

## Genetische Testergebnisse

Ein klinischer Genetiker/ genetischer Berater kann in einer genetischen Beratung den Ratsuchenden genau darlegen, welches Stück (oder welche Stücke) genetischen Materials zusätzlich vorhanden ist. Die gegebenen Informationen umfassen den Ort und die Größe der Duplikation sowie die derzeit bekannte Bedeutung von betroffenen Genen, und ob die gleiche oder eine ähnliche Duplikation vorher bei einer anderen Person gesehen wurde.

Chromosomenduplikationen werden üblicherweise unter Verwendung eines genetischen Tests, der als **Microarray-Analyse/ Molekulare Karyotypisierung** bezeichnet wird (z.B. **Array-CGH**), identifiziert. Die Ergebnisse dieses Tests werden sich wahrscheinlich etwa wie das folgende Beispiel lesen:

**arr [hg19] 16p11.2(29,653,028-30,190,538) x 3 dn**

**arr** bezeichnet die in der Analyse verwendete Mikroarray-Technologie

**hg19** dies ist die Referenz-DNS-Sequenz, auf die sich die Basenpaarangaben beziehen, in diesem Fall **human genome build 19**

**16p11.2** Der Test ergab eine DNS-Veränderung im **p**-Arm von Chromosom **16** in der Bande **11.2**

**(29,653,028-30,190,538)** Die DNS-Veränderung wird genau beschrieben anhand der Basenpaar-Positionen im Referenzgenom (die genaue Region, in der die Chromosomenveränderung aufgetreten ist). In diesem Beispiel liegt die Duplikation zwischen den **Basenpaaren (bp) 29653028** und **30190538**. Diese Region umfasst 537.510 Basenpaare ( $\approx$  0,5 MB)

**x3** Es sind 3 Kopien des angegebenen DNS-Stücks vorhanden. Da es normalerweise 2 Kopien von Chromosom 16-DNS geben sollte, heißt das, dass die DNS-Veränderung eine Duplikation ist

**dn** Die Duplikation erfolgte *de novo* (als "neues Ereignis"). Die Chromosomen der Eltern wurden überprüft und keine Duplikation wurde in dieser Region von Chromosom 16 gefunden.

Wenn eine Duplikation bei einer Person als *de novo* beschrieben wurde, ist es sehr unwahrscheinlich, dass dieselbe Veränderung bei Verwandten dieser Person auftreten. Wenn ein Testergebnis anstelle von **dn** von **mat** lautet, heißt das, dass die Duplikation von der Mutter geerbt wurde; wenn dort **pat** steht dann wurde die Duplikation vom Vater ererbt.

Genetische Testergebnisse können auch eine Liste potentiell **krankheitsverursachender** Gene aus der betroffenen Region beinhalten. Dies sind Gene, von denen bekannt ist, dass sie Symptome verursachen, wenn sie nicht wie erwartet funktionieren. Einige potentiell krankheitsverursachende Gene rufen nur Symptome hervor, wenn es gar keine funktionellen Kopien von ihnen gibt, während andere "dosisabhängig" (können Symptome verursachen, wenn es normalerweise zwei Kopien gibt und eine verloren geht oder verändert ist) oder "imprinted" sind (eine Kopie ist epigenetisch bereits ausgeschaltet).

## Genetische Testergebnisse

Duplikationen können von einem nicht betroffenen oder betroffenen Elternteil geerbt werden, oder neu (*de novo*) auftreten.

Chromosomenabschnitte können während der Bildung von Eiern oder Spermien, oder während des komplizierten Replikationsprozesses verloren gehen, der erforderlich ist um neue Zellen zu produzieren, während der Körper wächst und sich entwickelt. Manchmal treten ähnliche Duplikationen bei vielen nicht verwandten Personen aufgrund von Regionen sog. „repetitiver“ DNS auf. Es ist wichtig zu wissen, dass nichts getan werden konnte, um das Auftreten einer solchen Duplikation zu verhindern. Es ist ein natürliches Ereignis, von dem nicht bekannt ist, dass es durch Lebensstil, Ernährung oder Umwelteinflüsse verursacht wird. Es gibt nichts, was jemand vor, während oder nach der Schwangerschaft getan hätte, um die Duplikation herbeizuführen oder zu verhindern.

Wenn ein Kind die Duplikation geerbt hat, liegt die Wahrscheinlichkeit, dass ein anderes Kind die gleiche Duplikation hat, bei etwa 50%. Wenn die Duplikation *de novo* ist, werden diese Chancen auf weniger als 1% geschätzt. Ihr klinischer Genetiker/ genetischer Berater sollte in der Lage sein, allen Familienmitgliedern, einschließlich Personen mit Duplikation oder Mikroduplikation, Beratung in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit anzubieten, ein (weiteres) Kind mit der gleichen Veränderung zu bekommen.

