

## **Von Mendel bis -Omics – Geschichte und Grundlagen der Humangenetik**

## Erste Grundlagen ca 1850 bis 1900

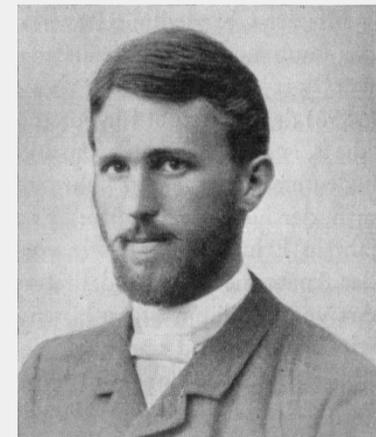
Gregor Mendel (1822 – 1884)  
Erbfaktoren (Gene)  
dominant und rezessiv (1865)



Rudolf Virchow (1821 – 1902)  
Zellularpathologie  
Chromosomenaberration  
als Ursache von Tumoren



Theodor Boveri (1862 – 1915)  
Chromosomenzahl konstant  
Träger der Erbinformation  
beim Seeigel (1882)



## Theoretische Grundlagen (vor Allem an Drosophila) ca 1900 bis 1960 Genetik

- Lineare Anordnung der Gene auf Chromosomen
- Kopplung
- Rekombination/genetischer Abstand
  
- Gene in Populationen  
(Hardy & Weinberg,  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ )
  
- Mutationen durch Röntgenstrahlung
  
- DNA-Doppelhelix (Watson&Crick, 1953)
  
- Genetischer Code (Matthei & Nirenberg, 1961)
  
- Chromosomenspreitung durch Hypotonie (Tjio&Levan, 1956)  
korrekte Zahl der Chromosomen des Menschen

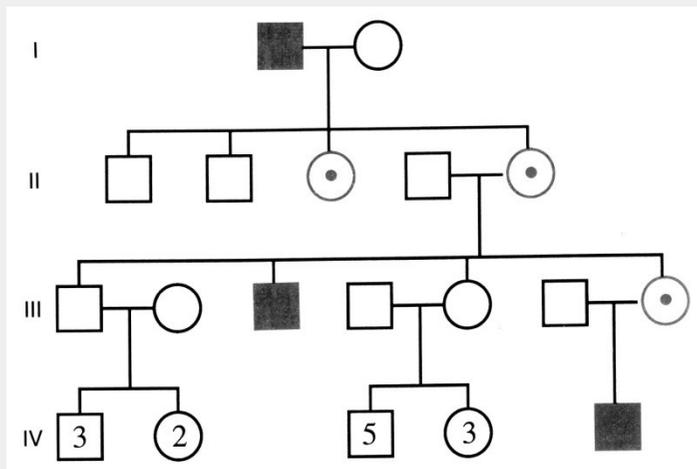
## Humangenetik Stand um 1970 (vor 50 Jahren)

- Syndromologie
- Zytogenetik Chromosomenanalyse (Zahl und grob strukturell)  
Neu auch Pränatal (Amnion – Zellkultur)
- Bandenmuster neu entdeckt
- Formale Genetik
- Genetische Beratung (zum Teil noch eugenisch verstanden – aber einzelne Berater Grundsätzen wie Patientenautonomie etc., wenn auch nicht explizit)
- Einzelne Stoffwechseldefekte (biochemisch, Enzymaktivität)
- Abstammungsbegutachtung (Isoenzyme, Blutgruppen)

Was konnte die Humangenetik damit bieten? Und wie hat es sich weiter entwickelt?

