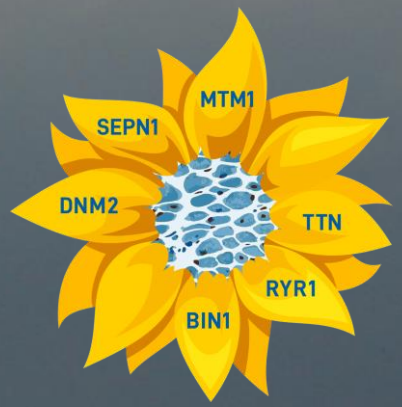
ZNM - zusammen stark! e.V. Familienkonferenz 2025




# Muskel und Mutationen verstehen -
# Ein patientenfreundlicher Leitfaden zu ZNM

Dr. Johann Böhm

Inserm Research Director - IGBMC Strasbourg

# Beginnen wir mit ein paar Zahlen

**Schon gewusst?**

**Seltene Krankheiten: < 1/2000 betroffene Personen**

**7000 seltenen Krankheiten (fast alle mit genetischer Ursache)**

**1 von 20 Menschen in Deutschland betroffen = 4 Millionen**

**(Krebs 1.6 Millionen, Demenz 1.8 Millionen)**

**Seltene Krankheiten haben einen starken Einfluss auf die Lebensqualität**

**des Patienten UND seiner Familie**

# Beginnen wir mit ein paar Zahlen

**Schon gewusst?**

**Seltene Krankheiten: < 1/2000 betroffene Personen**

**7000 seltenen Krankheiten (fast alle mit genetischer Ursache)**

**1 von 20 Menschen in Deutschland betroffen = 4 Millionen**

**(Krebs 1.6 Millionen, Demenz 1.8 Millionen)**

**Seltene Krankheiten haben einen starken Einfluss auf die Lebensqualität**

**des Patienten UND seiner Familie**

**Jeder kennt eine betroffene Person**

**Im Verlauf eines Tages begegnet jeder Personen mit seltenen Krankheiten**

# Wie heilt man eine seltene Krankheit?

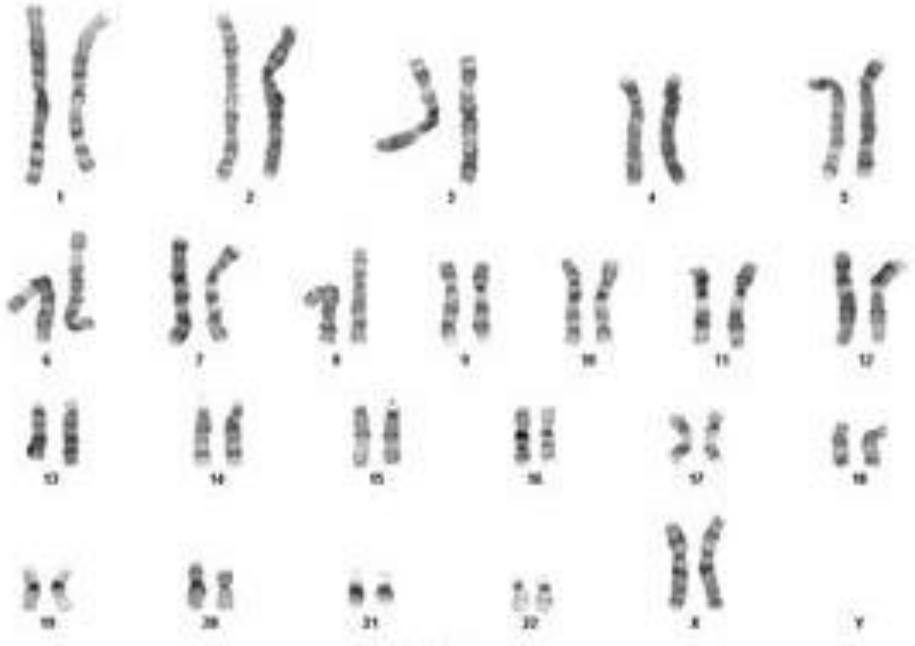
## Zunächst einmal muss man die genetische Ursache kennen

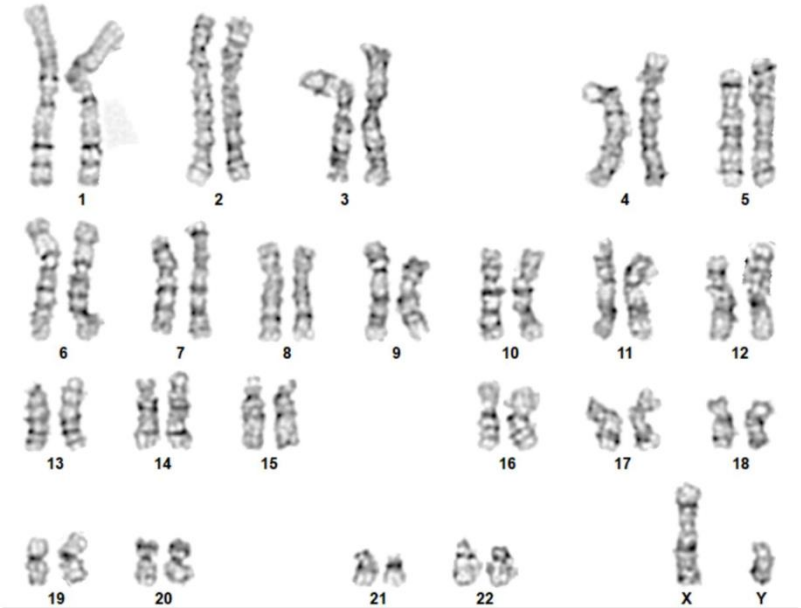
**Zum Beispiel durch einen Karyotyp**

**Isolierung von Chromosomen aus einem Blutstropfen**

# Wie heilt man eine seltene Krankheit?

## Zunächst einmal muss man die genetische Ursache kennen






**Zum Beispiel durch einen Karyotyp**

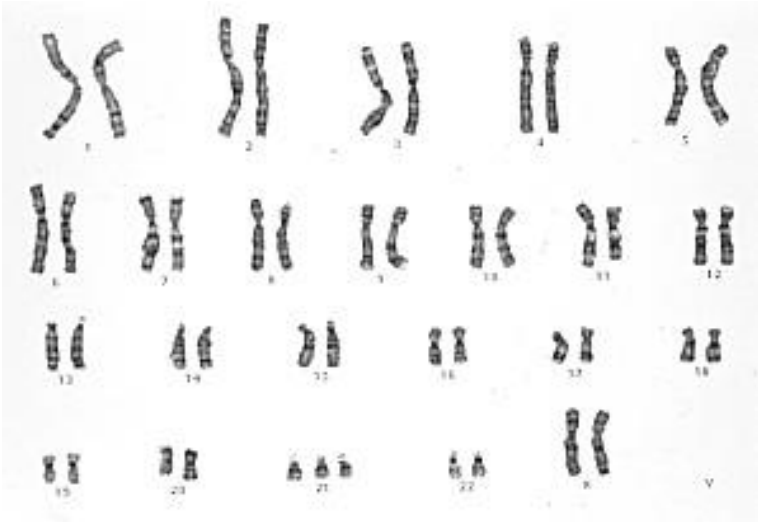
**Isolierung von Chromosomen aus einem Blutstropfen**

**46 Chromosomen: 22 Autosomen nach Größe geordnet, dazu die Gonosomen X und Y**

**X-Chromosom : 804 Gene  Y-Chromosom: 62 Gene**

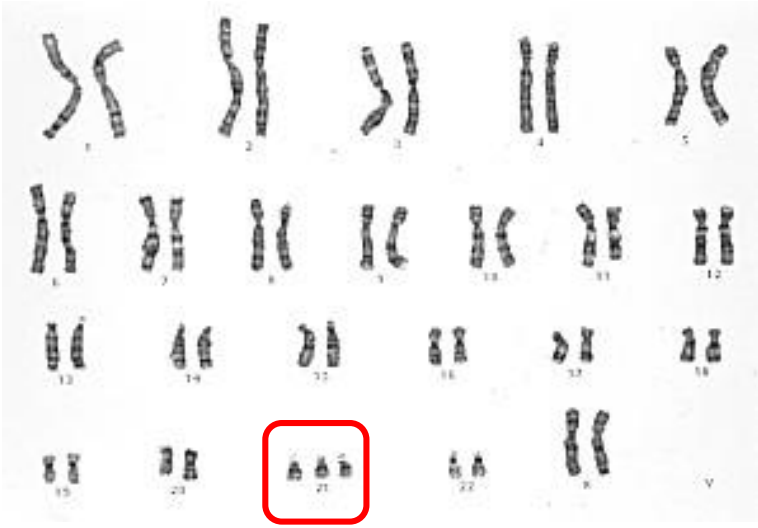
# Fällt bei den folgenden Karyotypen etwas auf?

**Sucht und findet!**



# Fällt bei den folgenden Karyotypen etwas auf?

**Sucht und findet!**

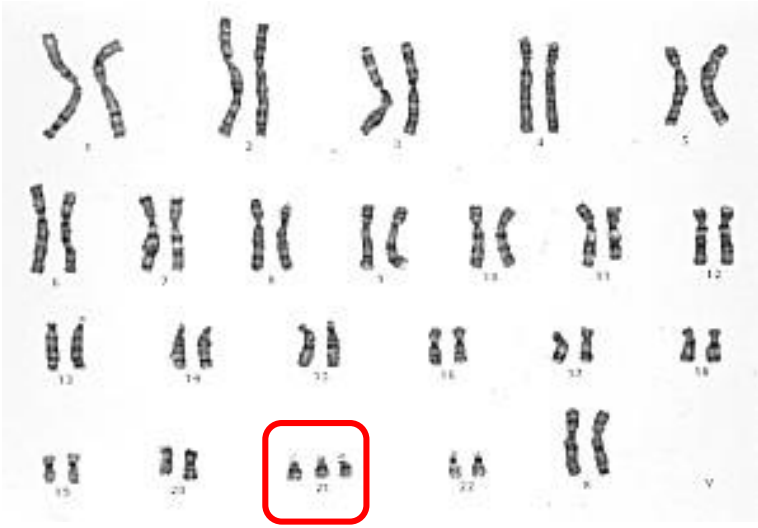


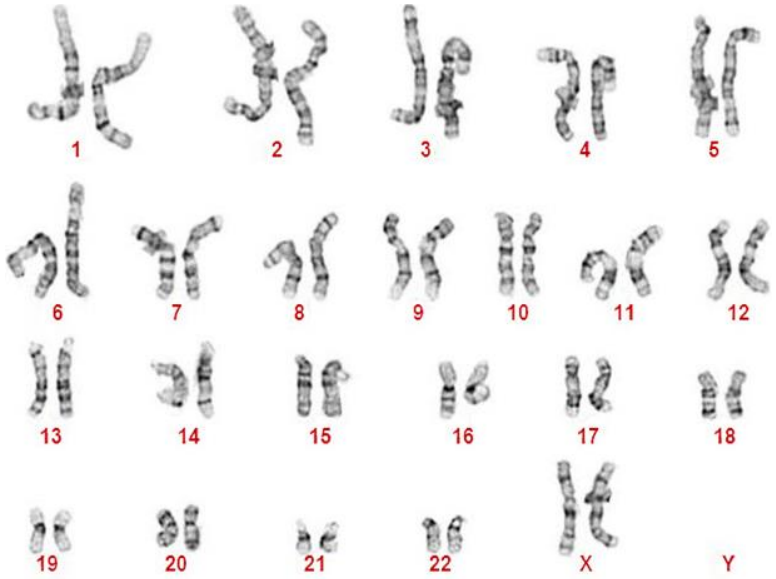
## Trisomie 21

- Geistige Beeinträchtigung
- Fehlbildungen von Herz, Augen, Verdauungstrakt, Bewegungsapparat …

# Fällt bei den folgenden Karyotypen etwas auf?

**Sucht und findet!**



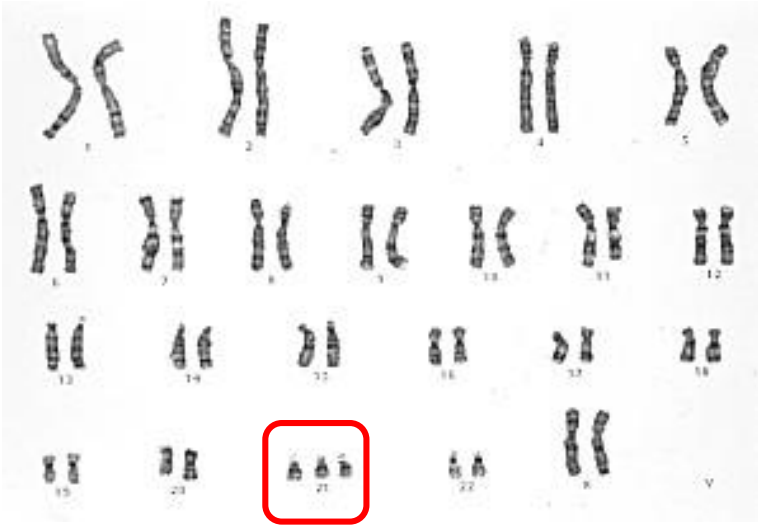


## Trisomie 21

- **Geistige Beeinträchtigung**
- **Fehlbildungen von Herz, Augen, Verdauungstrakt, Bewegungsapparat …**

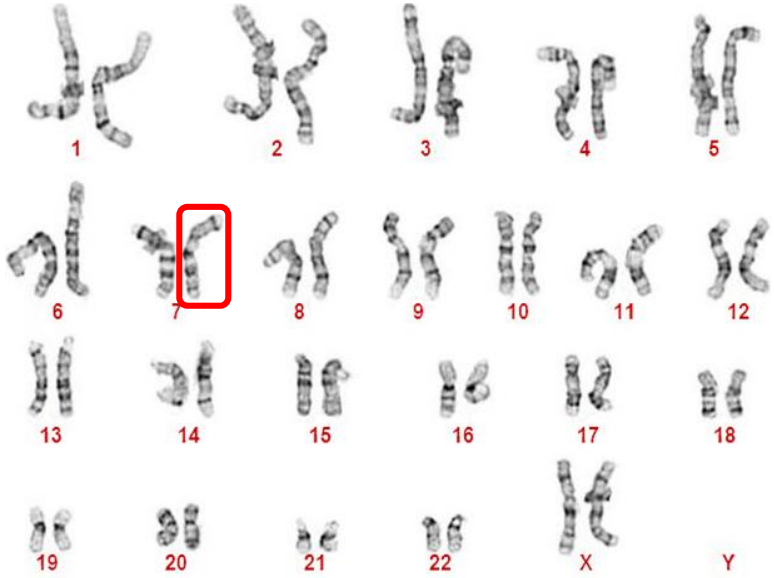
# Fällt bei den folgenden Karyotypen etwas auf?

**Sucht und findet!**



## Trisomie 21

- Geistige Beeinträchtigung
- Fehlbildungen von Herz, Augen, Verdauungstrakt, Bewegungsapparat …



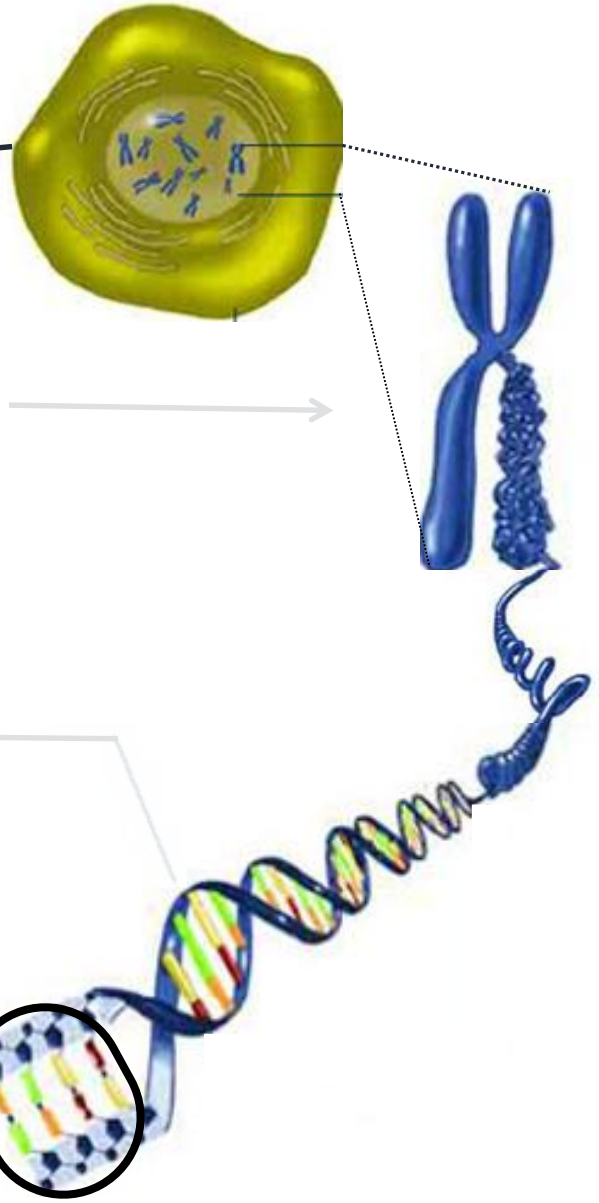
## Williams-Syndrom

- Typische Gesichtsform & Verhalten
- Geistige Beeinträchtigung
- Wachstumsverzögerung

