

Uniparentale Disomie und genomic imprinting

Dieter Kotzot

Sektion Klinische Genetik
Department für Medizinische
Genetik, Molekulare und Klinische
Pharmakologie
Medizinische Universität Innsbruck
Innsbruck, Österreich

Zusammenfassung

Uniparentale Disomie (UPD) beschreibt die Herkunft eines Chromosomenpaares von nur einem Elternteil. Mögliche Entstehungsmechanismen sind „trisomy rescue“, „gamete complementation“, „monosomy rescue“ und „postfertilization error“. Eine UPD per se macht keine Phänotyp-Auffälligkeiten, Krankheitsbilder entstehen erst durch assoziierte Probleme, wie z. B. Bildung eines Trisomiosaikos, Homozygotie autosomal rezessiv vererbter Mutationen, Vater-Sohn-Übertragung X-chromosomaler Erkrankungen und „genomic imprinting“. Aber auch das genomic imprinting per se ist bei einer UPD nicht gestört. Die Klinik ergibt sich aus der abnormen Chromosomensegregation und dem daraus resultierenden „falschen“ Imprintingmuster. Phänotyp-Auffälligkeiten sind beschrieben für eine maternale UPD 7, 14 und 15 sowie für eine paternale UPD 6, 11p15, 14 und 15. Für die maternale UPD 2 und 16 werden Imprinting-Effekte diskutiert, die bislang vorliegenden Daten reichen jedoch als Beweis dafür noch nicht aus.

Keywords

Genomic Imprinting, Mosaik,
Uniparentale Disomie

Summary

Uniparental disomy describes the inheritance of both homologs of a pair of chromosomes from only one parent. Mechanisms of formation are trisomy rescue, gamete complementation, monosomy rescue and postfertilization error. UPD per se does not cause clinical problems. Phenotypes are caused by associated problems such as trisomy mosaicism, homozygosity of autosomal recessively inherited mutations, father-son transmission of X-chromosomal mutations, and genomic imprinting. However, genomic imprinting is correct in UPD; problems arise by the abnormal chromosome segregation and the therefore "false" imprinting. Phenotypes have been described for maternal UPD 7, 14, and 15 and for paternal UPD 6, 11p15, 14, and 15, respectively. Genomic imprinting in maternal UPD 2 and 16 has been considered, but so far data are ambiguous.

