

Christine Fischer

Dr. sc. hum.

Risikoberechnungen in Familien mit Muskeldystrophie vom Typ Duchenne: Einbeziehung von Keimzellmosaiken und heterogenen Neumutationsraten

Geboren am 23.12. 1955 in Weferlingen

Diplom am 22. 3. 1983 an der Universität in Marburg

Promotionsfach: Humangenetik

Doktorvater: Prof. Dr. Dr. hc. F. Vogel

Für die Muskeldystrophie vom Typ Duchenne sind in den letzten zwei Jahrzehnten zwei biologische Phänomene als wichtig erkannt worden: Keimzellmosaik und Neumutationsraten, die sich nach Mutationstyp und Geschlecht unterscheiden. Da diese Beobachtungen zu Widersprüchen bei dem zuvor benutzten einfachen Modell führten, wurden verschiedene Ansätze gemacht, entweder Keimzellmosaik oder geschlechts- und mutationstypspezifische Neumutationsraten zu modellieren und beispielhaft in die Risikoberechnungen einzubeziehen. Kein Modell und keines der bisher vorhandenen Programme ist jedoch geeignet, beide Aspekte gleichzeitig zu berücksichtigen.

Wir haben die einzelnen Ansätze in ein umfassendes Modell eingearbeitet. Dabei wurde die Modellierung so vorgenommen, dass bei der Umsetzung in ein Risikoberechnungsprogramm bekannte Algorithmen zur Berechnung von Wahrscheinlichkeiten in Stammbäumen verwendet werden konnten. Keimzellmosaik wurden in Form eines Mehrallelmodells am Krankheitsgenort abgebildet. Wir betrachten 5 Allele, N: Normalallel, p1: Punktmutationsmosaikallel, p2: Allel mit voller Punktmutation, p3: Deletionsmosaikallel und p4: Allel mit voller Deletionsmutation. Die Keimzellmosaikallele werden mit mutations- und geschlechtsspezifischen Wahrscheinlichkeiten, die den Populationsmittelwerten für Keimzellmosaikanteile entsprechen, als volle Mutationen in die nächste Generation weitergegeben. Wir vernachlässigen zugunsten leichterer Berechenbarkeit, dass der Keimzellmosaikanteil keine Konstante ist, sondern einer Verteilung folgt. Für jedes Allel p1-p4 sind geschlechtsspezifische Neumutationsraten zugelassen.

Wir haben eine Segregationstabelle aufgestellt und mit deren Hilfe unter Gleichgewichtsannahmen Formeln für Inzidenz und Heterozygotenwahrscheinlichkeiten hergeleitet. Zum ersten Mal war es möglich, den Zusammenhang der Mosaikparameter mit mutationsspezifischen männlich/weiblich Neumutationsratenverhältnissen darzustellen. Die Formel für den Anteil x der Neumutanten unter den sporadischen Fällen zeigt, dass sowohl Keimzellmosaiken allein als auch unterschiedliche Neumutationsraten ohne Mosaiken verursachen können, dass x kleiner als $1/3$ ist, was im einfachsten genetischen Modell erwartet wird.

Um Risikoberechnungen in konkreten Familiensituationen durchführen zu können haben wir umparametrisiert und empirische Daten aus der Literatur genutzt. Dabei waren Vereinfachungen nötig, da das Modell für die vorhandenen Daten überparametrisiert ist.

Auf der Basis dieses Modells entstand das Windowsprogramm RISCALW zur Risikoberechnung in DMD-Familien. Einfache Modelle sowie Modelle verschiedenen Komplexitätsgrads können benutzt und wichtige assoziierten Informationen einbezogen werden. Dies sind bei DMD drei Gruppen: 1. flankierende und innergenetische Marker, mit deren Hilfe festgestellt werden kann, wer bis auf Rekombinationen dasselbe X-Chromosom wie der Erkrankte oder wie ein gesunder männlicher Familienangehöriger trägt, 2. Serumkreatininkinasewerte bei Frauen, die Hinweise auf den Genotypen der Ratsuchenden am Dystrophingenort liefern, da bei heterozygoten Überträgerinnen im Mittel höhere SCK-Werte vorliegen und 3. die Ergebnisse von Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) mit dystrophingenspezifischen Proben, mit denen bei Frauen mit einer Sensitivität von zur Zeit etwa 80% nach Deletionen im Dystrophingen gesucht werden kann.

Mit Hilfe von RISCALW wurden in einer Reihe von Stammbäumen Berechnungen durchgeführt, aus denen die Schlussfolgerungen gezogen werden können: Da Punktmutationen bevorzugt bei Männern auftreten reduzieren negative Deletionstestergebnisse das Risiko weniger, als zuvor erwartet worden sein könnte. Berechnungen unter Annahme von Keimzellmosaikern führen grundsätzlich in allen Stammbäumen zu höheren Krankheitswahrscheinlichkeiten. Dieser Unterschied ist bei manchen Familienkonstellationen erheblich: Im Modell ohne Mosaiken würde hier die Krankheitswahrscheinlichkeit auf Populationsniveau liegen, während sie unter plausiblen Annahmen über Keimzellmosaiken mehrere Prozent beträgt.

Es wurden in dieser Arbeit Werkzeuge entwickelt, die sowohl für theoretische populationsgenetische Überlegungen als auch für praktische Risikofragestellungen in der genetischen Beratung von Nutzen sind. Das Modell ist flexibel genug, um es auf andere monogene Krankheiten mit Keimzellmosaik anpassen zu können. Konkrete Berechnungsmöglichkeiten wurden für die wichtigste Anwendung, nämlich Familien mit Muskeldystrophie Duchenne, zur Verfügung gestellt. Das Programm ist bei den Autoren erhältlich.