

## Ein Unterrichtsvorschlag der Fachdidaktik Biologie, Universität Bonn

zu [www.ncbi.nih.gov/](http://www.ncbi.nih.gov/)

vgl. PedigreeLab bei [www.lehrer-online.de](http://www.lehrer-online.de)

aus: OMIM-Datenbank <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=163890>

Weg: Genes and disease > Chromosome 1 > Parkinson > OMIM

zu „Parkinson 1 = SNCA!?“

Text 1

### Schnell wechselnde Erkenntnisse in 5 Jahren!

#### MOLECULAR GENETICS

[Polymeropoulos et al. \(1996\)](#) demonstrated that the Parkinson disease phenotype in a large family of Italian descent could be mapped to 4q21-q23. Designated Parkinson disease type 1 (PARK1; [601508](#)), the disorder in this family was well documented to be typical for Parkinson disease, including Lewy bodies, with the exception of a relatively early age of onset of illness at 46 +/- 13 years. In this family, the penetrance of the gene was estimated to be 85%. Since the SNCA gene maps to the same region, it was considered an excellent candidate for the site of the mutation in PARK1. In the Italian family, [Polymeropoulos et al. \(1997\)](#) found a G-to-A transition in nucleotide 209 of the SNCA gene, which resulted in an ala53-to-thr substitution (A53T; [163890.0001](#)). The same A53T mutation segregated with the Parkinson disease phenotype in 3 Greek kindreds. In these families also, the onset of the disease occurred relatively early.

[Farrer et al. \(1998\)](#) sequenced the entire coding region of the SNCA gene in 6 familial cases of autosomal dominant Parkinson disease and 2 cases of amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism/dementia complex of Guam ([105500](#)). They sequenced exon 4 in 5 additional cases of familial disease and screened for the A53T mutation in 40 cases of idiopathic Parkinson disease, 3 cases of multisystem atrophy, and 15 cases of Lewy body dementia. In no case did they find a mutation in the SNCA gene. [Farrer et al. \(1998\)](#) suggested that the A53T mutation in alpha-synuclein may be a harmless variant in linkage disequilibrium with the true pathogenic mutation.

[Scott et al. \(1997\)](#) excluded linkage to alpha-synuclein in 94 multiplex (at least 2 sampled affecteds with Parkinson disease) families. [Scott et al. \(1999\)](#) screened the translated exons of the SNCA gene for the A53T mutation in 356 affected individuals from 186 multiplex families with Parkinson disease. One Greek-American family segregated this mutation as an autosomal dominant trait, giving a frequency for this mutation of 1 in 186, or 0.5%. The phenotype in this family was consistent with the other Greek and Italian families reported with this mutation. Other than autosomal dominant inheritance and wider intrafamilial variation in age at onset, there were no significant differences in the phenotype in this family and the other families in the data set. Members of the family remaining in Greece had been reported by [Markopoulou et al. \(1995\)](#). [Scott et al. \(1999\)](#) concluded that the SNCA gene is not a major risk factor in familial Parkinson disease.

#### Aufgabe:

Schreiben Sie in einer Tabelle die Anzahl und Herkunft der von den verschiedenen Forschern untersuchten Personen übersichtlich auf.

Tragen Sie die jeweiligen Aussagen über Gene und Auftreten der Krankheit ein.

Suchen Sie in den NCBI-Datenbanken nach anderen Genen, die mit Parkinson verbunden sind und erstellen Sie eine Übersicht über die Erbgänge und weitere für Sie verständliche Aussagen der Texte in OMIM!

aus: OMIM-Datenbank <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=261600>

## zu Phenolketonurie:

## Text 2

### Historische Herkunft und Verteilung in verschiedenen Populationen

#### POPULATION GENETICS

Peculiarities in the distribution of phenylketonuria have been noted. The disorder is rare in Ashkenazi Jews ([Cohen et al., 1961](#); [Centerwall and Neff, 1961](#)). [Carter and Woolf \(1961\)](#) noted that of the cases seen in London and presently living in southeast England, a disproportionately large number had parents and grandparents born in Ireland or West Scotland. The frequency at birth in northern Europeans may be about 1 per 10,000 ([Guthrie and Susi, 1963](#)). In Kuwait, [Teebi et al. \(1987\)](#) found 7 cases of PKU among 451 institutionalized mentally retarded persons (1.9%).

