

# Genetik I

Dr. Melanie Winter





# Clinical Genomics Lab (CGL)

<https://www.unimedizin-fm.de/einrichtungen/institute>



ICH BIN ...

NOTFALL

Home > Einrichtungen > Institute > Pathologie & Humangenetik > Clinical Genomics Lab (CGL)





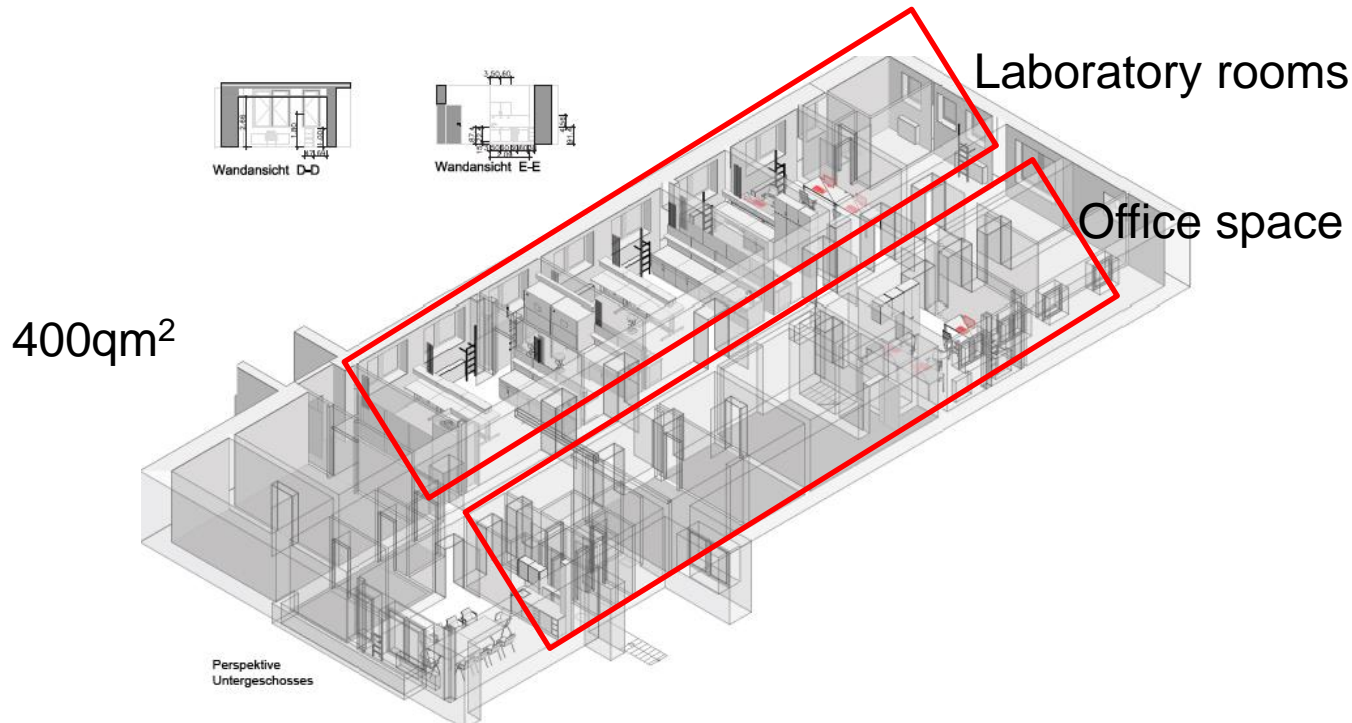
# Clinical Genomics Lab



- Molecular Pathology
- Human Genetics



Building 9A







1

2

3

4



# Clinical Genomics Lab

© M. Winter



## TED- Umfrage

### I) Basic Principles:

- Molecular Diagnostics
  - Molecular Pathology
  - Human Genetics
- Overview: Workflow in Routine Diagnostics
- Tissue Sources
- Chromosomes, Genes and Proteins
- Overview: Technical Aspects

### II) Chromosomal Variations

- Chromosome Analysis
- FISH
- Array
- Karyotypes (female / male)
- Syndromes

### III) Inheritance Patterns

- Pedigree

### IV) Cancer

- Molecular Pathology meets Human Genetics
- Sanger Sequencing
- NGS
- BRCA1/2*
- Classification System
- Reporting

**31.10.24**  
**10:30 – 11:15**



# OnlineTED® Survey

Name der Survey :

Kopie "Genetics I +II"

Es gibt drei Möglichkeiten der Teilnahme:




Zugangslink:

[https://app.onlineded.de/  
timed/102204](https://app.onlineded.de/timed/102204)

Zugriffscod:


**0948**

 Kopieren




Direktlink:

[https://app.onlineded.de/  
timed/102204/0948](https://app.onlineded.de/timed/102204/0948)

 Kopieren



 Kopieren



# Molecular Pathology vs. Human Genetics



## germline

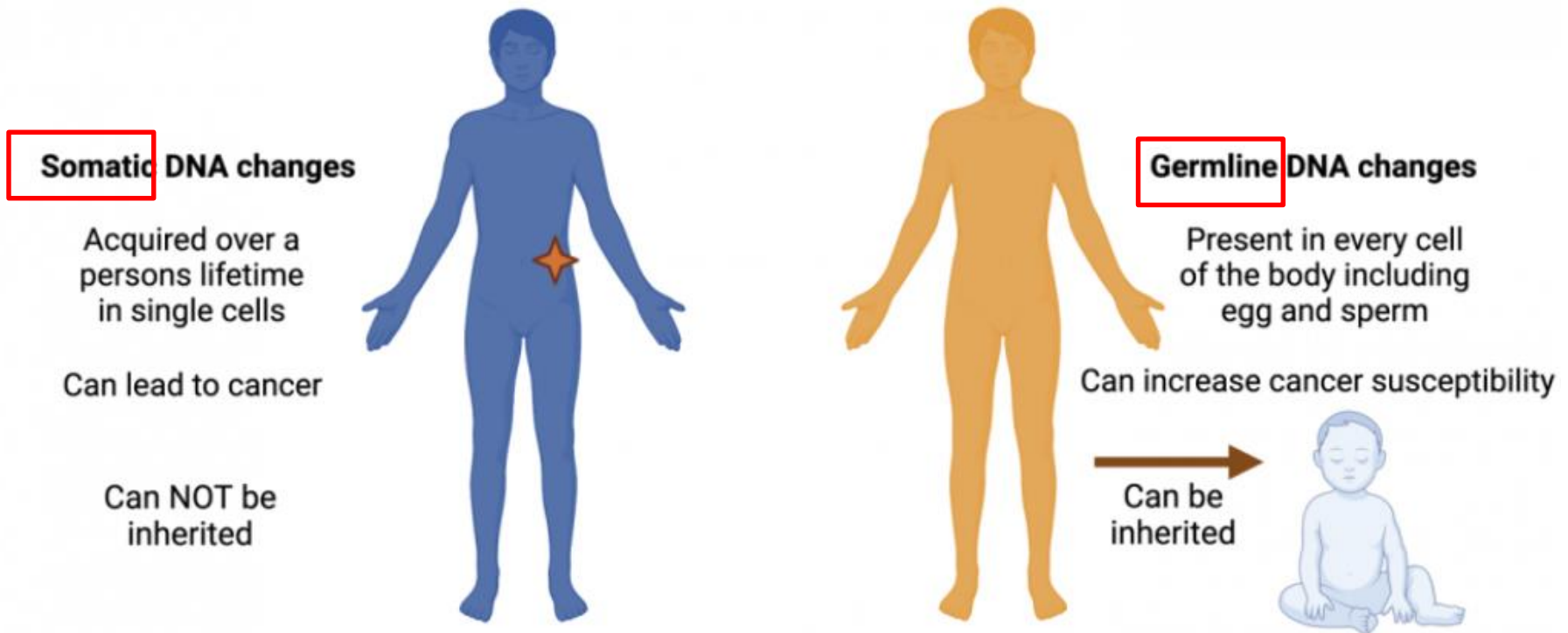
- **Human Genetics (HG):** simple Mendelian and the complex inheritance of different genetic diseases
  - Syndromes
  - Cancer
  - Prenatal Diagnostics
  - Reproduction



## somatic

- **Molecular Pathology (MP):** study of specific somatic molecular alterations which lead to diseases
  - Pathogen diagnostics (viruses, bacteria, fungi)
  - Cancer (analysis of genetic alterations)

# Molecular Pathology vs. Human Genetics



© M. Winter

<https://www.bcgsc.ca/news/tumor-sequencing-panel-screens-both-somatic-and-germline-changes-clinical-significance>





# Clinical Genomics Lab



• **Molecular Pathology** • **Human Genetics**



.....identify and report altered molecules from blood or other biological samples

- **Diagnosis**
- **Therapy**
- **Prognosis**
- **Detection of inherited genetic alteration / risk assessment**

# Molecular Diagnostics: Source of Tissue

somatic vs  
germline

Sample type	
Fresh (frozen) tumour tissue → <b>MP</b>	Somatic/germline
FFPE tumour tissue - primary or metastatic FFPE tissue available → <b>MP</b>	Somatic/germline
Liquid biopsy (CTC, ctDNA) → <b>MP</b>	Somatic/germline
Blood (non tumour), saliva → <b>HG</b>	germline

- Surgery
- Biopsy
- Cytology
- Autopsy

..processed any number of ways  
Fresh  
Frozen  
\*FFPE



© Melanie Winter

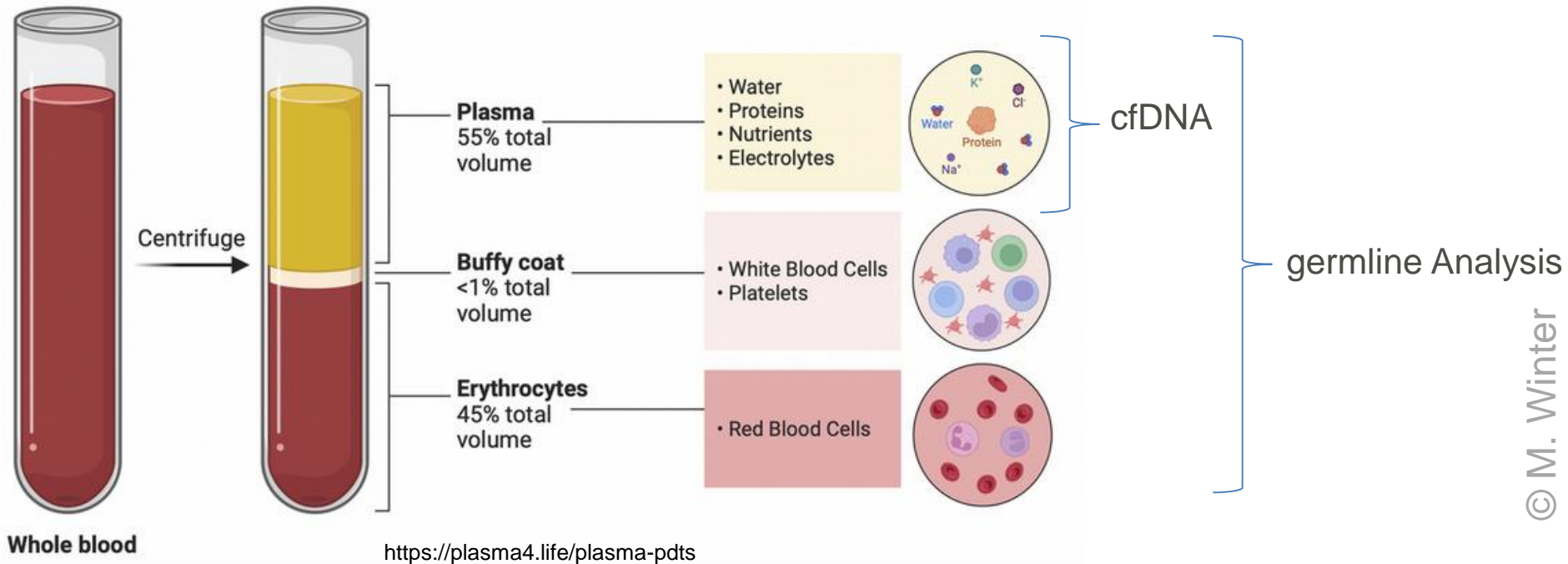
- Blood draw

Plasma  
Whole blood

\*formalin-fixed and paraffin embedded tissue



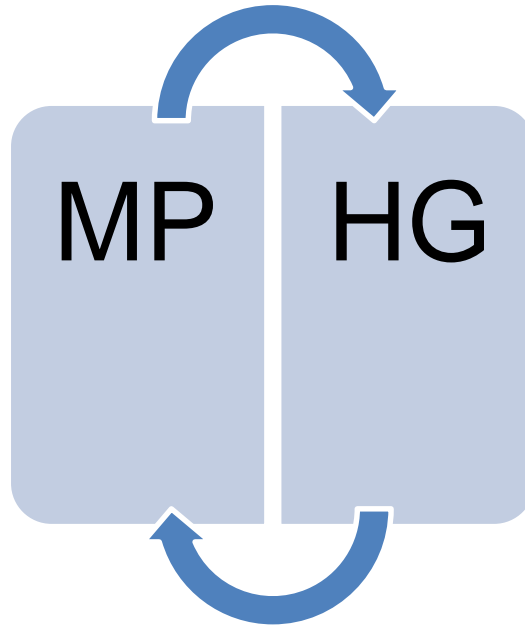
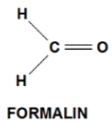
# Molecular Diagnostics: Source of Tissue