## Informieren Netzwerk Unterstützung



**Rare Chromosome Disorder Support Group,**  
The Stables, Station Road West,  
Oxted, Surrey. RH8 9EE. UK.  
Tel +44(0)1883 723356  
[info@rarechromo.org](mailto:info@rarechromo.org)  
[www.rarechromo.org](http://www.rarechromo.org)

Understanding Chromosome & Gene Disorders

Dieser Informationsleitfaden ist kein Ersatz für eine persönliche medizinische Beratung. Familien sollten sich in allen Fragen der genetischen Diagnose, des Managements und der Gesundheit an einen medizinisch qualifizierten Arzt wenden. Informationen zu genetischen Veränderungen sind ein sehr schnelles Feld, und obwohl die Informationen in diesem Handbuch zum Zeitpunkt der Veröffentlichung als die besten angesehen werden, können sich einige Fakten später ändern. Unique ist bemüht, sich über Änderungen der Informationen auf dem Laufenden zu halten und die veröffentlichten Leitfäden nach Bedarf zu überprüfen. Diese Broschüre wurde von Unique (AP) zusammengestellt und von Dr. Gregory Costain, Abteilung für klinische und metabolische Genetik, Krankenhaus für kranke Kinder, Toronto, Kanada, geprüft. Dieser Leitfaden wurde von übersetzt Dr. Thomas Liehr, Institut für Humangenetik, Universität Jena, Deutschland.

2020 Version 1 (AP)

Copyright © Unique 2020

Rare Chromosome Disorder Support Group  
Registered in England and Wales

Charity Number 1110661  
Company Number 5460413



Understanding Chromosome & Gene Disorders

# Duplikationen und Mikroduplikationen

[rarechromo.org](http://rarechromo.org)

## Was sind Duplikationen und Mikroduplikationen?

Eine chromosomale Duplikation ist der Zugewinn eines Stücks genetischen Materials eines Chromosoms. Duplikationen können unterschiedlich groß sein; diejenigen, die zu klein sind, um unter dem Mikroskop gesehen zu werden, werden manchmal als Mikroduplikationen bezeichnet.

## Was sind Chromosomen?

Unser Körper besteht aus vielen verschiedenen Zelltypen, von denen die meisten auch Chromosomen enthalten.

Chromosomen kommen paarweise vor; je ein Chromosom jeden Paares wird normalerweise von jedem Elternteil geerbt. Die meisten Zellen haben 23 Chromosomenpaare (insgesamt 46 Chromosomen). Ei- und Spermazellen, aber tragen nur je eine einzelne Kopie jedes Chromosomenpaars; bei der Befruchtung ergibt sich in der Zygote so wieder die Anzahl von 46 Chromosomen.

Wir haben normalerweise 22 Chromosomenpaare, die **Autosomen** genannt werden und im Großen und Ganzen nach abnehmender Größe von 1-22 durchnummeriert sind, sowie zwei **Geschlechtschromosomen**, welche die mit dem Geschlecht verbundenen Merkmale bestimmen. Männer haben normalerweise ein X- und ein Y-Chromosom (XY), und Frauen zwei X-Chromosomen (XX).

Chromosomen können mit dem bloßen Auge nicht gesehen werden, aber wenn Zellen auf eine bestimmte Weise präpariert werden, können die Chromosomen gefärbt und unter einem Mikroskop sichtbar gemacht werden. Dieses Bild zeigt die Chromosomen einer typischen männlichen (XY) Zelle.



Chromosomenpaare 1-22, X und Y (männlich)

## Wie wirkt sich eine Duplikation auf mich

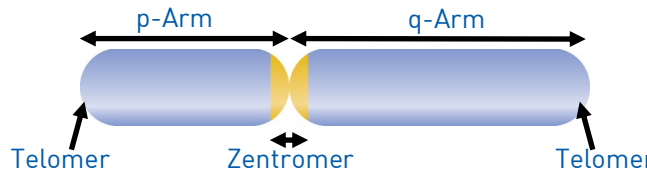
Die Auswirkungen von Chromosomenduplikationen sind individuell sehr unterschiedlich und hängen davon ab, welches Chromosom betroffen ist, und welches genetische Material genau zusätzlich vorhanden ist. Duplikationen können die intellektuellen Fähigkeiten beeinträchtigen und/oder physische und physiologische Veränderungen in unserem Körper hervorrufen. Duplikationen von welchen man annimmt, dass sie Symptome hervorrufen können, werden **pathogen** genannt, und diejenigen von denen man zu wissen meint, dass sie keine schädlichen Auswirkungen haben, nennt man **gutartig**. Es gibt auch viele Duplikationen von **unklarer Bedeutung**, die möglicherweise in der Zukunft als gutartig oder pathogen eingestuft werden können, sobald man mehr über sie herausgefunden hat.

## Wo liegt die Duplikation?

Chromosomale Duplikationen werden anhand ihrer Position auf einem bestimmten Chromosom beschrieben, und in welchem „Chromosomen-Arm“ und in welcher „Bande“ sie liegen.

### Was sind Chromosomen-Arme?

Jedes Chromosom besteht aus zwei **Armen**, die über einen ‚eingeschnürten Teil‘ des Chromosoms, dem **Zentromer**, zusammengefügt sind. Der kürzere Arm wird als ‚p‘-Arm und der längere Arm als ‚q‘-Arm bezeichnet.

