



# teachers + scientists

Für Wissenschaft begeistern



## Kooperation Aachen

**Cystinurie in der humangenetischen  
Diagnostik – Einem seltenen erblichen  
Nierensteinleiden auf der Spur**



## TEACHERS + SCIENTISTS: FÜR WISSENSCHAFT BEGEISTERN

# Materialien und Konzepte für den MINT-Unterricht

## 28. Februar – 1. März 2013

Brainstorming zur Projektidee  
Berlin

## 13. – 14. Juni 2014

1. überregionales Projekttreffen  
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin

## 23. – 24. Januar 2015

2. überregionales Projekttreffen  
Universität Bielefeld

## 25. – 26. September 2015

3. überregionales Projekttreffen  
Universitätsklinikum der RWTH Aachen

## 22. – 23. April 2016

4. überregionales Projekttreffen  
Hochschule Osnabrück

## 5. Mai 2017

Abschlusspräsentation  
Berlin

## 2017 – 2018

Lehrerfortbildungen und Teilnahme an Tagungen zur  
Verbreitung der Ergebnisse

## über die Jahre

individuelle Treffen und Projektpräsentationen der  
regionalen Kooperationen

Als im Sommer 2014 das Pilotprojekt Teachers + Scientists startete, war dies für alle beteiligten Lehrkräfte und Forschenden der Beginn einer neuen Art der Zusammenarbeit – so etwas gab es bisher noch nicht!

Auch wenn bereits einzelne Kontakte bestanden, hatten sich diese bislang auf die Förderung der Schülerinnen und Schüler konzentriert. Nun sollten erstmals Lehrkräfte vom intensiven dreijährigen Austausch mit Forschenden und von Einblicken in deren aktuelle Forschung profitieren.

Mit dem Ziel, die Gelingensfaktoren und Herausforderungen solcher Kooperationen in einem Leitfaden und die Ergebnisse der gemeinsamen Zusammenarbeit in Form von Unterrichtskonzepten zu veröffentlichen, nahmen die fünf regionalen Kooperationen in Aachen, Berlin, Bielefeld, Heidelberg und Osnabrück ihre Arbeit auf.

Was den Prozess auszeichnete, war die individuelle Umsetzung: von der theoretischen Ausarbeitung über mehrtägige Laborpraktika bis zum Langzeitexperiment. Die Resultate sind demzufolge unterschiedlich aufbereitet und spiegeln die verschiedenen regionalen Kooperationsformen wider.

Die nachfolgenden Materialien sollen Ihnen nun Anregungen für den eigenen Unterricht geben und Sie ermutigen, den Kontakt zu Forschenden zu suchen. Dadurch lassen sich aktuelle wissenschaftliche Inhalte in der Schule aufgreifen, die wiederum Schülerinnen und Schüler für das Forschen begeistern!

Sollten Sie Fragen haben, melden Sie sich über [info@science-on-stage.de](mailto:info@science-on-stage.de) bei Science on Stage Deutschland e. V. Wir stellen gerne den direkten Kontakt zu den teilnehmenden Forschenden und Lehrkräften her. Die jeweiligen Kontaktdaten finden Sie auch am Ende jeder Einheit.

Viel Freude und Inspiration für Ihre eigene Arbeit wünschen Ihnen Science on Stage Deutschland e. V. und die Stiftung Jugend forscht e. V.!

# Teachers + Scientists: Auf einen Blick

10

Schulen

Einhard-Gymnasium Aachen, Andreas-Gymnasium Berlin, Robert-Havemann-Gymnasium Berlin, Georg-Büchner-Gymnasium Berlin, OSZ Gesundheit I Berlin, Ursulaschule Osnabrück, Widukind-Gymnasium Enger, Gymnasium Heepen, Gesamtschule Hüllhorst, HBLA Ursprung/Österreich

6

Hochschulen/Forschungseinrichtungen

Universität Bielefeld, Hochschule Bielefeld, Hochschule Osnabrück, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin, Universitätsklinikum der RWTH Aachen

7

regionale Kooperationen

1× Aachen, 1× Berlin,  
3× Bielefeld, 1× Heidelberg,  
1× Osnabrück

14

Lehrkräfte

4

Bundesländer

Baden-Württemberg,  
Berlin, Niedersachsen,  
Nordrhein-Westfalen

5

Städte

Aachen, Berlin, Bielefeld,  
Heidelberg, Osnabrück

12

Wissenschaftlerinnen  
und Wissenschaftler

## Projekthalt und Gewinn (2014–2017)

- Förderung langfristiger Kooperationen zwischen Lehrkräften und Forschenden
- Lehrkräfte stehen im Mittelpunkt, sind an aktueller Forschung beteiligt und können somit Inhalte für ihren Unterricht ableiten
- Ziel: Förderung der Unterrichtsqualität, damit sich mehr junge Menschen für MINT-Fächer begeistern

## Verbreitung

- Bundesweite Lehrerfortbildungen
- Präsentationen auf Fachkonferenzen
- Fortsetzung der Kooperationen nach Projektende

## Ergebnisse

- Leitfaden zum Aufbau von Kooperationen zwischen Lehrkräften und Forschenden
- Unterrichtsmaterial zu den Themen: Humangenetik, Krebsforschung, Experimentelle Ökologie und Ökosystembiologie, Elementarteilchenphysik, Epidemiologische Studien, Objektorientierte Programmierung, Mechanik und Sensorik



# Kooperation Aachen



## STECKBRIEF

### → Schule:

Einhard-Gymnasium Aachen



### → Lehrkräfte:

Jennifer Deerberg, Stefanie Mehta

### → Forschungseinrichtung:

Universitätsklinik der RWTH Aachen,  
Institut für Humangenetik



### → Forschende:

Dr. rer. nat. Katja Eggermann,  
Prof. Dr. rer. nat. Thomas Eggermann

### → Thema:

Humangenetik

### → Involvierte Unterrichtsfächer:

Biologie, Philosophie, Religion

## INTERVIEW

### → Teachers + Scientists ist für uns ...

... die Möglichkeit, Schule und Wissenschaft vor Ort zu verknüpfen, aber auch ein Netzwerk zu schaffen zwischen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern und Lehrkräften anderer Regionen.

### → Wir machen bei Teachers + Scientists mit, weil ...

Lehrkräfte: ... man sich auf diese Weise in der aktuellen Forschung und Laborpraxis weiterbildet.  
Forschende: ... man auf diese Weise das Fach der breiten Öffentlichkeit bekannt machen kann.

### → Was nehmen Sie aus der Zusammenarbeit mit?

Erfahrungen über Projektarbeit, aktiven fachlichen Austausch und Erfahrungsaustausch unter Kolleginnen und Kollegen und anschauliche Beispiele aus aktueller Forschung und Diagnostik.