\*Circulating Plasma Cell-free DNA

# Molecular Pathology vs. Human Genetics

Quality of DNA/RNA 

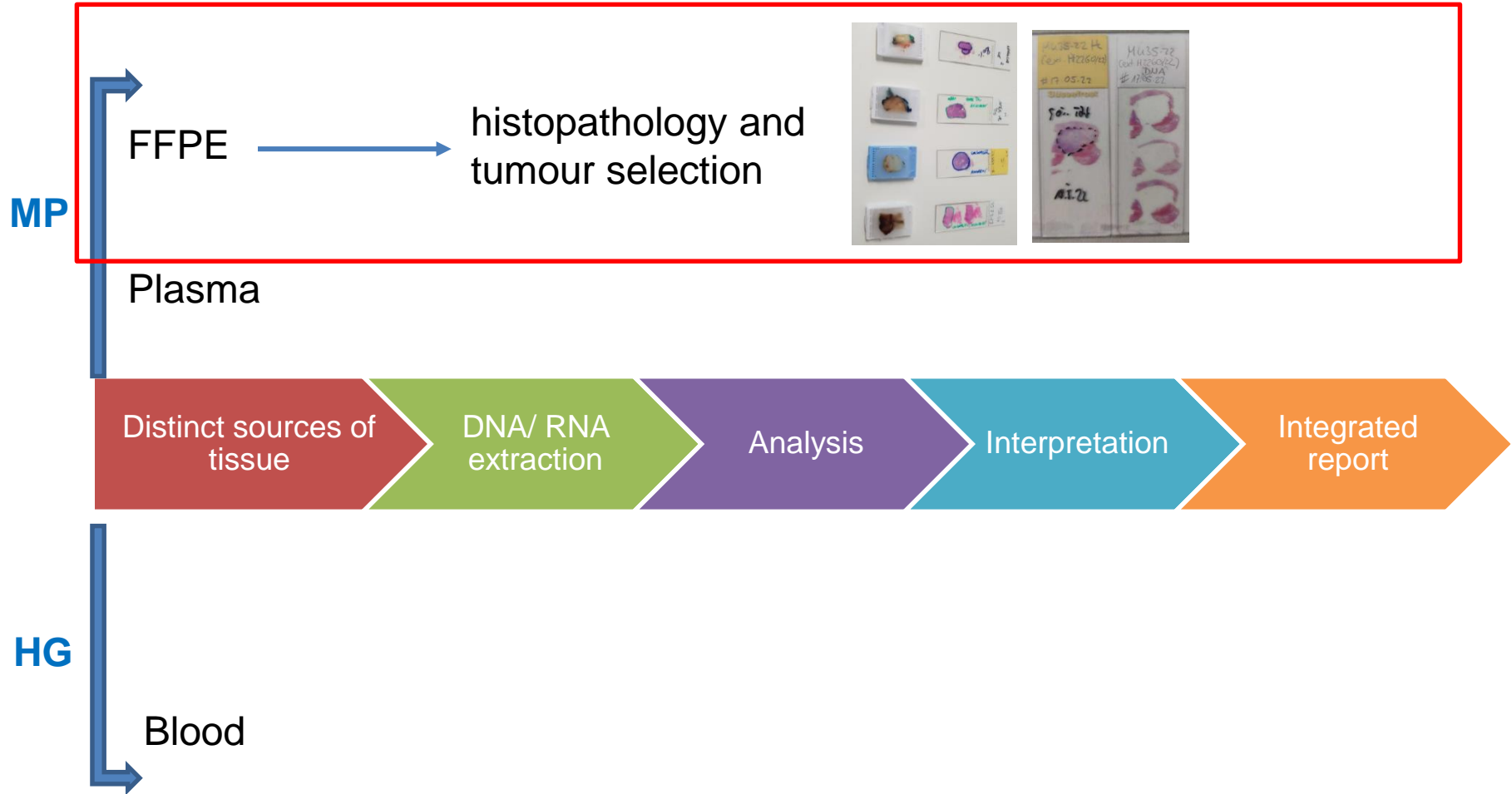


Quality of DNA/RNA 

- similar techniques for the detection of genetic alterations

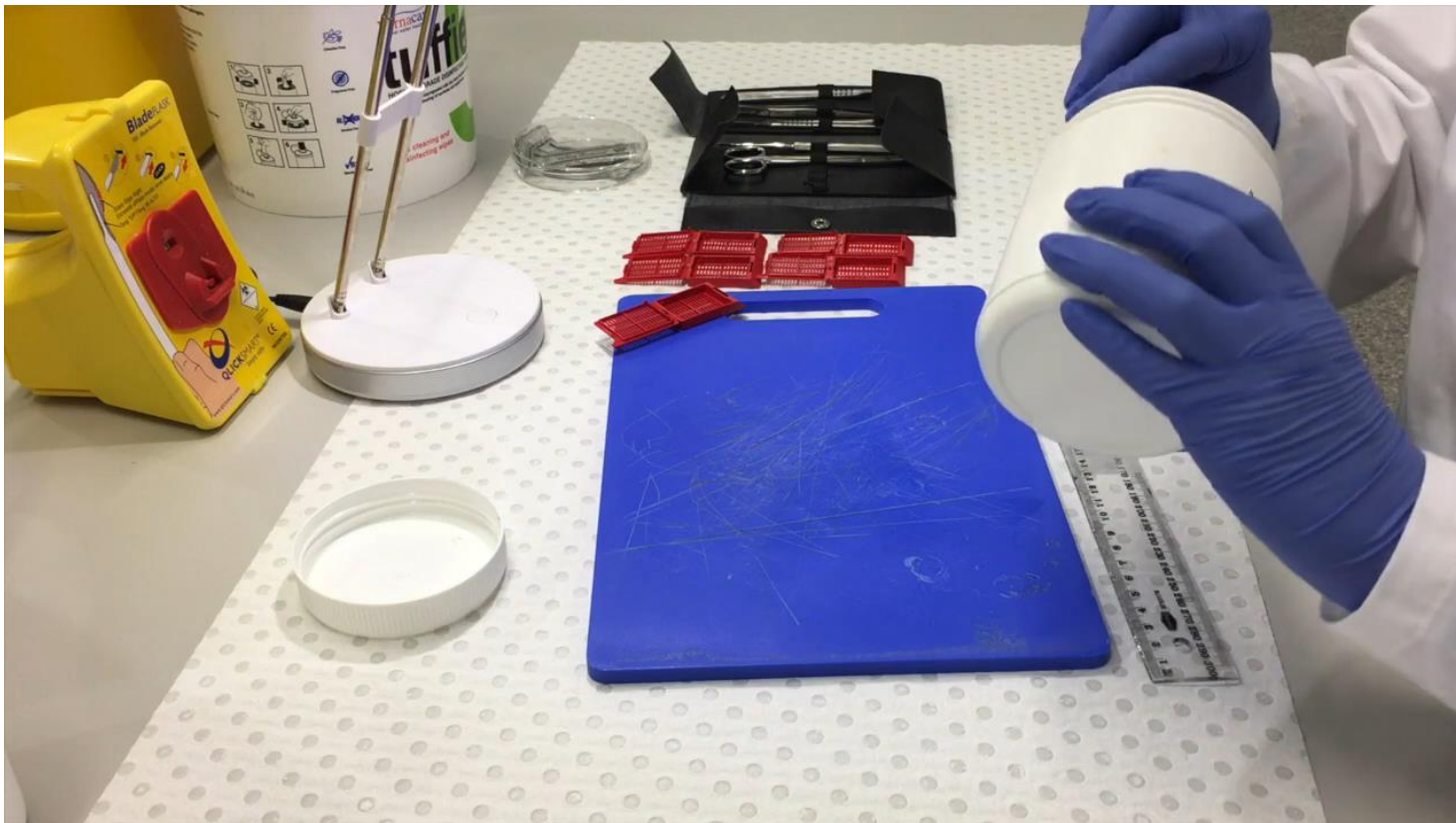


# Overview: Workflow in Routine Diagnostics



# Source of Tissue Processed in Pathology

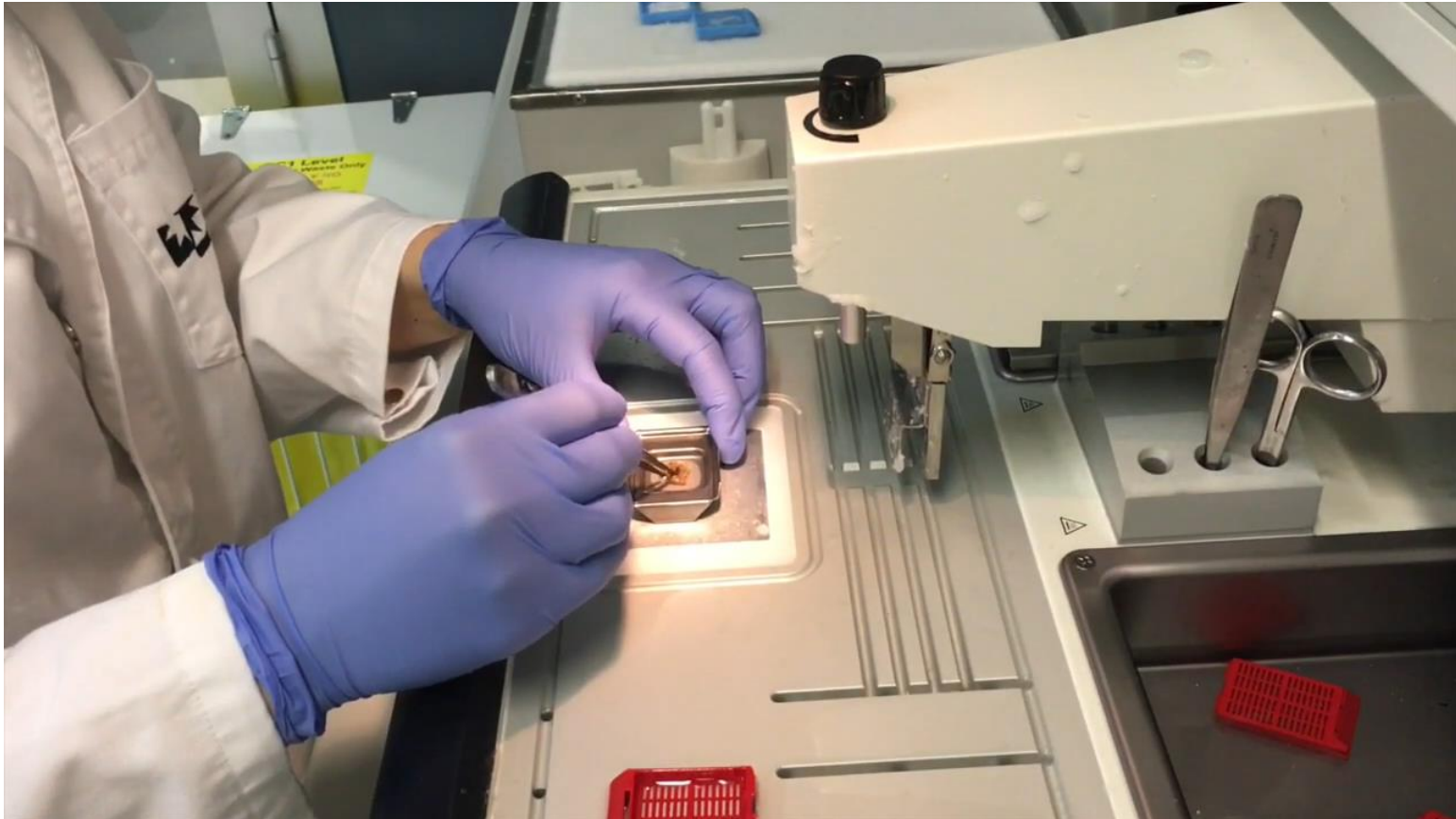
Video



© M. Winter

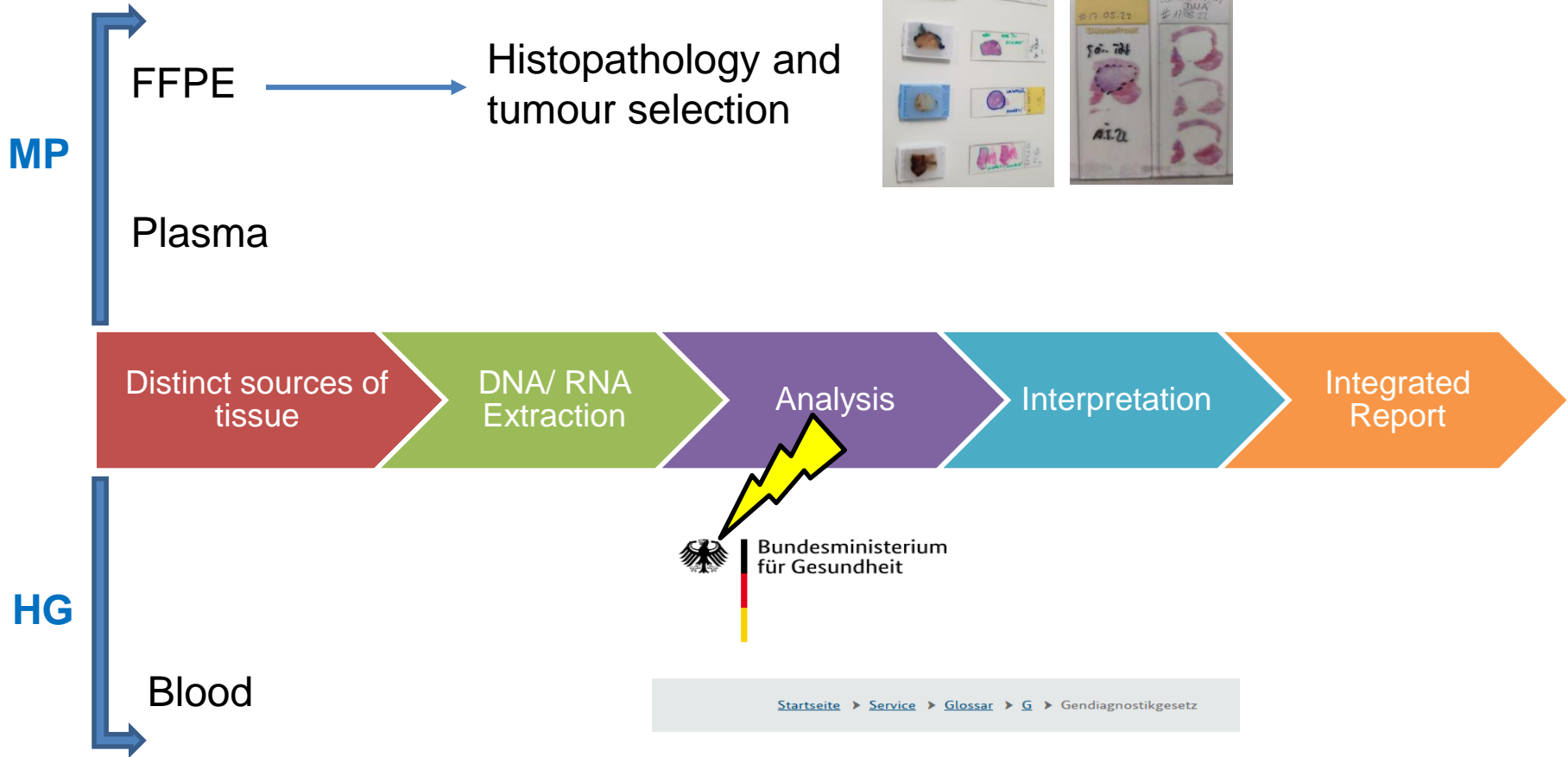
# Source of Tissue Processed in Pathology

Video



© M. Winter

# Overview: Workflow in Routine Diagnostics



© M. Winter

## Gendiagnostikgesetz





Bundesministerium  
der Justiz

Bundesamt  
für Justiz

# GenDianagnostikaesetz - GenDG



- Startseite
- [Gesetze / Verordnungen](#)
- Aktualitätendienst
- Titelsuche
- Volltextsuche
- Translations
- Hinweise
- Tastenkombinationen
- Landesrecht
- Rechtsprechung im Internet
- Verwaltungsvorschriften im Internet
- N-Lex

**Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen**

zur Gesamtausgabe der Norm im Format: [HTML](#) [PDF](#) [XML](#) [EPUB](#)

- [Inhaltsübersicht](#)
- Abschnitt 1**
- Allgemeine Vorschriften**
- [§ 1 Zweck des Gesetzes](#)
- [§ 2 Anwendungsbereich](#)
- [§ 3 Begriffsbestimmungen](#)
- [§ 4 Benachteiligungsverbot](#)
- [§ 5 Qualitätssicherung genetischer Analysen](#)
- [§ 6 Abgabe genetischer Untersuchungsmittel](#)
- Abschnitt 2**
- Genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken**
- [§ 7 Arztvorbehalt](#)
- [§ 8 Einwilligung](#)
- [§ 9 Aufklärung](#)
- [§ 10 Genetische Beratung](#)
- [§ 11 Mitteilung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen](#)
- [§ 12 Aufbewahrung und Vernichtung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen](#)
- [§ 13 Verwendung und Vernichtung genetischer Proben](#)
- [§ 14 Genetische Untersuchungen bei nicht einwilligungsfähigen Personen](#)
- [§ 15 Vorgeburtliche genetische Untersuchungen](#)
- [§ 16 Genetische Reihenuntersuchungen](#)
- Abschnitt 3**
- Genetische Untersuchungen zur Klärung der Abstammung**
- [§ 17 Genetische Untersuchungen zur Klärung der Abstammung](#)

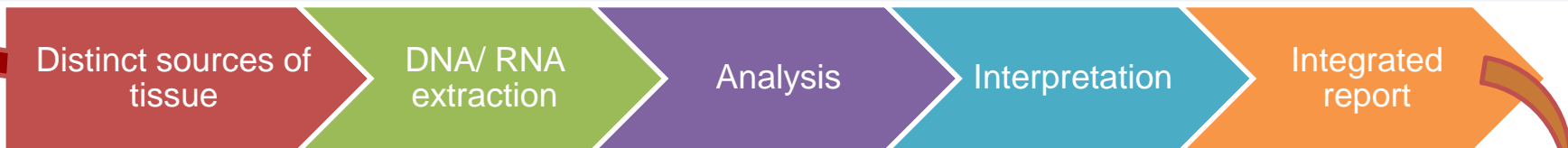
© M. Winter

# Gendiagnostikgesetz - GenDG

## Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG) § 8 Einwilligung