**Mikrodeletion von 17 Genen - unsichtbar auf Karyotyp**

# Die meisten Mutationen sind unsichtbar auf Karyotyp

## Man muss die DNA auslesen wir ein Buch



GENOM

CHROMOSOM

GEN

CODON

≈ Buch

≈ Kapitel

Satz

≈ Wort

4 Buchstaben

C G A T

# … allerdings ein ziemlich dickes Buch

## Harry Potter gelesen? Wie viele Buchstaben im Buch?

# … allerdings ein ziemlich dickes Buch

## Harry Potter gelesen? Wie viele Buchstaben im Buch?

**Antwort: 1 000 000 Buchstaben**

# … allerdings ein ziemlich dickes Buch

## Harry Potter gelesen? Wie viele Buchstaben im Buch?

**Antwort: 1 000 000 Buchstaben**

**Nichts im Vergleich zur DNA**

**6 000 000 000 Buchstaben**

**Entspricht einer kompletten Bibliothek**

# … allerdings ein ziemlich dickes Buch

## Harry Potter gelesen? Wie viele Buchstaben im Buch?

**Antwort: 1 000 000 Buchstaben**

**Nichts im Vergleich zur DNA**

**6 000 000 000 Buchstaben**

**Entspricht einer kompletten Bibliothek**

**In einem Buch, in einem Kapitel, in einem Satz, in einem Wort ist ein Fehler**

**Das ist eine Mutation**

# … allerdings ein ziemlich dickes Buch

## Harry Potter gelesen? Wie viele Buchstaben im Buch?

**Antwort: 1 000 000 Buchstaben**

**Nichts im Vergleich zur DNA**

**6 000 000 000 Buchstaben**

**Entspricht einer kompletten Bibliothek**

**In einem Buch, in einem Kapitel, in einem Satz, in einem Wort ist ein Fehler**

**Das ist eine Mutation**

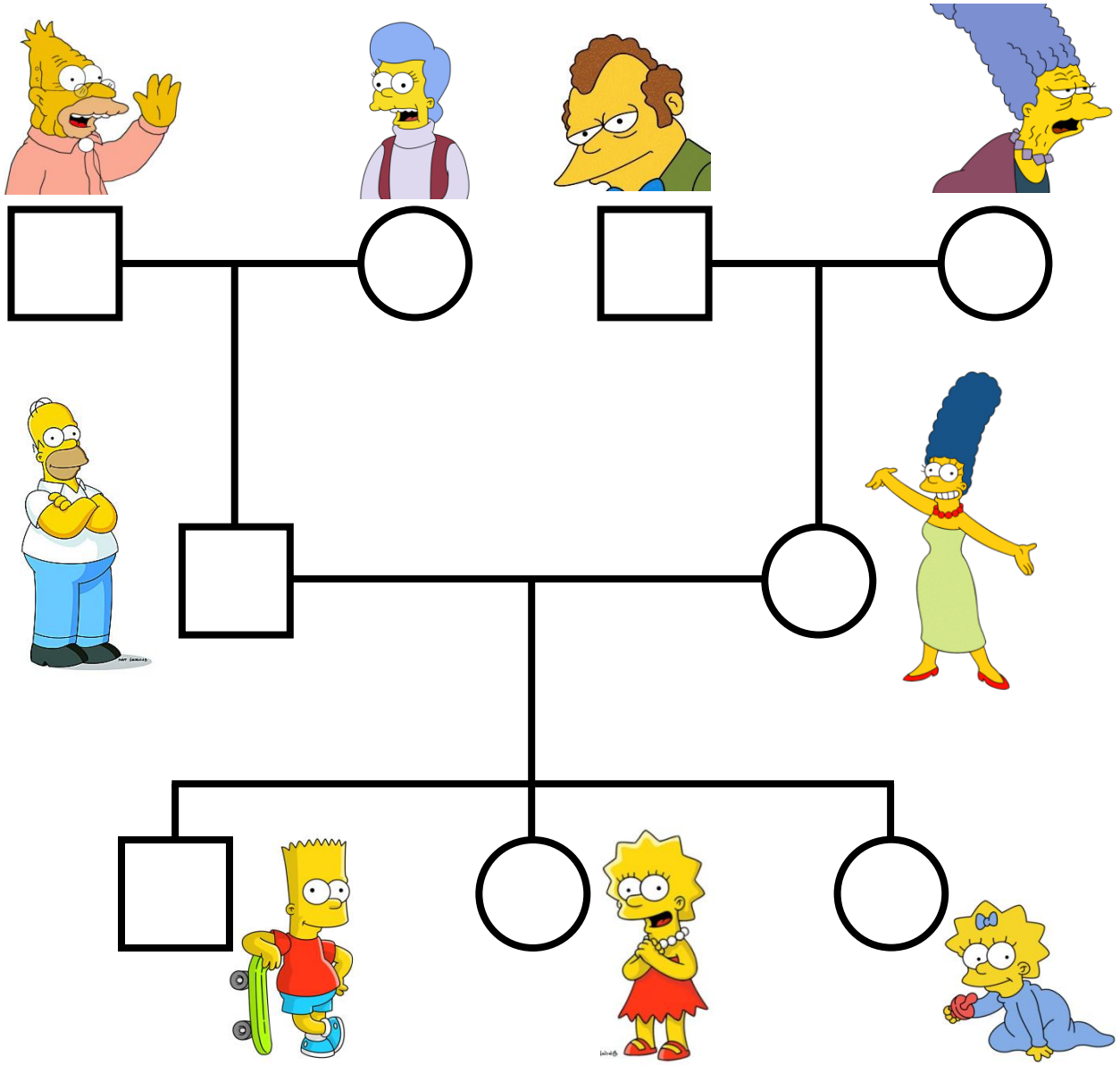
**DNA wird mit Hilfe einer Maschine gelesen**
**- einem Sequenzierer**

cacgcaggaagctgcaggcagaggcaggagccagtgccacactgagctgcgaggtggcccaggcccagacggaggtgacgtggtaca
aggatgggaagaagctgagctccagctcgaaagtgtgcatggaggccacaggctgcacgcgcaggctggttgtgcagcaggcaggcc
aggcggatgccggggagtatagctgcgaggctgggggccagcggctctccttccatctggatgtcaaagagcccaaggtggtgtttg
ccaaggaccaggtggcacacagtgaggtgcaggctgaggcaggggccagtgccacgctgagctgcgaggtggcccaggcccagacgg
aggtgatgtggtacaaagatgggaagaagctgagctccagctcgaaagtgtgcatggaggccacaggctgcagacggaggctggtgg
tgcagcaggcaggcaagacagatgcgggactacagctgcgaggccagggctctccttccgcctgcacatcacagagc
ccaagatgatgtttgcaaaggagcagtcagtgcataatgaggtgcaggctgaggcgggggccagtgccatgctgagctgtgaggtgg
cccaggcccagacggaggtgacgtggtacaaggatgggaagaagctgagctccagctcaaaagtgggcatggaggtcaaagggtgca
cacggaggctggtgctgccacaggcgggcaaagcagatgctggggagtacagctgtgaggctgggggccagagagtctccttccacc
tgcacatcacagagcccaagggggtgtttgcgaaggagcagtcagtgcataatgaggtgcaggctgaggcggggaccactgccatgc
tgagctgtgaggtggcccagccccagacagaggtgacgtggtacaaggacgggaagaagctgagctccagctcaaaagtacgcatgg
aggtcaagggctgcacacgaaggctggtagtgcagcaggtgggcaaagcagatgctggggagtacagctgcgaggctgggggccaga
gagtctcctttcaactgcacatcacagagcccaaggcagtgtttgccaaggagcagttggtgcataatgaggtgcggactgaggcag
gggccagtgccacactgagctgtgaggtggcccaggcccagacagaggtgacgtggtacaaggatgggaagaagctgagctccagtt
cgaaagtgcgcatagaggctgcgggctgcatgcggcagctggtggtgcagcaggcaggccaggcagatgctggggagtacacctgtg
aggctgggggccagcggctctccttccacctggatgtttcagagcccaaggcggtgtttgcaaaggagcagctggcacacaggaagg
tgcaggccgaggcgggggccattgccacgctgagctgcgaggtggcccaggcccagacagaggtgacgtggtacaaggacgggaaga
agctgagctccagctcgaaagttcgaatggaggctgtgggctgcacacggaggctggtggtgcagcaggcatgccaggcggacaccg
gggagtatagctgcgaggccgggggccagcggctctccttcagcctggacgtggcagagcccaaggtggtgtttgccaaggagcagc
cagtgcacagggaggtgcaggcccaggcgggggccagcaccacactcagctgcgaggtggctcaggcccagacggaggtgatgtggt
acaaggacgggaagaagctgagcttcagctcgaaagtgcgcatggaggctgtgggctgcacacggaggctggtggtgcagcaggcgg
gccaggcggtcgccggggagtacagctgcgaggcggggagccagcggctctccttccacctgcacgtggcagagcccaaggcggtgt
ttgctaaggagcagccagcacacagggaggtgcaggctgaagcaggggctagcgccacactgagctgtgaggtggcccaggcccaga
cagaggtgacttggtacaaggacgggaagaagctgagctccagcttgaaagtgcatgtggaggctgcaggctgtacacggaggctgg
tggtgcagcaggcaggccaggcagacaccggagagtatagctgtgaggctgggggccagcagctctccttccgcctgcaagtggcag
agcccaaggcggtgtttgccaaggagcagccagcgagcagggaggtgcaggctgaggcggggaccagtgccacgctgagctgcgagg

**Pro Patient: 3 000 000 Seiten wie diese**

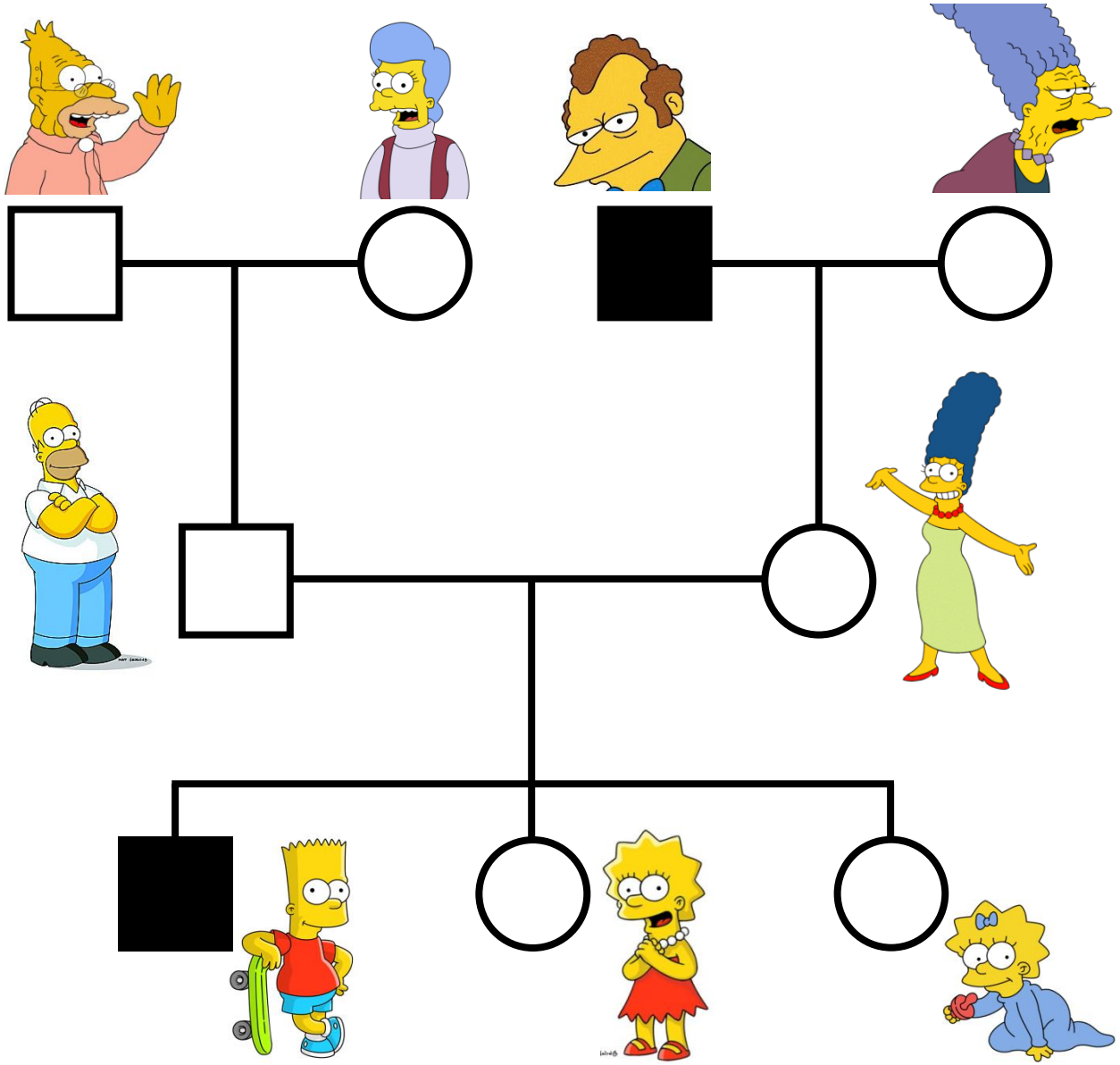
# Müssen wir die komplette DNA analysieren ?

## Manchmal hilft auch ein Blick auf die Familiengeschichte



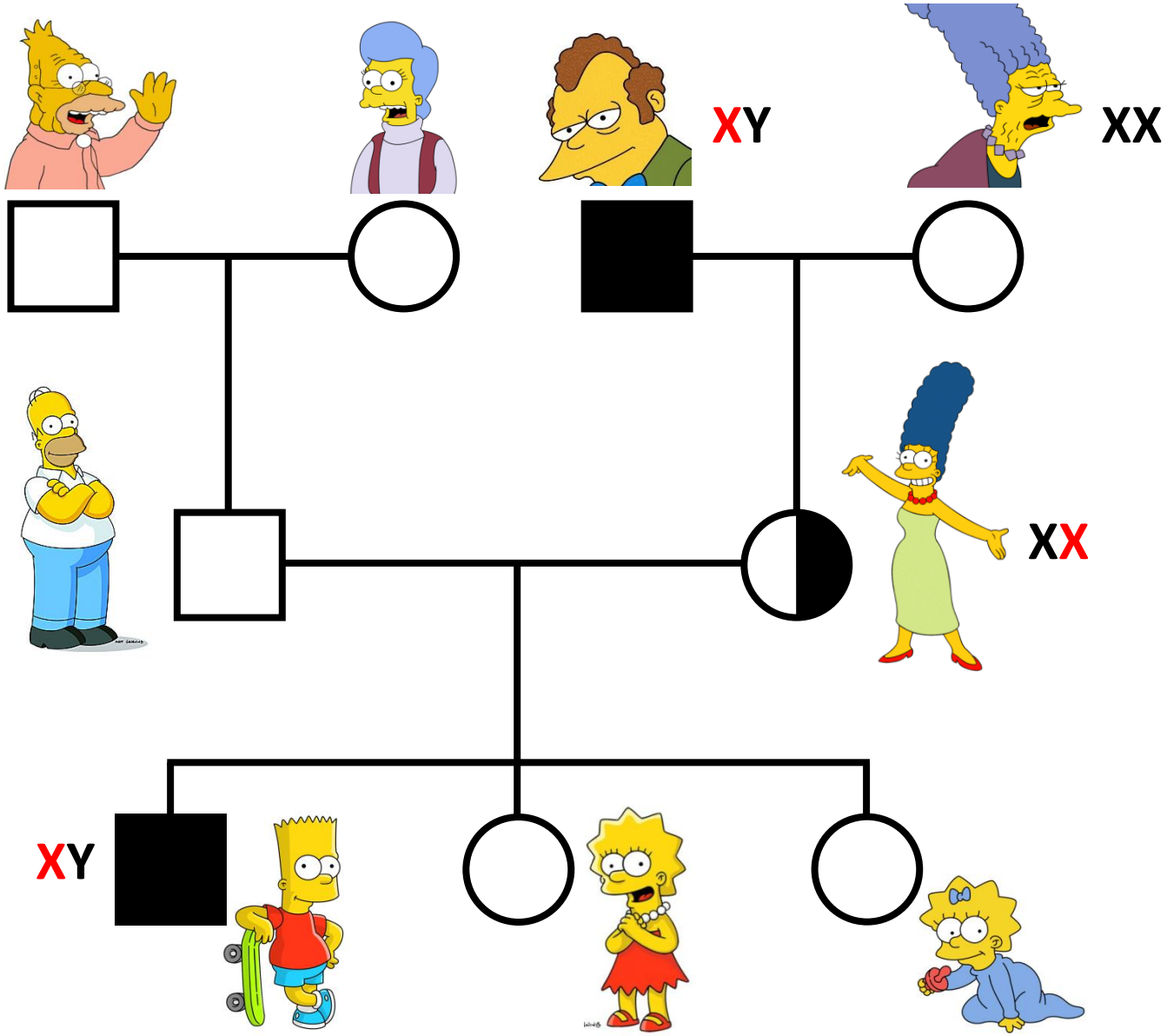
# Müssen wir die komplette DNA analysieren ?

## Manchmal hilft auch ein Blick auf die Familiengeschichte



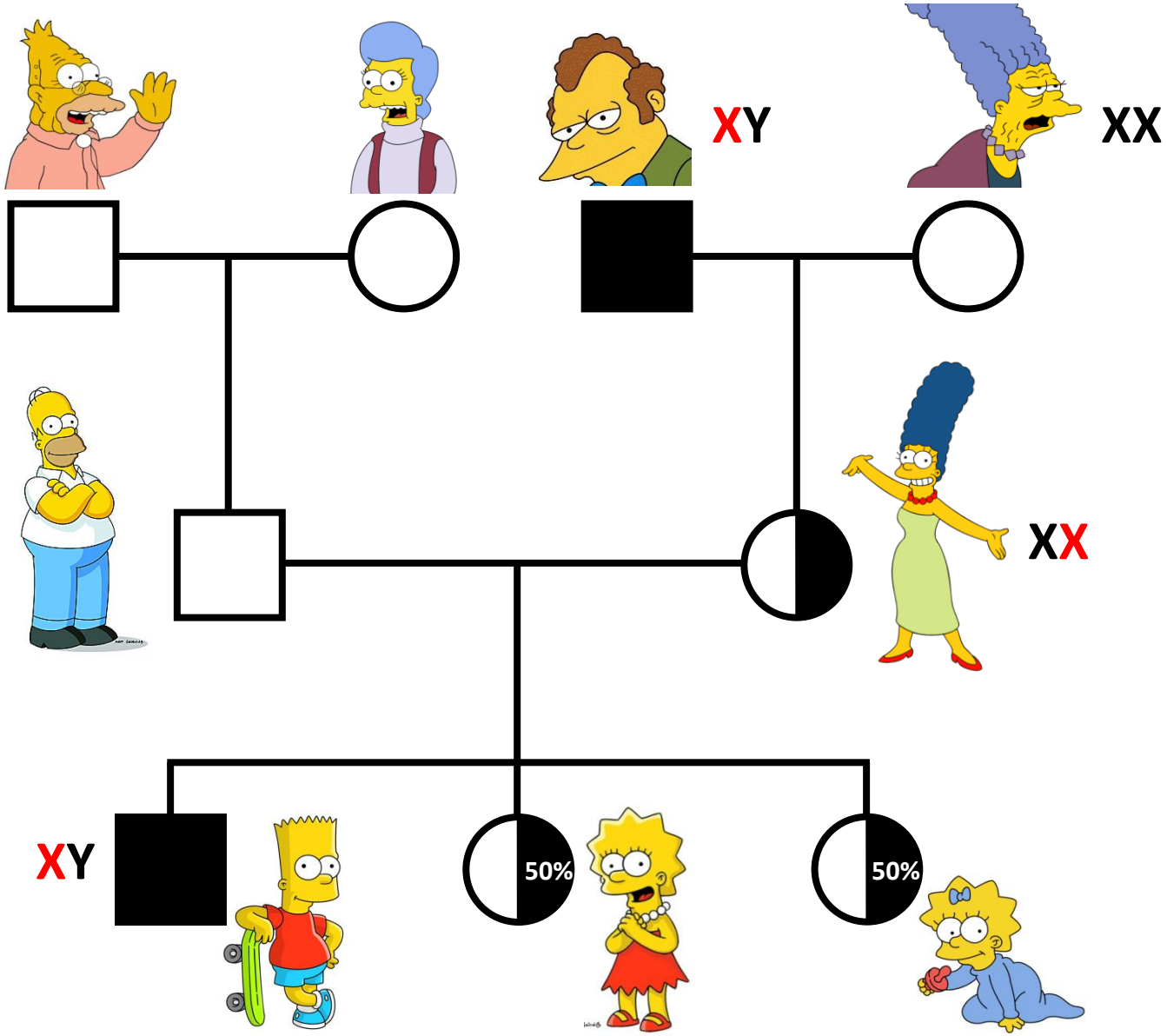
# Eine X-gebundenen Erkrankung betrifft Jungs

## Frauen sind gesunde Überträgerinnen



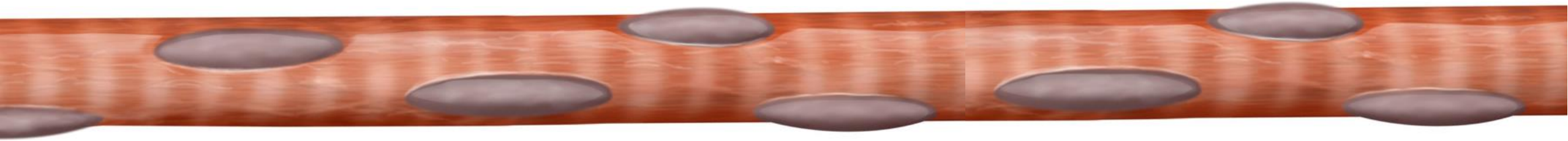
# Eine X-gebundenen Erkrankung betrifft Jungs