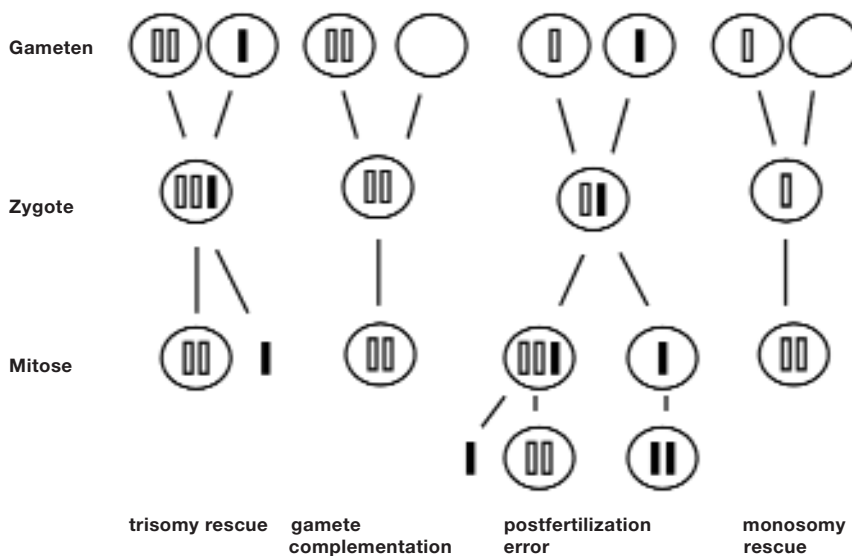
Keywords

genomic imprinting, mosaicism,
uniparental disomy

Einleitung

Das Konzept der uniparentalen Disomie (UPD) wurde 1980 von E. Engel, Genf, in die Medizinische Genetik eingeführt und beschreibt die Herkunft beider Homologen eines Chromosomenpaares von nur einem Elternteil. Man unterscheidet Isodisomie, bei der 2 Kopien eines Homologen eines Elternteils vorhanden sind, von Heterodisomie, bei der beide Homologen eines Elternteiles vorliegen. Auf Grund meiotischer Rekombinationen sind das ganze Chromosom betreffende Heterodisomien selten, meist findet sich eine „Mischung“ aus heterodisomen und isodisomen Segmenten. Der erste molekulargenetisch bewiesene Fall einer UPD wurde 1986 von Céau-Goldberg et al. berichtet, dabei handelte es sich um eine Isodisomie 21. Besser bekannt auch in seiner klinischen Relevanz wurde das Konzept der UPD durch die Entdeckung, dass ca. 25 % aller Fälle von Prader-Willi-Syndrom bzw. 1–3 % aller Fälle von Angelman-Syndrom durch eine maternale bzw. paternale UPD 15 bedingt sind (Nicholls et al., 1989; Malcolm et al., 1990). Inzwischen sind neben einer Vielzahl von Fällen mit UPD 15 über 200 Fälle mit maternaler UPD und mindestens 70 Fälle mit paternaler UPD für andere Chromosomen beschrieben worden (Tabelle 1) (Übersicht bei Kotzot und Utermann, 2005). Bislang wurde kein Fall für eine maternale UPD 5, 11, 18 und 19 sowie für eine paternale UPD 3, 4, 12, 17, 18 und 19 beschrieben.

Abb 1 Entstehungsmechanismen einer Uniparentalen Disomie (UPD)



UPD – Entstehungsmechanismen

Für die Entstehung einer UPD werden 4 verschiedene Mechanismen postuliert (Abb. 1) (Übersicht bei Robinson WP, 2000):

„Trisomy Rescue“

Eine disome Gamete wird von einer normalen Gamete befruchtet und postzygotisch kommt es zum Verlust des einfach vorhandenen Homologen. Je nach Zeitpunkt des Verlustes kann ein Plazentamosaik oder ein fetales/ kindliches Mosaik für eine Trisomie entstehen. Die UPD ist dann von untergeordneter Bedeutung. Ein „trisomy rescue“ impliziert, dass die UPD vollständig isodisom bei einem Meiose II-Fehler oder vollständig heterodisom bei einem Meiose I-Fehler jeweils ohne vorangegangene meiotische Rekombinationen ist, oder – was auf Grund von derartigen Rekombinationen am wahrscheinlichsten ist – aus iso- und heterodisomen Segmenten besteht.

„Gamete-Complementation“

Dieselben Möglichkeiten, durchgehende Isodisomie, durchgehende Heterodisomie oder eine „Mischung“ aus beiden, ergeben sich auch bei einer Gametenkomplementation, d.h. eine bereits disome Gamete wird von einer für dieses Chromosom nullisomen Gamete befruchtet. In diesen Fällen gibt es keine Mosaik-Bildung. Beide Möglichkeiten („trisomy rescue“ und „gamete complementation“) werden hauptsächlich bei maternalen uniparentalen Disomien beobachtet.

„Monosomy Rescue“

Häufiger bei paternalen als bei maternalen uniparentalen Disomien ist vermutlich der Mechanismus des so genannten „monosomy rescue“, d.h. eine normale Gamete wird von einer für dieses Chromosom nullisomen Gamete befruchtet, so dass die Zygote eine Monosomie zeigt. Für eine normale Entwicklung muss es in der frühen Mitose zu einer Reduplikation dieses Chromosoms kommen. Mosaik-Bildung ist bei diesem Entstehungsmechanismus möglich, aber eher unwahrscheinlich, da Monosomien im Vergleich zu Trisomien einen größeren Selektionsnachteil haben.