(1) Eine genetische Untersuchung oder Analyse darf nur vorgenommen und eine dafür erforderliche genetische Probe nur gewonnen werden, wenn die betroffene Person in die Untersuchung und die Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe **ausdrücklich und schriftlich gegenüber der verantwortlichen ärztlichen Person eingewilligt hat**. Die Einwilligung nach Satz 1 umfasst sowohl die Entscheidung über den Umfang der genetischen Untersuchung als auch die Entscheidung, ob und inwieweit das Untersuchungsergebnis zur Kenntnis zu geben oder zu vernichten ist. Die Einwilligung nach Satz 1 umfasst auch die Einwilligung in die Verarbeitung genetischer Daten. Eine nach § 7 Abs. 2 beauftragte Person oder Einrichtung darf eine genetische Analyse nur vornehmen, wenn ihr ein Nachweis der Einwilligung vorliegt.

(2) Die betroffene Person kann ihre Einwilligung jederzeit mit Wirkung für die Zukunft schriftlich oder mündlich gegenüber der verantwortlichen ärztlichen Person widerrufen. Erfolgt der **Widerruf** mündlich, ist dieser unverzüglich zu dokumentieren. Die verantwortliche ärztliche Person hat der nach § 7 Abs. 2 beauftragten Person oder Einrichtung unverzüglich einen Nachweis des Widerrufs zu übermitteln.



Winter

## Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG) § 12 Aufbewahrung und Vernichtung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen

(1) Die **Ergebnisse** genetischer Untersuchungen und Analysen hat die verantwortliche ärztliche Person zehn Jahre in den Untersuchungsunterlagen über die betroffene Person **aufzubewahren**. Die verantwortliche ärztliche Person hat die Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen unverzüglich in den Untersuchungsunterlagen über die betroffene Person zu **vernichten**,

1. wenn die **Aufbewahrungsfrist** nach Satz 1 abgelaufen ist oder
2. soweit diese Person nach § 8 Abs. 1 Satz 1 in Verbindung mit Satz 2 **entschieden hat**, dass die Ergebnisse der genetischen Untersuchungen und Analysen zu vernichten sind.

Soweit Grund zu der Annahme besteht, dass durch eine Vernichtung schutzwürdige Interessen der betroffenen Person beeinträchtigt würden oder wenn die betroffene Person eine längere Aufbewahrung schriftlich oder in elektronischer Form verlangt, hat die verantwortliche ärztliche Person die Ergebnisse anstelle einer Vernichtung nach Satz 2 Nr. 1 in der Verarbeitung einzuschränken und dies der nach § 7 Abs. 2 beauftragten Person oder Einrichtung mitzuteilen. Satz 2 Nr. 2 gilt auch, wenn die betroffene Person ihre Einwilligung nach § 8 Abs. 2 widerrufen hat, soweit ihr die Ergebnisse nicht bereits bekannt sind.

(2) Absatz 1 gilt für die Aufbewahrung, Vernichtung und Einschränkung der Verarbeitung des Ergebnisses einer genetischen Analyse durch die nach § 7 Abs. 2 beauftragte Person oder Einrichtung entsprechend.