## Risiko von Lisa eine gesunde Überträgerin zu sein?



# Grundkurs Biologie

## Die Muskelkontraktion

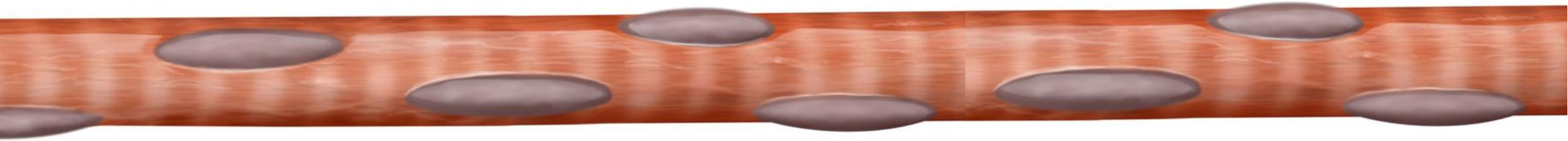


**Die Skelettmuskulatur (Bewegungsmuskulatur) ist gestreift**

**Diese Untereinheiten nennt man Sarkomere**

# Grundkurs Biologie

## Die Muskelkontraktion

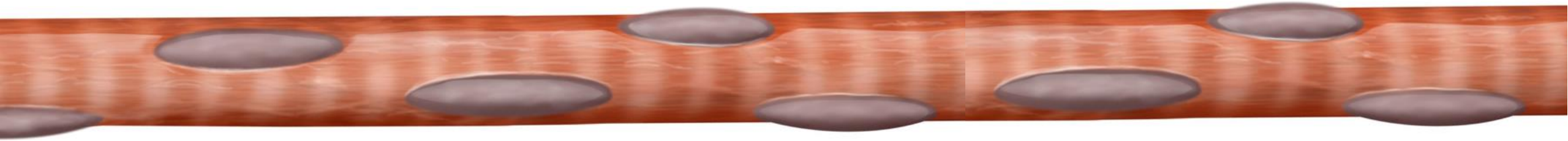


**Die Skelettmuskulatur (Bewegungsmuskulatur) ist gestreift**

**Diese Untereinheiten nennt man Sarkomere**

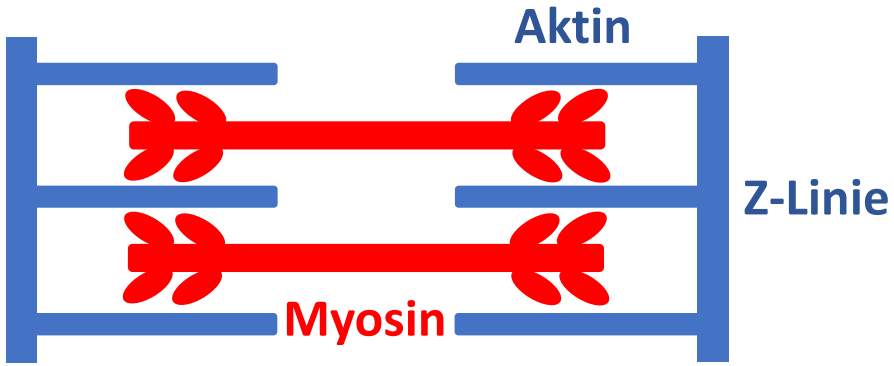
# Grundkurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



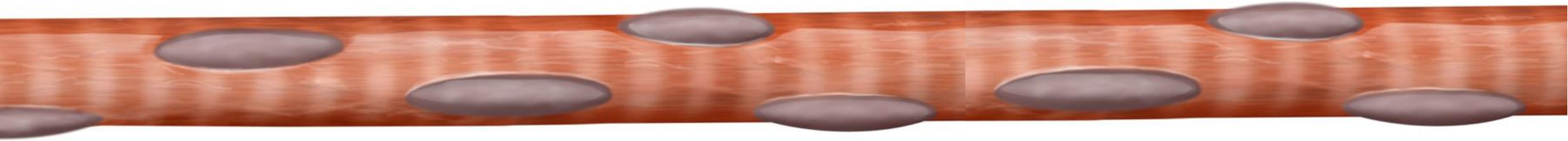
**Die Skelettmuskulatur (Bewegungsmuskulatur) ist gestreift**

**Diese Untereinheiten nennt man Sarkomere**



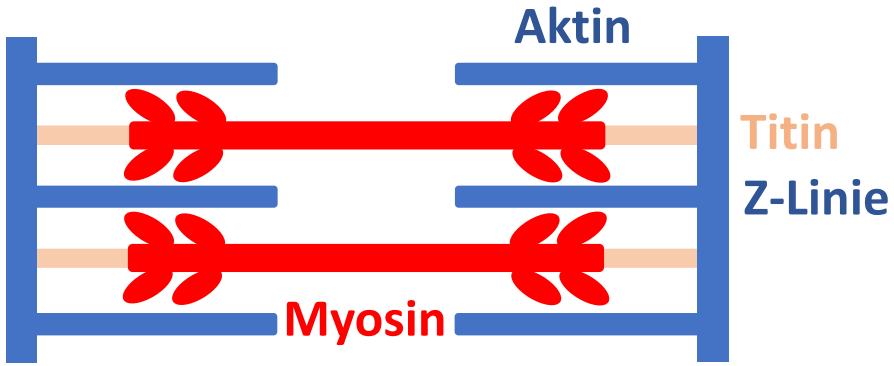
# Grundkurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



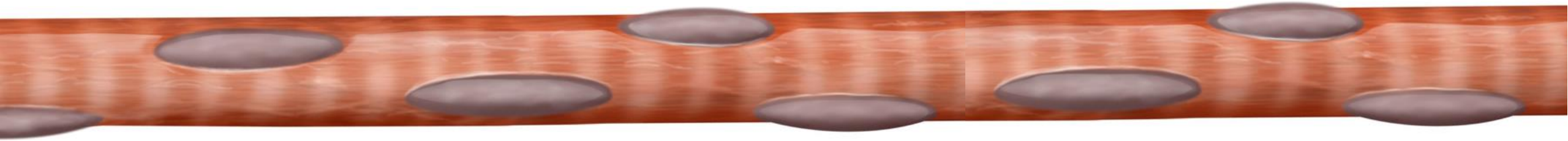
**Die Skelettmuskulatur (Bewegungsmuskulatur) ist gestreift**

**Diese Untereinheiten nennt man Sarkomere**



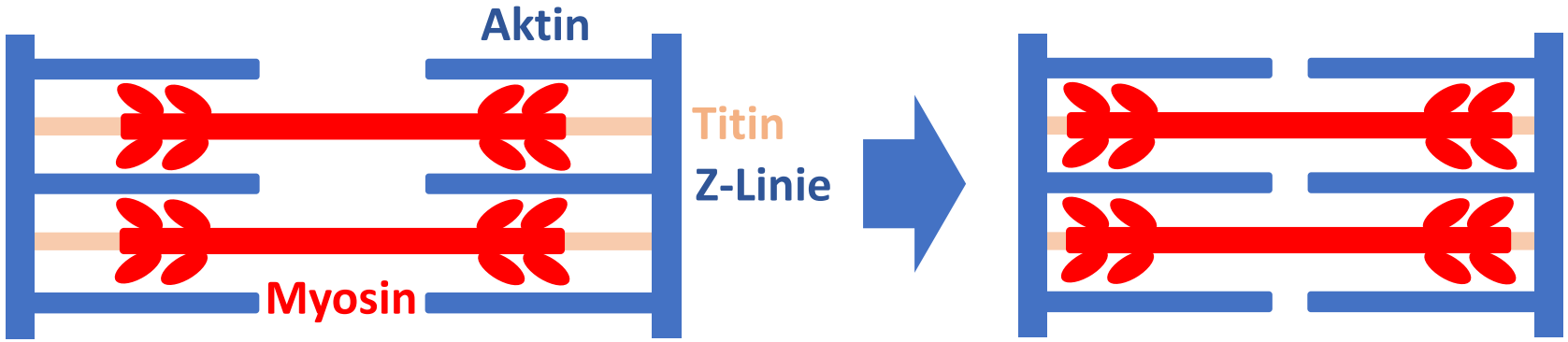
# Grundkurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



**Die Myosinköpfe binden Aktin und klappen um**

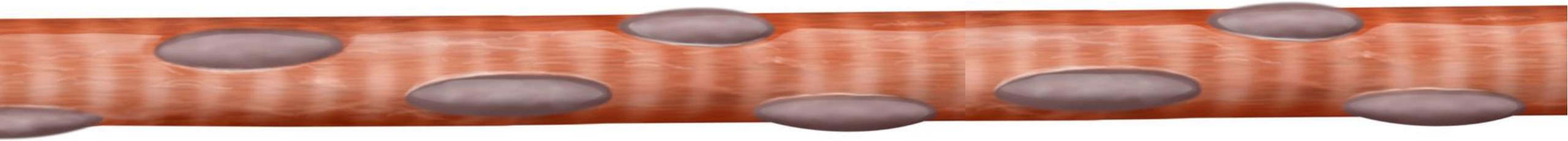
**Dadurch ziehen sich die Sarkomere zusammen - Muskelkontraktion**




**Ruhezustand** **Kontraktion**

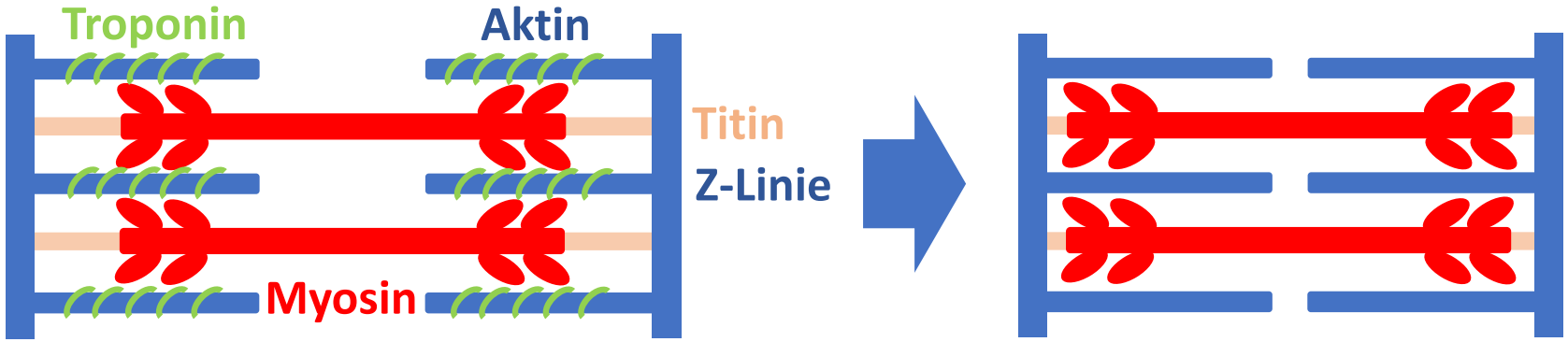
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



**Troponin (+ Tropomyosin) sind um Aktin gewickelt**

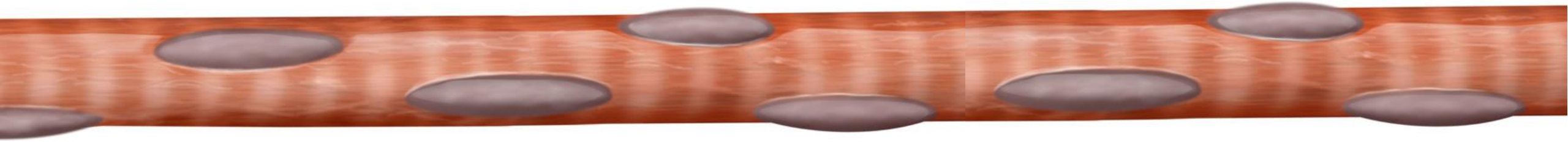
**Myosin bindet nicht spontan an Aktin - was löst die Kontraktion aus?**




**Ruhezustand** **Kontraktion**

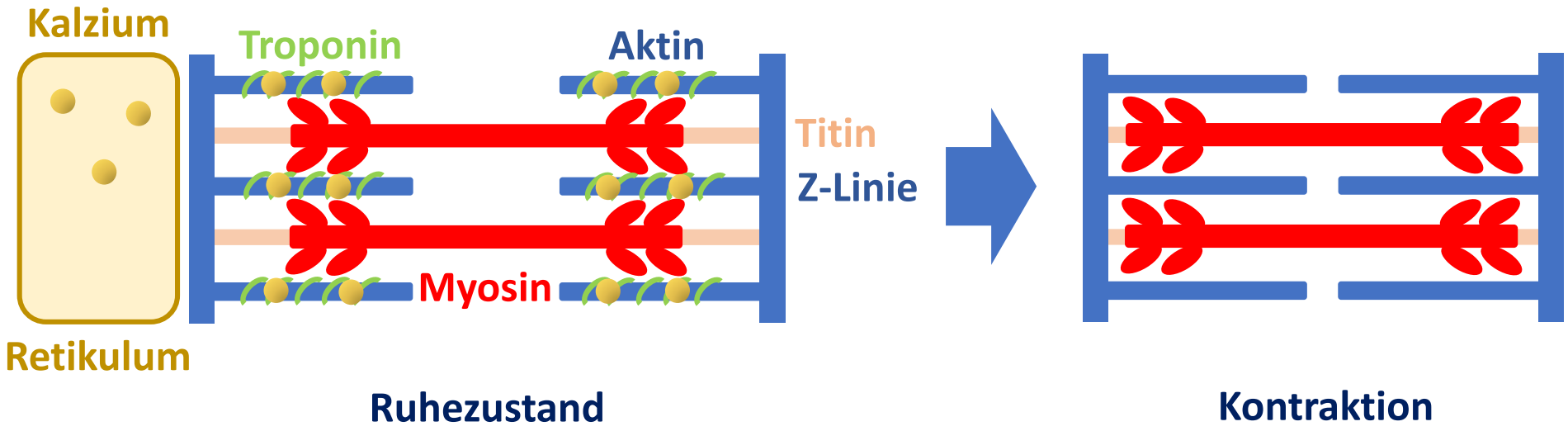
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



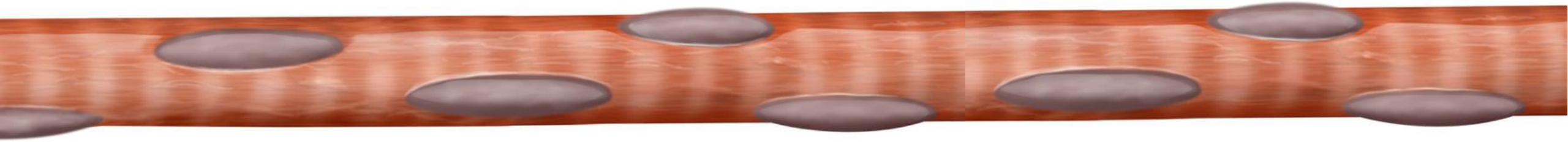
**Kalzium biegt Troponin → Myosin kann Aktin binden**

**Kalzium ist im Retikulum gespeichert – wie kommt es da raus?**



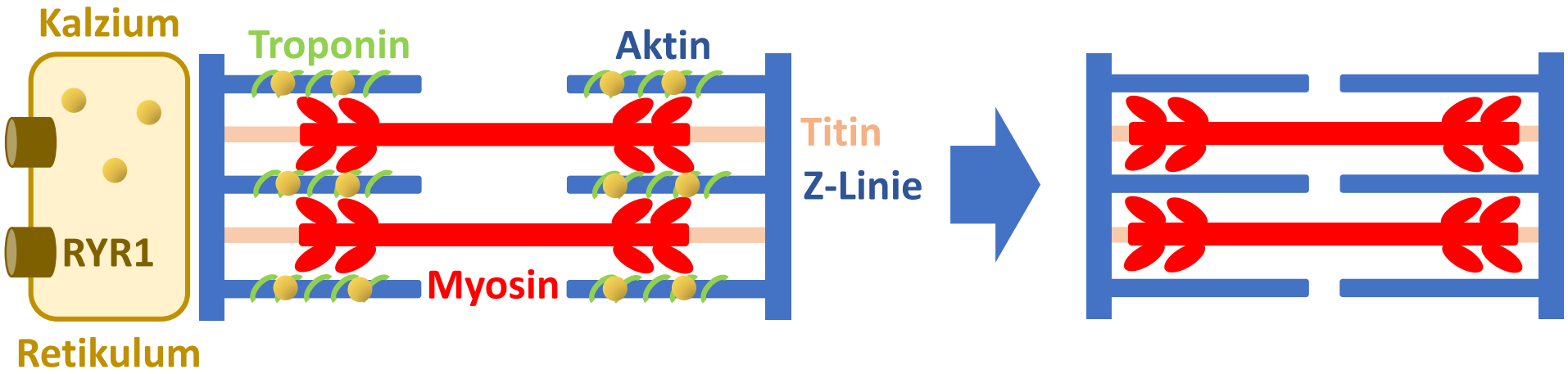
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



**RYR1 ist der Kalzium-Kanal im Retikulum**

**RYR1 ist im Ruhezustand geschlossen - wie wird RYR1 aktiviert?**

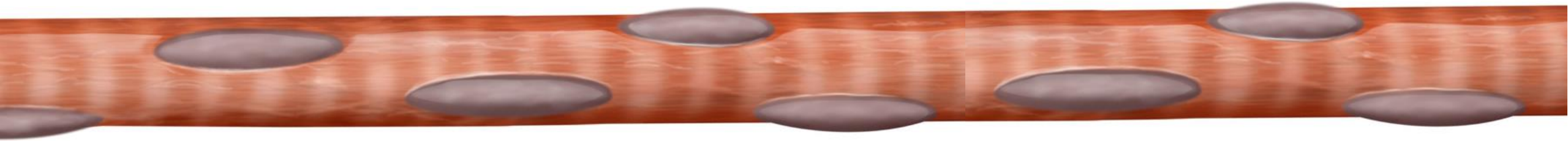



Ruhezustand

Kontraktion

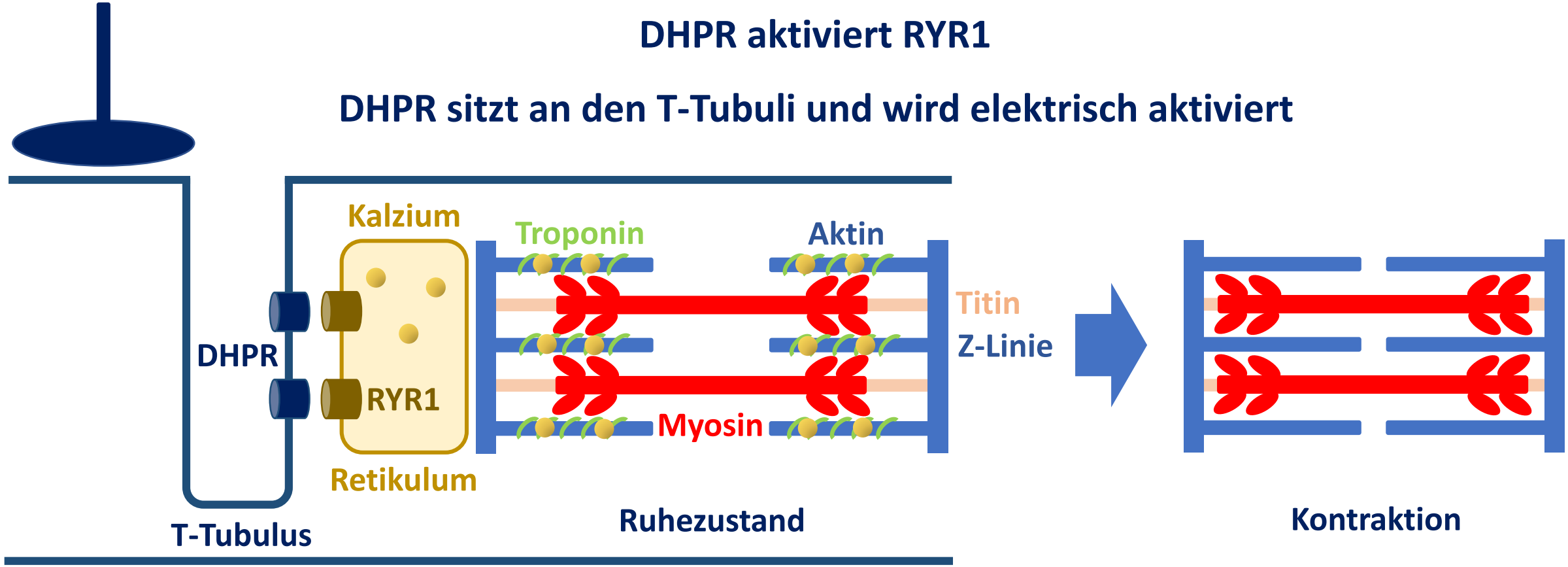
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