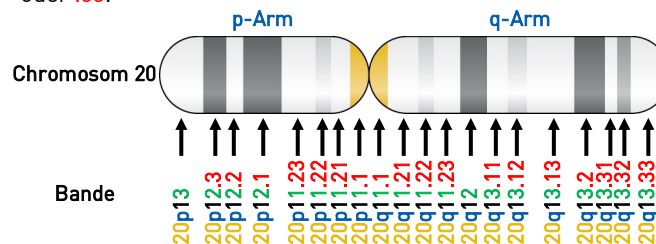


Die Enden der Arme werden als **Telomere** bezeichnet. Wenn ein Stück eines Chromosoms am Ende eines Chromosomen-Arms dupliziert ist, so ist das eine **terminale** Duplikation. Wenn ein Chromosomenstück aus einem ‚zentral‘ liegenden Teil eines Chromosomen-Arms vervielfältigt ist, spricht man von einer **interstitiellen** Duplikation; solche, die näher am Zentromer liegen, werden als **proximale** Duplikation bezeichnet, diejenigen, die näher an den Enden der Arme liegen, als **distale** Duplikation.

### Was sind Chromosomenbanden?

Jedes unserer Chromosomen kann anhand einer spezifischen **Bandenabfolge** identifiziert werden, welche durch bestimmte Laborfärbetechniken sichtbar gemacht werden. Die Banden jedes Chromosomenarms sind durchnummeriert, beginnend am Zentromer (dem die Nummer 10 zugewiesen wurde) und endend am Telomer.

Duplikationen werden durch ihre Bandenposition auf einem Chromosomenarm beschrieben. Die Beschreibungen beginnen mit der **Chromosomenzahl**, z. B. Chromosom 20 (siehe Abbildung unten), gefolgt vom ‚Armbuchstaben‘ p oder q. Es folgen dann die **Region** z.B. 1 und die genaue **Bandennummer** z.B. 3, sowie ggf. genauere **Subbanden** wie .2 oder .33.



## Was genau ist in eine Duplikation?

Chromosomen bestehen aus extrem langen Stücken dicht verpackter **DNS** (Desoxyribonukleinsäure). DNS liegt als eine doppelsträngige Struktur (**Doppelhelix** genannt, wie im Bild unten gezeigt) vor.



Ein einzelner DNS-Strang besteht aus Bausteinen, die als **Nukleotide** bezeichnet werden, und jeweils eine von vier **Basen** enthalten: **G** (Guanin), **A** (Adenin), **T** (Thymin) oder **C** (Cytosin).

In einer DNS-Doppelhelix sind zwei DNS-Einzelstränge umeinander gewickelt und werden durch Bindungen zwischen den Basenpaaren **A** und **T** bzw. **G** und **C** zusammengehalten.

DNS kann als Abfolge von Buchstaben (Basen) betrachtet werden, aber im Gegensatz zum richtigen Alphabet werden hier nur 4 Buchstaben (**G, A, T, C**) verwendet. Innerhalb der langen DNS-Abschnitte gibt es Regionen, die für unsere **Gene** kodieren. Letztere sind die „Anweisungen“, die unser Körper benötigt, um funktionieren zu können, zu wachsen und sich zu entwickeln. Wir haben über 20.000 Gene und jedes spielt eine unterschiedliche Rolle in verschiedenen Teilen und in verschiedenen Entwicklungsstadien des Körpers.

Aufgrund der rasanten Fortschritte der genetischen Diagnosemöglichkeiten können heutzutage Größe, Position und vor allem Gengehalt der Duplikationen schnell, genau und einfach identifiziert werden. Bei der Beurteilung von möglichen Auswirkungen wird analysiert, welche Gene (oder DNS-Sequenzen, die die Aktivität von Genen steuern) von einer Duplikationen betroffen sind.

## Duplikationsgröße

Die Größe einer Duplikation wird in **Basen** oder **Basenpaaren** (bp) angegeben. Das erste Basenpaar jedes Chromosoms befindet sich am Ende (Telomer) des p-Arms, und das letzte am Ende des q-Arms. Da DNS-Sequenzen so lang sind, werden sie häufig in Megabasen (MB; 1 MB = 1 Million bp) oder Kilobasen (kB; 1 kB = 1000 bp) angegeben. Duplikation kleiner als 5 MB (das sind 5.000.000 Basenpaare) werden manchmal als Mikroduplikationen bezeichnet. Duplikationsgrößen können stark variieren: von einem Basenpaar (= **Sequenzvariante**) bis zu einem gesamten Chromosom (= **Monosomie**). Die meisten Duplikationsgrößen, die derzeit mithilfe von Standardtechnologien ermittelbar sind, liegen jedoch zwischen einigen hundert kB und einigen MB. Solche Duplikationen werden auch zu den sog. **Kopienzahlvarianten** (engl. **copy number variants = CNVs**) gezählt, da die übliche Kopiezahl des Stücks betroffener DNS um eins erhöht wurde. Für autosomale Chromosomen (1-22) bedeutet dies, dass die erwartete Kopiezahl von zwei (eine von jedem Chromosomenpaar) aufgrund der Duplikation auf drei erhöht wurde.