### → Planen Sie eine Fortsetzung der Kooperation nach Projektende? Wenn ja, was haben Sie konkret vor?

Wir planen eine Fortsetzung der Kooperation, bei der wir die erarbeiteten Materialien und Inhalte weiter nutzen und neue Projekte erarbeiten.

# Cystinurie in der humangenetischen Diagnostik – Einem seltenen erblichen Nierensteinleiden auf der Spur

Jennifer Deerberg · Dr. Katja Eggermann · Prof. Dr. Thomas Eggermann · Stefanie Mehta



 **SCHLAGWÖRTER:** Humangenetik, Erbkrankheiten, PCR (Polymerase-Ketten-Reaktion)

 **UNTERRICHTSFACH:** Biologie

 **ALTERSGRUPPE DER SCHÜLERINNEN UND SCHÜLER:** Sekundarstufe II (ab Klasse 11)

 **ERFORDERLICHE VORKENNTNISSE:** Molekulare Grundlagen der Genetik, Transkription und Translation, Methoden in der Genetik (PCR, DNA-Sequenzierung), Stammbaumanalyse

 **SICHERHEITSHINWEISE:** Wird im professionellen Labor mit Ethidiumbromid gearbeitet (Fluoreszenz beim Agarosegel), müssen die für mutagene Substanzen geltenden Sicherheitsvorschriften eingehalten werden. Für die Benutzung in der Schule muss eine Substitutionsprüfung durchgeführt werden; aufgrund der Einstufung als krebserzeugend und erbgutverändernd ist vom Gebrauch in der Schule abzuraten.

## 1 | Einführung

Anhand eines Fallbeispiels aus dem Laboralltag humangenetischer Diagnostik wird mithilfe der PCR (Polymerase-Ketten-Reaktion, engl. *Polymerase Chain Reaction*) und der Sequenzierung nach Sanger die Diagnostik der Cystinurie, einer seltenen erblichen Erkrankung, anhand von Originaldaten nachvollzogen. Zusätzlich können die Schülerinnen und Schüler sich im Primerdesign üben, indem sie die Sequenz des entsprechenden Gens in einer öffentlich zugänglichen Datenbank<sup>[1]</sup> suchen und unter Anleitung auswählen, um anschließend mit einem ebenfalls im Netz verfügbaren Primerdesignprogramm<sup>[2]</sup> die passenden Primer zu generieren.

Dieses Beispiel wurde im Unterricht eines Projektkurses in der Sekundarstufe II theoretisch und praktisch im Rahmen eines zweitägigen Laborpraktikums am Institut für Humangenetik der RWTH Aachen durchgeführt.

## 2 | Einsatz im Unterricht

Das Unterrichtsmaterial eignet sich für den Einsatz im Biologieunterricht in der Sekundarstufe II im Themenblock Genetik. Unterrichtsliche Voraussetzung sind Kenntnisse in der klassischen Genetik (Stammbäume) und Molekulargenetik. Die Durchführung der Unterrichtsreihe kann mit dem vorhandenen Material auch ohne praktischen Laborteil erfolgen. Das Laborpraktikum kann nur in Zusammenarbeit mit einem dafür ausgestatteten Labor durchgeführt werden.

### Inhaltliche Ziele

Die Schülerinnen und Schüler sollen durch die Schilderung der Situation eines von Cystinurie Betroffenen zunächst die Symptome dieses erblichen Nierensteinleidens kennenlernen (☞ 2).

Im Anschluss sollen sie sich hypothetisch in die Situation versetzen, eine humangenetische Familienberatung durchzuführen. Dazu müssen sie sich im ersten Schritt über die physiologischen und genetischen Grundlagen der Erkrankung informieren und diese Informationen stichwortartig zusammenfassen. Die benötigten Informationen finden sie mithilfe einer Internetrecherche und der Arbeitsmaterialien (☞ 4, 5).

Weiterhin üben sie mithilfe des Stammbaumes (☞ 3) die Art des Erbganges zu analysieren. Sie stellen daraufhin weiterführend im Rahmen der hypothetischen humangenetischen Beratungssituation Wahrscheinlichkeiten auf, mit der Personen im Verwandtschaftskreis von dem Nierensteinleiden betroffen sind bzw. sein werden.

### Fachmethodische Ziele

Im Rahmen des durchgeführten Praktikums lernen die Schülerinnen und Schüler die Arbeitsschritte kennen, mit deren Hilfe die Erbkrankheit sicher diagnostiziert werden kann (s. auch ☞ 1).

Da die Schülerinnen und Schüler aus Infektionsgründen nicht mit Blut arbeiten dürfen, verwenden sie bereits isolierte DNA, können die DNA-Isolation aber mit eigenen Mundschleimhautzellen durchführen und nachvollziehen. Sie setzen die PCR mit den spezifischen Primern an, überprüfen den Erfolg der PCR mithilfe der Auftrennung der PCR-Produkte durch Gelelektrophorese im Agarosegel und führen schließlich die Sequenzanalyse nach Sanger durch.

## 3 | Arbeitsmaterial für Schülerinnen und Schüler

- ☞ AB 1: Ablauf der humangenetischen Diagnostik, Seite 7
- ☞ AB 2: Fallbeispiel: Cystinurie – Ben leidet unter häufig wiederkehrenden Nierensteinen, Seite 8
- ☞ AB 3: Szenario humangenetische Familienberatung: Kurzvortrag über Cystinurie mithilfe von Aufgaben und Stammbaumanalyse, Seite 9
- ☞ AB 4: Aufbau und Funktion der Nieren, Seite 10
- ☞ AB 5: Allgemeine Informationen zu Cystinurie, Seite 12
- ☞ AB 6: Ergebnis der Sequenzierreaktion und der Sequenzanalyse des Gens SLC3A1, Seite 13

# Ablauf der humangenetischen Diagnostik

Die Abb. 1 zeigt den Ablauf der humangenetischen Diagnostik in einzelnen Schritten. Am Ende dieses Ablaufplans, bei dem Laborexperimente und -methoden und informationstechnologische Auswertungen ineinandergreifen, steht die Diagnosestellung aufgrund der Auswertung des Befundes und die Beratung des Patienten und seiner Familie. Möglicherweise entscheidet sich die von der Erbkrankheit betroffene Familie schließlich für eine genetische Untersuchung weiterer Familien-

mitglieder (Familienuntersuchung). Bei Kinderwunsch der Erkrankten und deren Familienmitgliedern müssen gegebenenfalls weitere mögliche Schritte und ethische Fragestellungen diskutiert werden, wie z. B. die Untersuchung von Embryonen im Mutterleib – Pränataldiagnostik und mögliche Präimplantationsdiagnostik (PID) – sowie von befruchteten Embryonen nach künstlicher Befruchtung vor der Überführung in die Gebärmutter.

