**Diagnose von Mutationen**

**Begründen Sie, mit welchen molekulargenetischen Verfahren die folgenden genetisch bedingten Krankheiten diagnostiziert werden können.**

1. Die Myotone Dystrophie 1 (DM1) ist eine besondere Form von Muskelschwund, die häufig erst bei Erwachsenen auftritt. Die molekulare Ursache von DM1 beruht auf Veränderungen in dem sogenannten dmpk-Gen. Im Abschnitt, der stromabwärts (3´) vom Stopp-Codon liegt, hat dieses Gen CTG-Wiederholungseinheiten (STR). Das nicht mutierte Gen weist 5 bis 37 CTG-STRs auf, während krankheitsauslösende Allele des Gens eine erhöhte Anzahl von Wiederholungseinheiten zeigen.

2. Die Chronische Myeloische Leukämie (CML) ist eine Krebserkrankung, die durch eine Mutation in den blutbildenden Zellen des Knochenmarks hervorgerufen wird. Bei der Mutation handelt es sich um eine Translokation eines Chromosomenendstücks zwischen Chromosom 9 und Chromosom 22. Bei der Translokation wird ein Teil des bcr-Gens mit einem Teil des abl-Gens verknüpft. Das dabei entstehende bcr-abl-Fusionsgen codiert für ein Protein, das dafür verantwortlich ist, dass sich Zellen unkontrolliert vermehren und dadurch zu Tumorzellen werden.

3. Severe Combined Immuno Deficiency (SCID) ist ein Überbegriff für verschiedene Störungen der Immunabwehr, die auf unterschiedliche Mutationen zurückzuführen sind. Eine Form von SCID ist der sogenannte Adenosin-Desaminase-Mangel (ADA-Mangel). Bisher wurden ca. 30 verschiedene ADA-Genmutationen entdeckt.

4. NCL (Neuronale Ceroid-Lipofuszinose) ist eine seltene Erbkrankheit, die im frühen Kindesalter zum Absterben von Nervenzellen führt. Aufgrund unterschiedlicher molekularer Ursachen treten verschiedene Formen von NCL auf. Eine Form der NCL wird durch die Deletion eines 1 kb langen Bereichs auf dem kurzen Arm von Chromosom 16 verursacht. Das von dem betroffenen Gen codierte Protein wird dadurch funktionslos.

5. Patienten mit dem Turner-Syndrom sind stets weiblich und fallen durch Kleinwuchs auf. Da ihre Eierstöcke meist fehlgebildet sind, sind sie in der Regel unfruchtbar. Ursache für das Turner-Syndrom ist die sogenannte Monosomie X. Die Betroffenen haben in allen Körperzellen nur 45 anstatt 46 Chromosomen. Dabei fehlt ein Geschlechtschromosom (X oder Y).

**Lösung: Diagnose von Mutationen**

1. Die Myotone Dystrophie 1 kann mithilfe einer STR-Analyse nachgewiesen werden. Hierbei wird der STR-Bereich mithilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) mit flankierenden Primern vervielfältigt. Aufgrund der unterschiedlichen Anzahl an CTG-Wiederholungseinheiten entstehen unterschiedlich große PCR-Produkte. Diese können in einer DNA-Gelelektrophorese der Größe nach aufgetrennt und sichtbar gemacht werden.

2. Die Chronische Myeloische Leukämie kann mithilfe einer FISH-Analyse diagnostiziert werden. Hierfür müssen eine chromosomenspezifische Sonde (z. B. Sonde, die an Chromosom 22 bindet) und eine mutationsspezifische Sonde (z. B. Sonde, die an den translozierten Bereich des Chromosoms 9 bindet) eingesetzt werden. Liegen die beiden Fluoreszenzsignale eng beieinander, so hat die Translokation stattgefunden.

Alternativ: Zur Diagnose der Chronische Myeloischen Leukämie kann auch ein Karyogramm durchgeführt werden. Anhang der Größe und der Bänderung der Chromosomen 9 und 22 kann die Translokation erkannt werden.

3. ADA-Mangel kann durch eine Sanger-Sequenzierung nachgewiesen werden. Nach der Sequenzierung können die mutierte DNA-Sequenz und die nicht mutierte DNA-Sequenz miteinander verglichen werden. Beim Sequenzvergleich können alle möglichen ADA-Genmutationen entdeckt werden.

4. Die Neuronale Ceroid-Lipofuszinose kann durch eine PCR mit anschließender DNA-Gelelektrophorese diagnostiziert werden. Befinden sich die Bindestellen der Primer links und rechts von dem von der Deletion betroffenen Bereich, so ist das PCR-Produkt bei erkrankten Personen um 1 kb kürzer. Dieser Größenunterschied kann in einer DNA-Gelelektrophorese sichtbar gemacht werden.

5. Das Turner-Syndrom kann durch ein Karyogramm oder eine FISH-Analyse nachgewiesen werden. Im Karyogramm erkennt man, dass nur ein X-Chromosom vorliegt. Bei der FISH-Analyse erscheint nur ein Fluoreszenz-Signal, wenn Sonden verwendet werden, die an das X- und an das Y-Chromosom binden.