„Postfertilization Error“

Vierte und seltenste – vielleicht aber auch nur unterschätzte – Möglichkeit für die Entstehung einer UPD sind zwei aufeinander folgende mitotische Fehler, d.h. eine normale Zygote mit biparentaler Herkunft der Homologen eines Chromosomenpaares durchläuft frühembryonal ein Non-Disjunction und anschließend den Verlust des dann singular vorliegenden Homologen oder vice versa. Dass dieser Mechanismus tatsächlich existiert, konnte am Beispiel eines der(21) gezeigt werden, das durch Reduplikation des normalen homologen Chromosoms 21 ersetzt worden ist (Bartsch et al., 1994).

Sowohl bei dem „postfertilization error“ als auch bei einem „monosomy rescue“ ist nur eine Isodisomie möglich.

Bei allen vier Mechanismen müssen immer mindestens zwei Ereignisse zufällig zusammentreffen: zwei meiotische bei der Gametenkomplementation, zwei mitotische bei einem „postfertilization error“ oder ein meiotisches und ein mitotisches bei „trisomy rescue“ und „monosomy rescue“.

UPD – assoziierte Probleme

Dass beide Homologen eines Chromosomenpaares von nur einem Elternteil herrühren, ist zunächst ohne Bedeutung. Klinisch relevant wird eine UPD, wenn man die klassischen Mendel'schen Erbgänge, die Entstehungsmechanismen und eine von der elterlichen Herkunft abhängige Genexpression als Folge des "genomic imprinting" (siehe Infokasten) in Betracht zieht.

Autosomal rezessiv vererbte Erkrankungen

können bei einer uniparentalen Isodisomie auftreten, obwohl nur ein Elternteil heterozygot ist. Eine Vielzahl von UPD-Fällen wurde auf diese Weise entdeckt (Übersicht bei Kotzot und Utermann, 2005). In einem Fall findet sich sogar die Situation einer autosomal rezessiven Neumutation bei gleichzeitiger UPD (Lebo et al., 2000). Auch die ersten Fälle von maternaler UPD 7 wurden aufgrund der dadurch verursachten zystischen Fibrose erkannt (Voss et al., 1989, Spence et al., 1988). An eine UPD ist auch zu denken, wenn eine X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung im weiblichen Geschlecht oder eine Vater-Sohn-Übertragung bei einer X-chromosomal vererbten Erkrankung auftritt. Beispiele hierfür sind

Tab 1 Literaturfälle mit maternaler oder paternaler UPD
(Stand Juli 2005)

Chromosom	maternale UPD				paternale UPD			
	H	I	?	Σ	H	I	?	Σ
1	5	1		6	3	5		8
2	5	4		9	1	2		3
3		1	1	2				-
4	1	2	1	4				-
5				-		1		1
6		2		2		16		16
7	28	19	5	52		2		2
8	2	1		3		1		1
9	7	2		9	1	1		2
10	1	1		2		1		1
11				-	1	1		2
12	1			1				-
13	3	2		5	1	4		5
14	22	13	1	36	6	8	1	15
15				(*)				(**)
16	32	2	6	40 (7 x In)		1		1
17	1	1		2				-
18				-				-
19				-				-
20	3	1		4		1		1
21	3	3		6 (2 x In)		4		4
22	9	2		11	1		1	2
X	4	4		8		6		6
Σ	127	61	14	202	14	54	2	70

(*) ca. 25 % aller Patienten mit Prader-Willi-Syndrom
 (**) ca. 1-3 % aller Patienten mit Angelman-Syndrom
 H = Heterodisomie, I = Isodisomie, In = Interruptio,
 ? = Hetero-/Isodisomiestatus nicht berichtet

das Auftreten einer Muskeldystrophie Duchenne bei einem Mädchen (Quan et al., 1997) oder etwa von Hämophilie A bei Vater und Sohn (Vidaud et al., 1989). Die Ausprägung unterscheidet sich nicht von Fällen mit regelrechter biparentaler Herkunft der Gonosomen.