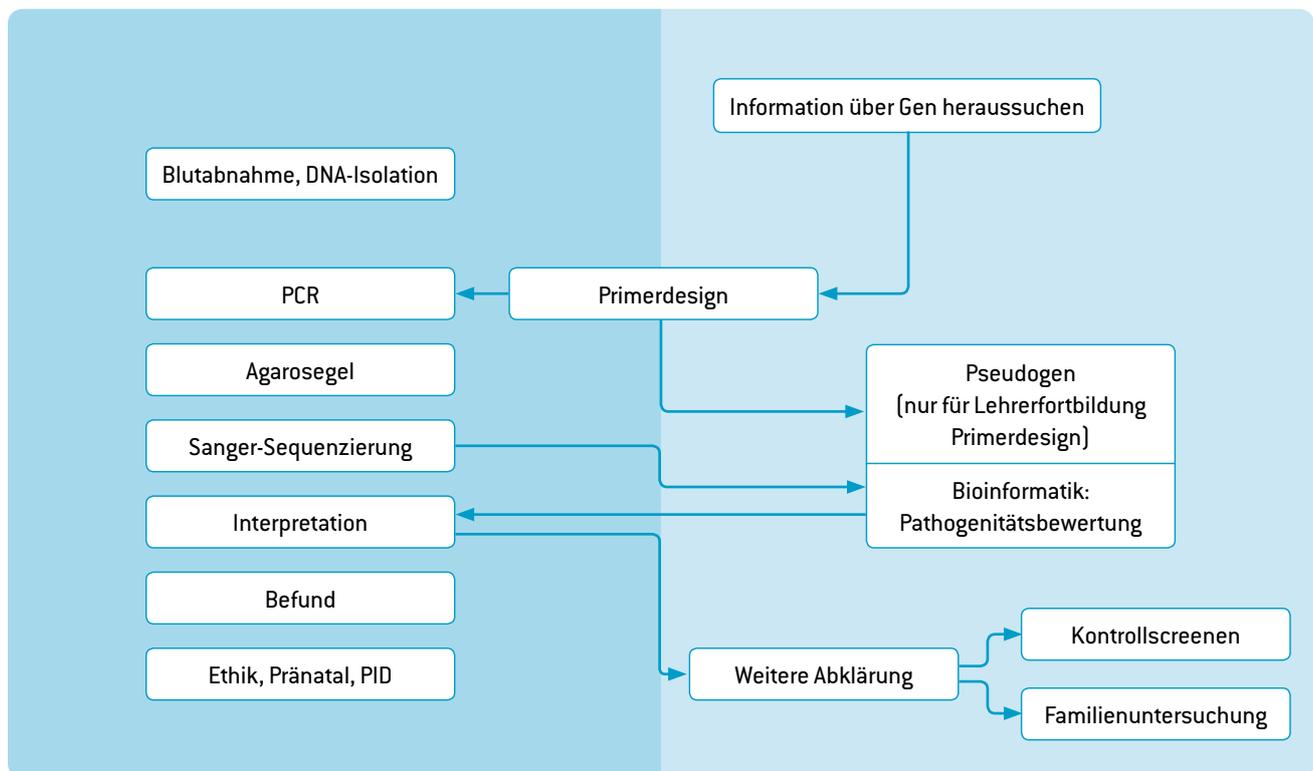


ABB. 1 Ablauf der humangenetischen Diagnostik

## Fallbeispiel: Cystinurie – Ben leidet unter häufig wiederkehrenden Nierensteinen

Ben ist 33 Jahre alt und leidet unter Nierensteinen. Den ersten Nierenstein hatte er bereits mit 16 Jahren. Während des Golfspiels versagte seine linke Niere, er wurde direkt ins Krankenhaus gebracht und bei der Untersuchung wurden Nierensteine in der linken Niere diagnostiziert. Es gelang den Ärzten, die Nierensteine über natürliche Wege aus der Niere abzutransportieren, ansonsten hätte Ben operiert werden müssen.

Acht Jahre später konnten die Ärzte eine Operation an Bens linker Niere nicht mehr vermeiden. Ein sehr großer Nierenstein blockierte die Niere und musste chirurgisch entfernt werden.

Die Operation dauerte mehrere Stunden. Trotz der relativ kleinen Operationswunde (perkutan) musste Ben noch vier Wochen im Krankenhaus bleiben, um die weiteren 30 kleineren Nierensteine auszuscheiden, die sich nach der Operation immer noch in der Niere befanden. Die Schmerzmittel, die Ben auch noch nach dem Krankenhaus einnehmen musste, vertrug er nicht, da sie Übelkeit und eine extreme Abgeschlagenheit verursachten.

Mit 29 Jahren folgte der nächste große Nierenstein in der linken Niere. Wieder musste Ben sich einer Operation und einer anschließenden Stoßwellentherapie unterziehen, um die schmerzhaften Nierensteine loszuwerden. Zwei Wochen verbrachte er im Krankenhaus.

Nur fünf Jahre nach dem letzten Eingriff klagte Ben über intensive Schmerzen im rechten Harnleiter. Es hatten sich wieder Nierensteine gebildet: Ein großer „Hirschkopf“ in der linken Niere, der allerdings kleiner war als die vorherigen, und ein kleiner Stein in der rechten Niere. Diesmal hatte Ben Glück im Unglück und die schmerzlichen Nierensteine konnten ohne operativen Eingriff ausgeschieden werden.

Aufgrund der Befunde (cystinhaltige Nierensteine) diagnostiziert der Urologe Cystinurie. Da diese Erkrankung erblich ist, schickt er Ben zur genetischen Abklärung ins Universitätsklinikum der RWTH Aachen zum Institut für Humangenetik.