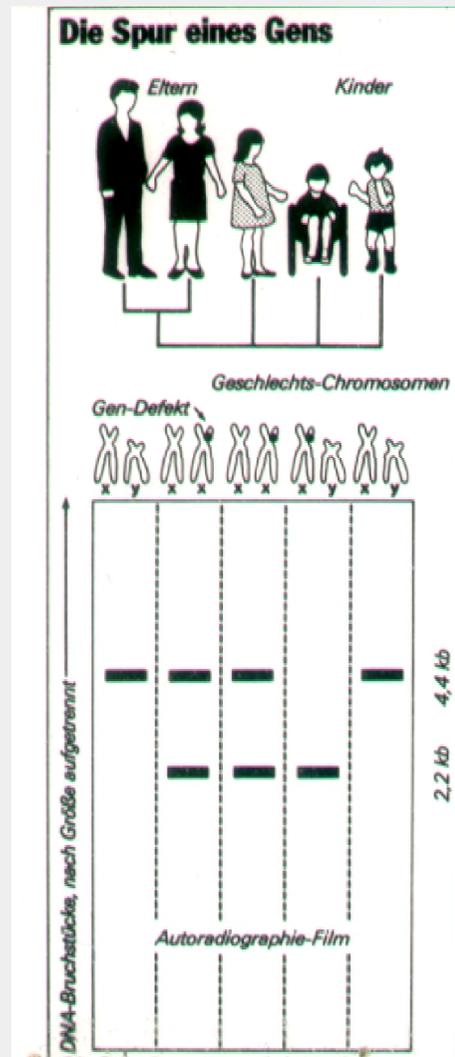
## Beispiel: Entwicklung der Diagnostik bei Duchenne

X-chromosomal  
rezessiver Erbgang



Pränatal:  
Chromosomenanalyse

Risiko-Eingrenzung  
mittels Bayes' Theorem  
bedingte Wahrscheinlichkeiten



Später:  
Kopplung zu RFLP  
oder Detektion einzelner  
Exons

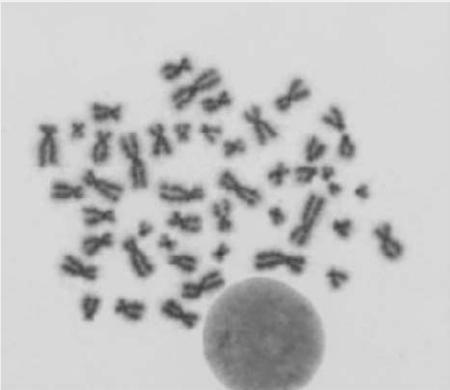
Heute:  
Stufen-Diagnostik,  
Gesamtes DMD – Gen  
oder  
Paneldiagnostik  
für den gesamten  
Funktionskomplex

## Die Entwicklung 1970 bis 1990

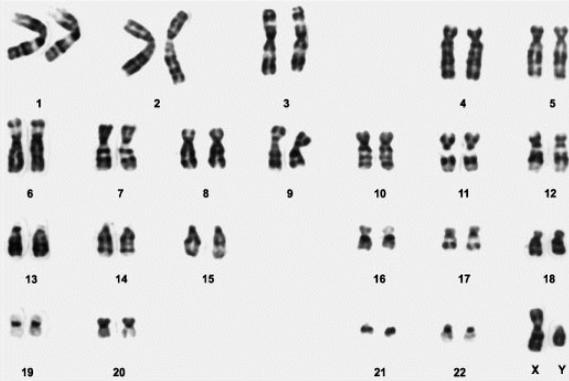
- Somazellgenetik : Lokalisation von Genen (Proteine, Enzyme) auf Chromosomen mittels Hybridzelllinien
- Hybridisierung von Nukleinsäuren (Southern-Blot, 1975)
- Klonierung von DNA-Fragmenten in Bakterien/Hefe ....
- Sequenzierung von DNA-Fragmenten (Sanger, 1977)
- Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (Mullis, 1983)
- Linkage-Analyse mit STR-Markern zur Lokalisation von Genen
- Anfänge von Gen-Therapie
- Miniaturisierung auf Chips
- Genom-weite Assoziationsstudien in „grossen“ Populationen

