

Gene & Gynäkologie

Humangenetik in der Frauenarztpraxis



Warum Humangenetik in der Gynäkologie?

Humangenetik ist ein wichtiger Faktor in der Frauenheilkunde

Die Frauenärztin bzw. der Frauenarzt betreut Mädchen und Frauen in allen Lebensabschnitten – vom Pubertätseintritt, über Kinderwunsch, Schwangerschaft und Geburt bis hin zur Krebsvorsorge und -behandlung. **Bereits seit Jahrzehnten ist die Humangenetik eng mit der Gynäkologie und Geburtshilfe verbunden.** Mit zunehmendem Wissen und technologischem Fortschritt haben sich genetische Beratungsinhalte, aber auch die diagnostischen Möglichkeiten in den letzten Jahren vervielfältigt.

Kindheit	Reproduktionsmedizin & Kinderwunsch	Pränatale Diagnostik	Vorsorge & Prävention	Tumorerkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Seltene Erkrankungen • Entwicklungsstörungen • Stoffwechselstörungen • Kleinwuchs • DSD („disorders of sex development“) • AGS/ hormonelle Störungen • Epilepsie • Muskelschwäche • Autismus 	<ul style="list-style-type: none"> • Unerfüllter Kinderwunsch • Fehlgeburten • Ovarialinsuffizienz • PCO-Syndrom • Fälle von genetischen Erkrankungen oder Behinderungen in der Familie • Carrier-Screening/ Heterozygoten-Testung 	<ul style="list-style-type: none"> • NIPT • Nach diagnostischer Punktion: <ul style="list-style-type: none"> • Array-CGH • Multigen-Panel (z. B. bei Skelettanomalien) • Klinisches Exom • Whole Exom- und Genom-Sequenzierung 	<ul style="list-style-type: none"> • Personalisierte Diagnostik • Hypercholesterinämie • Diabetes mellitus • Nierenerkrankungen z. B. Proteinurie • Kardiovaskuläre Erkrankungen • Muskuloskeletale Erkrankungen/ Binde-gewebschwäche 	<ul style="list-style-type: none"> • Hereditärer Brust- & Eierstockkrebs (HBOC) • Erblicher Darmkrebs • Seltene familiäre Tumorsyndrome • Therapierelevante genetische Diagnostik

Abb. 1: Genetische Fragestellungen in der Frauenarztpraxis

Prävention und Früherkennung ist der beste Schutz gegen Krebs.



Kindesalter & Pubertät

Viele Erkrankungen sind altersbedingt oder auf den Lebensstil zurückzuführen. Angeborene oder im Kindesalter auftretende Erkrankungen haben hingegen nicht selten eine genetische („anlagebedingte“) Ursache.

Sexuelle Differenzierungsstörungen

PatientInnen mit einer sexuellen Differenzierungsstörung stellen sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eine besondere Herausforderung dar. Genetisch bedingte sexuelle Differenzierungsstörungen können in unterschiedliche Gruppen unterteilt werden. Eine genaue Unterscheidung zwischen den einzelnen Gruppen ist durch eine Multi-Gen-Panel Analyse möglich. Hierbei werden mehrere in Frage kommende Gene mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) untersucht. Eine Übersicht an relevanten Genen bei sexuellen Differenzierungsstörungen zeigt Abbildung 2.