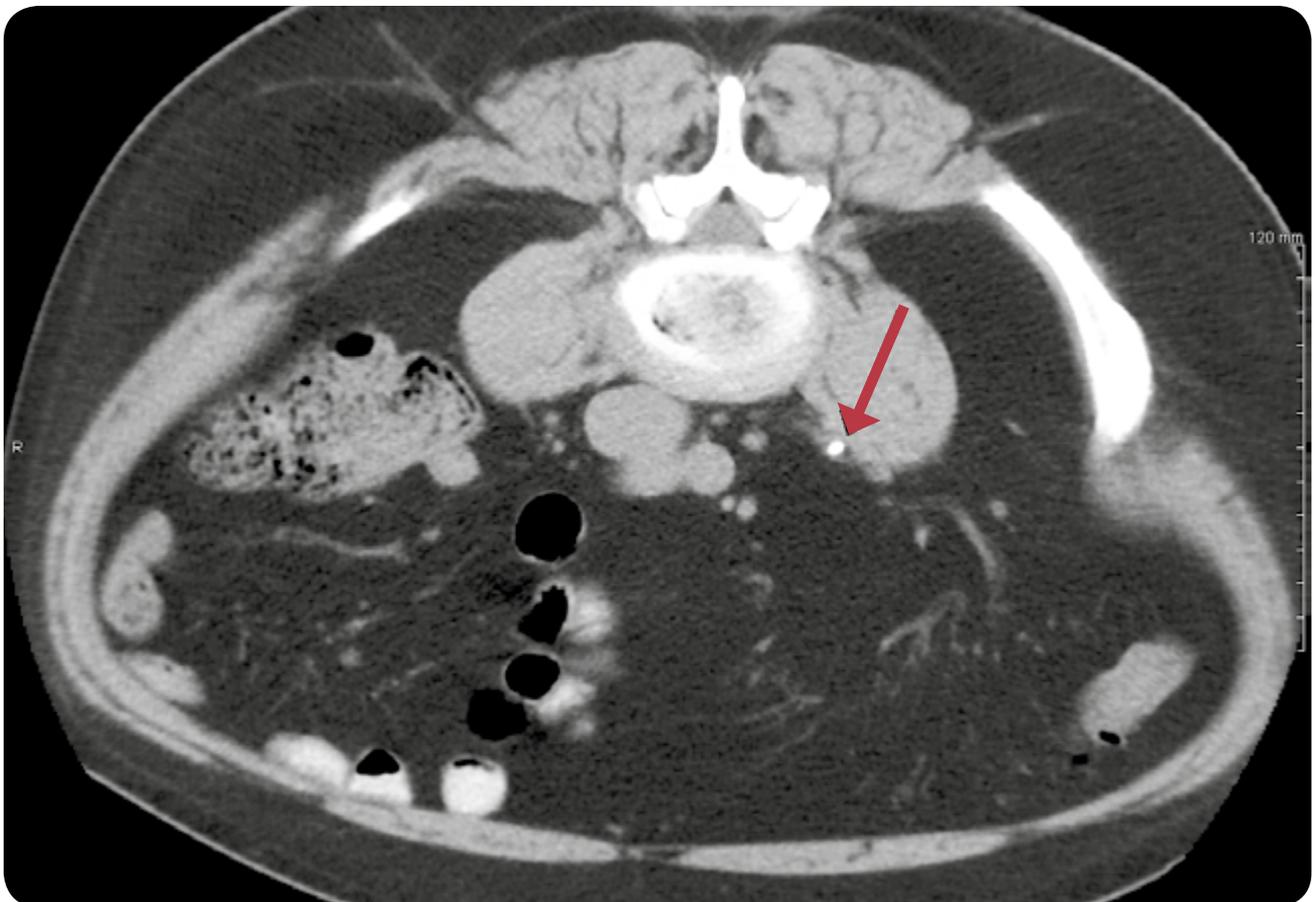


ABB. 2 CT-Bild eines 3 mm großen Nierensteines [Körper quer]<sup>[3]</sup> (James Heilman, MD via Wikimedia Commons)

# Szenario humangenetische Familienberatung: Kurzvortrag über Cystinurie mithilfe von Aufgaben und Stammbaumanalyse

## Arbeitsaufträge zur Cystinurie:

1. Verschaffen Sie sich mittels Internetrecherche einen Überblick zum klinischen Krankheitsbild der Cystinurie und deren genetischer Ursache.
2. Informieren Sie sich über die Aufgabe und Funktion der Nieren mithilfe des Arbeitsmaterials (☞ 4).
3. Lesen Sie ergänzend den Artikel über Cystinurie (☞ 5). Erstellen Sie eine Zusammenfassung in Form eines Info-Flyers für betroffene Personen bzw. deren Familienmitglieder im Rahmen einer humangenetischen Familienberatung über die Erkrankung auf Grundlage von folgenden Leitfragen:
  - Welche Symptome zeigen Patienten, die an Cystinurie erkrankt sind? Listen Sie die wichtigsten auf.
  - Welche Varianten von Mutationen können bei dem Krankheitsbild der Cystinurie vorliegen, d. h. welche Gene sind konkret betroffen?
  - Wie kommt es zu den geschilderten Symptomen, d. h. welche molekularbiologischen Ursachen haben diese?
  - Mit welcher Häufigkeit kommt diese Erkrankung vor und welcher Erbgang liegt ihr zugrunde?
  - Beschreiben Sie kurz in eigenen Worten den Stammbaum (Abb. 3) von Bens Familie.
  - Ergänzen Sie für alle Familienmitglieder die möglichen Genotypen und benennen Sie die obligaten Anlageträger.

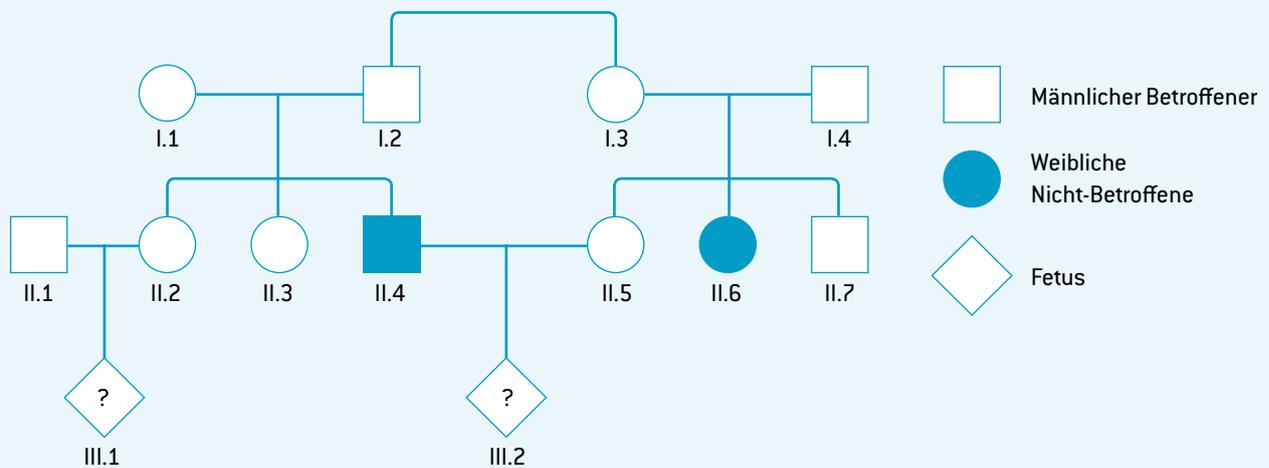


ABB. 3 Stammbaum einer Familie, in der Cystinurie vorkommt

## Aufbau und Funktion der Nieren

Die Nieren sind paarig angelegte Organe des Harnsystems des Menschen. Sie sehen bohnenförmig aus und befinden sich etwa in Ellbogenhöhe an der hinteren Bauchwand. Sie sind sehr gut durchblutet und werden über eine Abzweigung der Aorta, der Nierenarterie, mit arteriellem Blut versorgt. Die Ableitung des Blutes erfolgt über die Nierenvene. Aus dem Nierenbecken führt der Harnleiter heraus, der in die Harnblase mündet.