# Molecular Diagnostics: Quality Assurance

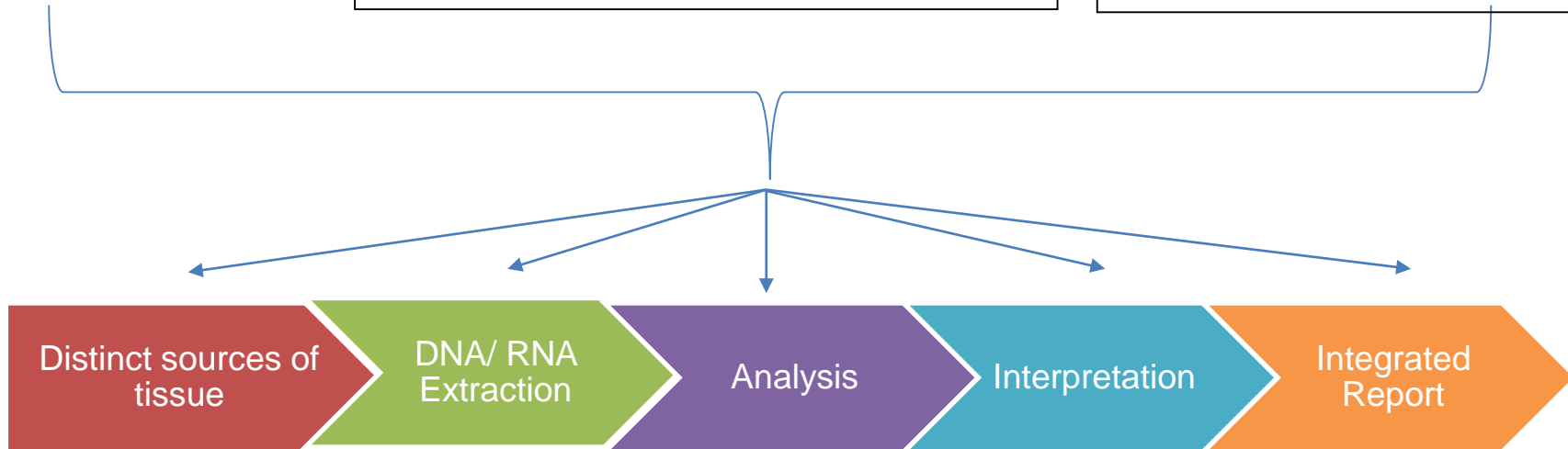


[Startseite](#) > [Service](#) > [Glossar](#) > [G](#) > Gendiagnostikgesetz

**Gendiagnostikgesetz**

- DIN EN ISO/IEC 15189:2023
- DIN EN ISO/IEC 17020:2021

- Subject-specific guidelines
- Recommendations of consortia

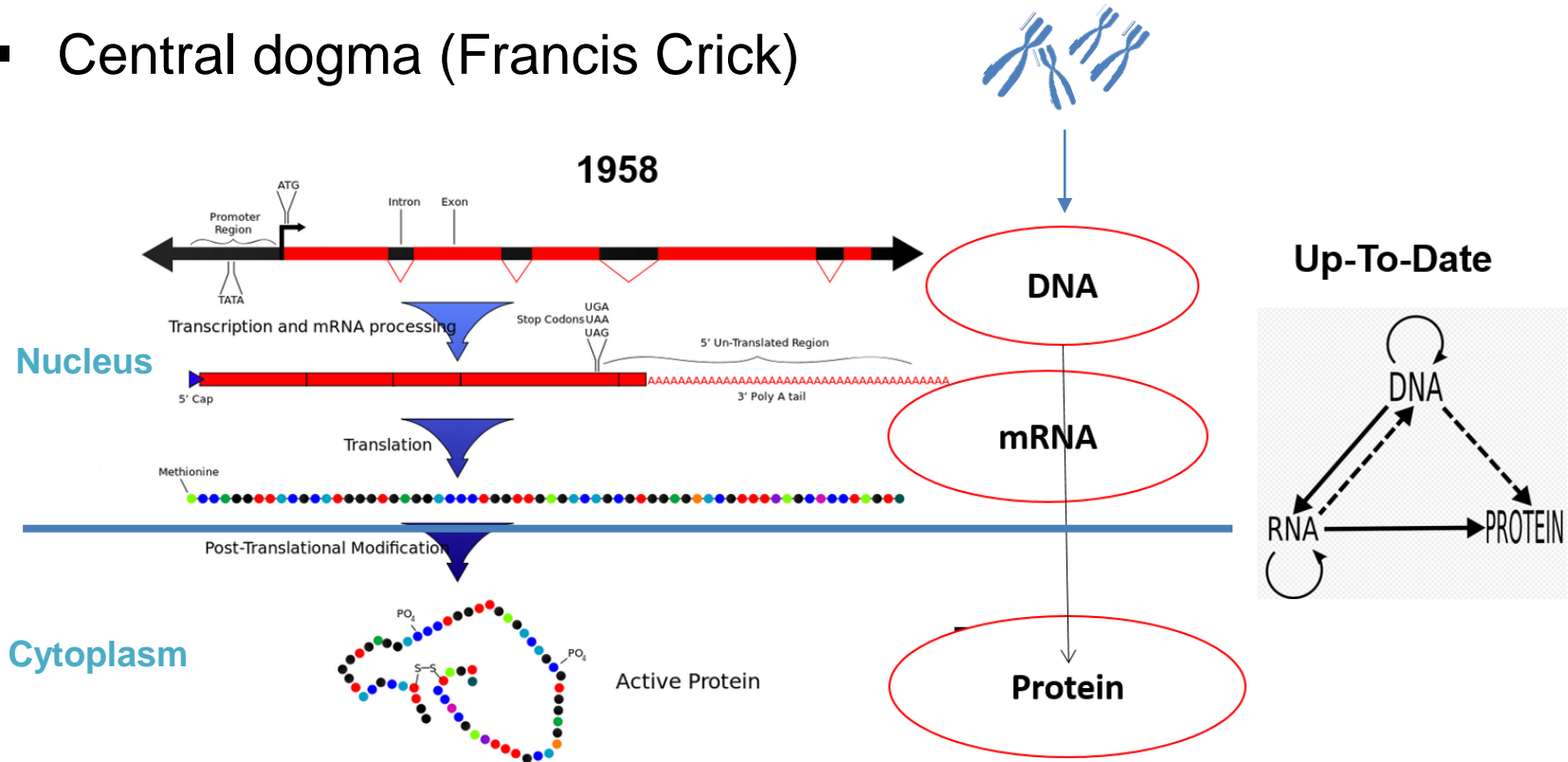


© M. Winter



# Molecular biology: Chromosomes, Genes and Proteins

- Central dogma (Francis Crick)



Modified version: [https://Central\\_dogma\\_of\\_molecular\\_biology#/media/File:Cdmb.svg](https://Central_dogma_of_molecular_biology#/media/File:Cdmb.svg)

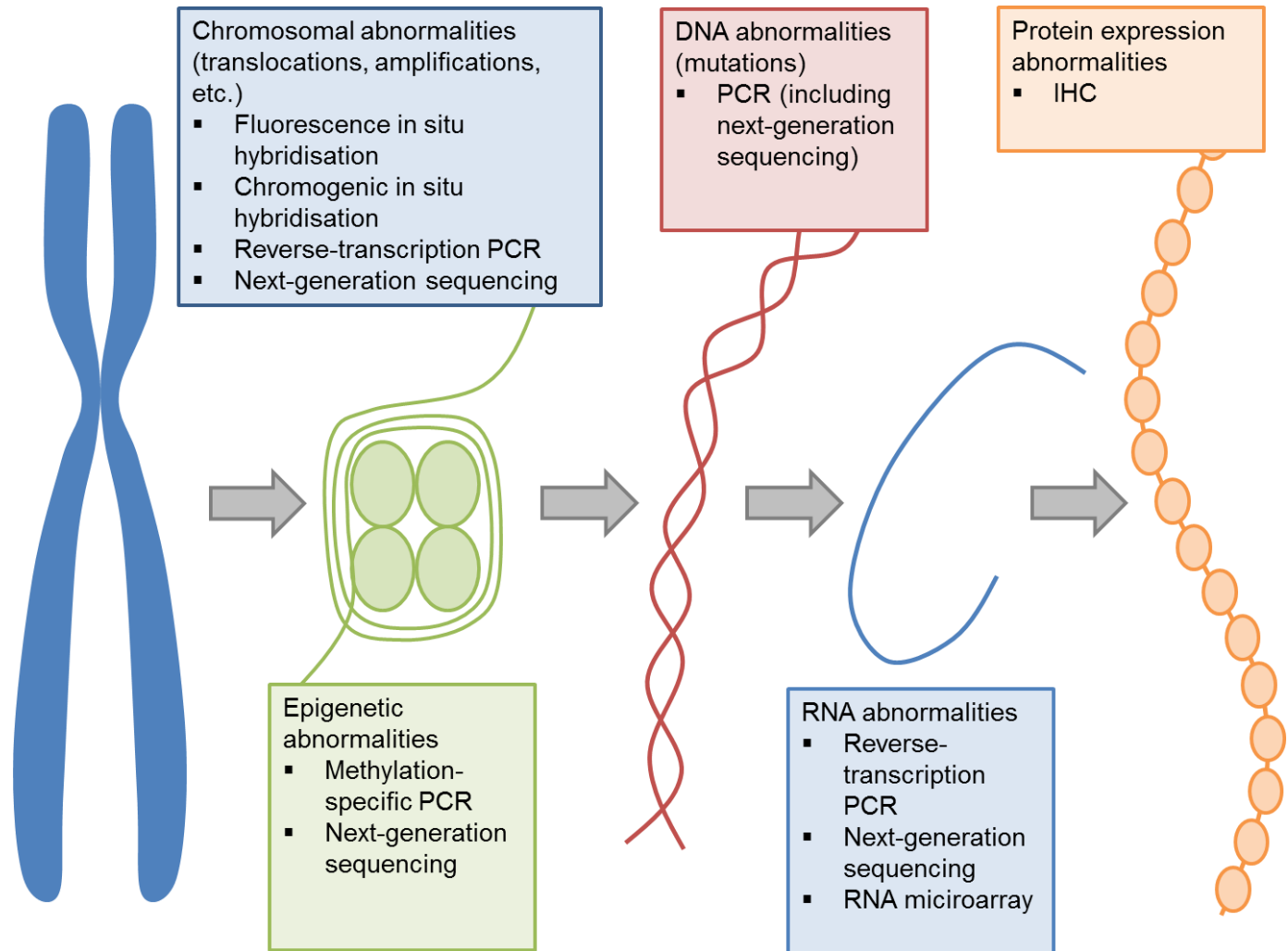
- Mutations (point mutations, deletions, insertions)
- Chromosomal (translocation, inversion, gain, lost, polyploidy)
- Epigenetics (methylation)



# Common Techniques in Molecular Diagnostics

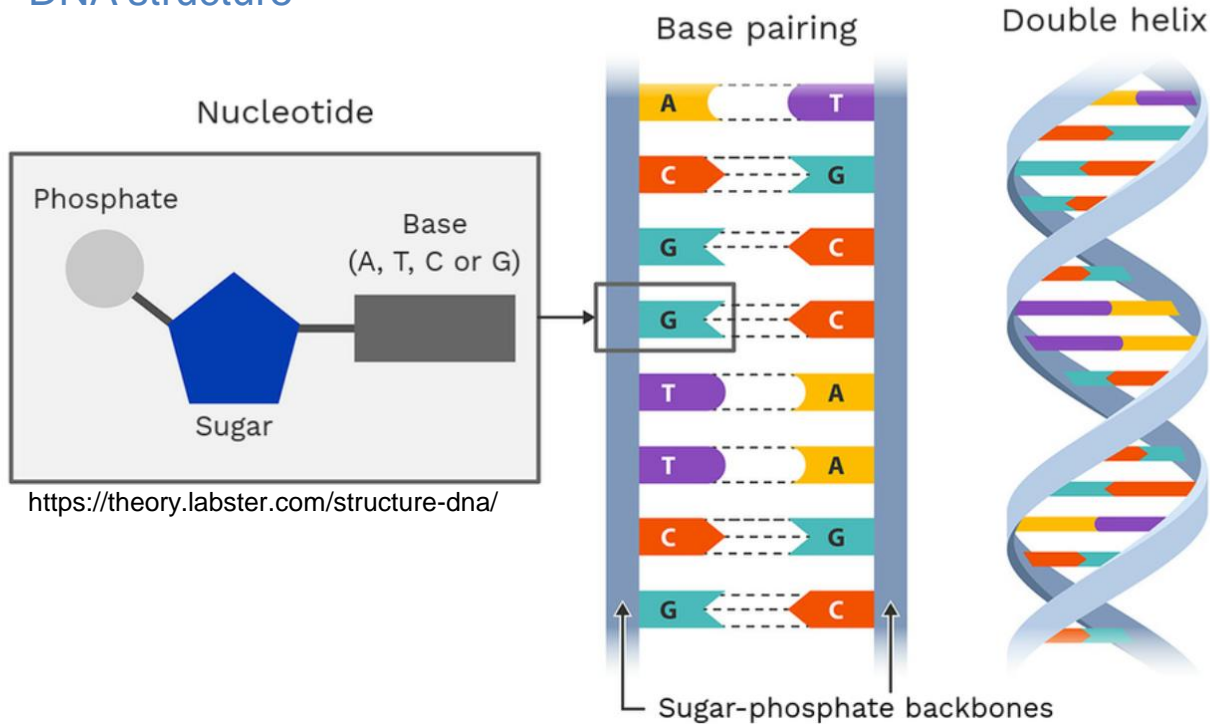
## Mutation Events (i.e.):