Mosaike mit praktischer klinischer Relevanz sind bei „trisomy rescue“ oder „postfertilization error“ möglich. Vorstellbar wäre eine Mosaik-Bildung auch bei einem „monosomy rescue“, wobei zu bedenken ist, dass abgesehen von einem 45,X-Karyotyp beim Turner-Syndrom monosome Zelllinien in der Regel sehr bald nach ihrer Bildung absterben und sich somit keine Relevanz ergibt. Man kann deshalb sogar spekulieren, dass das „rescue“-Phänomen bereits in der ersten postzygotischen Zellteilung stattfinden muss, um überhaupt eine Weiterentwicklung zu gewährleisten. Mosaik in Kurz- und/oder Langzeitkultur von Chorionzottenbiopsien sind nichts Ungewöhnliches. Berücksichtigt man, dass ein auf Teile der Plazenta beschränktes Mosaik meist mitotisch entsteht (Kalousek, 1997), überrascht es, dass bei ca. 15 % der Fälle eine UPD in der normalen Zelllinie gefunden wird (Robinson WP, 1997; Kotzot 2002). Klinisch hat ein geringgradiges Plazentamosaik keine negativen Auswirkungen, ein höhergradiges Plazentamosaik kann das Wachstum beeinflussen, ein kindliches Mosaik kann

sogar multiple Fehlbildungen verursachen.

UPD – Phänotypen

Paternale UPD 6

Mit mindestens 16 publizierten Fällen gehört die paternale UPD 6 zu den am häufigsten beobachteten paternalen Uniparentalen Disomien (Übersicht bei Kotzot und Utermann, 2005). Der erste Fall einer UPD 6 wurde 1990 bei einem 9-jährigen Mädchen mit systemischem Lupus erythematoses und C4-Defizienz berichtet (Welch et al., 1990). 13 der 15 nachfolgend berichteten Fälle haben einen **Transienten Neonatalen Diabetes mellitus (TNDM)**. Dabei normalisiert sich der Glukosestoffwechsel in der Regel bis zum Alter von 18 Monaten, es bleibt jedoch ein hohes Risiko für einen Diabetes mellitus Typ II im weiteren Verlauf. Ebenfalls bei 13 Fällen wurde eine intrauterine Wachstumsretardierung berichtet, bei 8 Patienten fiel zusätzlich eine Makroglossie auf. Als Ursache des TNDM bei Kindern mit paternaler UPD 6 wird eine Überexpression der Gene ZAC (= zinc finger protein associated with apoptosis and cell cycle arrest), HYMAI (= imprinted in hydatidiform mole) und/oder anderer bislang unbekannter, einem "genomic imprinting" unterliegender Gene angenommen (Übersicht bei Temple und Shield, 2002). Eine maternale UPD 6 bleibt ohne kli-

„genomic imprinting“

beschreibt die Expression eines Gens in Abhängigkeit von der elterlichen Herkunft (Übersicht bei Jiang et al., 2004). Bislang sind ca. 100 Gene bekannt, bei denen eine elterliche Prägung nachgewiesen ist oder vermutet wird. Für die Anordnung im Genom ist das Auftreten in Clustern typisch. Die Regulation erfolgt jeweils durch ein so genanntes Imprinting Center, dessen Funktion jedoch noch unzureichend bekannt ist. Das „genomic imprinting“ ist nicht immer ubiquitär, sondern kann auch entwicklungs- oder gewebsspezifisch sein.

nische Konsequenzen (Übersicht bei Kotzot und Utermann, 2005).

Maternale UPD 7 (Silver-Russell-Syndrom)