# Die Entwicklung der Zytogenetik

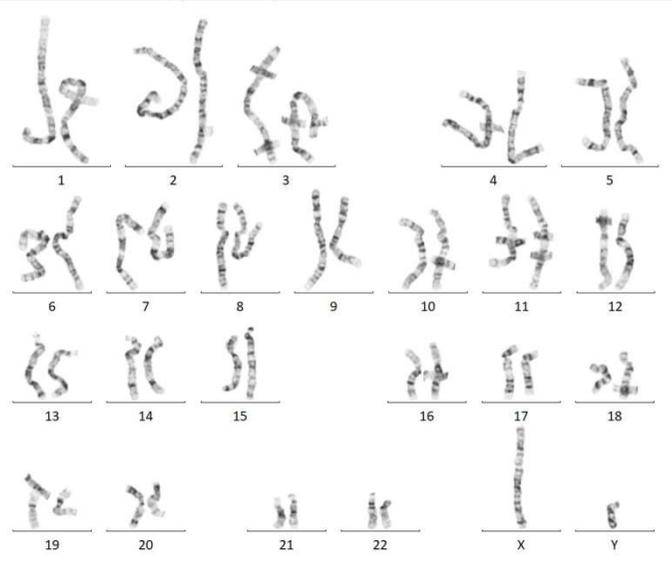
1970 vor Banden



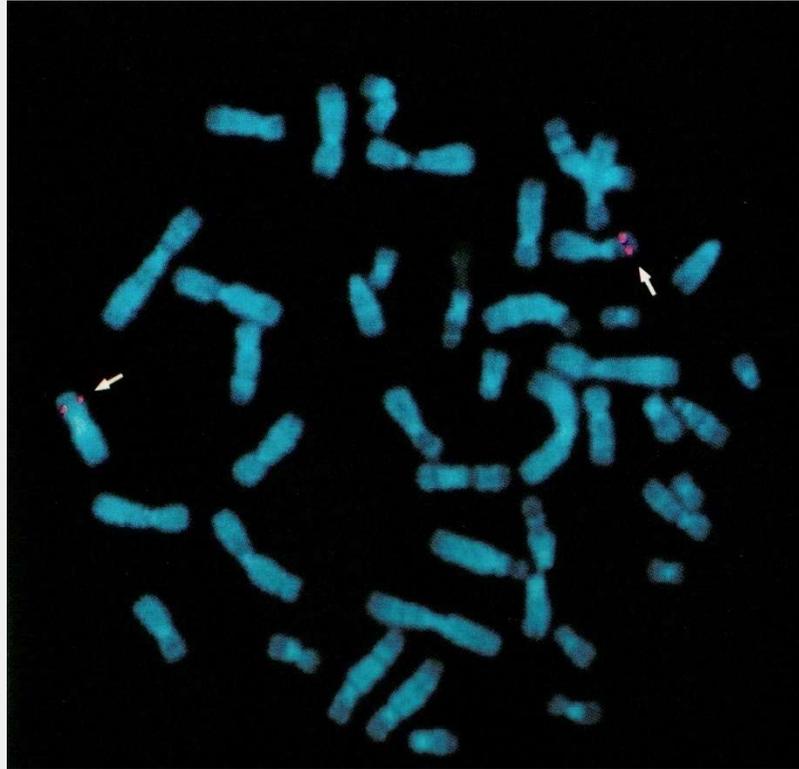
mit Banden



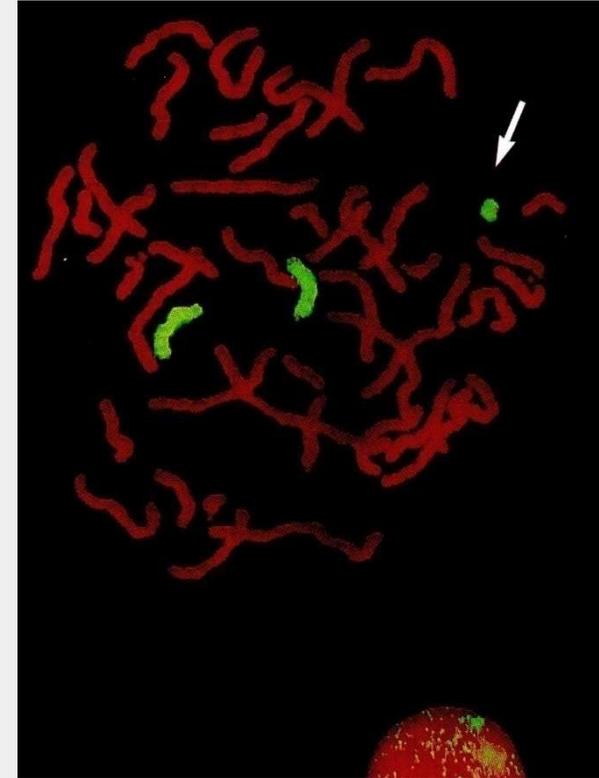
2018 Hohe Auflösung



