noch mehr entdeckt. Die Genveränderung sorgt dafür, dass bestimmte Proteine (= Eiweißstoffe), die für die Verankerung der Oberhaut und der Lederhaut verantwortlich sind, nicht oder verändert gebildet werden. Die Folge ist, dass die Verankerung der Oberhaut nicht mehr richtig funktioniert und es bei mechanischer Belastung zu Blasenbildung kommt. Vererbt werden diese Veränderungen auf gesetzmäßige Weise, nämlich autosomal rezessiv und autosomal dominant.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass es bei den monogenen Erbgängen auch noch weitere gibt, nämlich diejenigen, die an die Geschlechtschromosomen gebunden sind (X-chromosomal rezessiv, X-chromosomal dominant) und auch solche, die an die Mitochondrien (die „Kraftwerke der Zelle“) gebunden sind. Diese Erbgänge sind bei EB aber nicht relevant, daher möchten wir darauf nicht näher eingehen.

Welcher Erbgang für die spezielle EB-Form gilt, unter der Sie oder Ihr Kind leiden entnehmen Sie bitte dem Kapitel „[EB-Subtypen](#)“.

[Was bedeutet eine autosomal-rezessive Vererbung?](#)

Beispiele für autosomal rezessiv vererbte EB-Formen sind: [rezessiv dystrophe EB](#), [EB simplex mit Muskeldystrophie](#) und [alle junktionalen Formen von EB](#).

Rezessiv könnte man übersetzen mit „zurückweichend“, oder „unterdrückt“. Das bedeutet, dass eine Veränderung bei einem Gen vorhanden ist, jedoch von dem zweiten, nicht veränderten Gen überdeckt wird. Das Gen am zweiten Chromosom ist "gesund" und oft noch in der Lage, intakte Funktionsbausteine herzustellen. Die Krankheit bricht nicht aus, obwohl eine Genveränderung vorliegt. Diese Art von Genveränderung, also ein Genpaar, das aus einem veränderten und einem

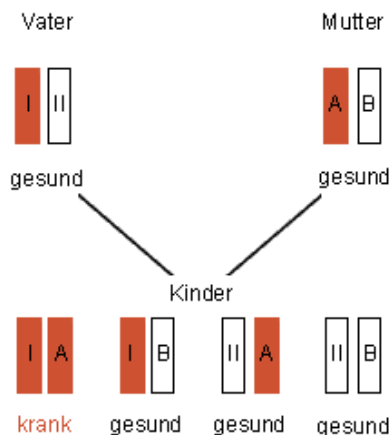
unveränderten Gen besteht, nennt man heterozygot (übersetzt in etwa: „mischerbig“). Der Träger einer solchen Veränderung ist selbst gesund, er weiß auch meistens nichts davon, dass er die Anlage zu dieser Erkrankung mit sich trägt. Es ist inzwischen ausgerechnet worden, dass vermutlich jeder Mensch auf der Erde ungefähr zwischen 6 und 8 solcher Genveränderung mit sich trägt, ohne es zu wissen und ohne deswegen zu erkranken.

Wie kann es zu einer Erkrankung kommen, in unserem Fall zu EB?

Sind die Eltern eines Kindes – zufällig, schicksalhaft, oder wie immer man das sagen mag – beide Träger **derselben** Genveränderung, so besteht für das Kind ein Risiko von 25%, dass es die beiden veränderten Gene erbt und erkranken wird (siehe Abbildung 1). Es kann auch sein, dass es keines oder nur eines der veränderten Gene erbt, und gesund ist (siehe Abbildung 1).

Manchmal wird angenommen, dass bei einem Risiko von 25% bei 4 Kindern daher eines betroffen ist. Das ist nicht richtig, es heißt nur, dass bei jeder Geburt die Chance für das Kind 25% ist, dass es betroffen ist, bzw. 75%, dass es nicht betroffen ist. Es kann sein, dass bei diesem Erbgang alle Kinder betroffen sind, oder aber auch keines. Die Angaben sind rein statistische Angaben, die Gene werden aber bei jeder Schwangerschaft neu gemischt! Die Erkrankung ist im Übrigen unabhängig vom Geschlecht des Kindes, da die veränderten Gene im Fall von EB nicht auf den Chromosomen liegen, die das Geschlecht bestimmen.

Abbildung 1: Autosomal rezessiver Erbgang:



Kurzfassung autosomal-rezessive Vererbung:

- Träger einer Veränderung auf nur einem der beiden Gene sind gesund, weil die Genfunktion durch das zweite, nicht veränderte Gen aufrecht erhalten wird
- erst wenn 2 veränderte Gene (eines von Mutter, eines von Vater) beim Kind zusammen kommen, entsteht eine Erkrankung
- beide Geschlechter können gleich häufig betroffen sein

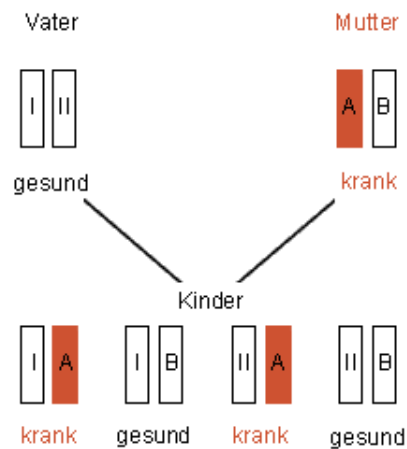
Was bedeutet eine autosomal-dominante Vererbung?