[Saugstad \(1975\)](#) determined the frequency and distribution of PKU in Norway and concluded that the PKU gene was probably of Celtic origin, i.e., was brought from Ireland and Scotland (which have the highest frequency of PKU) with wives and slaves of the Vikings. Rh, Kell, and PGM-1 types support the suggestion. PKU was first discovered in Norway by [Folling \(1934\)](#).

From the increase in frequency of parental consanguinity, [Romeo et al. \(1983\)](#) estimated that the frequency of PKU in Italy is between 1 in 15,595 and 1 in 17,815 (according to 2 different formulas), values not greatly different from that derived from screening programs (about 1 in 12,000). [Flatz et al. \(1984\)](#) concluded that the PKU gene was 1.37 times more frequent in prewar northeastern Germany than northwestern Germany.

[DiLella et al. \(1986\)](#) cited an incidence of 1 per 4,500 in Ireland and 1 per 16,000 in Switzerland with an average incidence of about 1 per 8,000 in U.S. Caucasians. The PKU gene has been considered to be Celtic in origin. Perhaps surprisingly, [DiLella et al. \(1986\)](#) found the splice donor site mutation of intron 12 in Denmark, England, Ireland, Scotland, Switzerland, and Italy. Furthermore, the association with RFLP haplotype 3 was preserved in these populations. This is a difficult finding to explain in population genetics terms that are compatible with demographic history.

#### Aufgabe:

Erstellen Sie eine tabellarische Übersicht über die Herkunft und Anzahlen der in diesem Ausschnitt genannten Personengruppen.

Welche Argumente tragen die Forscher vor, um eine historische Herkunft der Phenylketonurie zu erschließen?

Hinterfragen Sie aus historischen Quellen die Aussage über „irische und schottische Frauen und Sklaven der Wikinger“!

aus: OMIM-Datenbank <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=143100>

## zu Huntington Disease:

## Text 3

### Geschichte der Erforschung und ethisches Dilemma

(vgl. auch Text 8)

#### HISTORY

In 1872, George Huntington of Pomeroy, Ohio, wrote about a hereditary form of chorea 'which exists, so far as I know, almost exclusively on the east end of Long Island.' [Osler \(1893\)](#) wrote about this disorder as follows: 'Twenty years have passed since Huntingdon (sic), in a postscript to an every-day sort of article on chorea minor, sketched most graphically, in 3 or 4 paragraphs, the characters of a chronic and hereditary form which he, his father and grandfather had observed in Long Island.' As with many other conditions, Osler's writings about them brought the disorder to general attention. In a footnote, he stated: 'Several years ago I made an attempt to get information about the original family which the Huntingdons (sic) described, but their physician stated that, owing to extreme sensitiveness on the subject, the patients could not be seen.' [Vessie \(1932\)](#) traced the ancestry of the families studied by [Huntington \(1872\)](#). About 1,000 cases in 12 generations descendant from 2 brothers in Suffolk, England, could be identified. Uncertainty concerning the usual interpretation ([Critchley, 1973](#); [Maltsberger, 1961](#); [Vessie, 1932](#)) of the precise origin of the Huntington gene in England was voiced by [Caro and Haines \(1975\)](#).

[Durbach and Hayden \(1993\)](#) published a personal account of George Huntington based on unpublished sources and communications from several of his descendants. Their account provides insight into his role as a general practitioner, literally a 'horse-and-buggy doctor' as demonstrated by one of the figures, as well as indicating his avocations of sketching, hunting, and fishing.