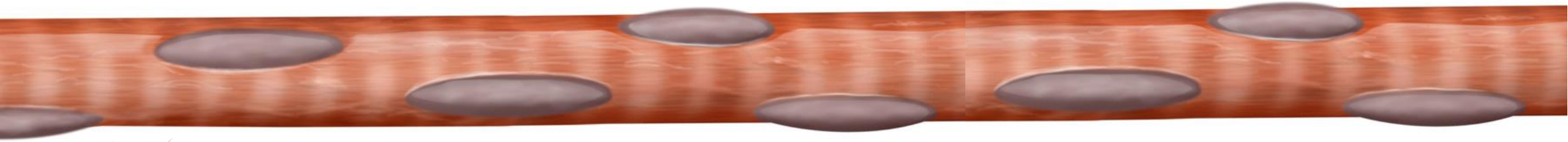
### DHPR aktiviert RYR1

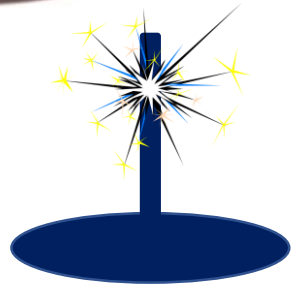
### DHPR sitzt an den T-Tubuli und wird elektrisch aktiviert



# Leistungskurs Biologie

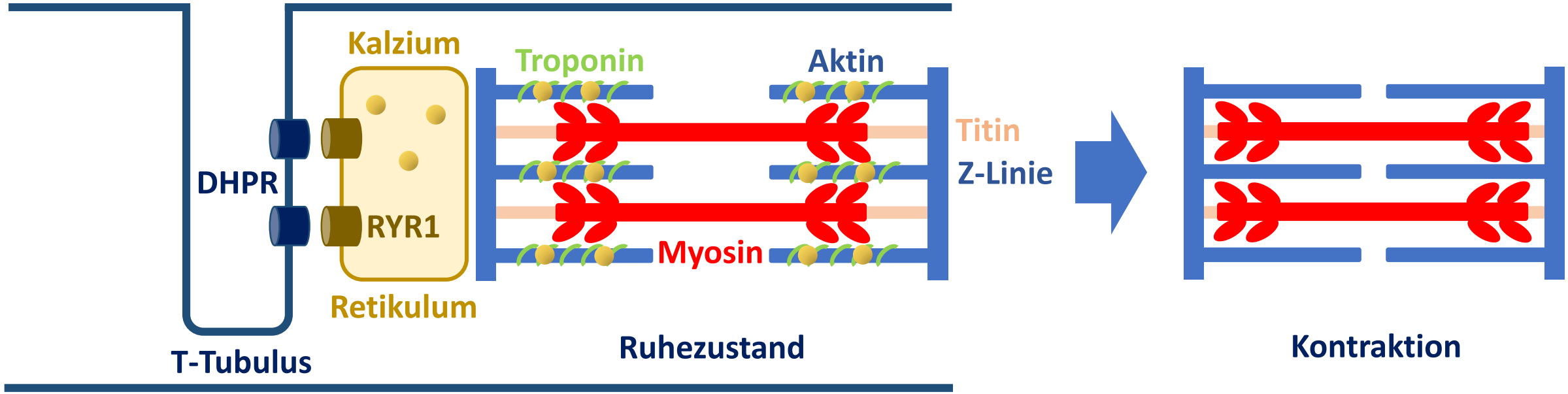
## Die Muskelkontraktion





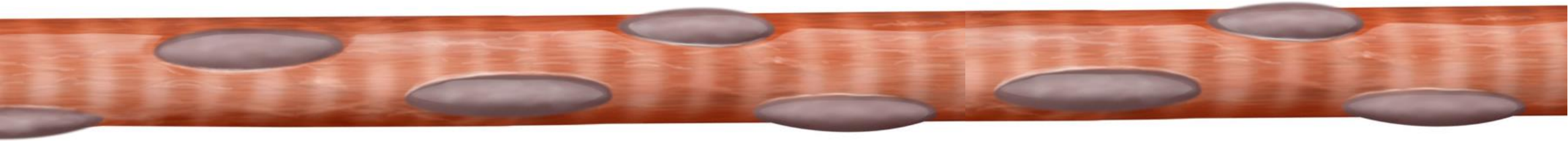
**DHPR aktiviert RYR1**

**DHPR sitzt an den T-Tubuli und wird elektrisch aktiviert**



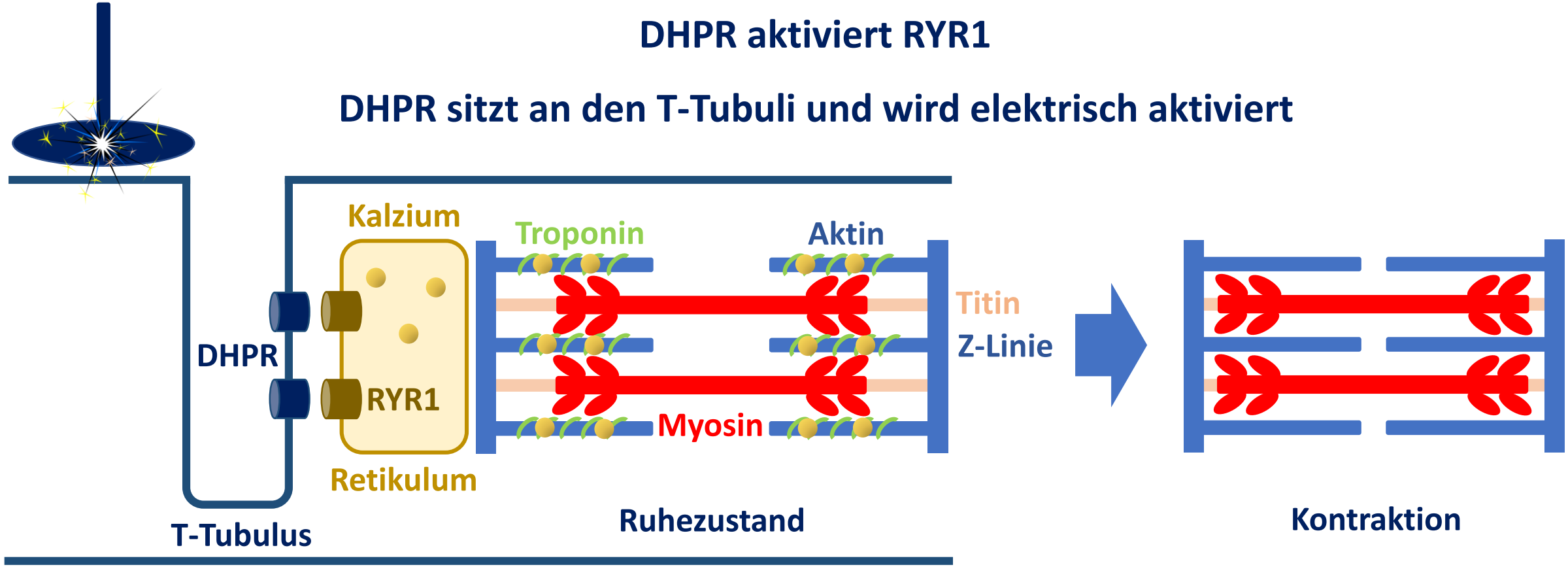
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



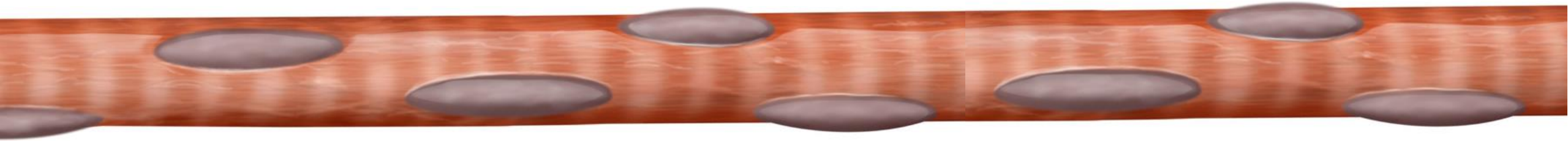
### DHPR aktiviert RYR1

### DHPR sitzt an den T-Tubuli und wird elektrisch aktiviert



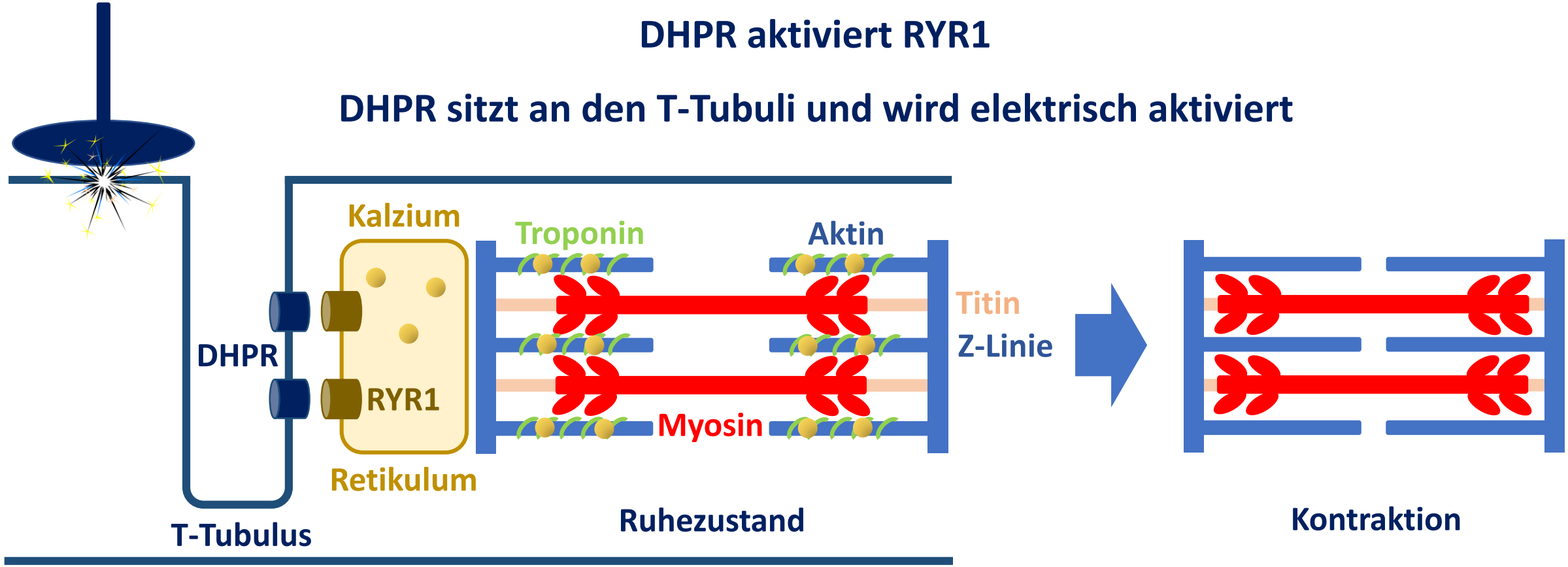
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



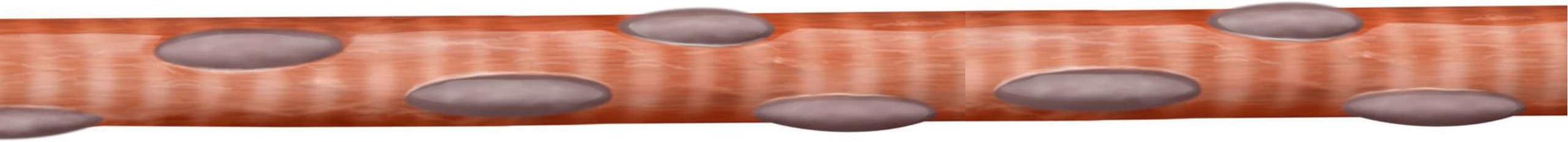
**DHPR aktiviert RYR1**

**DHPR sitzt an den T-Tubuli und wird elektrisch aktiviert**



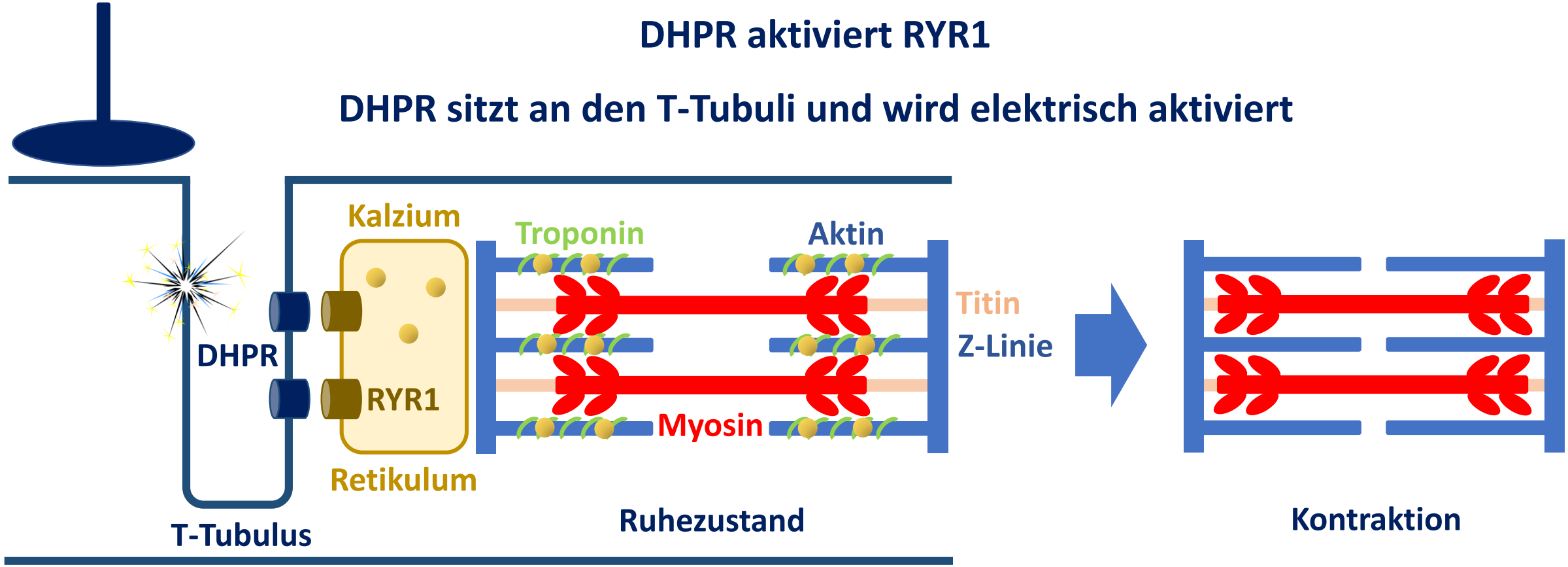
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



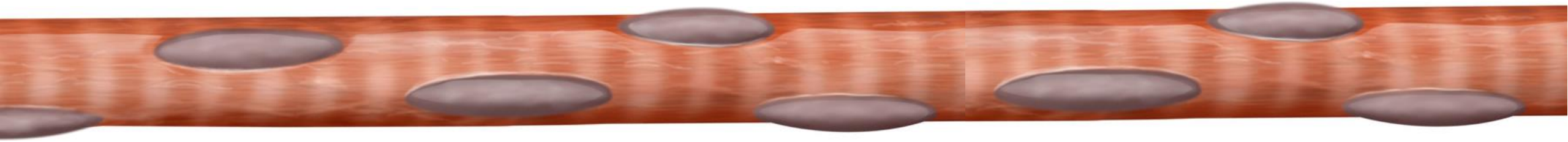
### DHPR aktiviert RYR1

### DHPR sitzt an den T-Tubuli und wird elektrisch aktiviert



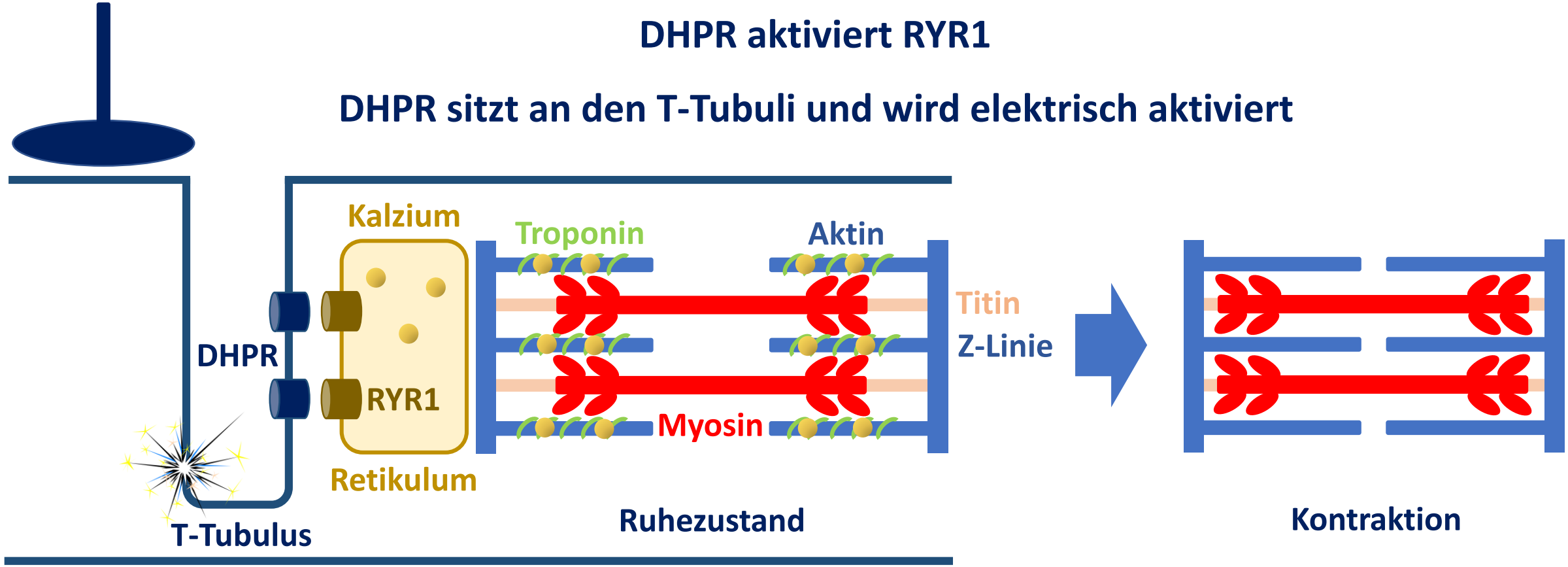
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