## Hybridisierungstechniken in der Zytogenetik



Detektion von chromosomalen  
Bereichen durch FISH

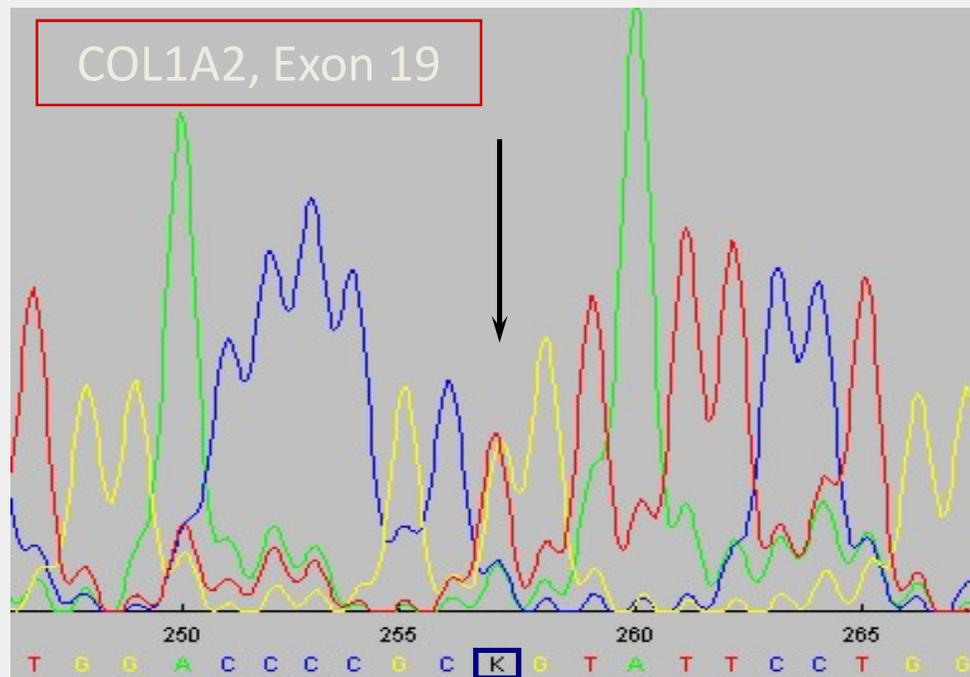


Unterscheidung der  
Chromosomen durch  
Fluoreszenz-in-situ  
Hybridisierung  
(FISH)

