

Down-Syndrom

Molekulare und biochemische Ursachen neuraler Krankheiten

12. Mai 2011

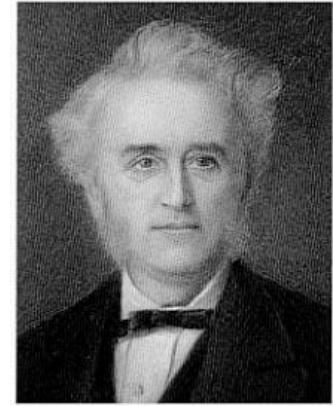
Tamara Mielke & Aaron Sandleben

Gliederung

- ▶ Krankheit in 3 Worten
- ▶ Hintergrundwissen
 - ▶ Chromosome
 - ▶ Zellteilung
- ▶ Arten und Diagnostische Mittel
- ▶ Symptome und deren Therapie
- ▶ Das Leben mit Down Syndrom
- ▶ Risikofaktoren
- ▶ Aktuelle Forschung
- ▶ Zusammenfassung und Ausblick

Geschichtliches

- ▶ 1866 *John Langdon-Down*:
eigenständige Krankheit
- ▶ 1959 *Jérôme Lejeune*:
genetische Ursache – 47
Chromosome



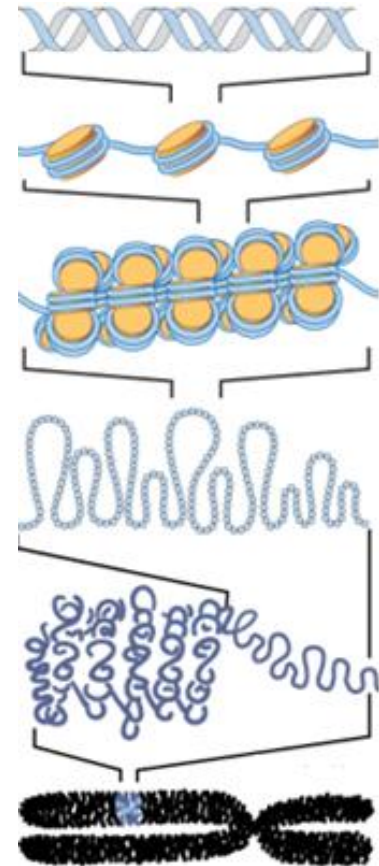
Eckdaten

- ▶ Bei einer von 700 Geburten
- ▶ Genetischer Defekt: *Trisomie* des 21. Chromosoms durch Fehlerhafte Zellteilung