In den Nieren werden für den Körper wertvolle Stoffe wie Zucker aus dem Blut zurückgewonnen (resorbiert), zugleich werden Abfallstoffe konzentriert über den Harn ausgeschieden. Dieser Vorgang ist sehr komplex. Täglich werden die Nieren von mehr als 1000 l Blut durchspült. Gleichzeitig produziert der Mensch jeden Tag etwa 1,5 l Urin. Er sammelt sich im Nierenbecken und wird über Harnleiter und Blase ausgeschieden.

Zu den Stoffwechselendprodukten, die über die Nieren ausgeschieden werden, gehört der Harnstoff. Beim Eiweißabbau im Körper entsteht giftiger Ammoniak, der in der Leber in ungiftigen Harnstoff umgewandelt und schließlich über den Urin abgegeben wird. Auch andere im Stoffwechsel anfallenden Abfallstoffe und Giftstoffe werden über den Harn ausgeschieden.

Die zweite wesentliche Aufgabe der Nieren ist es, die Konzentration der Salze in der extrazellulären Flüssigkeit sowie die Flüssigkeitsmenge im Körper konstant zu halten (Osmoregulation). Die Nieren besitzen darüber hinaus noch verschiedene andere Funktionen.

Die kleinste funktionelle Einheit der Nieren ist das Nephron, das aus Nierenkörperchen und Nierenkanälchen (Tubuli) besteht. Das Nierenkörperchen wiederum besteht aus einem kapillären Gefäßknäuel (Glomerulus), welches von einer Kapsel (Bowman-Kapsel) umgeben ist. Jede Niere des Menschen besitzt ca. eine Million dieser Kapseln. Der komplexe Bau des Nephrons spiegelt seine Funktionsweise wider: hier finden die Prozesse Ultrafiltration, Resorption und Sekretion statt.

Zunächst presst der Blutdruck das Blut durch die Kapillaren des Glomerulus. Die Zellen, die die Kapillaren umgeben, besitzen große Zellzwischenräume, die wie Schlitze das Blutplasma filtern. Die Blutzellen und die Plasmaproteine verbleiben in den Kapillaren, während sich das Wasser und alle darin gelösten Salze und kleinen Moleküle als Primärharn im vorderen Tubulus sammeln. Der größte Teil dieser Flüssigkeit und der darin enthaltenen Moleküle und Ionen muss dem Körper wieder zugeführt werden.

Dies erfolgt durch Rückführung dieser Stoffe durch die Tubuluszellen in den Nephrons der Nieren. Im nachfolgenden Tubulussystem werden der Flüssigkeit schrittweise Wasser und alle wichtigen Moleküle wie Glucose und Aminosäuren entzogen und dem Blut wieder zugeführt (Resorption). Das passiert einerseits über osmotische Vorgänge (Gegenstromprinzip), aber auch z. T. über aktive Transportvorgänge in der Zellmembran. Dafür ist der mittlere Teil des Tubulus, die sogenannte Henleschleife, von Kapillaren umgeben. Das Tubulussystem

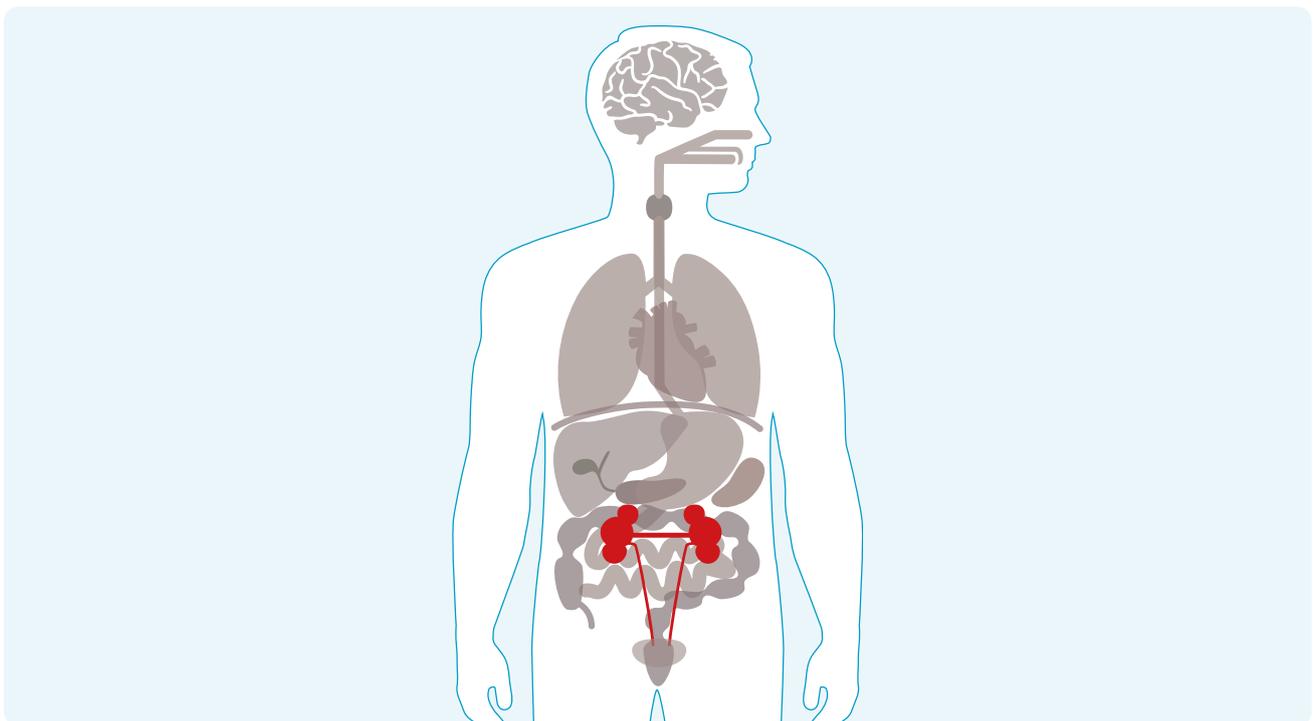


ABB. 4 Lage der Nieren im Körper (Grafik: istock.com/kowalska-art)