Nach der maternale UPD 15 ist die maternale UPD 7 die am häufigsten beschriebene UPD. Annähernd 50 Fälle wurden bislang berichtet, wovon die Mehrzahl heterodisom (n = 26) war (Übersicht bei Kotzot und Utermann, 2005). Die beiden zuerst berichteten Fälle zeigten klinisch eine zystische Fibrose und molekulargenetisch Homozygotie einer CF-Mutation bei Heterozygotie nur eines Elternteils (Spence et al., 1988; Voss et al., 1989). Auch der dritte Patient fiel durch Homozygotie einer Mutation (hier in der alpha 2(I)-Kette des Typ I-Kollagens) bei Heterozygotie nur eines Elternteils auf (Spotila et al., 1992). Da die Symptomatik aller drei Fälle teilweise auch mit den Phänotyp-Auffälligkeiten eines Silver-Russell-Syndroms (SRS) vereinbar war, wurde daraufhin eine Gruppe von 35 Kindern mit SRS-Phänotyp-Auffälligkeiten untersucht. Es fanden sich vier Fälle mit maternaler UPD 7 (Kotzot et al., 1995). In nachfolgenden Studien konnte gezeigt werden, dass je nach phänotypischen Selektionskriterien 5 – 10 % aller Patienten mit den Phänotyp-Auffälligkeiten eines SRS eine maternale UPD 7 aufwiesen (Übersicht bei Kotzot, 2002). In zwei Arbeiten wurde der Phänotyp weiter abgegrenzt (Hannula et al., 2001; Kotzot et al., 2000): Eine prä- und postnatale Wachstumsretardierung ist obligat. Hinzu kommen eine relative Makrozephalie und ein trianguläres Gesicht.

Häufiger als beim ätiologisch ungeklärten SRS kommt es zu verstärktem Schwitzen, Gedeihstörungen und einer leichten Entwicklungsretardierung; seltener sind ein hoher Gaumen, eine Mikrogenie und herabgezogene Mundwinkel.

Die Ursachen der Phänotyp-Auffälligkeiten der maternalen UPD 7 wurden von Anfang an in einem irregulären „genomic imprinting“ gesehen. Mittlerweile sind auf Chromosom 7 drei Regionen definiert, die einer genomischen Prägung unterliegen.

- Im Bereich 7q32 sind die paternal exprimierten Gene *PEG1* (= paternally expressed gene 1) und *MEST* (= mesoderm specific transcript) sowie das maternal exprimierte γ 2-*COP* Gen (= nonclathrin coat protein) lokalisiert. Vor allem ein Fall mit segmentaler maternaler UPD 7q31->qter (Hannula et al., 2001) sowie zwei Fälle mit paternaler UPD 7p und maternaler UPD 7q (Kotzot et al., 2000; Eggerding et al., 1994) sprechen für diesen Locus.
- Ebenfalls Fälle mit Chromosomenaberrationen (Nakabayashi et al., 2002; Monk et al., 2002) machen das Segment 7p11.2->p13 mit den Genen *GRB10* (= growth factor receptor binding protein 10), *EGFR* (= epidermal growth factor receptor) und *IGFBP1* und *IGFBP3* (= insulin like growth factor binding protein 1 und 3) zu einer Kandidatenregion.
- 2003 wurde berichtet, dass auch die Gene *SGCE* (= epsilon sarcoglycane gene) und *PEG10* (= paternally expressed gene 10) in der Region 7q22 einem „genomic imprinting“ unterliegen (Grabowski et al., 2003).

Neben diesen Genen und chromosomalen Regionen, für die jedoch allesamt noch kein direkter Beweis vorliegt, dass sie tatsächlich für die Phänotyp-Auffälligkeiten der maternalen UPD 7 verantwortlich sind, wird auch diskutiert, dass schwache, nicht nachweisbare Trisomie 7-Mosaik eine Rolle spielen könnten. Eine paternale UPD 7 bleibt ohne klinische Konsequenzen (Übersicht bei Kotzot und Utermann, 2005).

Paternale UPD 11p15 (Beckwith-Wiedemann-Syndrom)

Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom ist gekennzeichnet durch die Trias Exomphalos – Makroglossie – Gigantismus bei zumeist normaler geistiger Entwicklung. Es liegen jedoch nicht immer alle drei Kardinalsymptome vor. Im Neugeborenenalter können sekundäre Störungen im Kohlenhydrathaushalt schwere Hypoglykämien verursachen. Rhabdomyosarkome, Nieren- und Nebennierentumoren sowie Tumore anderer Lokalisation werden überzufällig häufig gefunden, insbesondere bei Vorliegen einer Hemihyperplasie. Bei ca. 10 – 20 % der Fälle wird eine segmentale paternale UPD 11p15 gefunden. Andere Ursachen sind Mutationen bzw. epigenetische Veränderungen in/ an verschiedenen Genen (*IGF2*, *H19*, *CDKN1C*, *KvLQT1* oder *LIT1*) oder mindestens zwei „imprinting center“ in dieser Region (Weksberg et al., 2003). Da die UPD immer als Isodisomie vorliegt und nicht selten ein Mosaik nachweisbar ist, muss eine postzygotische Entstehung angenommen werden.