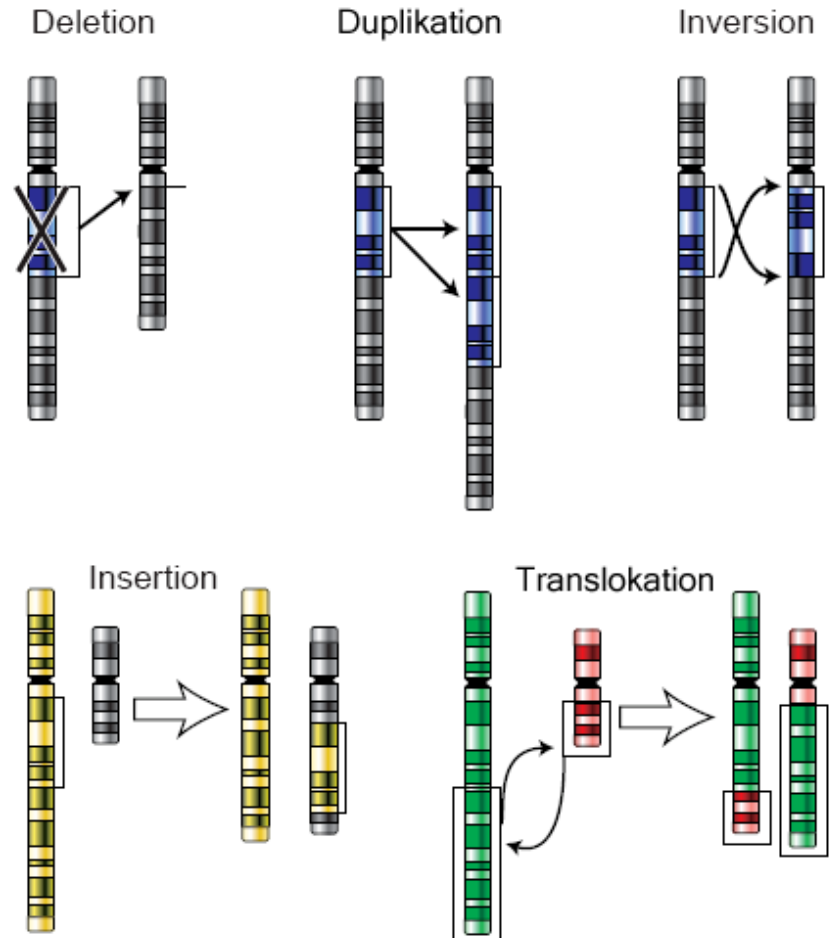
Vom Chromatin zum Chromosom

- ▶ DNA
- ▶ Chromatin
- ▶ Chromatin-Faser aus gepackten Nucleosomen
- ▶ Chromosomen-Stück
- ▶ Verdichtetes Chromosomen-Stück
- ▶ Vollständiges Chromosom



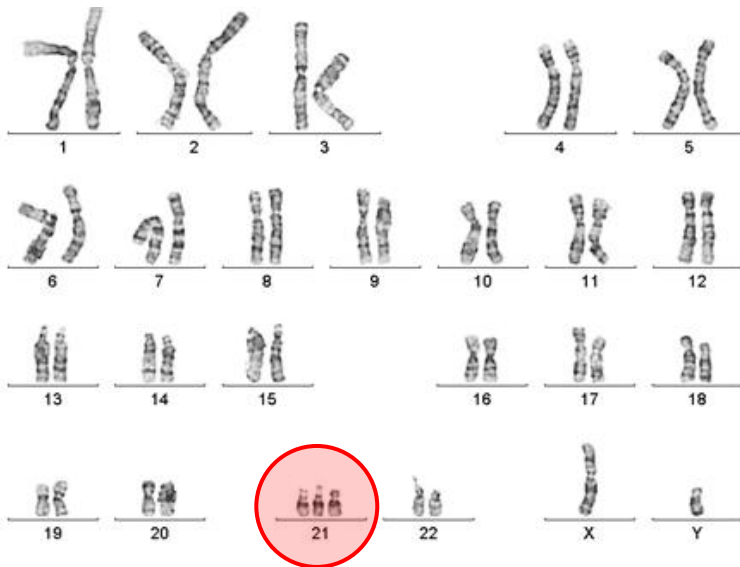
Chromosomenveränderung - strukturell

- ▶ Durch fehlerhafte DNA-Reparation
- ▶ an einem oder zwischen zwei Chromosomen



Chromosomenveränderung - numerisch

▶ Trisomie



▶ Bsp.:

- ▶ Down-Syndrom (21)
- ▶ Edwards-Syndrom (18)
- ▶ Patau-Syndrom (13)