Beispiele für autosomal-dominant vererbte EB-Formen sind: [lokalisierte EB simplex](#), [schwer generalisierte EB simplex](#), und die [dominant dystrophe EB-Form](#).

Dominant bedeutet „vorherrschend“. Bei diesen Formen kann eine einzelne Genveränderung nicht durch einen gesunden Genpartner ausgeglichen werden. Die Veränderung ist zu stark und überwiegt das unveränderte Gen. Das Gen am zweiten Chromosom ist nun nicht mehr in der Lage, das Nicht-Funktionieren seines "Nachbarn" auszugleichen. Der Träger dieses Gens erkrankt auf jeden Fall (siehe Abbildung 2). Die Krankheit bildet sich aus, sobald **ein** Gen verändert ist. Im Gegensatz zur rezessiven Vererbung ist hier die Erkrankung in der Familie bereits bekannt, es gibt oft mehrere Betroffene in verschiedenen aufeinander folgenden Generationen.

Weil jeweils nur eines der beiden Gene (entweder das veränderte oder das nicht veränderte) vom erkrankten Elternteil weitergegeben wird, haben die Kinder eines erkrankten Elternteiles (auf der Abbildung die Mutter) eine 50%ige Chance, das veränderte Gen zu bekommen und damit zu erkranken. Auch hier ist das eine statistische Angabe, da bei jeder Schwangerschaft wieder neu gemischt wird. Es ist möglich, dass alle Kinder betroffen sind, mehrere, eines oder aber auch keines.

Abbildung 2: Autosomal dominanter Erbgang:



Kurzfassung autosomal-dominante Vererbung:

- **ein** verändertes Gen von Mutter oder Vater reicht aus, damit die Krankheit ausbricht
das krankmachende Gen dominiert über das „gesunde“
- die Erkrankung tritt meist in mehreren aufeinander folgenden Generationen auf
- beide Geschlechter können gleich häufig betroffen sein
- das Merkmal tritt nicht bei Nachkommen nicht erkrankter Personen auf

Spontane Genveränderungen:

An dieser Stelle muss noch erwähnt werden, dass es ganz unabhängig von den durch Gene vererbten Erkrankungen auch spontan während der Keimentwicklung in einem Gen zu Veränderungen kommen kann. Diese können dann genauso zu einer Erkrankung führen. Man spricht von einer „Spontanmutation“, die ganz neu in einer Familie auftritt, aber in weiterer Zukunft weitervererbt werden kann. Hier sind beide Eltern gesund, keiner von ihnen trägt das veränderte Gen, und trotzdem kann das Kind EB haben. Meistens betrifft dies die dominanten Formen und kommt immer wieder vor.

Untersuchung der Gene:

Heute ist es möglich, bei genetisch bedingten Erkrankungen in einem dafür geeigneten Labor die zu Grunde liegende Genveränderung zu suchen. Das trägt einerseits dazu bei, die Diagnose zu sichern, andererseits eröffnet das auch in manchen Fällen Möglichkeiten für die Zukunft. So ist zum Beispiel bei weiteren Schwangerschaften desselben Paares manchmal eine vorgeburtliche Untersuchung gewünscht. Man kann bei Bedarf auch feststellen, ob es noch weitere Träger der Erkrankung in dieser Familie gibt. Außerdem macht die Forschung stetige Fortschritte, und falls eines Tages eine Möglichkeit besteht, genetisch bedingte Erkrankungen direkt an den Genen zu beeinflussen und damit zu heilen, dann ist es eine Voraussetzung, dass die Genveränderung exakt bestimmt werden kann.

Ob es in Ihrem Fall nun von Bedeutung ist, die genaue Genveränderung zu kennen oder nicht, kann hier natürlich nicht gesagt werden. Es soll auch nicht unerwähnt bleiben, dass die Krankenversicherungen die (teilweise hohen!) Kosten dafür nicht in jedem Fall übernehmen. Bevor Sie sich also für oder gegen eine [Genanalyse](#) entscheiden, müssen Sie sich unbedingt ausführlich durch einen Spezialisten beraten lassen. In vielen Ländern ist dies auch gesetzlich vorgeschrieben, und das ist auch sinnvoll, da die Zusammenhänge in jedem Fall anders sein können. Im Rahmen einer umfassenden [genetischen Beratung](#) können Sie dann alle Fragen klären, die für Sie und Ihre Familie wichtig sind.