Maternale UPD 14

Der erste Fall einer maternalen UPD 14 wurde 1991 publiziert (Temple et al., 1991). Es folgten mindestens 35 weitere Fälle, davon 21 mit Heterodisomie (Übersicht bei Kotzot, 2004). Eine prä- und postnatale Wachstumsretardierung und eine vorzeitige Pubertät sind obligat. Häufig finden sich eine muskuläre Hypotonie, überstreckbare Gelenke, ein akzeleriertes Knochenalter, eine Skoliose, eine Hypercholesterinämie, im Kindes-/Jugendalter eine Adipositas, eine hohe und breite Stirn, ein hoher Gaumen und eine leichte Blepharophimose. Die psychomotorische Entwicklung ist variabel und reicht von normal bis hin zu einer moderaten Retardierung. Dass bei Fällen mit Entwicklungsretardierung eine (nicht nachweisbare) Mosaik-Bildung eine Rolle spielt, kann vermutet werden.

Einzigartig ist die UPD 14 (maternal wie paternal) durch einen hohen Anteil von assoziierten homologen (n = 11) und nicht-homologen (n = 14) Robertson'schen Translokationen. Letztere können sowohl *de novo* als auch fa-

miliär auftreten. Auf Grund dieser Beobachtungen wird in der Literatur ein erhöhtes Risiko für eine UPD 14 bei pränatal nachgewiesener Robertson'scher Translokation (*de novo* und familiär) diskutiert. Mehrere Studien zeigen jedoch, dass das tatsächliche Risiko gering ist (< 0.5 %) (Bruyere et al., 2004).

Die Ursache der Phänotyp-Auffälligkeiten einer UPD 14 wird in einem oder mehreren Genen in der Region 14q32 gesehen. Lokalisiert sind dort z.B. das maternal exprimierte *GTL2* (= gene trap locus 2) und das paternal exprimierte *DLK1* (= delta like 1). Hinzukommen gewebsspezifisch exprimierte und in Tandem angeordnete C/D snoRNAs (Cavaille et al., 2002).

Paternale UPD 14

Bislang wurden mindestens 15 Fälle mit paternaler UPD 14 publiziert (Übersicht bei Kotzot und Utermann, 2005). Ähnlich wie bei der maternalen UPD 14 ist auch bei der paternalen UPD 14 ein Großteil mit einer homologen (n = 6) oder nicht-homologen (n = 4) Robertson'schen Translokation assoziiert. Der Phänotyp ist charakterisiert durch Polyhydramnion, Frühgeburtlichkeit, prä- und postnatale Wachstumsretardierung, engen und glockenförmigen Thorax mit gebogenen Rippen („coat hanger sign“), Kyphose, kurze Extremitäten, Kardiomyopathie, Dysmorphien und schwere psychomotorische Entwicklungsretardierung. Die meisten Kinder versterben im ersten Lebensjahr; bislang sind nur zwei ältere, schwer geistig behinderte Kinder beschrieben.

Maternale UPD 15 (Prader-Willi-Syndrom)

Das Prader-Willi Syndrom ist wohl das bekannteste und bestuntersuchtete UPD-Syndrom. Der Phänotyp ist gekennzeichnet durch prä- und anfänglich auch postnatale Dystrophie, eine muskuläre Hypotonie und eine ab ca. dem zweiten Lebensjahr einsetzende Hyperphagie mit daraus folgender Obesitas, Kleinwuchs, eine leichte bis moderate Entwicklungsretardierung und eher milde faziale Dysmorphien. Ca. 25 % der Fälle sind mit einer maternalen UPD 15 assoziiert, der Rest beruht auf Deletionen der

paternalen Region 15q11.2 (ca. 70 %), „imprinting center“-Mutationen (ca. 3 %) und sehr selten auf unklaren epigenetischen Imprinting-Defekten (ca. 2 %) (Nicholls und Knepper, 2001). Die Details zu den diesem Krankheitsbild zugrundeliegenden molekularen Mechanismen werden in anderen Beiträgen dieses Heftes (Horsthemke; Buiting) diskutiert.