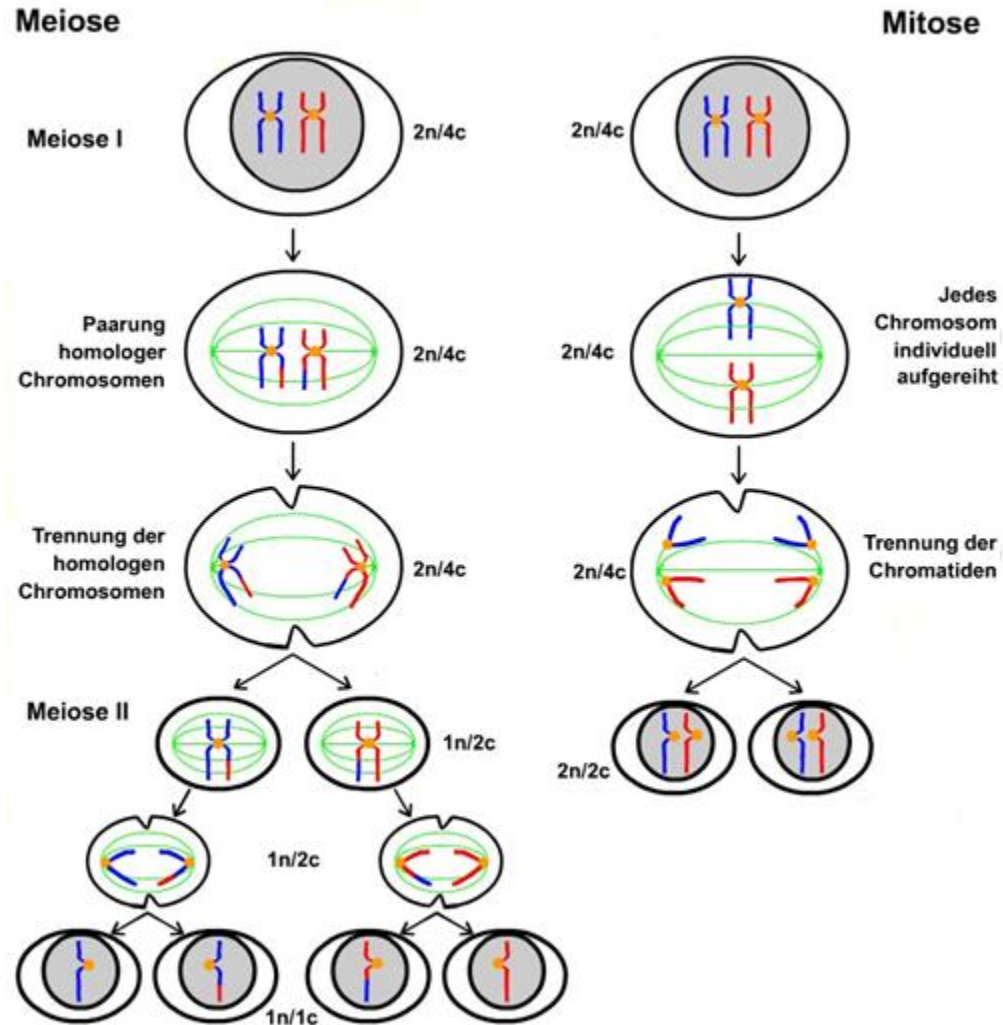
▶ Monosomie



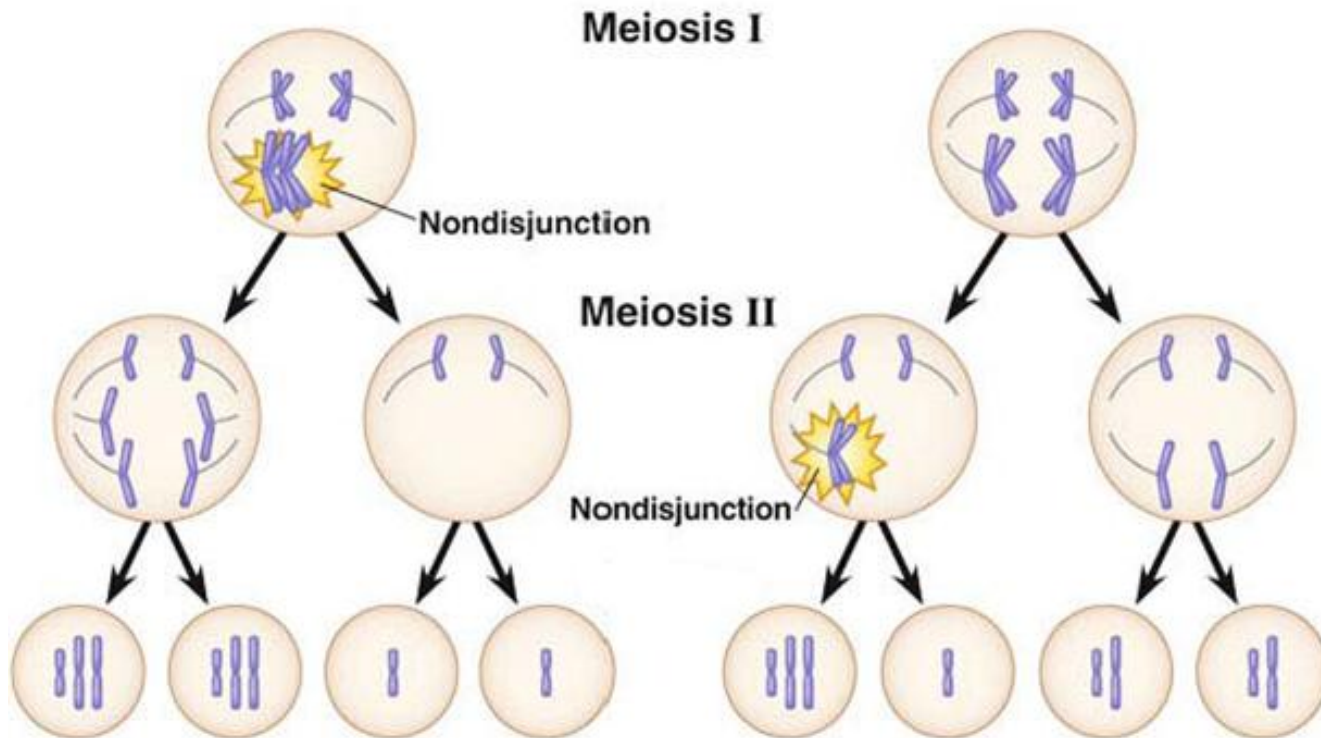
▶ Bsp.:

- ▶ Turner-Syndrom (zweites Geschlechtschromosom)
- ▶ Sonst nicht lebensfähig

Zellteilung



Non-Disjunctions



Vorkommen der Trisomie 21

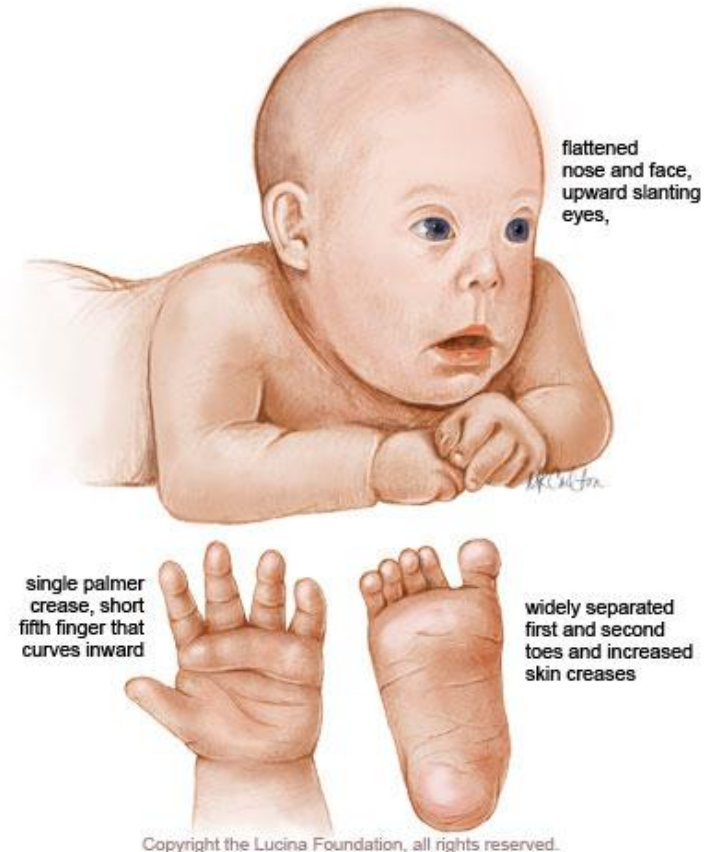
- ▶ **Freie Trisomie in 95% der Fälle**
Trisomie in allen Körperzellen vorhanden
- ▶ **Translokale Trisomie bei 3-4%**
3-faches Auftreten, aber an anderes Chromosom angeheftet
- ▶ **Mosaik-Trisomie bei 1-2%**
Trisomie nicht in allen Körperzellen, nach der ersten Zellteilung
Oft Verwechslung mit „freier Trisomie“, wird nicht als solche erkannt
- ▶ **Partielle Trisomie nur ein paar hundert Fälle**
Verlängertes 21 Chromosom, Träger von mehr Erbinformationen