## Rekurrente Punktmutationen an der Position Gly238

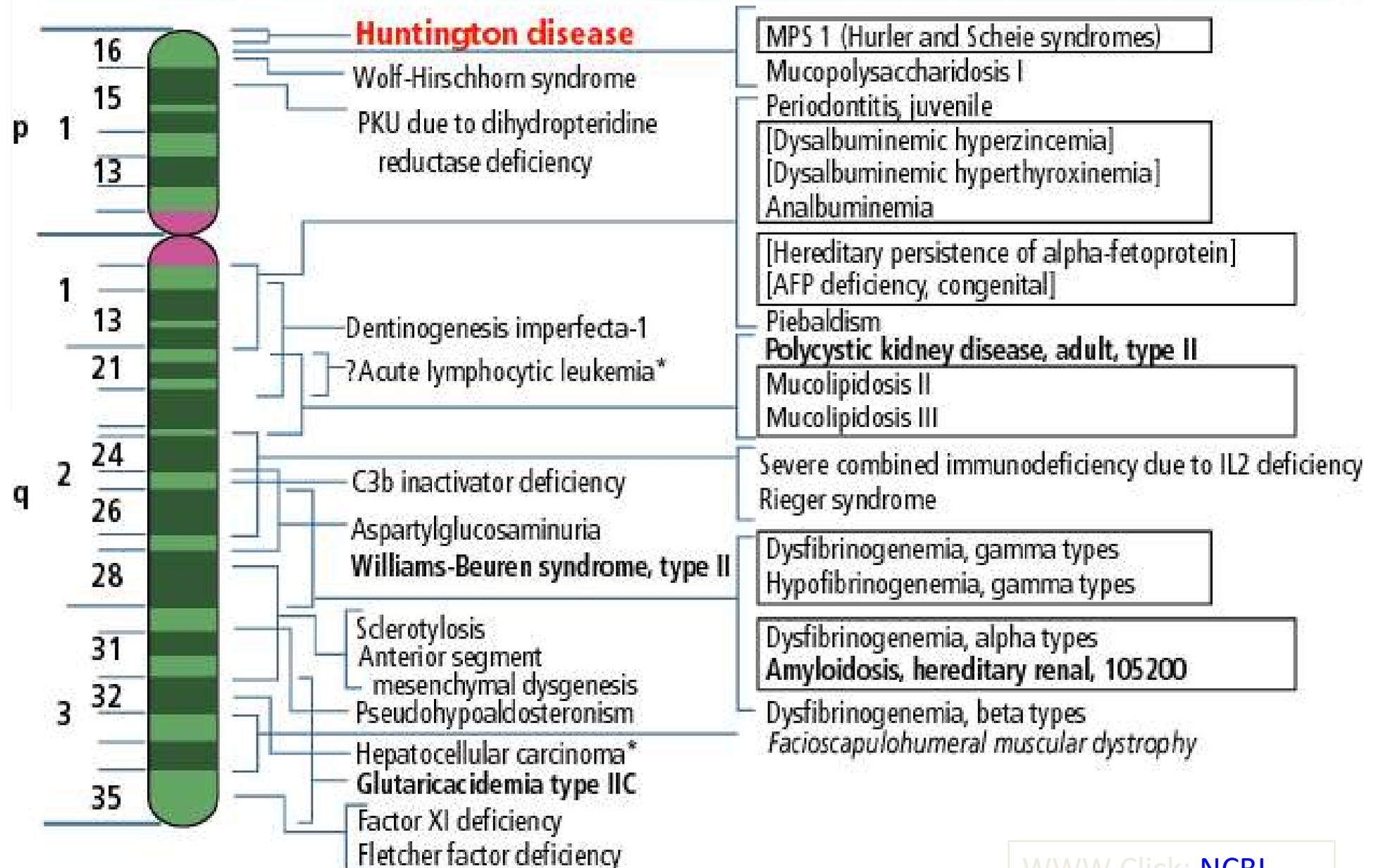
Gly238Cys, GGT → TGT nt 1121, c.982G>T

OI III



Mit den verfügbaren Techniken konnte man gezielt nach Mutationen suchen – aber es war mühsam und ein großer Aufwand