- Deletion
- Insertion
- Translocation
- Duplication
- Combined mutations/other complex ones



# Molecular Diagnostics: Mutations

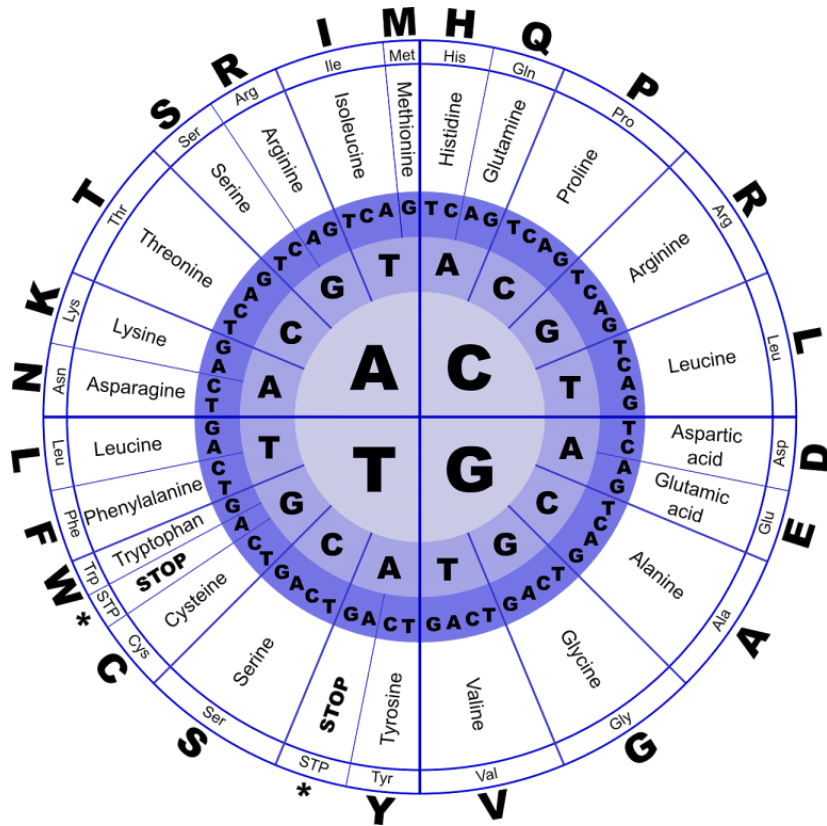
## DNA structure



- **Codon:** three nucleotide sequence that codes for one amino acid



# Molecular Diagnostics: Mutations



<https://www.diabetesade.com/anti-aging/der-genetische-code.html>

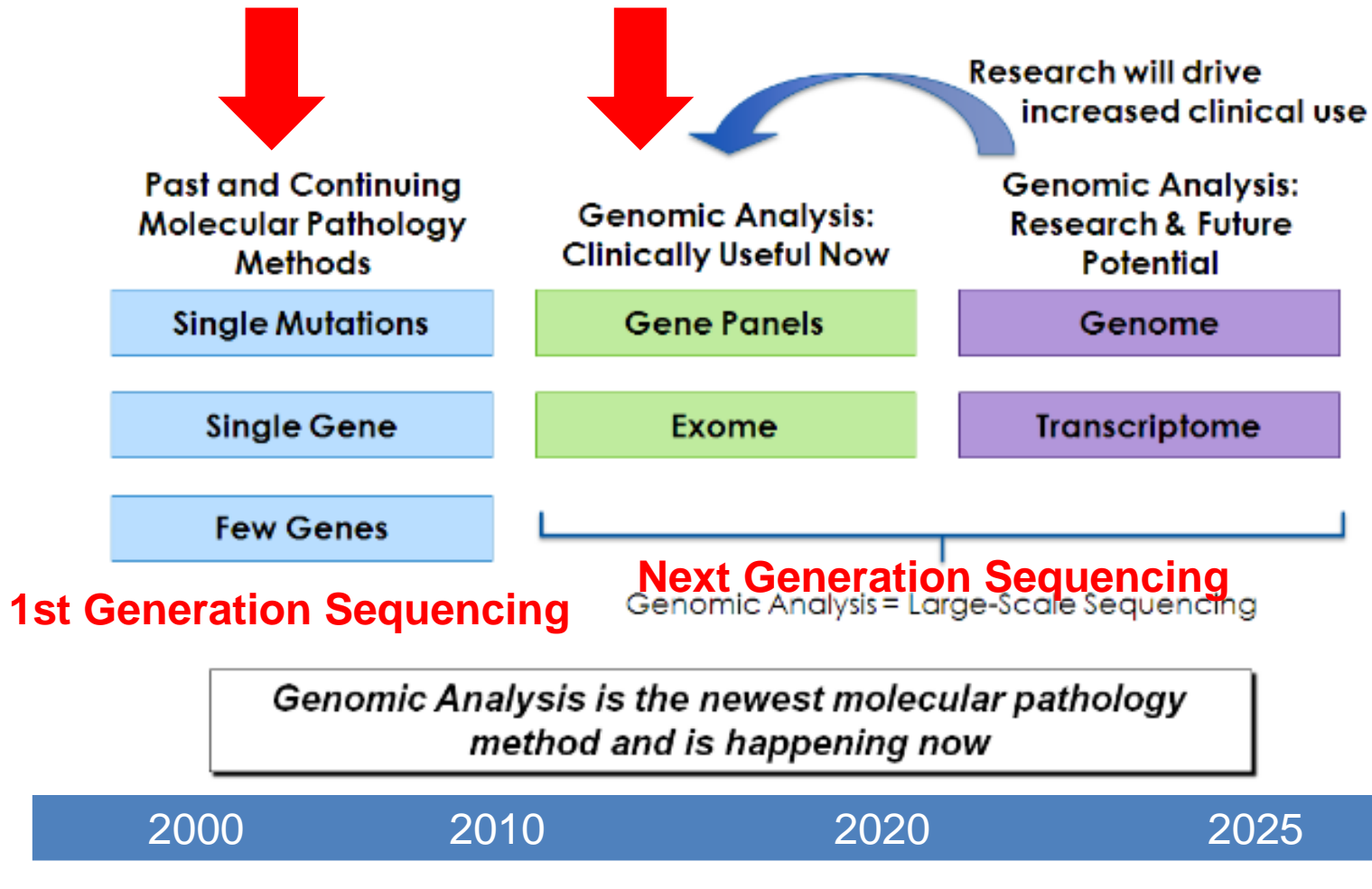


<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Mutation>

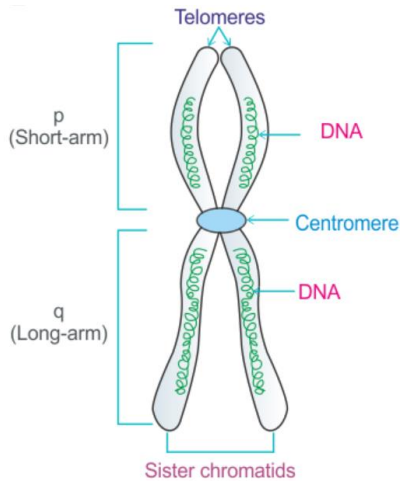
© M. Winter



# Current Molecular Testing Situation: Single Gene vs Gene Panels

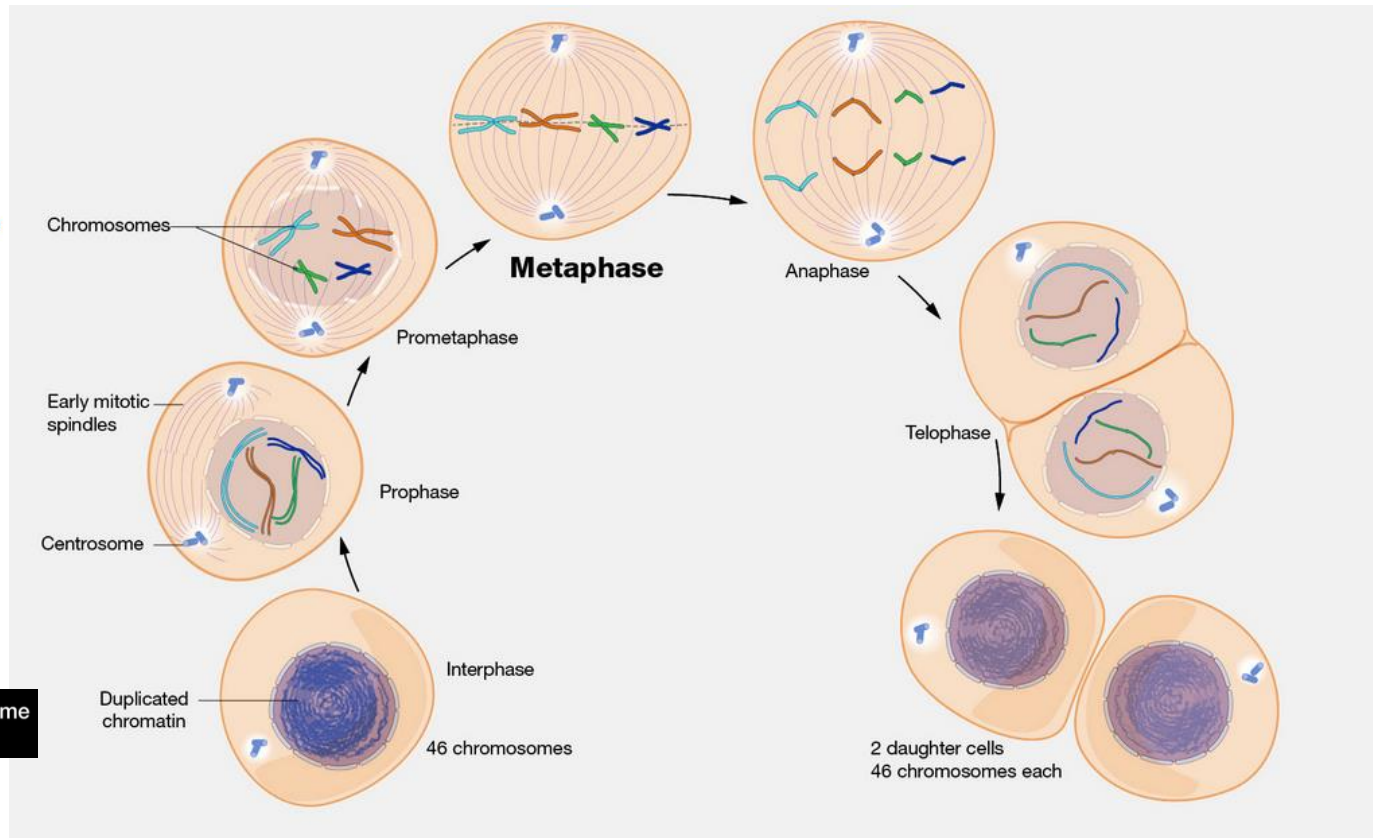
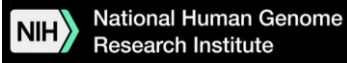