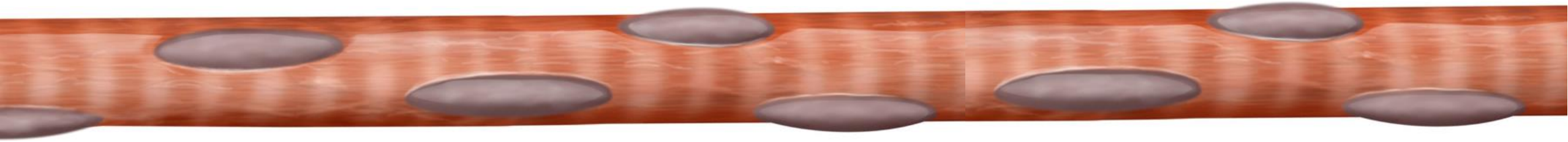
**DHPR aktiviert RYR1**

**DHPR sitzt an den T-Tubuli und wird elektrisch aktiviert**



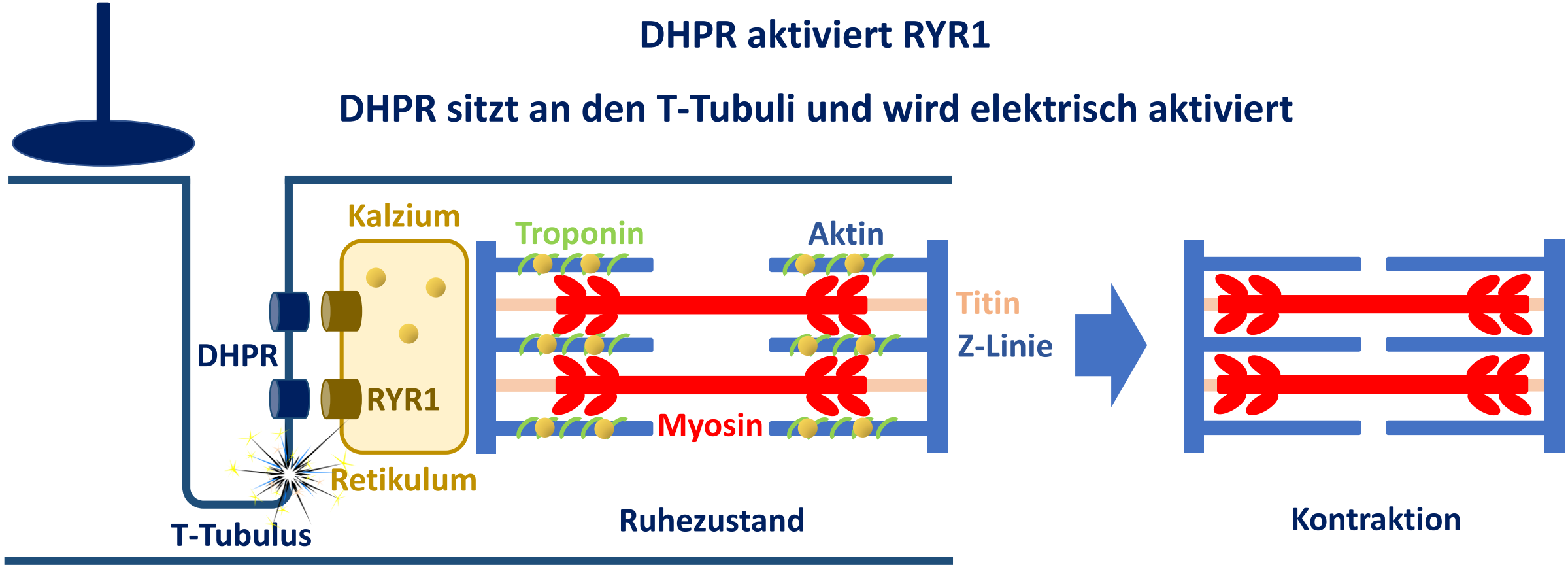
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



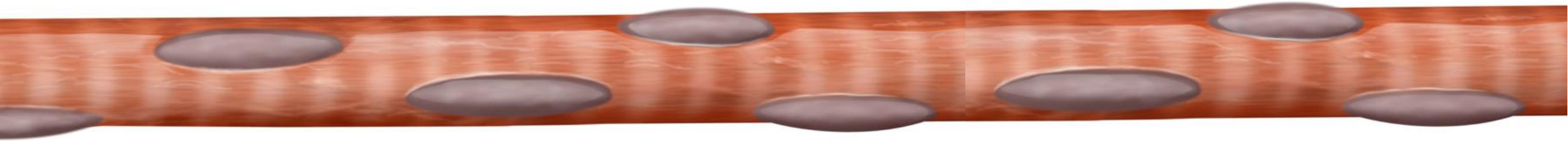
**DHPR aktiviert RYR1**

**DHPR sitzt an den T-Tubuli und wird elektrisch aktiviert**



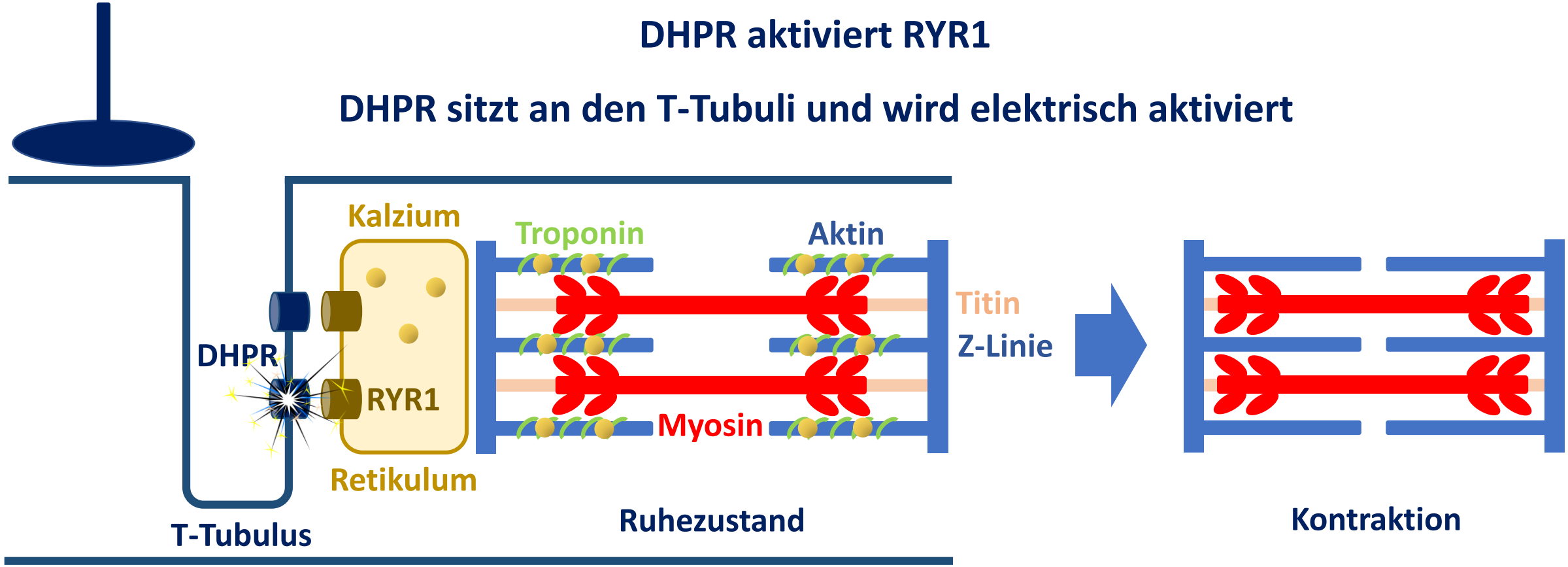
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



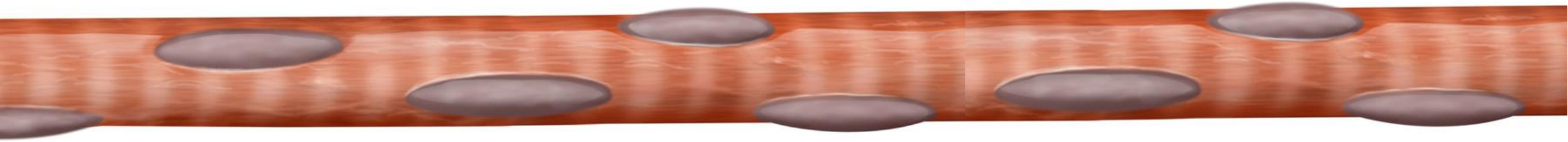
### DHPR aktiviert RYR1

### DHPR sitzt an den T-Tubuli und wird elektrisch aktiviert



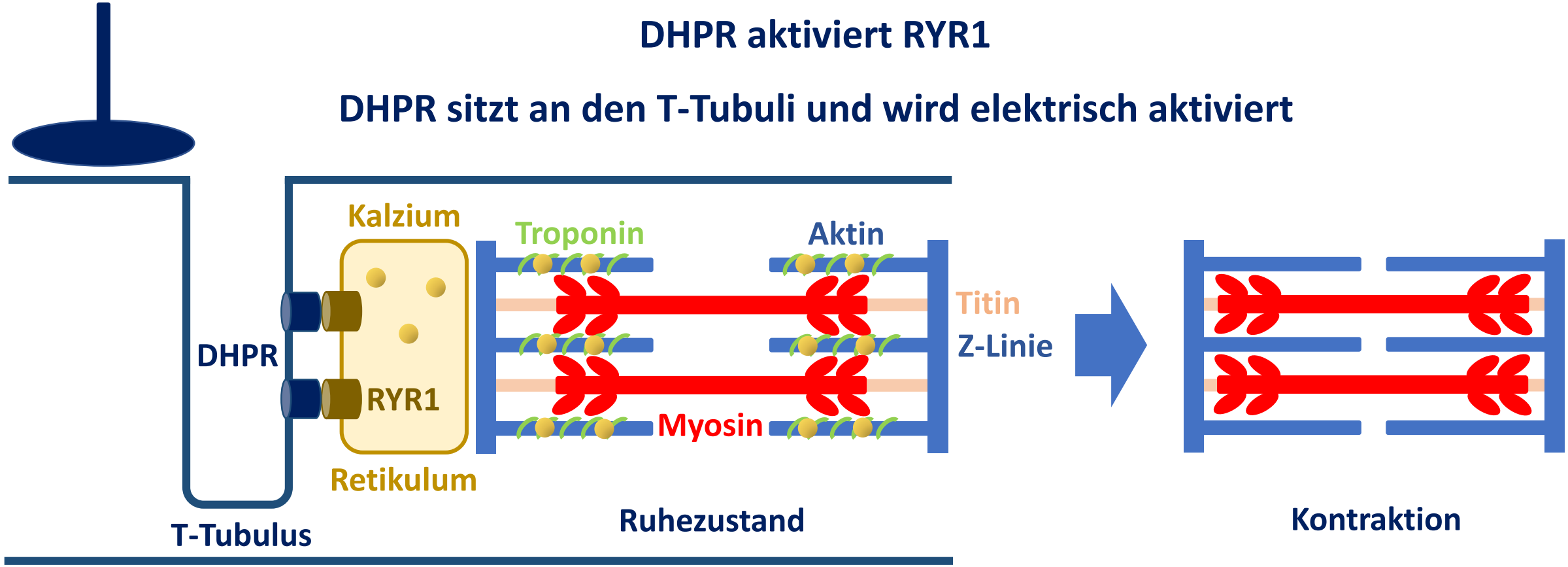
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



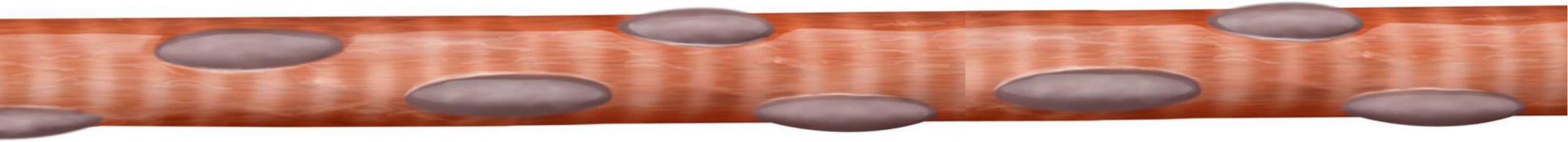
### DHPR aktiviert RYR1

### DHPR sitzt an den T-Tubuli und wird elektrisch aktiviert



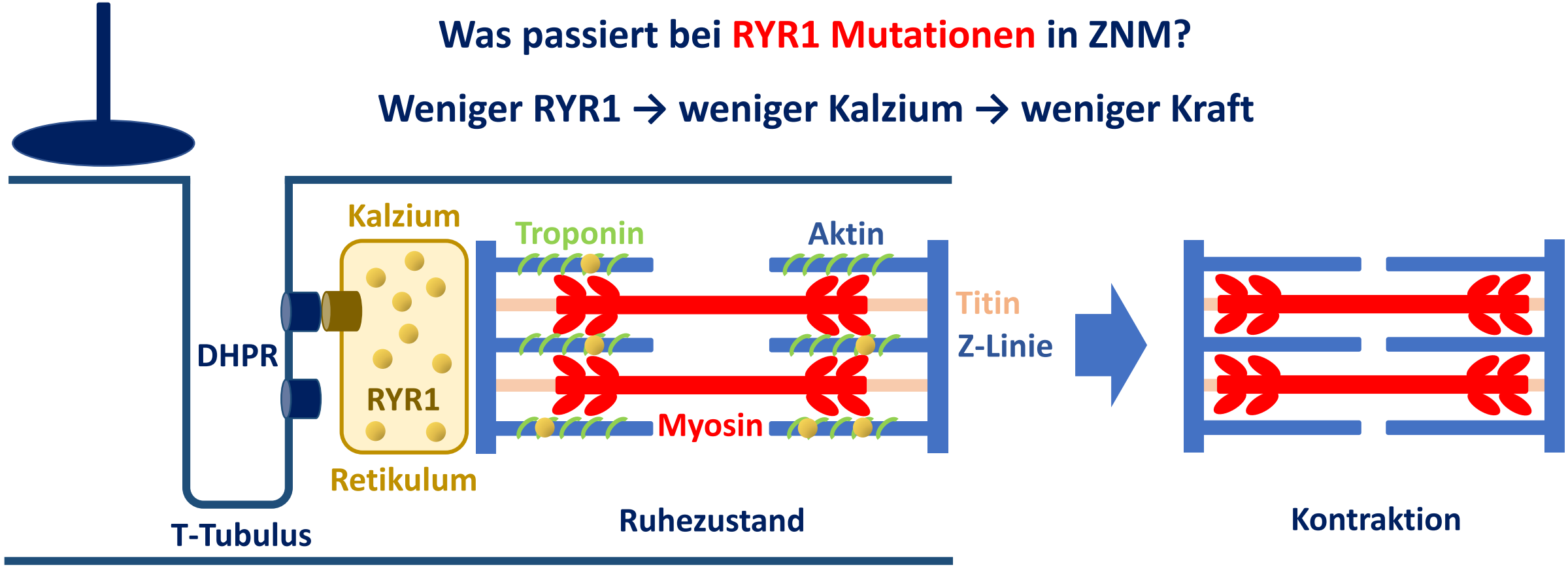
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



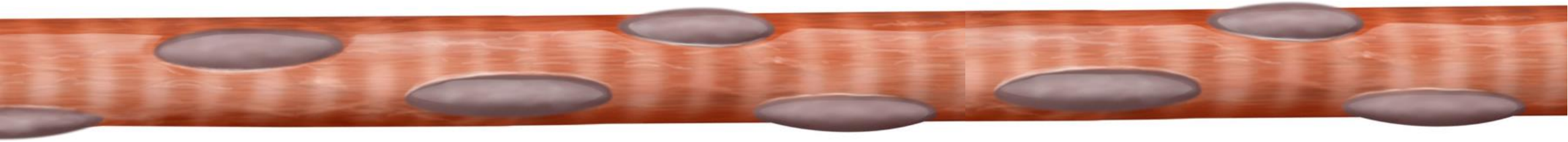
**Was passiert bei RYR1 Mutationen in ZNM?**

**Weniger RYR1 → weniger Kalzium → weniger Kraft**



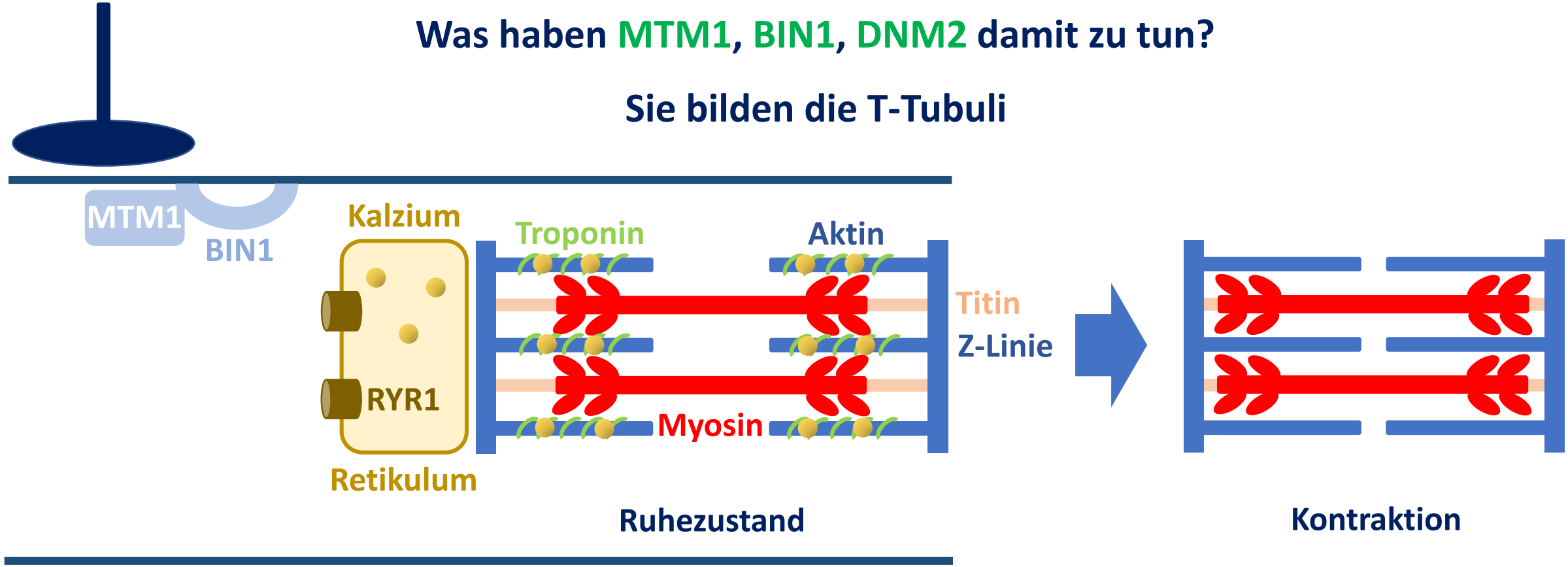
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



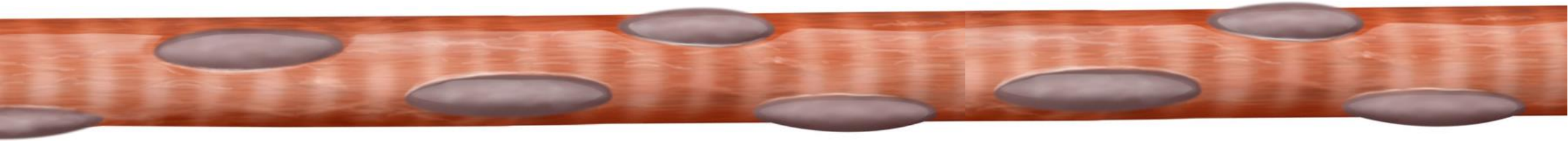
**Was haben MTM1, BIN1, DNM2 damit zu tun?**

**Sie bilden die T-Tubuli**



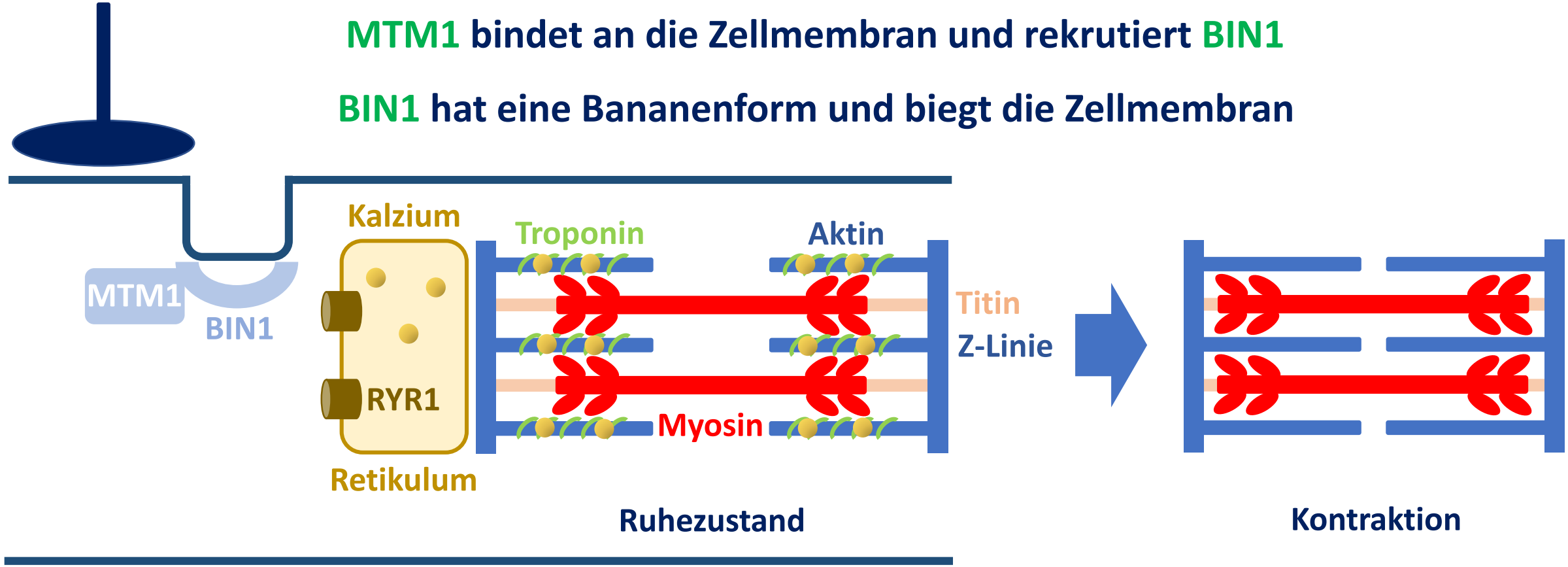
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