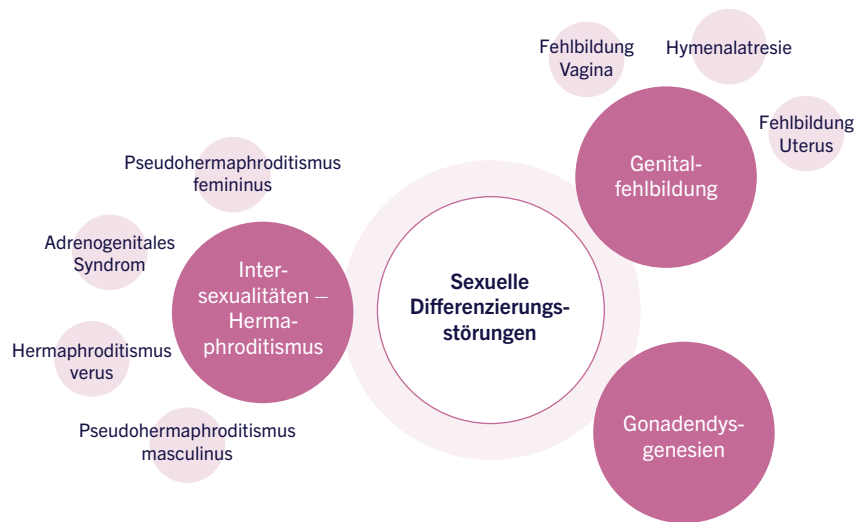


Abb. 2: Genetische Störungen in der Geschlechtsentwicklung und -differenzierung
 Quelle: https://coggle.it/diagram/XS3d_6MV3UK498vx/t/sexuelle-differenzierungsstörungen

NGS-Panel Geschlechtsdifferenzierungsstörung (39 Gene):	<i>AMH, AMHR2, AR, ARX, ATRX, CDKN1C, CHD7, CUL4B, CYB5A, CYP11A1, CYP11B1, CYP17A1, CYP19A1, DHCR7, DHH, DHX37, HSD17B3, HSD3B2, LHCGR, MAMLD1, MAP3K1, NR0B1, NR5A1, POR, PPP1R12A, RPL10, RSPO1, SAMD9, SGPL1, SOX10, SOX9, SRD5A2, SRY, STAR, TCF12, TOE1, TSPYL1, WT1 und ZFPM2</i>
--	--

Entwicklungsverzögerung / Autismus / Epilepsie

Gibt es in der Familie Ihrer Patientinnen Kinder oder Geschwister mit Entwicklungsstörungen? Gerne beraten wir Sie und Ihre Patientinnen über potentielle Ursachen und Möglichkeiten einer genetischen Diagnostik. Bei Retardierungs- und Dysmorphiesyndromen kann hierdurch häufig eine genetische Ursache gefunden werden (Abb. 3). Inzwischen sind über 1000 Gene bekannt, die bei der komplexen Entwicklung des Gehirns involviert sind und bei einem Funktionsverlust zu entsprechenden Einschränkungen führen können.

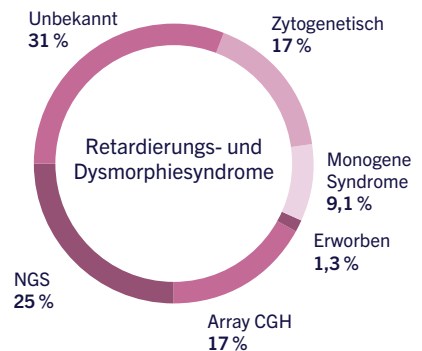


Abb. 3: Schematische Darstellung der Diagnosefindung bei Retardierungs- und Dysmorphiesyndromen

Kinderwunsch & künstliche Befruchtung

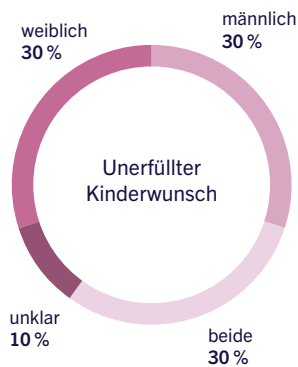


Abb. 4: Schematische Darstellung der Ursachenverteilung bei unerfülltem Kinderwunsch

Ein unerfüllter Kinderwunsch ist für viele Frauen und ihre PartnerInnen eine erhebliche Belastung. Etwa jedes zehnte Paar in Deutschland ist davon betroffen. Die Ursachen sind vielfältig.

Genetische Ursachen, wie Veränderungen der Chromosomen oder einzelner Gene, sind für etwa 10–20% der männlichen und 5–10% der weiblichen Infertilität verantwortlich. Den betroffenen Paaren sollte u. a. eine umfassende genetische Abklärung angeboten werden. Die Ergebnisse liefern wichtige Informationen für eine ggf. geplante reproduktionsmedizinische Behandlung.

Wann ist eine molekulargenetische Diagnostik sinnvoll?