Diagnose-Früherkennung

- ▶ **Während der Schwangerschaft:**
 - ▶ Chromosomenanalyse mittels invasiver Diagnostik (Fetalblutentnahme, Fruchtwasseruntersuchung,...)
 - ▶ Wird Frauen ab 35 Jahren angeboten
 - ▶ Erstdiagnosen:
 - ▶ Nackenfaltenmessung (10. SSW)
 - ▶ Blutuntersuchung der Mutter (15. und 20 SSW)
- ▶ **Im Säuglingsalter:**
 - ▶ Chromosomenanalyse der Lymphozyten, Art ermittelbar

Körperliche Anomalien

- ▶ Minderwuchs, verkürzte Extremitäten
- ▶ Geringe Muskelspannungen
- ▶ Flaches Gesichtsprofil mit „Sattelnase“
- ▶ Schräge Lidfalte
- ▶ Verkleinerter Oberkiefer, vergrößerte Zunge
- ▶ Vier-Finger-Furche, Sandalenfurche



Anomalien der Organe

- ▶ Gehirn-Volumenverringierung, geringe Neuronendichte
- ▶ Frühzeitige Demenz/Alzheimer
- ▶ Fehlstellung des Beckens
- ▶ Herzfehler
- ▶ Gestörte Funktionen der Nieren, Schilddrüsen,...
- ▶ Darmverschlüsse, Morbus Hirschsprung
- ▶ Geschwächtes Immunsystem, erhöhtes Leukämie-Risiko

Therapiemöglichkeiten

- ▶ Operationen von (angeborenen) Organschäden
- ▶ Erfolgsversprechende Therapie von Leukämie aufgrund der Genmutation
- ▶ Krankengymnastik und Ergotherapie gegen motorische Schwächen
- ▶ Sprachtherapie/Logopedie zur Förderung der Sprachentwicklung

Leben mit Down-Syndrom

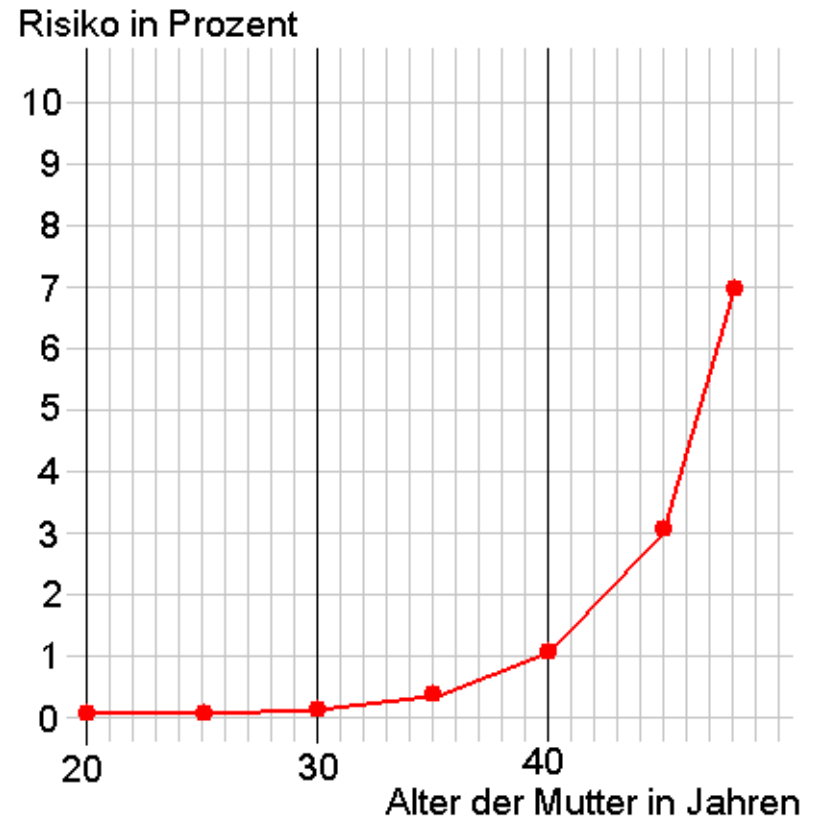
- ▶ Bis zum 5. Lebensjahr halb so schnelle Entwicklung
- ▶ kognitive Entwicklung schneller als motorische
- ▶ Anschließend andersrum