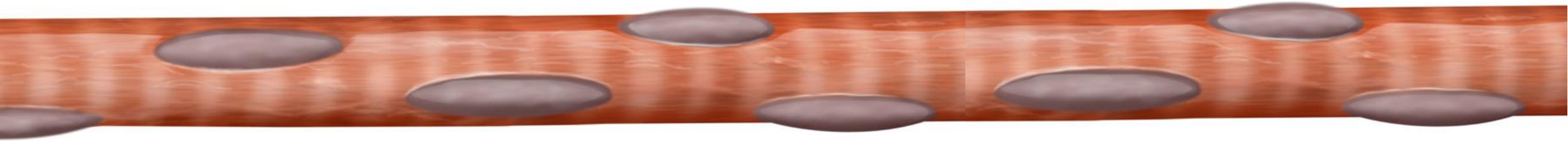
**MTM1 bindet an die Zellmembran und rekrutiert BIN1**

**BIN1 hat eine Bananenform und biegt die Zellmembran**



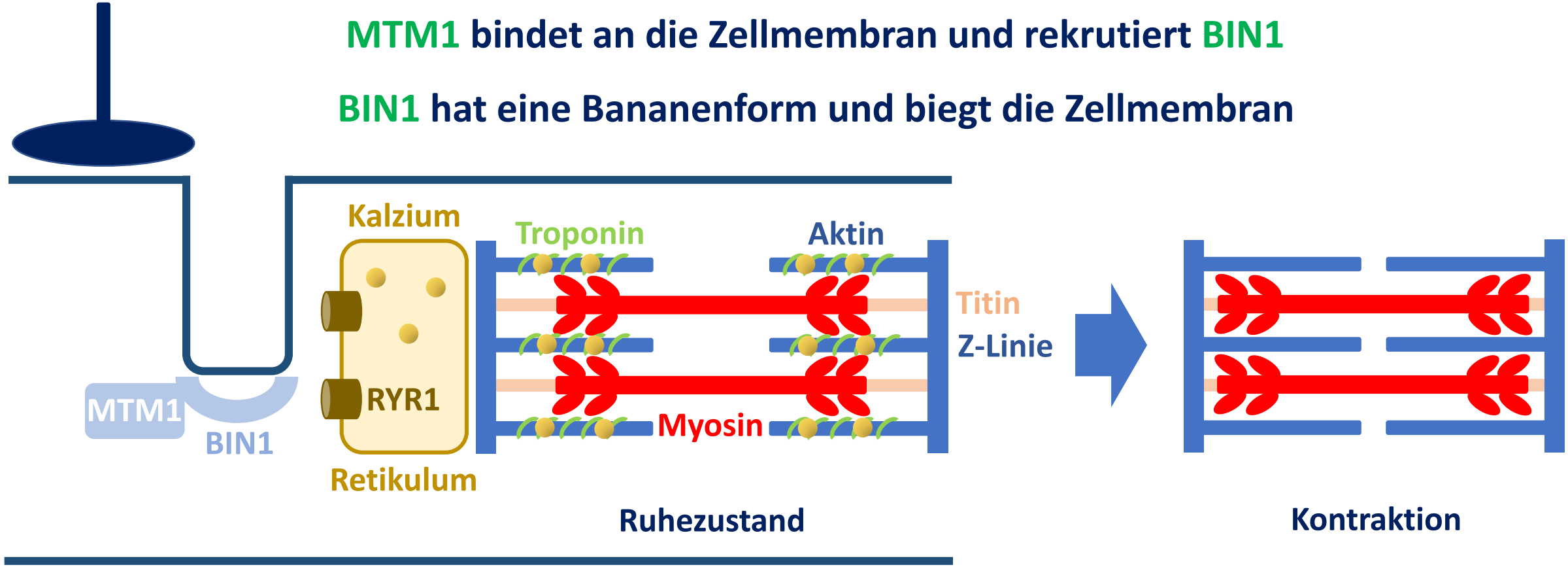
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



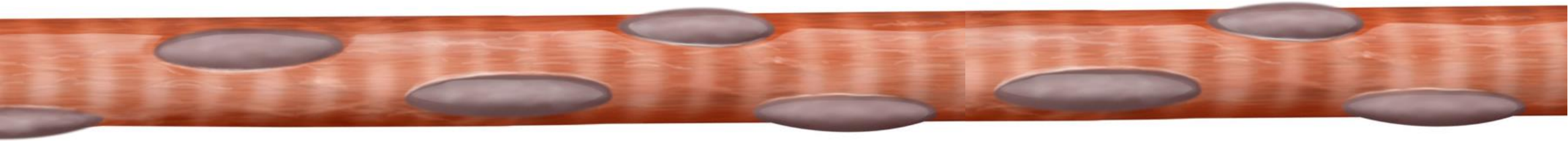
**MTM1 bindet an die Zellmembran und rekrutiert BIN1**

**BIN1 hat eine Bananenform und biegt die Zellmembran**



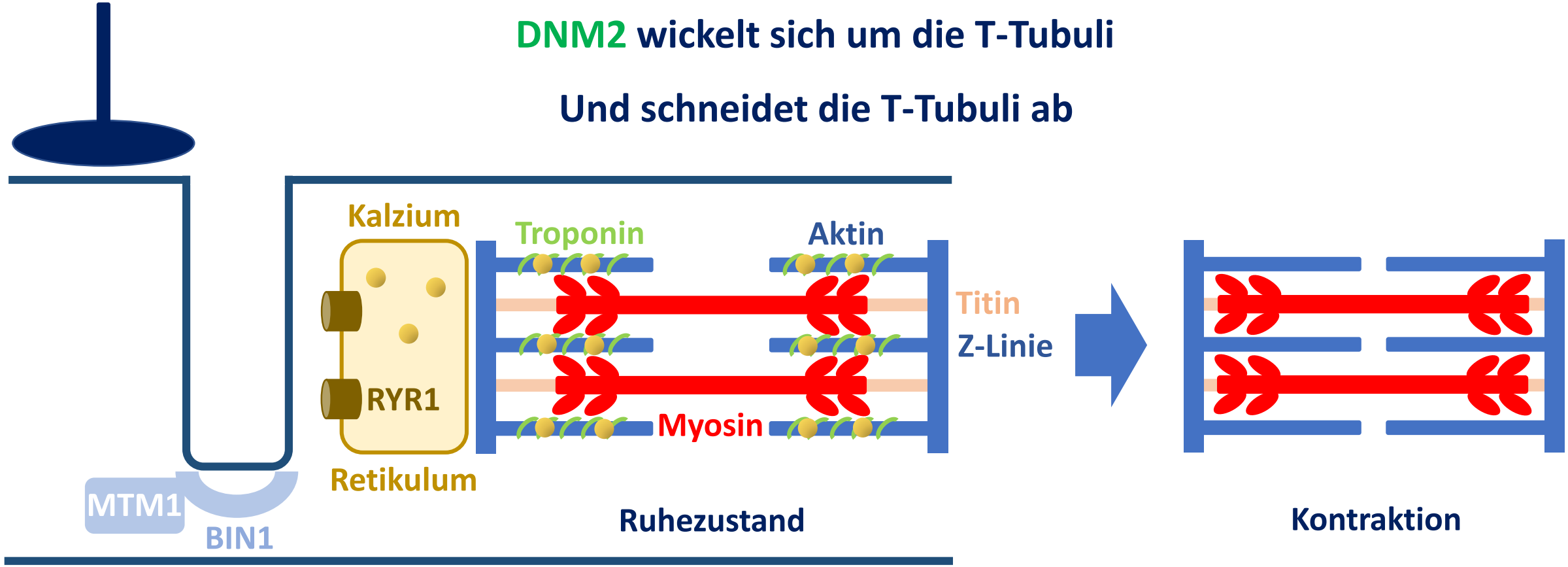
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



**DNM2 wickelt sich um die T-Tubuli**

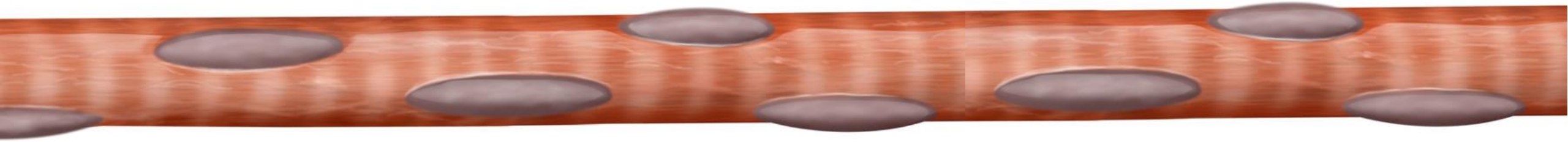
**Und schneidet die T-Tubuli ab**




**MTM1 + BIN1 = negative DNM2-Regulatoren**

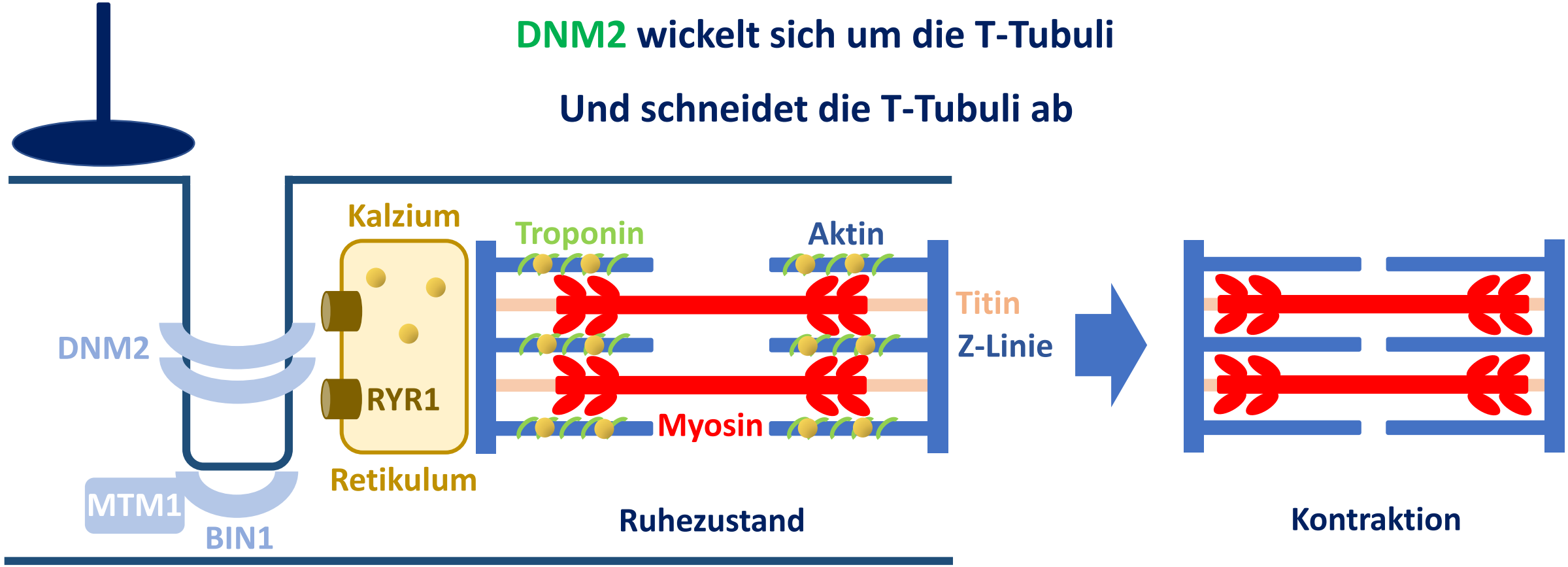
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



**DNM2 wickelt sich um die T-Tubuli**

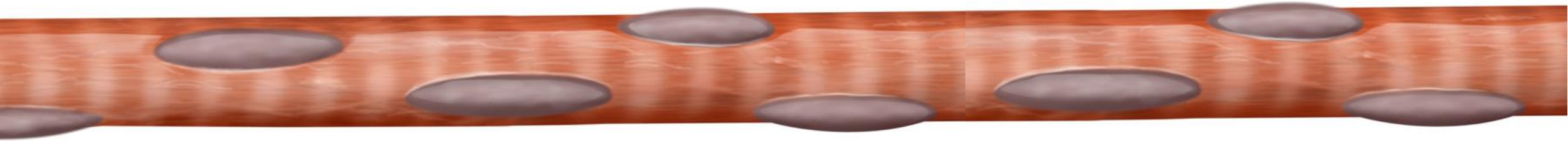
**Und schneidet die T-Tubuli ab**




**MTM1 + BIN1 = negative DNM2-Regulatoren**

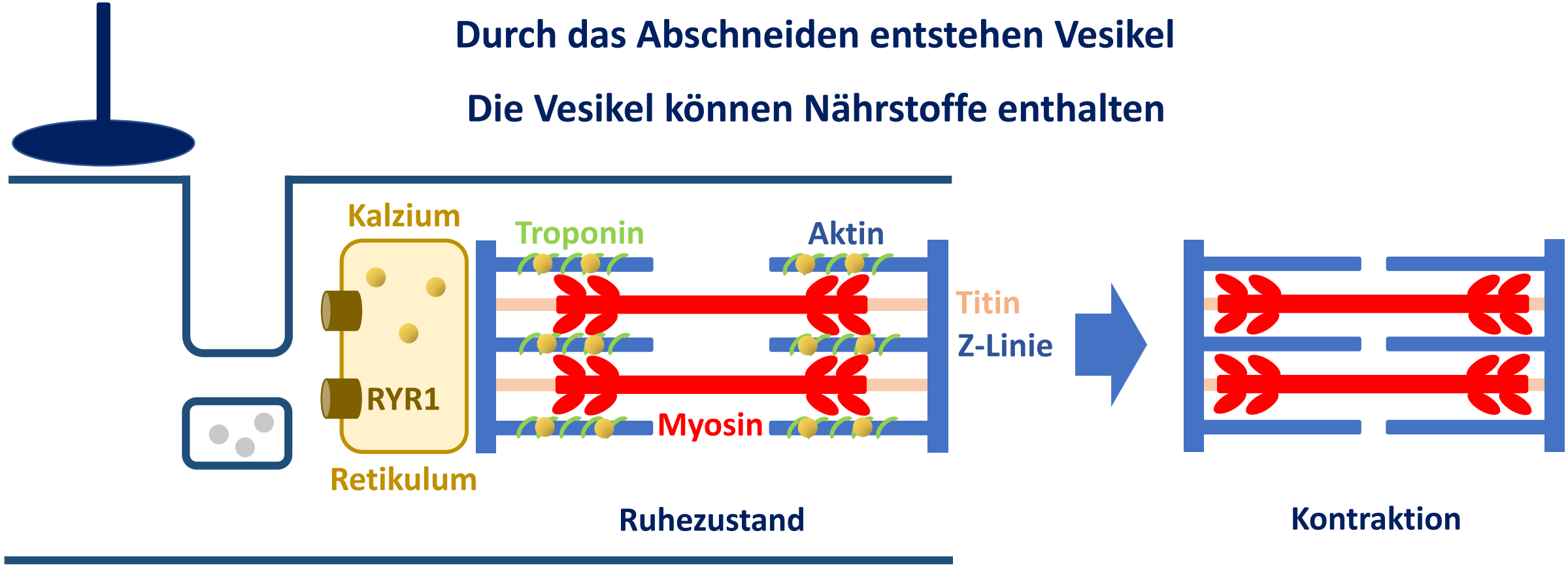
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



**Durch das Abschneiden entstehen Vesikel**

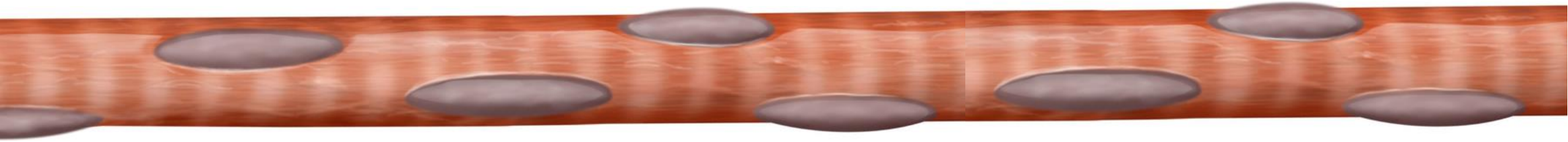
**Die Vesikel können Nährstoffe enthalten**



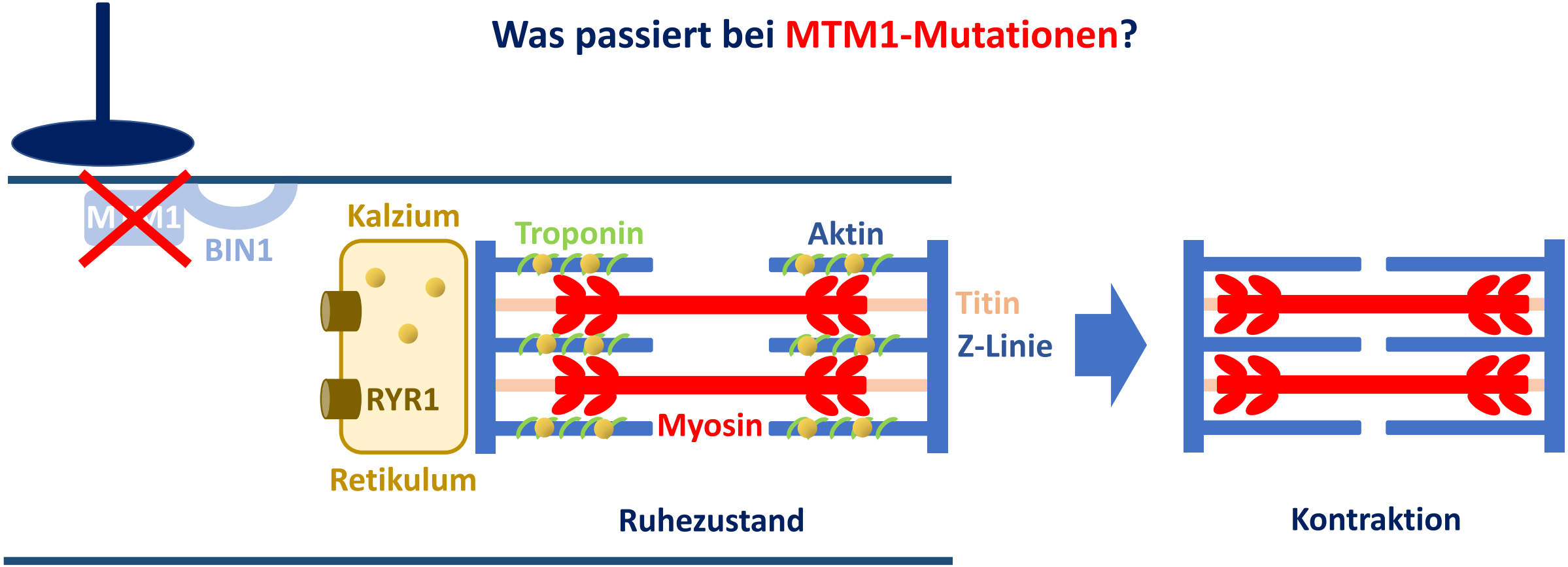

**MTM1 + BIN1 = negative DNM2-Regulatoren**

# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



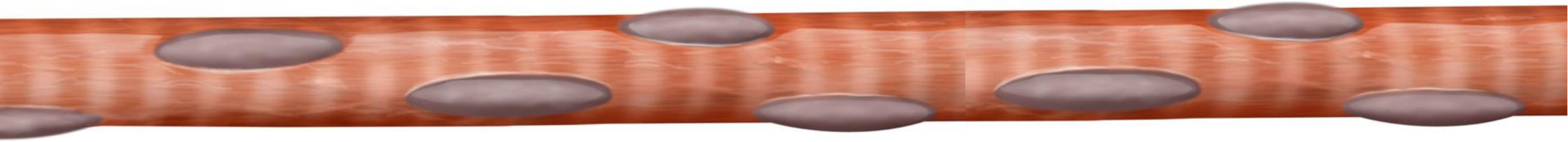
### Was passiert bei MTM1-Mutationen?