Weibliche Fertilitätsstörung	Männliche Fertilitätsstörung
Verdacht auf Turner-Syndrom	Verdacht auf Klinefelter-Syndrom
Ovulatorische Dysfunktion (z. B. PCO-Syndrom)	Spermatogenesestörungen
Adrenogenitales Syndrom	Obstruktive Azoospermie und zystische Fibrose
Einnistungsstörung/wiederholte Fehlgeburten	Hypogonadotroper Hypogonadismus (Kallmann-Syndrom)

Prämature Ovarialinsuffizienz

Die **prämature Ovarialinsuffizienz** ('premature ovarian failure', POF) geht charakteristischerweise mit einer lang anhaltenden Amenorrhoe, niedrigen Östrogenspiegeln (cave: konsekutive Osteoporose) und erhöhten Gonadotropinspiegeln (LH und FSH) einher. Die primäre POF (sog. POF-Syndrom) wird in Assoziation mit **Chromosomenstörungen**, sowie mit **monogen bedingten Erkrankungen** (z. B. Prämutationen im *FMR1*-Gen, Veränderungen in den Genen *BMP15* und *FSHR*) gesehen.

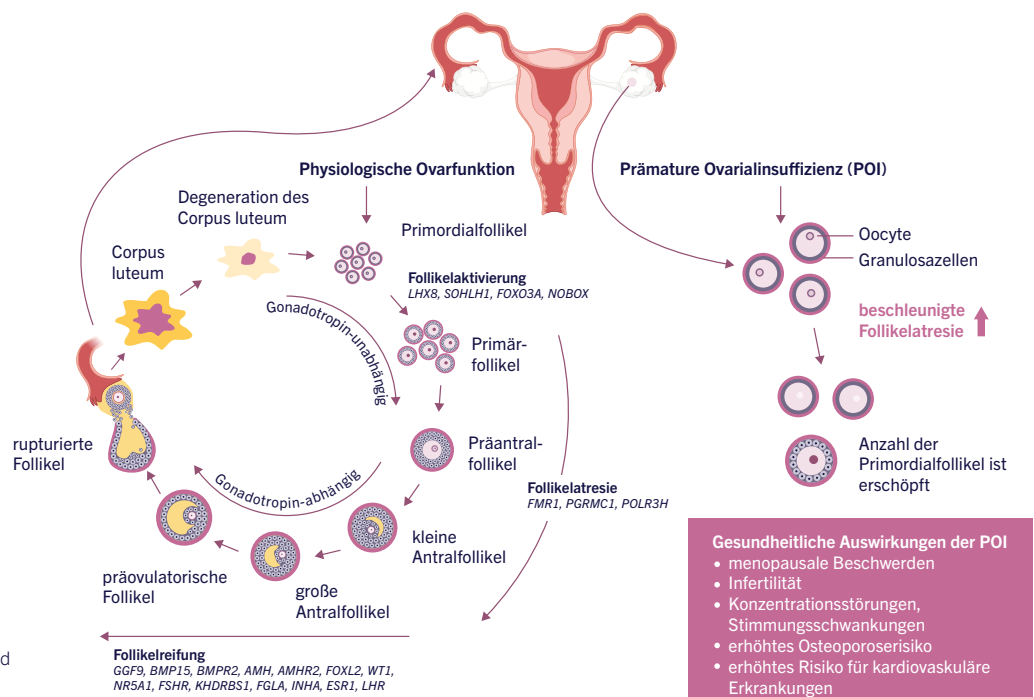


Abb. 5: Bildliche Gegenüberstellung der Folikelreifung bei physiologischer Ovarfunktion und prämaturner Ovarialinsuffizienz