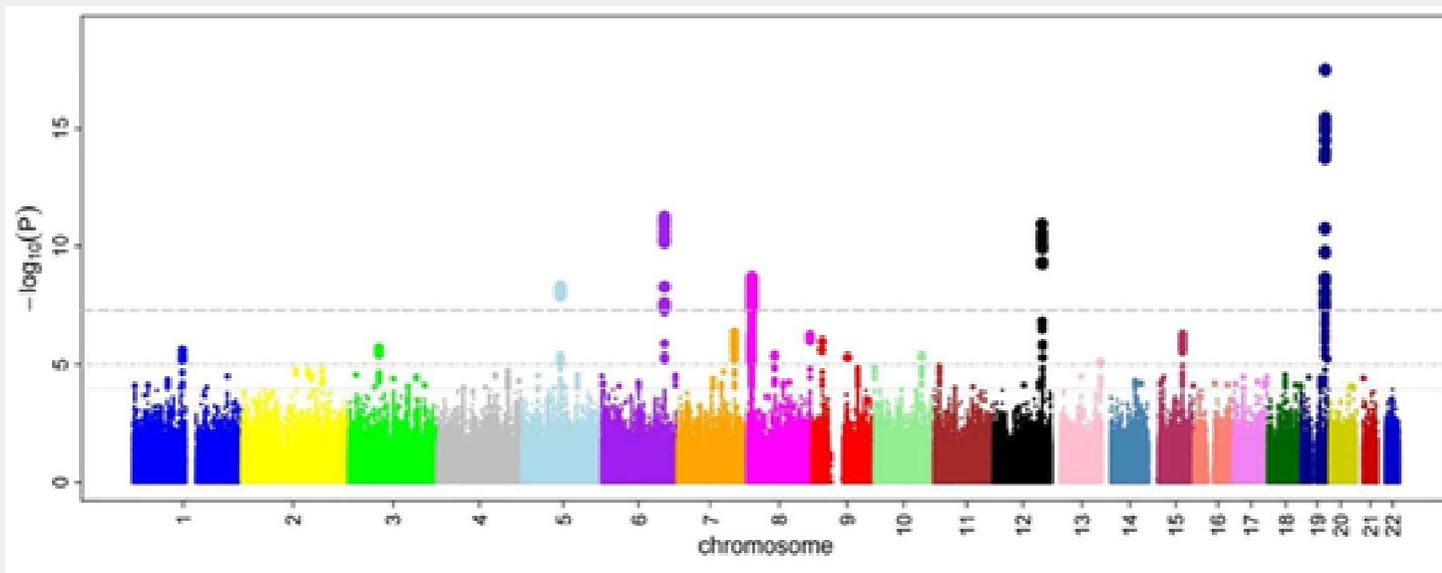
# Chromosome 4



WWW Click: [NCBI](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)

## Wesentliche Schritte nach 1990

- Miniaturisierung auf Chips
- Genom-weite Assoziationsstudien in „grossen“ Populationen (GWAS)  
>500.000 SNPs auf einem Chip, oft >100.000 Individuen



- Sequenzierung des gesamten Genoms

## Das ganze Genom

### Zwei Strategien

**1990 Bis 2000**



**HUGO :**

geordnete Clone  
geordnete Subclone  
bis zur Sequenz

**1998 Bis 2000**



**Celera:**

Schrotschuss  
alle Clone sequenzieren  
alle Sequenzen anordnen

**2000 ca 96% des menschlichen Genoms**

Beide haben das Problem CG-reicher oder repetitiver Sequenzen und  
Elemente

Auch heute noch keine 100% des Genoms

Sequenzierung auf Chip  
übertragen:

“Next generation Sequencing”