**MTM1 + BIN1 = negative DNM2-Regulatoren**

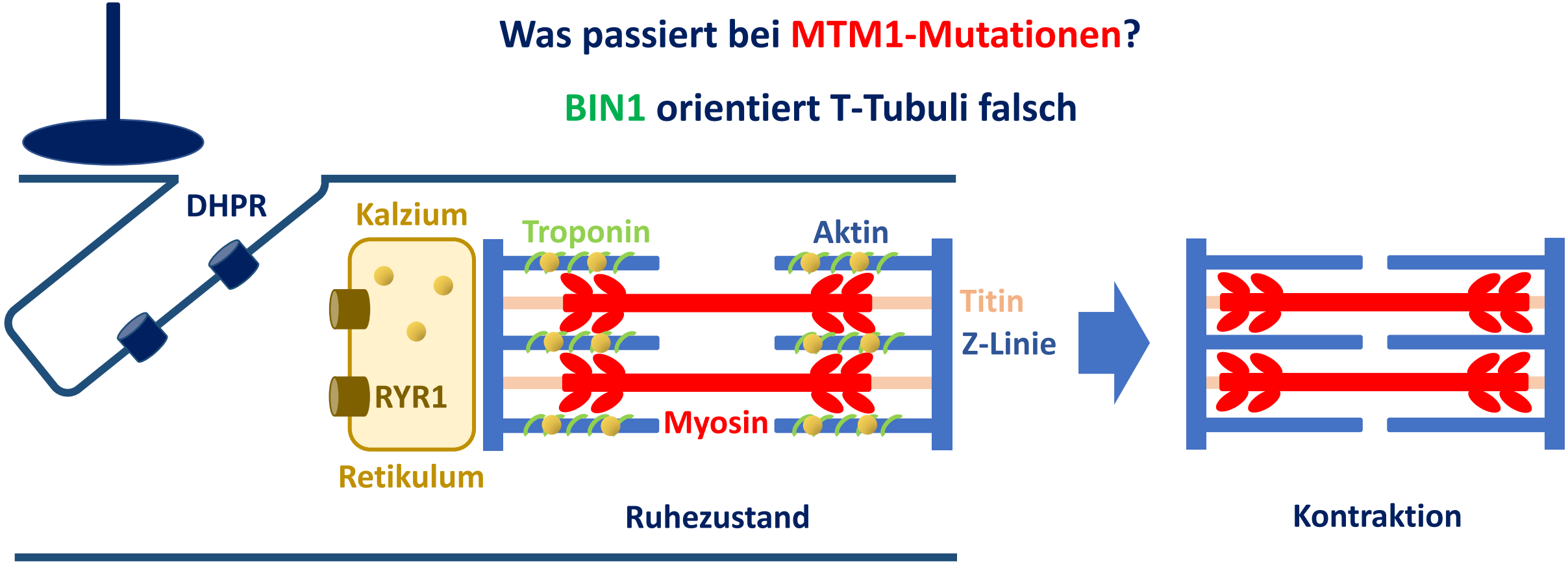
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



**Was passiert bei MTM1-Mutationen?**

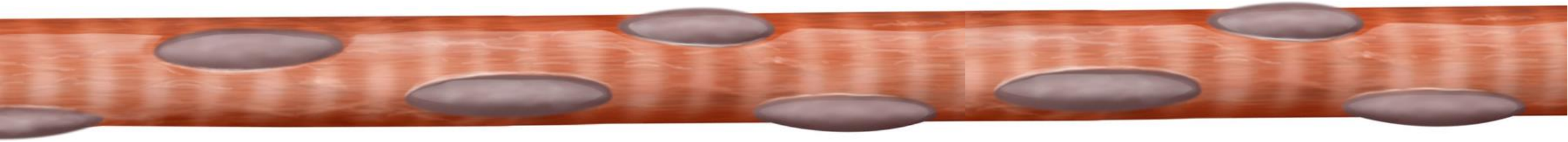
**BIN1 orientiert T-Tubuli falsch**




**MTM1 + BIN1 = negative DNM2-Regulatoren**

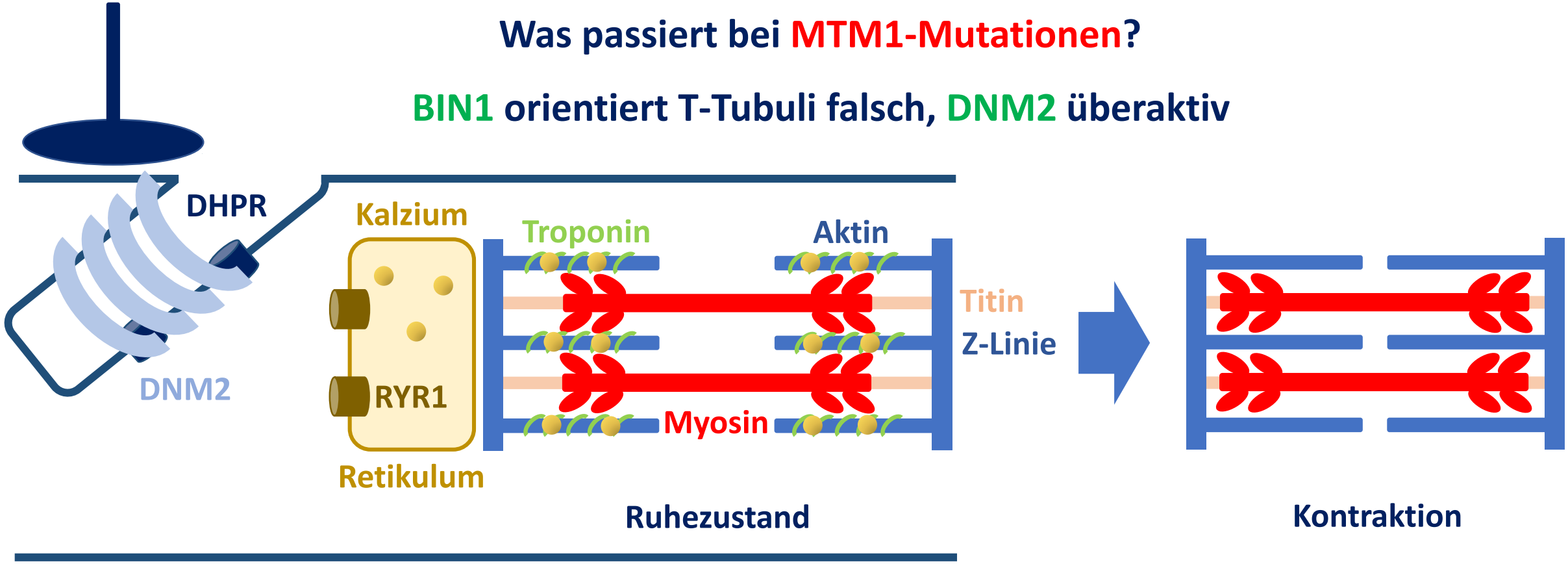
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



**Was passiert bei MTM1-Mutationen?**

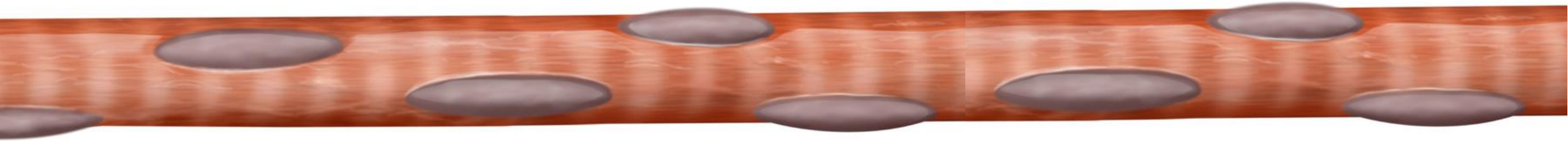
**BIN1 orientiert T-Tubuli falsch, DNM2 überaktiv**




**MTM1 + BIN1 = negative DNM2-Regulatoren**

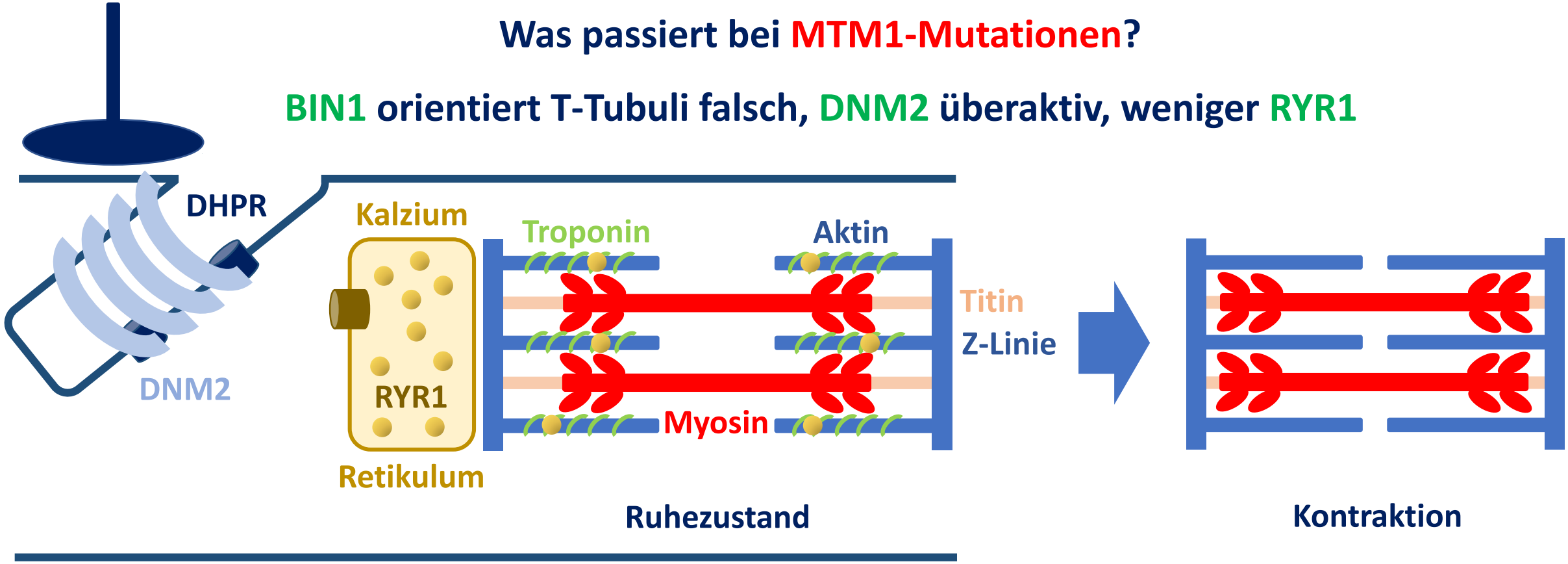
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



**Was passiert bei MTM1-Mutationen?**

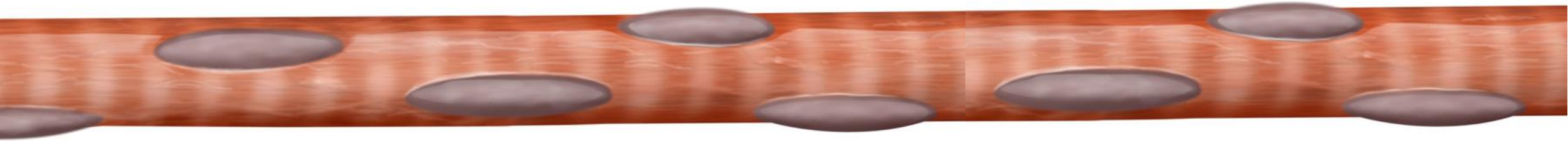
**BIN1 orientiert T-Tubuli falsch, DNM2 überaktiv, weniger RYR1**




**MTM1 + BIN1 = negative DNM2-Regulatoren**

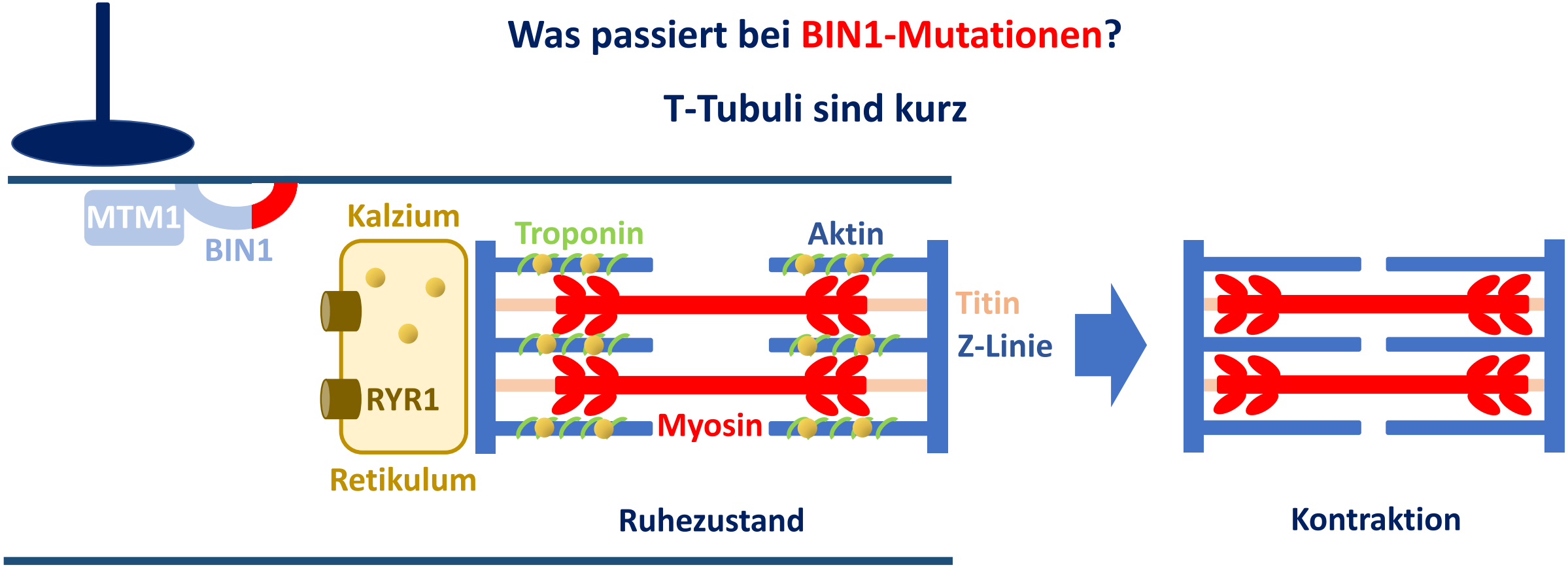
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



### Was passiert bei BIN1-Mutationen?

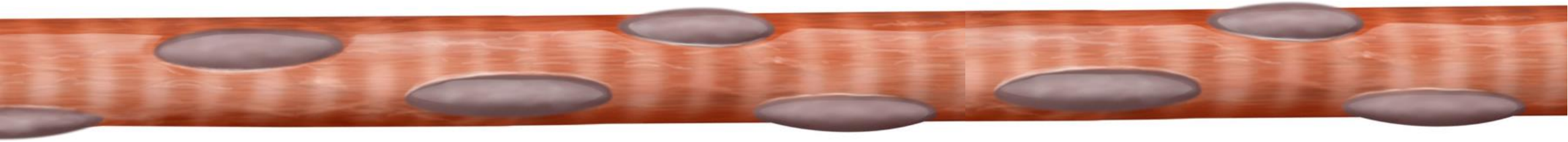
### T-Tubuli sind kurz




**MTM1 + BIN1 = negative DNM2-Regulatoren**

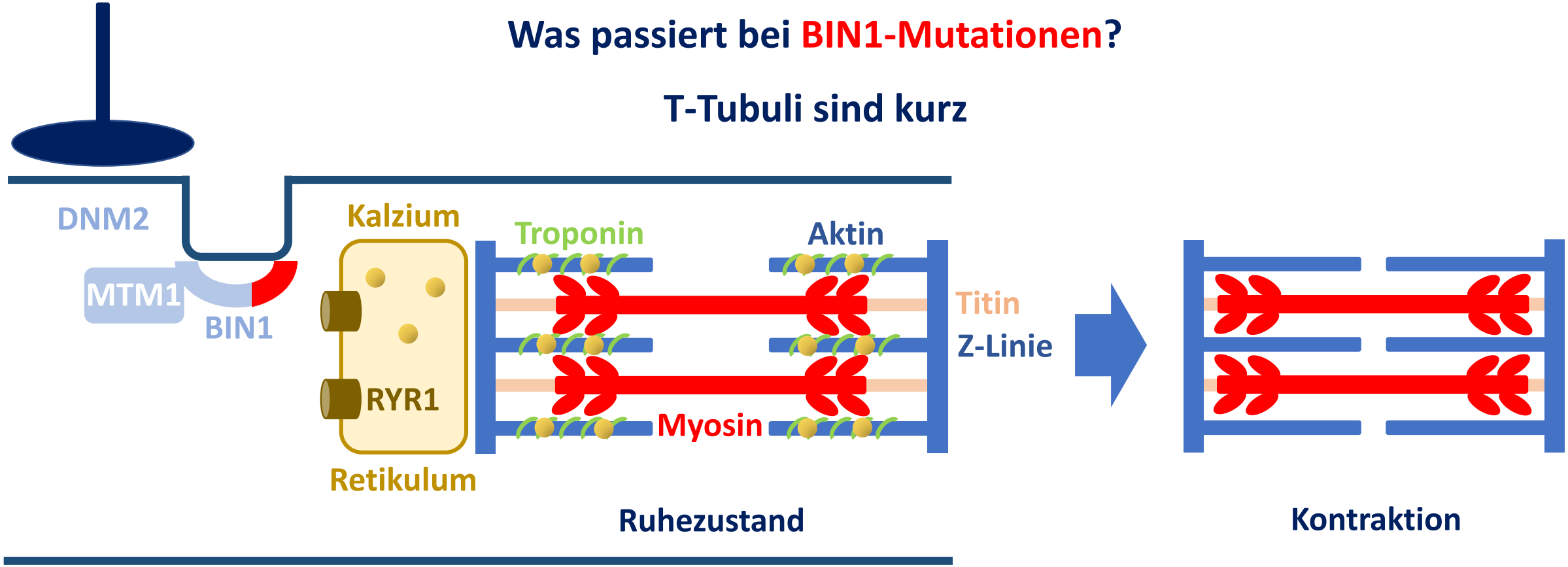
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