# Chromosomal Structure and Meiosis



<https://testbook.com/biology/chromosomes>

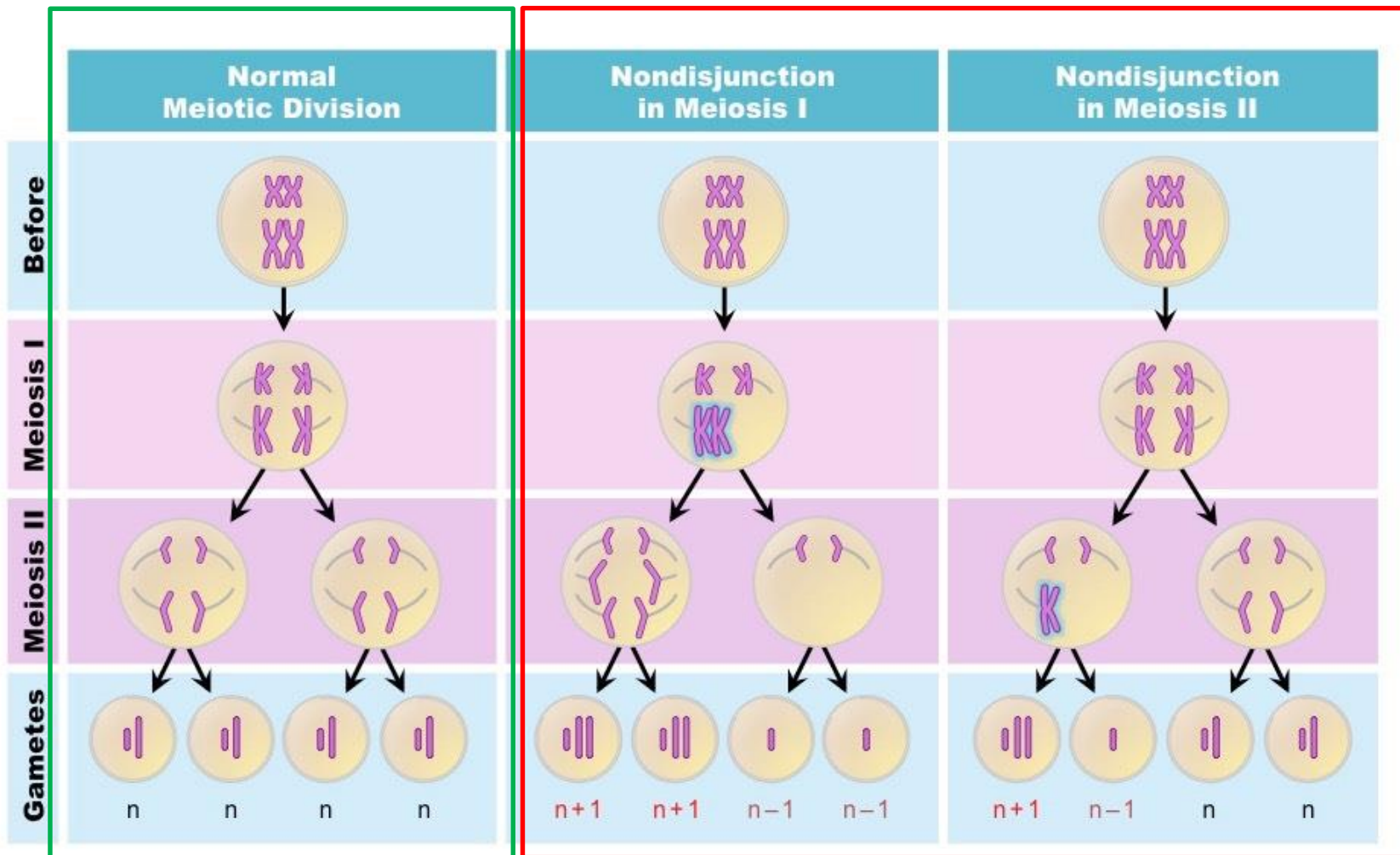
Sister chromatids



© M. Winter



# Chromosome Failure



<https://old-ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-3-genetics/33-meiosis/non-disjunction.html>

© M. Winter



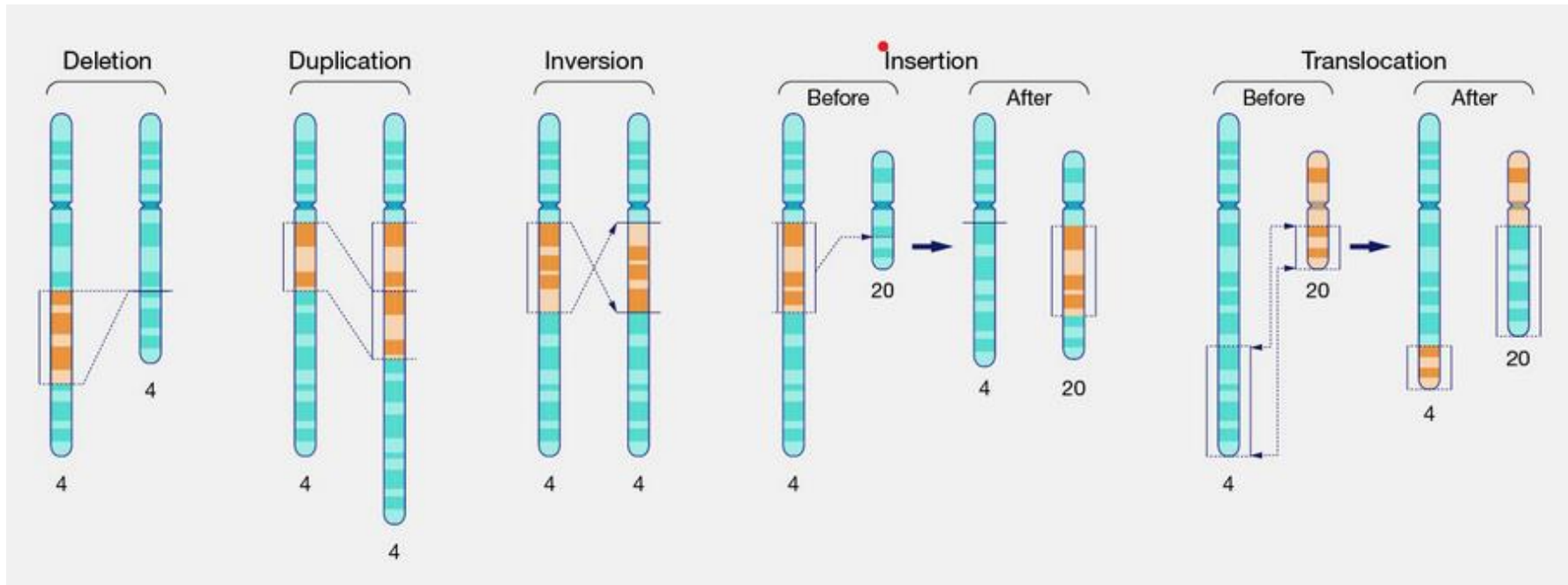
# Chromosome Failure: Non-Disjunction

- Failure of chromosomes (chr.) to separate:
  - Failure of homologues chr. to separate (resulting in four affected daughter cells)
  - Failure of sister chromatids to separate (resulting in only two daughter cells being affected)

## Conditions that arise from non-disjunction events include :

- Patau's Syndrome (trisomy 13)
- Edwards Syndrome (trisomy 18)
- Down Syndrome (trisomy 21)
- Klinefelter Syndrome (XXY)
- Turner's Syndrome (monosomy X)
- .....

# Chromosomal Structural Events



<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Mutation>

# Chromosome Analysis – FISH Diagnostics



YOUR CHALLENGES

OFFERINGS

KNOWLEDGE CENTER

ABOUT US

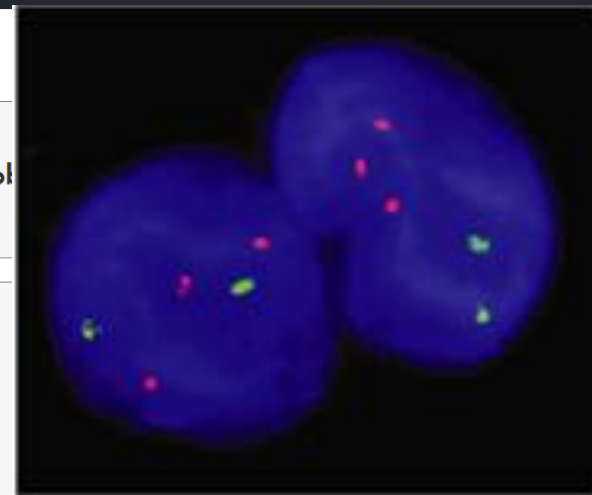
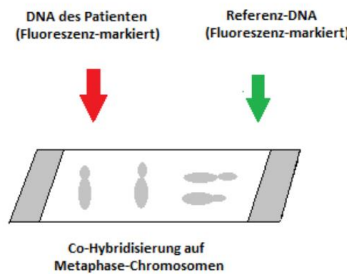
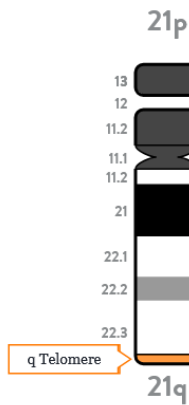
DIAGNOSTICS

RECALIBRATE

SEXUAL HEALTH

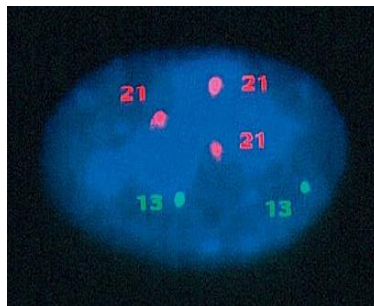
VYSIS FISH CHROMOSOME SEARCH:

CHROMOSOME 21

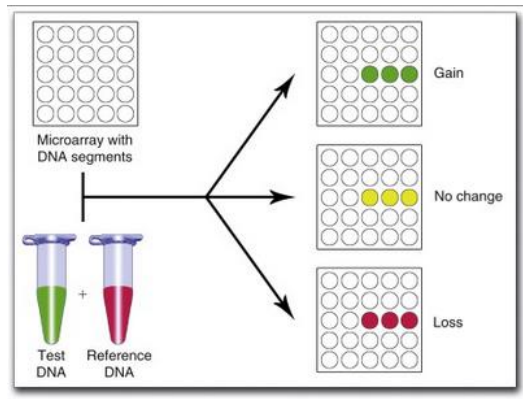


## PROBE INFO

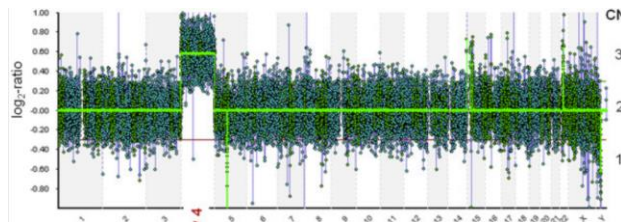
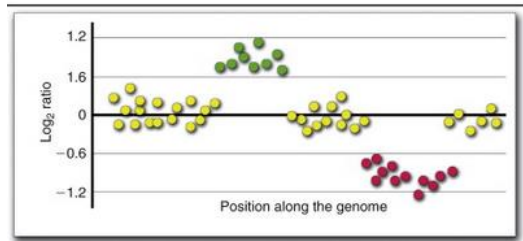
CHROMOSOME	CYTOGENIC LOCATION/STS	PROBE NAME	FLUOROPHORE	PROBE MAP
21	VIJyRM2029	TelVysion 21q SpectrumOrange		<a href="#">VIEW IMAGE</a>