## Heute und Morgen

- Next-Generation-Sequencing  
das ganze Genom „auf einen Sitz“ 1000 genomes als Referenz  
kann zu viel sein: Datenmenge, Rechenleistung, Information,  
die ich gar nicht haben will
- Exom >60.000 Individuen in Exome Variant Server
- Panel-Diagnostik
- „liquid biopsy“ (auch als Pränataldiagnostik)
- NGS 4  
Sequenzierung eines DNA-Stranges in einer Nano-Pore  
Lange Fragmente (>500 kB), schließt bisherige Lücken (GC-reich, repetitiv)
- Epigenetik  
erschließt eine ganz neue Ebene von „Genregulation“
- CRISPR-Cas Genome-editing

## - omics

Die Verwendung genomweiter/Gesamtzelle/Gesamtorganismus erfassender Datenbanken als Kontext für weiterführender Untersuchungen

Verständlicher: Phänotyp -> Gen1 mit Mutation; häufiger: gleicher Phänotyp ohne Mutation in Gen1 -> Suche in interagierenden Genen (Proteomics); Suche im gleichen Pathway (Metabolomics)

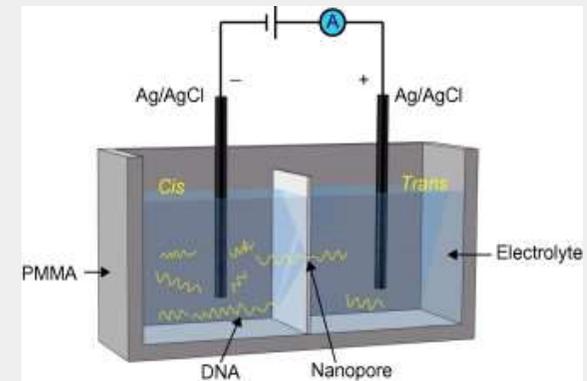
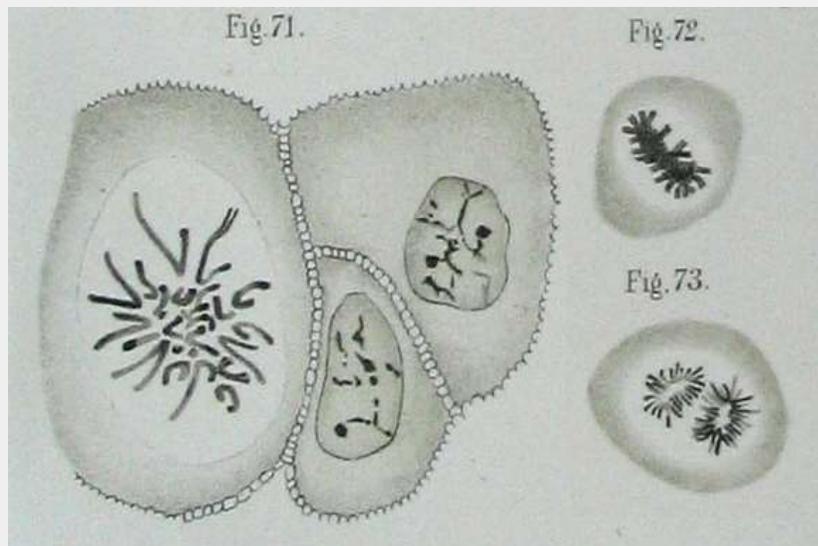
Anfänge in den 70-ziger Jahren

- McKusick: Mendelian Inheritance in Man  
zunächst einige 100 Einträge (viele X-chromosomal)  
Stand **2012**: >21000 Gendefekte, davon kartiert >13000,  
Korrelation Genotyp/Phänotyp 0,79%
- Mitelman: Catalog of chromosome aberrations in cancer
- Schinzel: Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man

Heute:

zusätzlich eine Vielzahl von Datenbanken: Genom, Transskriptom, Transskriptom von Tumoren, Proteom, Metabolom, Phänom, ....  
Unglaublich leistungsfähig, aber auch Mode und Mainstream

## Oder „vom Chromosom bis zur Nano-Pore“



**Vielen Dank für Ihr Interesse !**