[Van der Weiden \(1989\)](#) gave a biographical account of George Huntington (1850-1916) and of the American anatomist George Sumner Huntington (1861-1927), and pointed out that biographical data on the 2 have been confused repeatedly.

Huntington disease represents a classic ethical dilemma created by the human genome project, i.e., that of the widened gap between what we know how to diagnose and what we know how to do anything about. [Wexler \(1992\)](#) referred to the dilemma as the Tiresias complex. The blind seer Tiresias confronted Oedipus with the dilemma: 'It is but sorrow to be wise when wisdom profits not' (from Oedipus the King by Sophocles). [Wexler \(1992\)](#) stated the questions as follows: 'Do you want to know how and when you are going to die, especially if you have no power to change the outcome? Should such knowledge be made freely available? How does a person choose to learn this momentous information? How does one cope with the answer?'

#### Aufgabe:

Informieren Sie sich bei weiterem Interesse in Text 8 und bei der HUNTINGTON'S DISEASE SOCIETY OF AMERICA (<http://www.hdsa.org>) über die Geschichte der Krankheitserforschung, der speziellen Rolle der Familie Wexler und die genetischen Grundlagen von Chorea Huntington!

Führen Sie eine Diskussion - u.U. mit verteilten Rollen - über das Für und Wider einer genetischen Diagnose, wenn keine Therapiemöglichkeit besteht!

Diskutieren Sie, ob und warum Sie in diesem Fall eine Präimplantationsdiagnose - also eine Reagenzglasbefruchtung und genetische Untersuchung des Embryos vor der Einpflanzung - befürworten oder ablehnen!

## „Freispruch“ für Chromosom 1q

Text 4

Genregion nur wenig an Entstehung von Schizophrenie beteiligt

**Knapp ein Prozent aller Deutschen leidet unter Schizophrenie. Die Anlage, an dieser schweren psychischen Störung zu erkranken, wird vererbt; verschiedene Studien deuten darauf hin, daß eine Erbanlage auf Chromosom 1 für den Ausbruch der Krankheit mitverantwortlich ist. In der bisher größten Kontrollstudie, die in der Mai-Ausgabe der renommierten Wissenschaftszeitung Science publiziert wird, kommen die Forscher jedoch zum Schluß, daß das Kandidatengen eine geringere Rolle spielt als erwartet. An der Studie sind Zentren aus Amerika, Australien und Europa beteiligt, darunter auch die Klinik für Psychiatrie der Universität Bonn.**

Schizophrene können nicht zwischen Einbildung und Wirklichkeit unterscheiden; sie fühlen sich verfolgt, hören Stimmen, die ihnen Befehle erteilen, oder sehen Dinge, die außer ihnen niemand wahrnimmt. Die Krankheit verläuft meist in Schüben; nahezu beschwerdefreie Perioden wechseln mit Phasen, in denen die Wahnvorstellungen überhand nehmen. Die Medikamente, die heute zur Verfügung stehen, haben unangenehme Nebenwirkungen; die Auswirkungen der Erkrankung erstrecken sich auch auf das soziale Umfeld der

**Die Wahrscheinlichkeit, daß die Region auf Chromosom 1q bei der Entstehung von Schizophrenie eine größere Rolle spielt, ist gering.**

Betroffenen. Häufig kommt Schizophrenie in besonderen Stresssituationen zum Ausbruch; die Anlage scheint aber in hohem Maße erblich zu sein: Ist bei einem Zwillingen der eine schizophren, erkrankt der andere mit einer Wahrscheinlichkeit von 45 bis 60 Prozent ebenfalls. In zahlreichen Studien versuchen Wissenschaftler weltweit, die Erbanlagen, die zur Entstehung dieser schweren psychischen Störung beitragen, zu identifizieren, um wirksamere Therapien entwickeln zu können. Als ein heißer Kandidat für den Sitz eines dieser Gene galt dabei bislang die Region 1q auf Chromosom 1. Die an der Studie beteiligten Wissenschaftler haben nun an 779 Familien mit 1918