# Array Comparative Genomic Hybridisation (CGH)



(a)



Trisomy 4 Wolf-Hirschhorn-Syndrome,  
DOI:10.1186/1755-8166-7-43

- test DNA and normal reference DNA are differentially labeled with cyanine-5 and cyanine-3 respectively



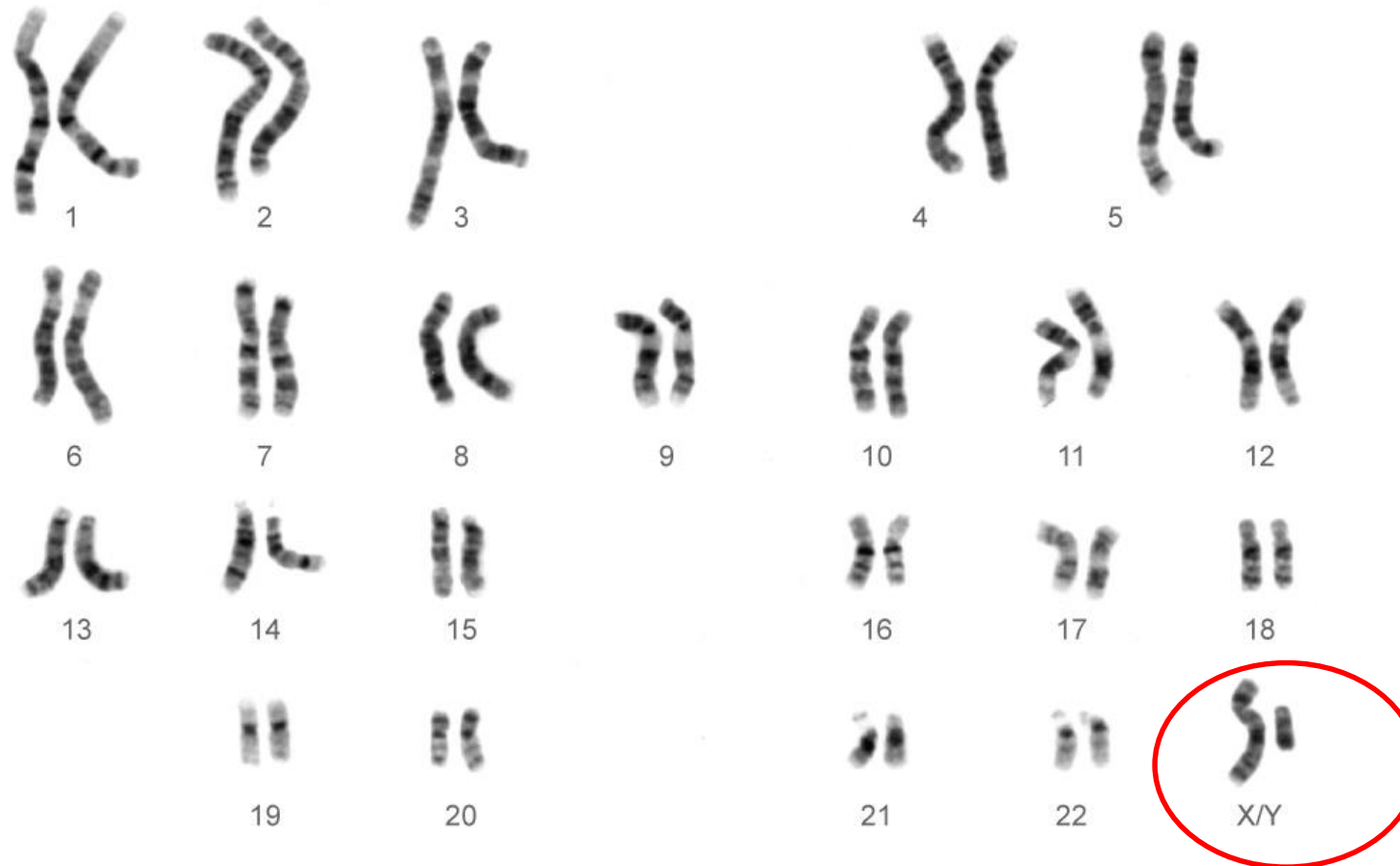
+ competitively hybridized to a genomic microarray

- array consists of DNA targets selected to span chromosome regions or the entire genome
- the ratio of the two fluorescence signal intensities reflects the relative copy number at that target



# Chromosome Analysis: Normal Karyotype

.....looks at the size, shape, and number of chromosomes in a sample of cells



© M. Winter



# Chromosome Abnormalities

Variations in Chromosome Number  
-> Ploidy

Inter-/Intrachromosomal Variations



- Aneuploidy: gain or loss of one or more chromosomes, but not a complete set
  - Monosomy: loss of a single chromosome from a diploid chromosome
  - Trisomy: gain of one chromosome in a diploid genome
- Euploidy: possession of multiples of the haploid set of chromosomes
- Polyploidy: possession of more than two sets; triploid -> three sets; tetraploid -> four sets



# Terminology für Variation in Chromosome Numbers

Term	Explanation
Aneuploidy	$2n \pm x$ chromosomes
Monosomy	$2n - 1$
Trisomy	$2n + 1$
Tetrasomy, pentasomy, etc.	$2n + 2, 2n + 3, \text{etc.}$
Euploidy	Multiples of $n$
Diploidy	$2n$
Polyploidy	$3n, 4n, 5n, \dots$
Triploidy	$3n$
Tetraploidy, pentaploidy, etc.	$4n, 5n, \text{etc.}$
Autopolyploidy	Multiples of the same genome
Allopolyploidy (Amphidiploidy)	Multiples of different genomes

<https://www.bio3400/aneuploidy.html>

# Chromosome Failure: Down Syndrome

## Down syndrome

### Epidemiology

Incidence: ~ 1:700 live births

### Etiology

Three complete copies of chromosome 21; due to meiotic nondisjunction in 95% of cases

### Karyotype

♀ : 47,XX,+21

♂ : 47,XY,+21

### Complications

Due to organ malformations and immunodeficiency.  
Increased risk of AML/ALL.  
Early onset Alzheimer's disease

### Important

Risk increases with maternal age

### Life expectancy

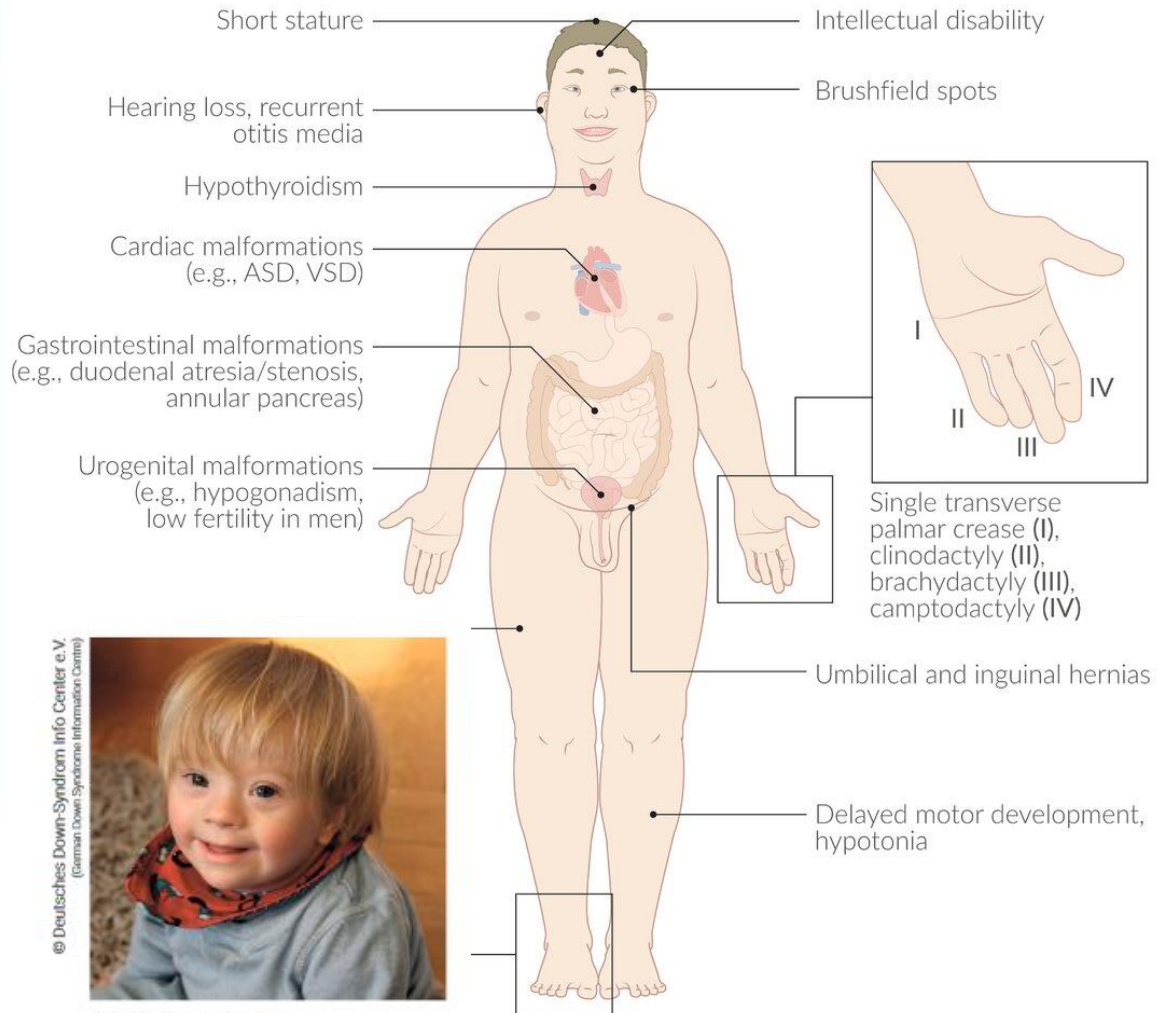
~50 years

### Karyotype



+21

<https://ndss.org/about>

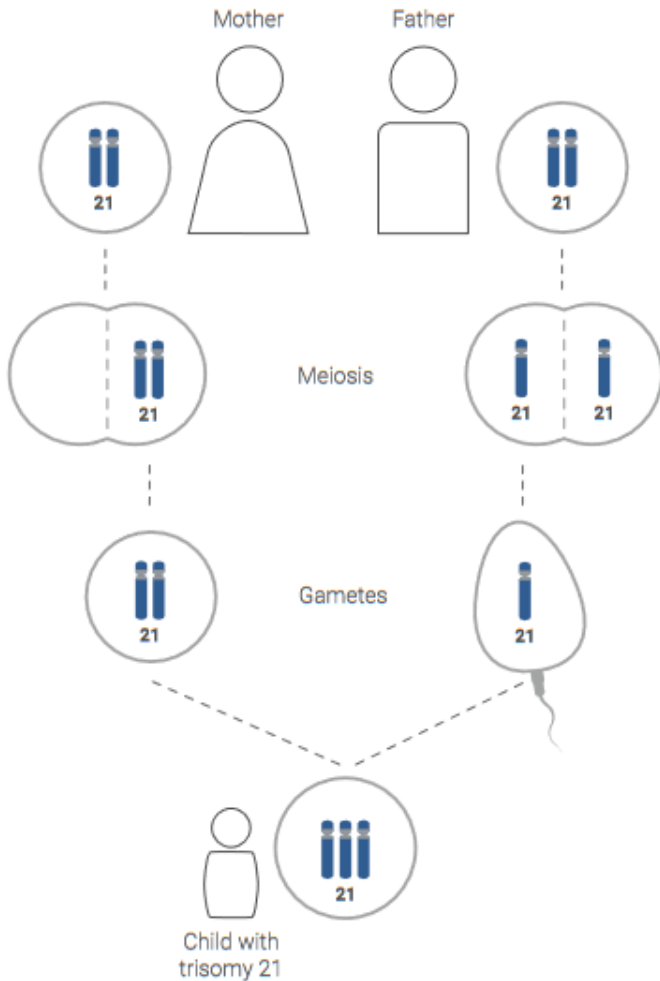


Boy (18 months) with Down syndrome (47,XY,+21)