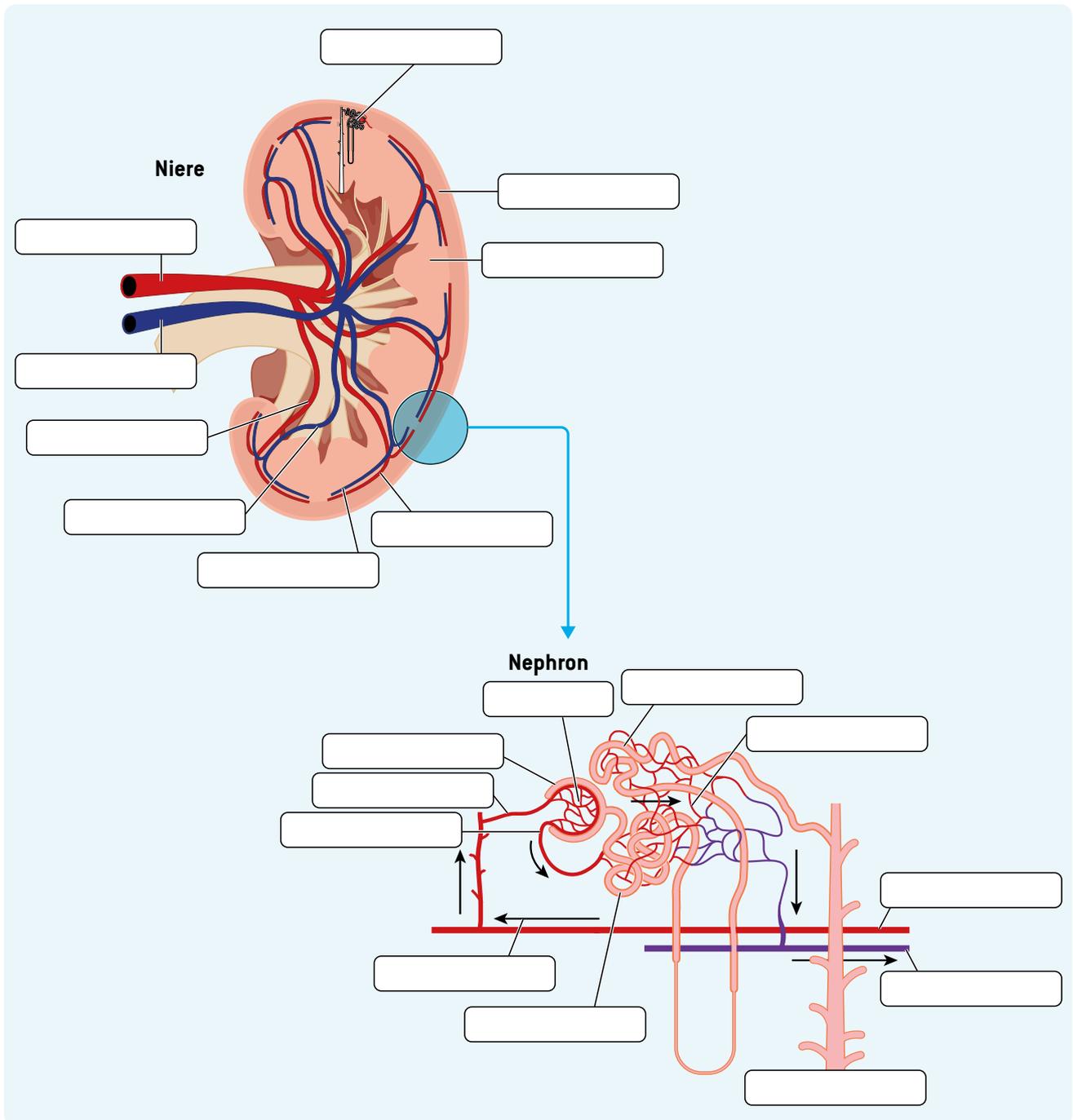


ABB. 5 Niere und Nephron (Grafik: dreamstime/Legger)

hat außerdem die wichtige Aufgabe, die giftigen Stoffwechselprodukte (z. B. Harnstoff) oder andere Abfallstoffe aktiv auszuscheiden (Sekretion).

Im Sammelrohr erfolgt schließlich die Urinkonzentrierung. Das Sammelrohr führt zum Nierenbecken, wo der konzentrierte Harn über Harnleiter und Blase ausgeschieden wird.

#### Arbeitsauftrag:

Informieren Sie sich über die im Text erläuterten verschiedenen Funktionen der Nieren und beschriften Sie die Abbildung mithilfe der im Text genannten Fachausdrücke.

# Allgemeine Informationen zu Cystinurie

Bei der Cystinurie entwickeln sich wiederkehrende, aus der Aminosäure Cystin bestehende Nierensteine. Diese seltene genetisch bedingte Erkrankung stellt für die Betroffenen eine lebenslange Belastung dar, da diese Art von Nierensteinen operativ entfernt werden muss. Das Vorkommen der Cystinurie zeigt große ethnische und geografische Unterschiede und reicht z. B. von 1:2.500 in der Population unter libyschen Juden bis zu 1:100.000 in Schweden. Global wird das durchschnittliche Vorkommen auf 1:7.000 geschätzt.

Die Cystinurie ist eine Störung der Reabsorption der dibasischen Aminosäuren (Ornithin, Arginin, Lysin, Cystin) in den Nierentubuli. Die Konzentration dieser Aminosäuren ist im Urin Betroffener deutlich erhöht, wobei die Bildung von Cystinsteinen besonders begünstigt wird durch einen niedrigen pH-Wert des Urins, welcher zum Ausfällen des Cystins in kristalliner Form führt. Die Kristalle sind in der Regel sechseckig, durchsichtig und farblos. So ist diese Erkrankung gekennzeichnet durch die wiederkehrende Bildung von Cystin-Nierensteinen.

Die Cystinurie entwickelt sich in allen Altersstufen, aber Nierenkoliken durch Cystinsteine treten in der Regel in den ersten beiden Lebensjahrzehnten auf, mit einem mittleren Erkrankungsalter von 15 Jahren. Die Krankheit nimmt bei Männern einen früheren und rascheren Verlauf, und Nierensteine vor dem Alter von drei Jahren sind bei Jungen häufiger. Das Lebenszeitrisiko, d. h. die Wahrscheinlichkeit, im Laufe seines Lebens diese Symptome – die Bildung von Steinen – zu entwickeln, beträgt bei dieser Krankheit mehr als 50 %. Bei über 60 % der männlichen Patienten treten Nierensteine mehr als einmal auf.