Präkonzeptionelle & pränatale Diagnostik

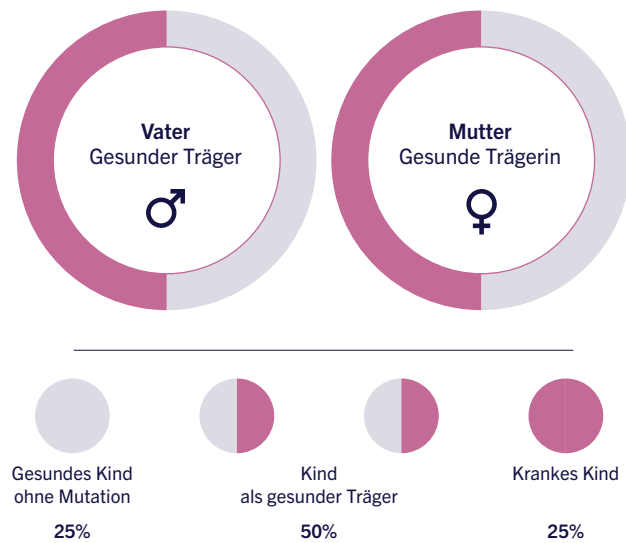


Abb. 8: Schematische Darstellung eines autosomal-rezessiven Erbgangs

Das Heterozygoten-Screening erlaubt die gleichzeitige Abklärung eines Anlageträgerstatus für eine Vielzahl von autosomal-rezessiven Erkrankungen und die Untersuchung von insgesamt 700 krankheitsrelevanten Genen. Bei einer Untersuchung von 104 Personen in der Allgemeinbevölkerung ergab sich eine durchschnittliche Trägerlast von Mutationen in 2,8 dieser rezessiven Gene pro Person (in einem Intervall von 0 bis 7) (Bell CJ et al., 2011, Sci Transl Med 3:65). Insbesondere bei Konsanguinität und Paaren aus bestimmten ethnischen Gruppen (z. B. Askhenazi-Juden) oder Herkunftsländern (cave: Thalassämie, Sichelzellanämie, familiäres Mittelmeerfieber) kann ein Heterozygoten-Screening sinnvoll sein.

Jede genetische Erkrankung ist für sich genommen sehr selten. Insgesamt sind seltene Erkrankungen jedoch häufig. HumangenetikerInnen sind ExpertInnen für seltene Erkrankungen.



Gynäkologische Tumore

Krebserkrankungen treten meist im fortgeschrittenen Alter auf. Besteht hingegen eine genetische Veranlagung, kann es bereits in jungen Jahren und familiär gehäuft zu bestimmten Tumorerkrankungen kommen, insbesondere zu Brust-, Eierstock- und Darmkrebs. Multi-Gen Panel Analysen ermöglichen die gleichzeitige Untersuchung vieler „Krebsgene“. Die Ergebnisse sind wichtig für die individuelle Therapieplanung und Vorsorge. Auch Gesunde mit vielen Krebserkrankungen in der Familie können sich hinsichtlich eines erhöhten Tumorrisikos untersuchen lassen.

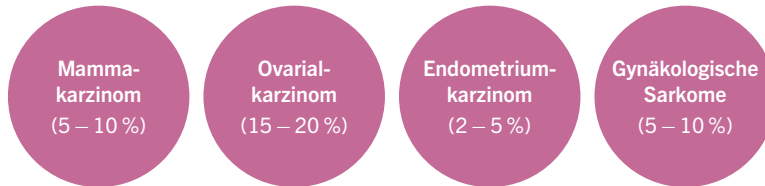


Abb. 6: Prozentuale Häufigkeit monogenetischer Veränderungen bei Tumorerkrankungen in der Frauenheilkunde. Schätzungsweise sind bis zu einem Fünftel der gynäkologischen Tumorerkrankungen durch genetische Faktoren bedingt

Mamma- und Ovarialkarzinom	<i>ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 und TP53</i>
Endometriumkarzinom	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 und EPCAM</i>
Gynäkologische Sarkome	<i>TP53, ATM, NF1, DICER1, RB1, FH, APC, SMARCB1 und SMARCA4 (Vagher et al., J Cancer Metastasis Treat 2022;8:31)</i>

Abb. 7: Gynäkologische Tumore im Fokus: Übersicht an Genen, die mit Tumorerkrankungen in der Frauenheilkunde assoziiert werden

Humangenetik in der Gynäkologie: Ein gemeinsames Ziel – die Gesundheit der Frau

Als Eurofins Humangenetik legen wir den Fokus auf die Diagnostik von familiären Tumoren und vererbten Erkrankungen in allen Lebensphasen der Patientinnen sowie Patienten, insbesondere auch bei seltenen Erkrankungen.

Kontaktieren Sie gerne unsere
humangenetische ExpertInnen.
Hotline: +49 (0) 89-23237356-544

Eurofins Humangenetik und Pränatal-Medizin MVZ GmbH
Friends Tower I
Friedenheimer Brücke 19, 80639 München
Tel. +49 (0) 89-130744-0
Fax +49 (0) 89-130744-99
molekulargenetik@praenatal-medizin.de
www.humangenetik-in-augsburg.de