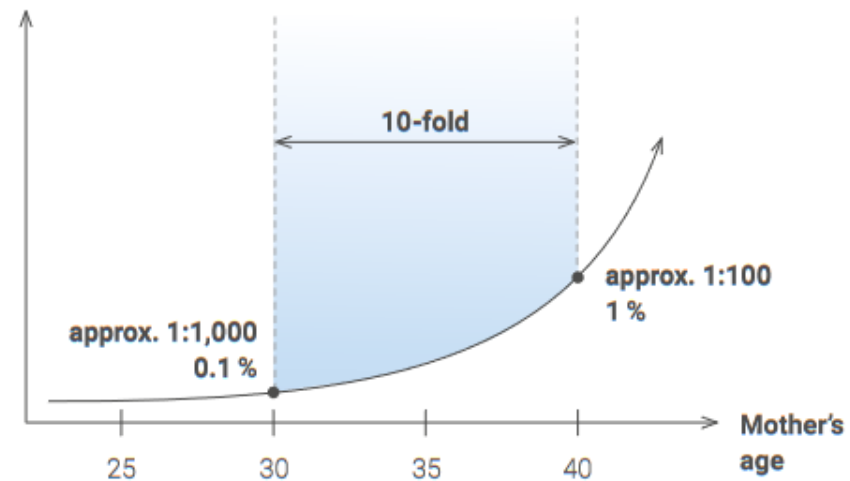
© Deutsches Down-Syndrom Info Center e.V. (German Down Syndrome Information Centre)

# Chromosome Failure: Down Syndrome

## Nondisjunction in maternal meiosis



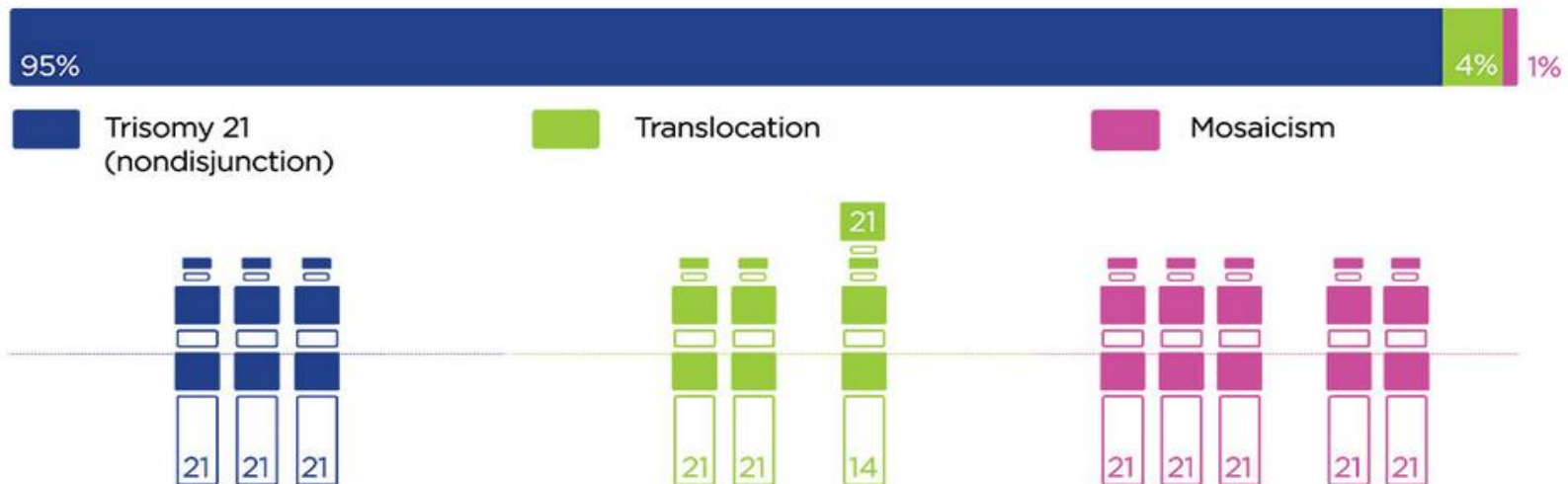
## Trisomy 21 risk





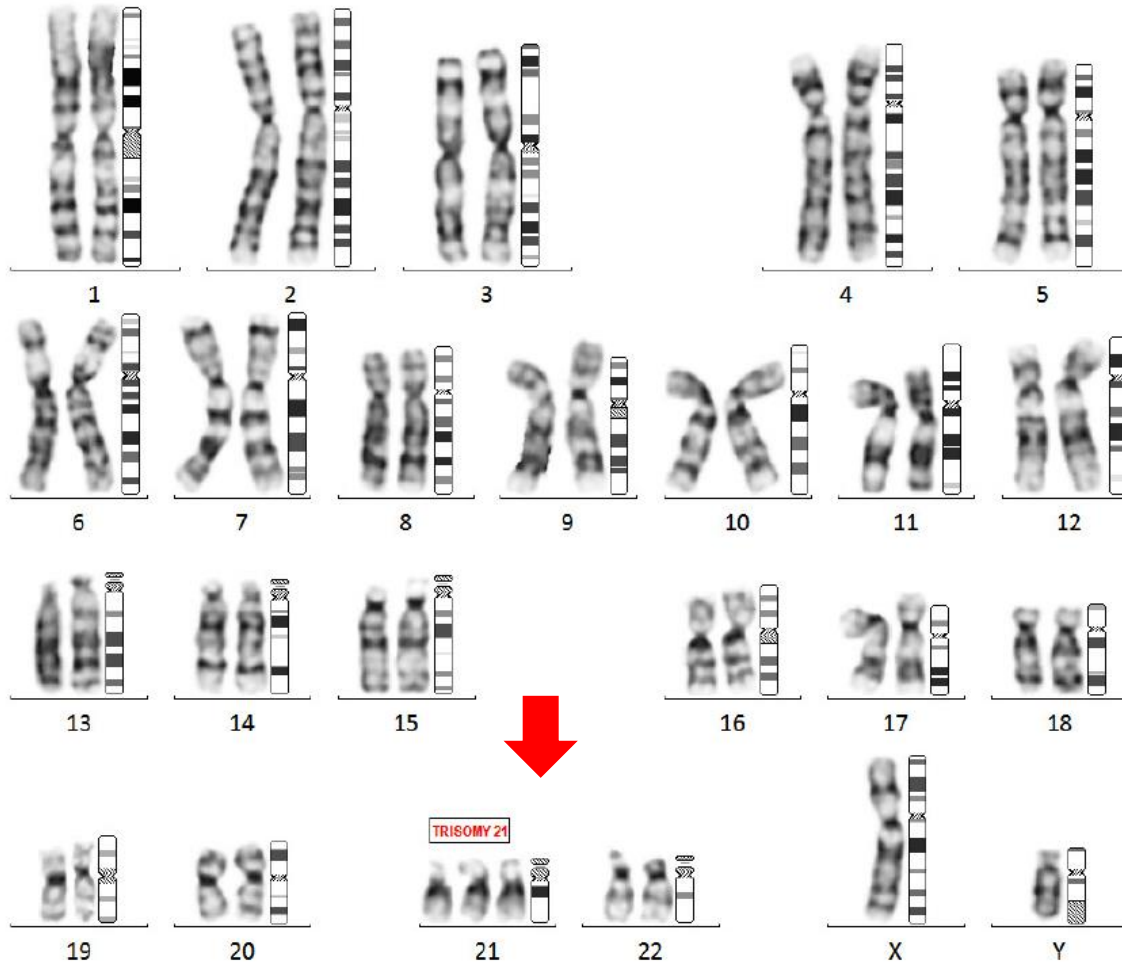
# Chromosome Failure: Down Syndrome

- **Mosaic Down Syndrome:** extra copy of chromosome 21 in only some of the body's cells
- **Trisomy 21:** each cell in the body has three copies of chromosome 21
- **Translocated Trisomy 21:** part of chromosome 21 becomes attached (translocated)



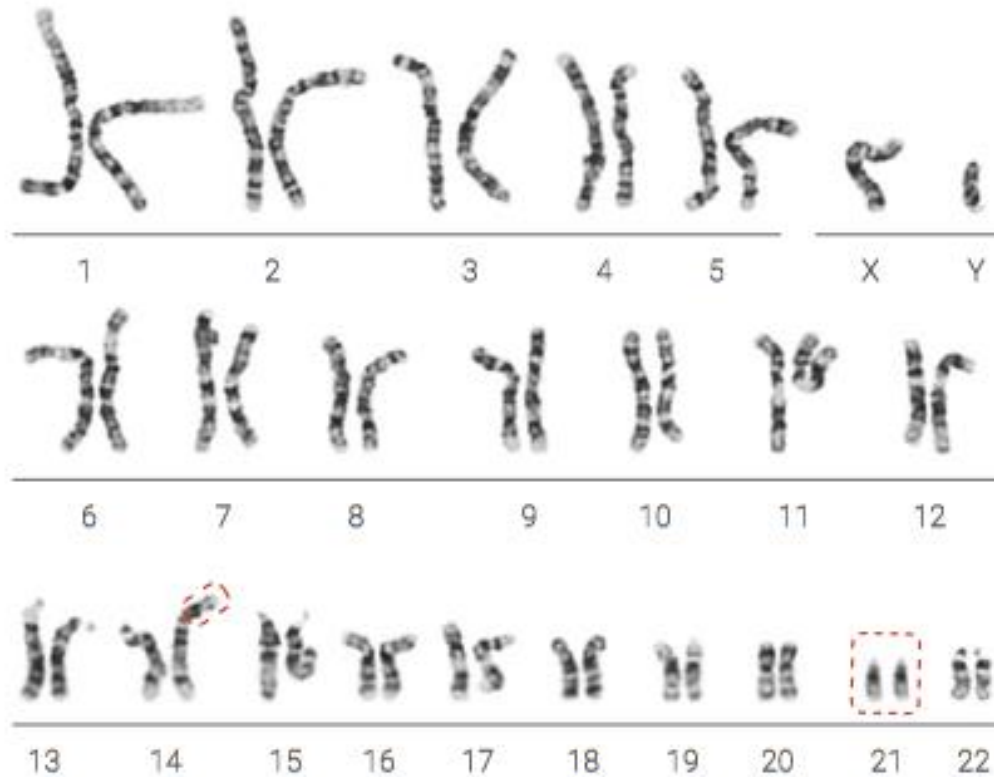
<https://wecapable.com/down-syndrome-types-causes-symptoms-treatment/>

# Karyotype: Down Syndrome – Trisomy 21



# Karyotype: Down Syndrome – Translocation Trisomy 21

46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21





## TED- Umfrage

### I) Basic Principles:

- Molecular Diagnostics
  - Molecular Pathology
  - Human Genetics
- Overview: Workflow in Routine Diagnostics
- Tissue Sources
- Chromosomes, Genes and Proteins
- Overview: Technical Aspects

### II) Chromosomal Variations

- Chromosome Analysis
- FISH
- Array
- Karyotypes (female / male)
- Syndromes

### III) Inheritance Patterns

- Pedigree

### IV) Cancer

- Molecular Pathology meets Human genetics
- Sanger Sequencing
- NGS
- BRCA1/2*
- Classification System
- Reporting

**31.10.24**  
**10:30 – 11:15**

- Fragen?

T +49 69 6301 - 5422

M +49 176 83180368

Melanie.Winter@unimedizin-ffm.de

**AG Winter** (Translationale experimentelle Molekulare Diagnostik)

Homepage

<https://www.unimedizin-ffm.de/einrichtungen/institute/sph>

Nächste Vorlesung „Genetik II“ am 31.10.24, 10:30 – 11:15