Die häufigste Ursache der Cystinurie sind Mutationen in den Genen SLC3A1 (Genlocus: 2p21) und SLC7A9 (Genlocus: 19q13.11), es gibt allerdings ein breites Spektrum an Mutationen. Beide Gene werden im proximalen Tubulus der Niere und im Darmtrakt exprimiert. Sie kodieren für Untereinheiten des transepithelialen Transporters der dibasischen Aminosäuren

Cystin, Ornithin, Lysin und Arginin. Ein Transporter-Mangel führt zur Anhäufung von Cystin im Urin der Tubuli in den Nieren mit nachfolgender Ausfällung und Bildung von Cystinkristallen oder -steinen.

Die Patientinnen und Patienten werden nach genetischen Kriterien klassifiziert: Die Typ A- und die Typ B-Cystinurie ist mit Mutationen in beiden Allelen des SLC3A1-Gens bzw. des SLC7A9-Gens assoziiert. Heterozygote mit einer Mutation in nur einem SLC3A1-Allel sind in der Regel nicht betroffen, während Heterozygote mit einer Mutation im SLC7A9-Gen oft eine moderat gesteigerte Urinausscheidung von Cystin und dibasischen Aminosäuren zeigen, sowie ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Nierensteinen.

Im Falle der mit SLC3A1-Mutationen gekoppelten Cystinurie wird die Krankheit autosomal-rezessiv vererbt, bei SLC7A9-Mutationen kann es zu einer autosomal-dominanten Vererbung kommen.

Die Diagnose basiert auf der körperlichen Untersuchung, dem Nachweis von Cystinsteinen und der Messung der Cystinausscheidung im Urin. Homozygote Patientinnen und Patienten scheiden im Urin mehr als 300–400 mg/l Cystin aus. Die Ultraschalluntersuchung der Nieren ist die Methode der Wahl zum Nachweis von Steinen und für Verlaufskontrollen. Die molekulargenetische Analyse kann die Diagnose bestätigen.

Die Behandlung erfordert für die Verhütung von Steinbildung oder Steinwachstum verschiedene Methoden: Hohe Wasserzufuhr, um das Cystin im Urin verdünnt auszuschleiden, Alkalisierung des Urins, um die Löslichkeit des Cystins zu erhöhen und medikamentöse Therapie mit Cystin-bindenden Substanzen. Insgesamt ist bei einer erfolgreichen Therapie die Prognose für die Patienten günstig, nur selten kommt es zu einer Niereninsuffizienz.

## 6

## Ergebnis der Sequenzierreaktion und der Sequenzanalyse des Gens SLC3A1

```

aaatatttctatcttaggcatatttggttatattttgtcctttaactaaaacaagta gggtttattcatgactttgacttttttcttcagGT
ATTCAAGATAAACTGGAC TACATCACAGCTTTAAATATAAAAACGTTTGGATTACTTCATTTTATAAATCGTCCCTAAAGAT
TTCAGATATGGTGTGGAAGATTTCGGGAAGTTGATCCATTTTGGAACGATGGAAGATTTTGAGAATCTGGTTGCAGCCAT
ACATGATAAAGgtaagttgaatggaa agtgggcaagatggggatgaggtttgagagaagcactttt
  
```

Die Primer setzen immer im Intronbereich (d. h. vor bzw. nach dem zu amplifizierenden Exon) an – blau unterlegt. Die Basenabfolge der Introns wird mit kleinen Buchstaben, die der Exons mit Großbuchstaben dargestellt. Der in der Grafik rechts dargestellte Auswertungsbereich zeigt den Sequenzbereich, der die Mutation (in Orange) trägt.

Ben:  
 AGATAAACTGGAC **A**ACATCACAGCTTTAAA

Wildtyp:  
 AGATAAACTGGAC **T**ACATCACAGCTTTAAA

ABB. 6 Sequenz des Exons des Gens SLC3A1 und der umgebenden Intronbereiche

p.Y151N  
 c.451T>A

Homozygoter Patient:  
 A/A

Heterozygoter Anlageträger:  
 A/T

Nicht-Anlageträger  
 T/T

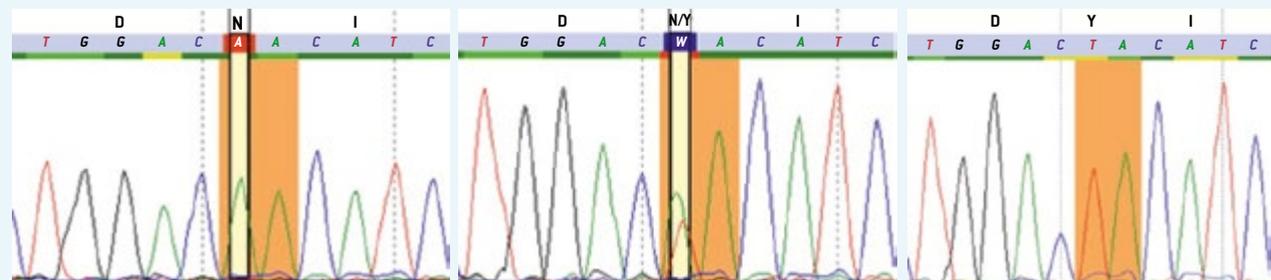


ABB. 7 Screenshot der computergestützten Auswertung der Sanger-Sequenzierung des SLC3A1-Gens verschiedener Personen

### Arbeitsauftrag:

Vergleichen Sie die DNA-Sequenz von Ben mit der des Wildtyps darunter und mit der grafischen Darstellung des Sequenzierungsergebnisses. Ziehen Sie Schlussfolgerungen.

## 4 | Informationsmaterial für Lehrkräfte

### Fachwissenschaftliche Orientierung

Die Polymerase-Ketten-Reaktion und die DNA-Sequenzierung nach Sanger gehören zu den grundlegenden Methoden in der Diagnostik von Erbkrankheiten. Dabei hat die Weiterentwicklung der PCR durch enorme Verbesserung der Laborchemie (hitze stabile DNA-Polymerasen, z. B. Taq-DNA-Polymerase, Pfu-DNA-Polymerase; Puffersysteme) und durch das bioinformatische Primerdesign wesentlich zur Optimierung der Laborabläufe beigetragen.

In der humangenetischen Diagnostik sind die genannten Methoden aber nicht einzeln zu betrachten, sondern sie sind Teil einer Kette von Experimenten und der Datenauswertung, die nur im Zusammenhang mit einem konkreten Fall sinnvolle Ergebnisse liefern (siehe  1) und damit den Anwendungsbezug molekulargenetischer Methoden auch für Schülerinnen und Schüler deutlich machen. In der vorliegenden Unterrichtssequenz soll daher am Beispiel der Cystinurie, einem erblichen Nierensteinleiden, eine Übersicht über einen solchen Diagnostikablauf ( 1) – dargestellt von der genetischen Beratung bis zur Befunderörterung – gegeben werden. Beim vorgestellten Beispiel handelt es sich um einen fiktiven Fall (basierend auf Berichten einer Selbsthilfegruppe).