Schizophrenie-Patienten überprüft, ob diese Hypothese zutrifft. Sie nutzten dazu die Beobachtung, daß nebeneinander liegende Gene häufig gemeinsam vererbt werden – und zwar um so wahrscheinlicher, je geringer die räumliche Distanz zwischen ihnen ist. Ist also beispielsweise der Vater Träger eines Gens, das Schizophrenie auslösen kann, die Mutter aber gesund, sollten bei einem betroffenen Kind auch die DNS-Sequenzen rund um das „Schizophrenie-Gen“ mit größerer Wahrscheinlichkeit vom Vater stammen – ein Effekt, der als „Kopplung“ bezeichnet wird. Die Forscher untersuchten die Vererbung von insgesamt 16 DNS-Sequenzen auf Chromosom 1q. Keine dieser Gensequenzen wird in den untersuchten Familien gekoppelt mit der Schizophrenie-Erkrankung vererbt. „Die Wahrscheinlichkeit, daß die Region auf Chromosom 1q bei der Entstehung von Schizophrenie eine größere Rolle spielt, bewerten wir daher als gering“, erklärt Dr. Sibylle Schwab von der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn. Damit widerspricht die Studie den Ergebnissen finnischer, kanadischer und schottischer Arbeitsgruppen, die sehr wohl auf eine Beteiligung von Chromosom 1q hindeuten. Die Patientenzahlen waren in allen drei Studien aber deutlich niedriger; zudem stammten die Betroffenen jeweils aus derselben Region, so daß von einer wesentlich geringeren genetischen Heterogenität ausgegangen werden kann. FL/FORSCH

aus: OMIM-Datenbank <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=219700>

## zu Cystische Fibrose:

Text 5

### Anwendung einfacher statistischer Verfahren (u.a. Satz von Bayes)

#### INHERITANCE

Recessive inheritance of cystic fibrosis was first shown clearly by [Lowe et al. \(1949\)](#). [Roberts \(1960\)](#) collected family data which appeared to him inconsistent with the quarter ratio expected of a recessive trait. [Bulmer \(1961\)](#) pointed out, however, that when proper correction is made for ascertainment bias, the observed proportions may agree with those expected for a recessive trait.

Rather than estimating the frequency of the CF gene from the square root of the incidence figure, [Danks et al. \(1983\)](#) used the frequency of CF in first cousins. The estimate of gene frequency was 0.0281 as contrasted with 0.0198 (based on direct count). [Danks et al. \(1983\)](#) suggested that the disparity between the 2 estimates might be the existence of 2 gene loci, each with a frequency of 0.0140 for the CF gene and a heterozygote frequency of 1 in 36. Thus, in Victoria, Australia, 1 in 18 persons might be heterozygous at one or the other locus. Later, however, the authors published a retraction and concluded that they had no evidence of more than 1 locus.

For risk analysis in cystic fibrosis, [Edwards and Miciak \(1990\)](#) proposed a simple procedure called the 'slash sheet.' They pointed out that the various methods of estimating genetic risk fall into 2 main groups: first, enumerating all possibilities and excluding those inconsistent with the tests, a simple procedure in small families, and second, using conditional arguments. The latter approach uses Bayes theorem. The former approach, [Edwards and Miciak \(1990\)](#) pointed out, follows a procedure advanced in 1654 by Pascal, following correspondence with Fermat, on the problem of the Chevalier de Mere, now known as the 'problem of points.' Two noblemen were gambling, and, while one was winning, the other was called away and the game was abandoned. How should the stakes be divided? [Edwards and Miciak \(1990\)](#) noted that 'genetic risk is merely an unfinished game of chance.'

#### Aufgabe:

Nehmen Sie zu den erwarteten Häufigkeiten Stellung!

(„quarter ratio expected“ und „estimation of frequency“)

Welche Rolle spielt der Satz von Bayes in den oben zitierten Untersuchungen bzw. Aussagen?

(Mathematikunterricht!)