- ▶ Besuch von Förderschulen oder Integrationsklassen
- ▶ Selten Abschluss eines Studiums

- ▶ Arbeiten in Werkstätten
- ▶ Integriertes Wohnen

Alter der Mutter

- ▶ zunehmendes Risiko
- ▶ Umwelteinflüsse auf die Eizellen
- ▶ Zunehmende Fehler bei der Meiose

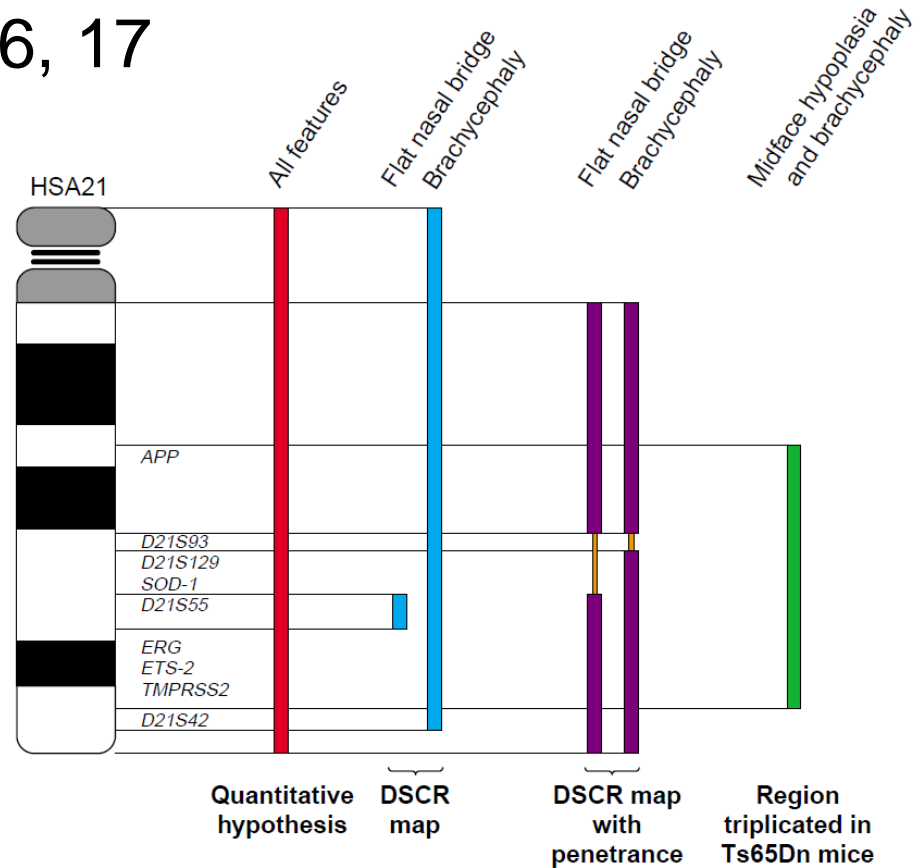


Chromosomenmap

▶ HSA 21 ↔ MMU 10,16, 17

▶ DSCR

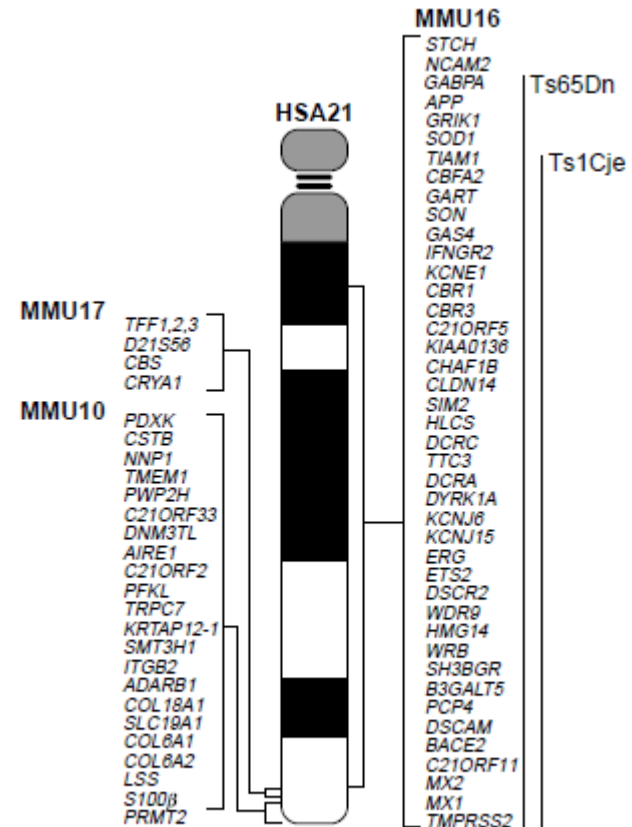
Down Syndrom Critical
Region



TRENDS in Genetics

Erforschung (Mäuse)

- ▶ MMU = Mäusechromosom
- ▶ Vergleich der Gene
- ▶ Partielle Trisomie



TRENDS in Genetics

Zusammenfassung

- ▶ „zufälliger“ Gendefekt
- ▶ Keine vollständige Heilung möglich, aber Behandlung der Symptome
- ▶ Diagnostische Früherkennung
- ▶ Thema der aktuellen Forschung mit erfolgsversprechenden Ansätzen

Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit



Quellenverzeichnis

- ▶ Roger H. Reeves, Laura L. Baxter and Joan T. Richtsmeier, *TRENDS in Genetics* Vol.17 No.2 February **2001**
- ▶ Hassold T., Sherman S., *Down syndrome: genetic recombination and the origin of the extra chromosom 21* Clin Genet. **2000**
- ▶ Antonarakis A.C., Lyle R., *Chromosom 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology* Nature publishing group **2004**
- ▶ Linder Biologie, Gesamtband Schroeder **2005**
- ▶ Grüne Reihe Biologie: Genetik Schroeder **2006**

- ▶ http://www.onmeda.de/krankheiten/down_syndrom.html
- ▶ http://de.wikipedia.org/wiki/Down-Syndrom#Krebserkrankungen_bei_Menschen_mit_Down-Syndrom
- ▶ <http://www.google.de/url?sa=t&source=web&cd=1&ved=0CBkQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.paintedmask.net%2Fscharii%2Funi%2Fhumangenetik-fertig%2Fhumangenetik8%253Bnondisjunction%2CNicoleSpeiser%2C0400317%2Ca437.doc&rct=j&q=nondisjunction%20in%20der%20meiose%201%20und%202&ei=QMXLTbqfGIqN-waRjaWuAw&usq=AFQjCNGE5c5QZ888asell8YfAJomIYi8iw&cad=rja>