### Zusatzinformationen für die Lehrperson

Allgemein gibt man zu Genen die Lokalisation an, d. h. wo sie auf einem Chromosom liegen. So liegt das Gen SLC3A1 in 2p21.

Zur Benennung eines solchen Genortes nennt man zunächst die Nummer des Chromosoms, dann kennzeichnet man den Chromosomenarm bezüglich des Zentromers – entweder durch den Buchstaben p für den kürzeren (französisch *petite branche*) oder q für den längeren Arm – und gibt schließlich die chromosomale Region auf diesem Arm genauer an durch Ziffern für die Bande und Unterbande, letztere abgetrennt durch einen Punkt.

Die Benennung der Gene erfolgt in diesem Fall nach der Funktion des Proteins, für das das Gen codiert: Solute Carrier family 3 (Cystine, dibasic and neutral amino acid transporter member 1).

Die Pathogenitätsbewertung einer Mutation geschieht über kostenlos zugängliche Online-Programme wie *Polyphen2* oder *Mutationtaster*.<sup>[4]</sup> Man gibt das Gen und die Nucleotidposition ein (SLC3A1-Gen, p.Y151N, c.451T>A), die ersetzte Base bzw. Aminosäure muss bekannt sein und ebenso angegeben werden. Schließlich erhält man eine Pathogenitätsbewertung. In diesem Fall lautet die Vorhersage für die Mutation, dass sie sich wahrscheinlich als nonsense-Mutation auf das Protein auswirkt („probably damaging“).

## 5 | Fazit und Ausblick

Die Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik der RWTH Aachen ermöglichte bzw. ermöglicht den in dieses Projekt eingebundenen Lehrpersonen einen Einblick in den aktuellen Stand der Forschung einerseits und in die Abläufe der humangenetischen Diagnostik andererseits, inklusive Labormethoden und datenbankgestützten Primerdesigns. Auch die Schülerinnen und Schüler des Projektkurses Humangenetik des Einhard-Gymnasiums gewannen im Schuljahr 2016/17 im Rahmen ihres zweitägigen Laborpraktikums am Institut für Humangenetik praktische Einblicke in den Ablauf der humangenetischen Diagnostik. Weiterhin unterstützten Herr Prof. Dr. Eggermann und Frau Dr. Eggermann die Schülerinnen und Schüler bei der Anfertigung ihrer Projektarbeiten.

Die Zusammenarbeit zwischen dem Institut für Humangenetik und dem Einhard-Gymnasium wird in verschiedenen Bereichen (Vorträge im Biologieunterricht verschiedener Jahrgangsstufen) bestehen bleiben.

### Quellen

- <sup>[1]</sup> Online-Gendatenbanken: <https://genome.ucsc.edu/>;  
<http://www.omim.org>
- <sup>[2]</sup> Primerdesignprogramm: <http://primer3.ut.ee/>
- <sup>[3]</sup> <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e2/3mmstone.png> (abgerufen am 28.12.2016)
- <sup>[4]</sup> Online-Programme: Polyphen2 oder Mutationtaster:  
<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>;  
<http://www.mutationtaster.org/>

### Weiterführende Informationen zum Fallbeispiel

→ <https://cystinuria.net/2016/05/28/bens-story/>  
(abgerufen am 28.12.2016)

### Weiterführende Informationen zur Cystinurie

→ [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=DE&Expert=214](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=214) (abgerufen am 28.12.2016)  
→ Eggermann et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:19  
→ <http://www.ojrd.com/content/7/1/19> (abgerufen am 28.12.2016)

### Weiterführende Literatur

→ *Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis*.  
Eggermann T, Venghaus A, Zerres K.  
Orphanet J Rare Dis. 2012 Apr 5;7:19. doi: 10.1186/1750-1172-7-19.  
PMID: 22480232  
→ *The molecular basis of cystinuria*.  
Goodyer P.  
Nephron Exp Nephrol. 2004;98(2):e45-9.

- *The SLC3 and SLC7 families of amino acid transporters.*  
Fotiadis D, Kanai Y, Palacín M.  
Mol Aspects Med. 2013 Apr-Jun;34{2-3}:139-58.  
doi: 10.1016/j.mam.2012.10.007
- *Pathophysiology and treatment of cystinuria.*  
Chillarón J, Font-Llitjós M, Fort J, Zorzano A, Goldfarb DS,  
Nunes V, Palacín M.  
Nat Rev Nephrol. 2010 Jul;6{7}:424-34. doi: 10.1038/  
nrneph.2010.69

## Kontakt

**Prof. Dr. rer. nat. Thomas Eggermann**

teggermann@ukaachen.de

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum der  
RWTH Aachen

# Impressum

## Entnommen aus

Teachers + Scientists: Für Wissenschaft begeistern

## Herausgeber

Science on Stage Deutschland e. V. (SonSD)  
Poststraße 4/5  
10178 Berlin

## Koordinatoren-Team

Helga Fenz, Robert-Havemann-Gymnasium Berlin,  
Vorstand SonSD  
Christian Karus, Andreas-Vesalius-Gymnasium Wesel  
Dr. Tom Steinlein, Universität Bielefeld, Fakultät für Biologie

## Gesamtkoordination und Redaktion

Karoline Kirschner, Projektmanagerin SonSD  
Stefanie Schlunk, Geschäftsführerin SonSD

## In Kooperation mit

Stiftung Jugend forscht e. V.

**jugend**  **forscht**

## Hauptförderer von Science on Stage Deutschland e. V.

**think**  
**INGU.**  
Die Initiative für  
Ingenieurnachwuchs

## Text- und Bildnachweise

Die Autorinnen und Autoren haben die Bildrechte für die Verwendung in dieser Publikation nach bestem Wissen geprüft und sind für den Inhalt ihrer Texte verantwortlich.

## Gestaltung

WEBERSUPIRAN.berlin

## Illustrationen

Heike Kreye

## Bestellungen

[www.science-on-stage.de](http://www.science-on-stage.de)  
[info@science-on-stage.de](mailto:info@science-on-stage.de)

**Creative-Commons-Lizenz:** Namensnennung, nicht-kommerziell, Weitergabe unter gleichen Bedingungen



## 1. Auflage 2017

© Science on Stage Deutschland e. V.

**Sie haben auch Interesse an einer Kooperation zwischen Lehrkräften und Forschenden?** In unserem Leitfaden finden Sie praktische Tipps und Hinweise zur Umsetzung: [www.teachers-and-scientists.de](http://www.teachers-and-scientists.de).