**Was passiert bei BIN1-Mutationen?**

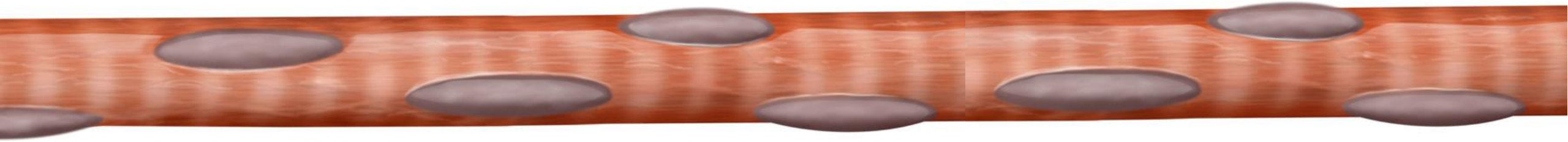
**T-Tubuli sind kurz**




**MTM1 + BIN1 = negative DNM2-Regulatoren**

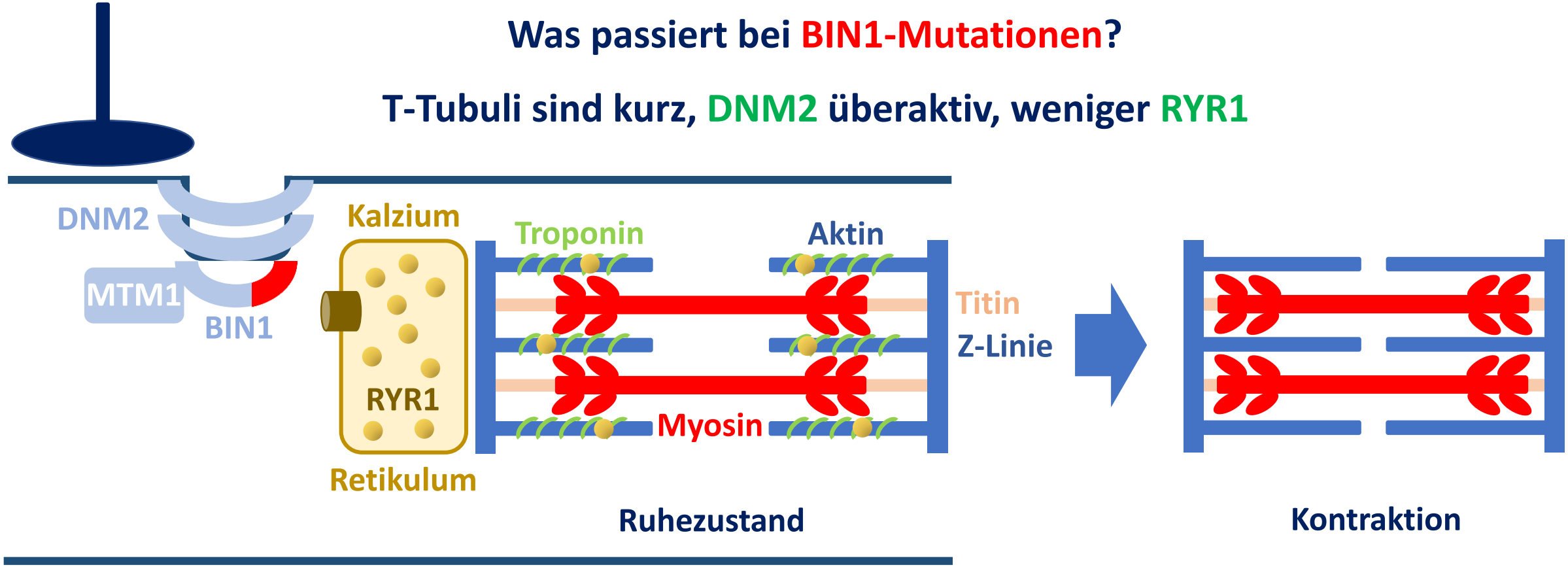
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



**Was passiert bei BIN1-Mutationen?**

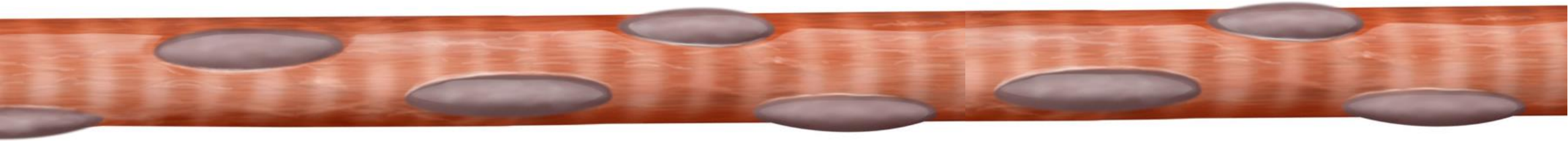
**T-Tubuli sind kurz, DNM2 überaktiv, weniger RYR1**




**MTM1 + BIN1 = negative DNM2-Regulatoren**

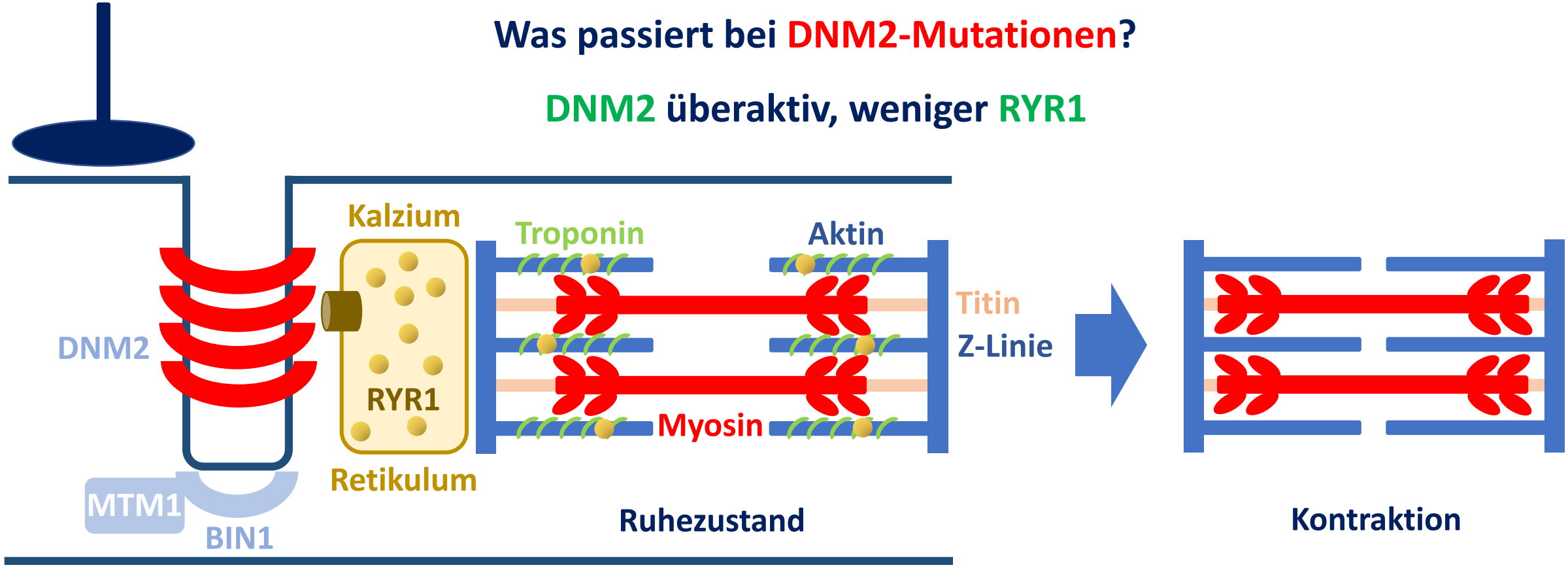
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



**Was passiert bei DNM2-Mutationen?**

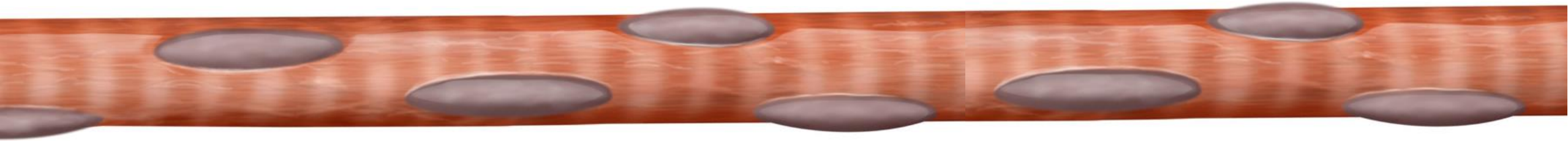
**DNM2 überaktiv, weniger RYR1**



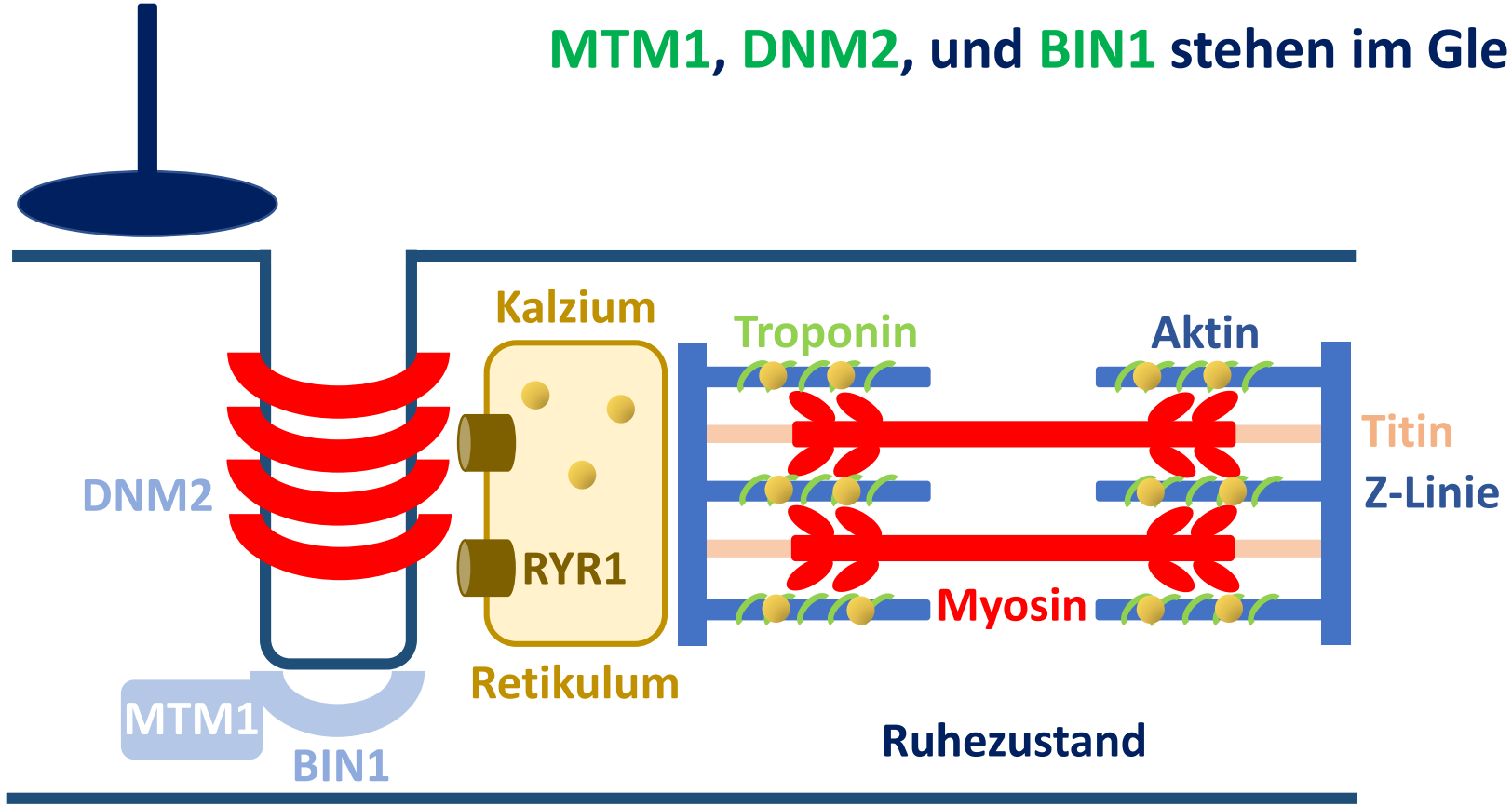

**MTM1 + BIN1 = negative DNM2-Regulatoren**

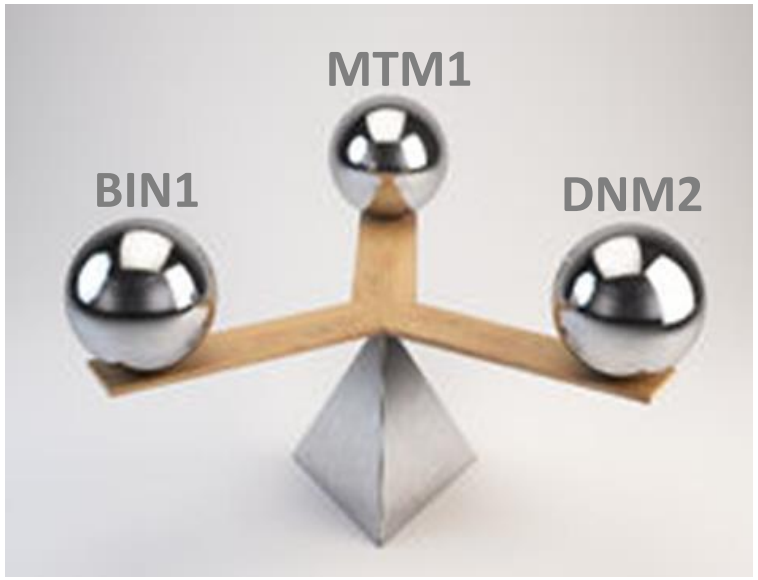
# Leistungskurs Biologie

## Die Muskelkontraktion



**MTM1, DNM2, und BIN1 stehen im Gleichgewicht**

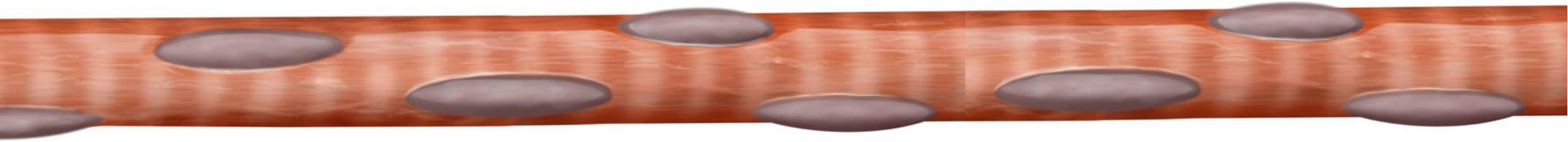



**MTM1 + BIN1 = negative DNM2-Regulatoren**

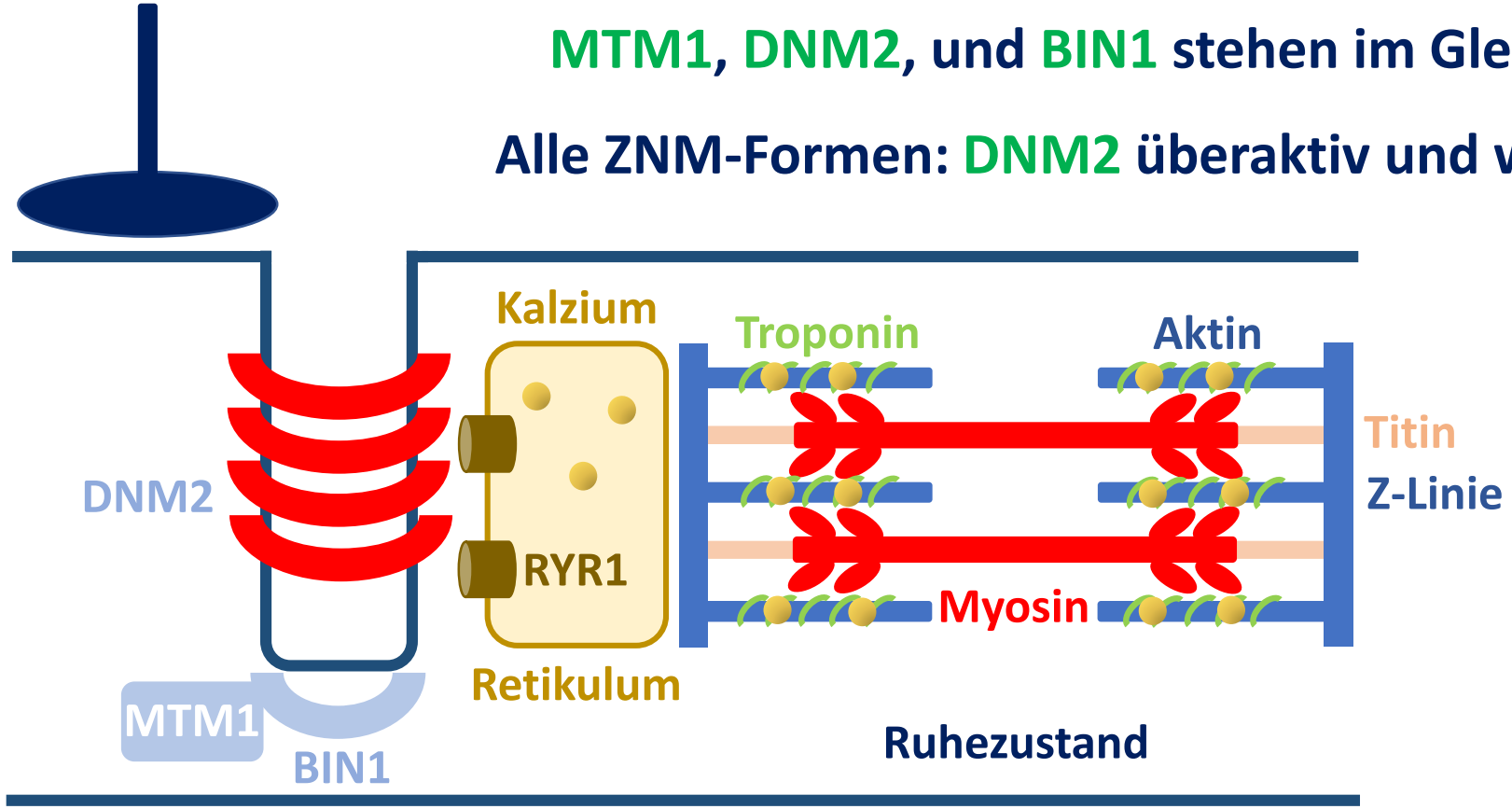
# Leistungskurs Biologie

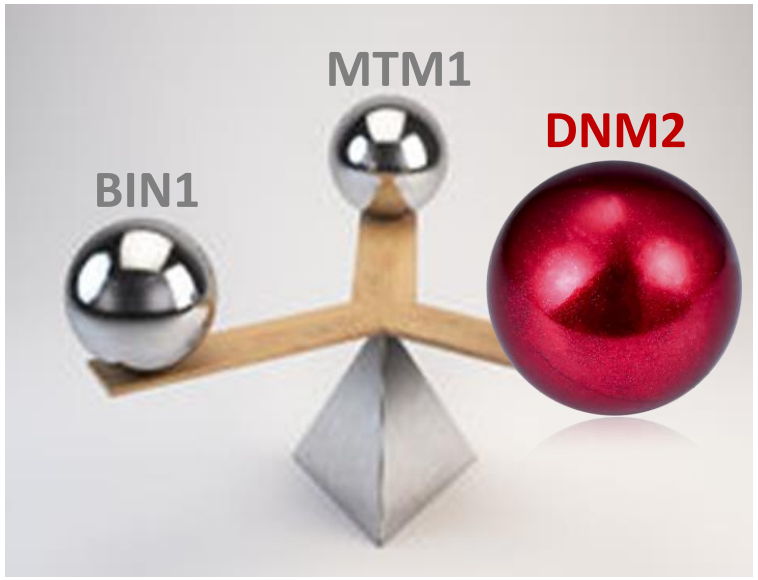
## Die Muskelkontraktion



**MTM1, DNM2, und BIN1 stehen im Gleichgewicht**

**Alle ZNM-Formen: DNM2 überaktiv und weniger RYR1**




**MTM1 + BIN1 = negative DNM2-Regulatoren**

**Eine Behandlung für alle Formen?**

# Zeit für Fragen?