Paternale UPD 15 (Angelman-Syndrom)

Der Phänotyp des Angelman-Syndroms ist gekennzeichnet durch eine schwere Entwicklungsretardierung, ein Anfallsleiden mit typischem EEG-Befund, unmotivierter Lachanfälligkeit und faziale Dysmorphien. Ca. 1 – 3 % der Fälle weisen eine paternale UPD 15 auf, ca. 70 % eine Deletion des maternalen Segments 15q11.2, ca. 10 % Mutationen im *UBE3A*-Gen, ca. 3 – 5 % Imprinting Defekte, und ca. 10 – 15 % sind ursächlich unklar (Clayton-Smith und Laan, 2003). Auch auf dieses Krankheitsbild und die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen wird in anderen Beiträgen dieses Heftes genauer eingegangen.

Für die **maternale UPD 2 und 16** werden ebenfalls Imprinting Effekte diskutiert. Der klinische Verlauf der 9 Fälle mit maternaler UPD 2 reicht von vollkommen unauffällig bis hin zu multiplen Anomalien (Übersicht bei Kotzot und Utermann, 2005). Ein Oligo-/Anhydramnion, beschrieben bei vier Fällen, kann auch Folge eines Plazentamosaiks sein.

Ähnlich ist die Situation bei maternaler UPD 16 – die Literatur weist hierzu mehr als 40 Fälle aus. Die relativ häufig beobachtete Wachstumsretardierung scheint eher Folge eines Plazentamosaiks denn eines direkten „genomic imprinting“-Effektes zu sein. In Einzelfällen wurden Herzfehler oder Leistenhernien (je $n = 4$), Anus imperforatus ($n = 2$), Nierenagenesien und Klumpfüße berichtet.

Für alle anderen bislang bekannten uniparentalen Disomien sind keine Imprinting-Effekte bekannt. Es bleibt jedoch das Risiko einer Homozygotie bzw. eines Trisomie-Mosaiks. Für noch nicht beschriebene uniparenta-

le Disomien (maternal UPD 5, 11, 18 und 19; paternale UPD 3, 4, 12, 17, 18 und 19) wird auch diskutiert, ob sie nicht pränatal letal sein könnten. Gegen eine Letalität in der späten Schwangerschaft spricht jedoch, dass diese uniparentale Disomien auch bei mehreren Untersuchungen an Abortmaterial bislang nicht beschrieben wurden (Tsukishiro et al., 2005).

Fazit und Ausblick

Die bislang bekannten UPD-Phänotypen als Folge eines ‚falschen‘ „genomic imprinting“ aufgrund einer Segregationsstörung einzelner Chromosomen belegen die Bedeutung der UPD für die Klinische Genetik und das Verständnis genetischer Mechanismen und Erkrankungen. Eine Untersuchung auf Vorliegen einer UPD ist postnatal immer dann indiziert, wenn ein entsprechender Phänotyp (z. B. TNDM, SRS, BWS, PWS oder AS) oder wenn eine Entwicklungsretardierung und/oder Anomalien unklarer Ursache in Verbindung mit einem Karyotyp, der an eine UPD denken lässt, vorliegen (z. B. Mosaik, Robertson'sche Translokation, zusätzliches Markerchromosom). Im Rahmen der Pränataldiagnostik ist eine UPD-Abklärung bei elterlicher Robertson'scher Translokation mit den Eltern in einer Genetischen Beratung unter besonderer Berücksichtigung der variablen Expressivität (z.B. bei maternaler UPD 14) ausführlich zu diskutieren. Eine Pränataldiagnostik nur zur UPD-Abklärung ist aufgrund des geringen Risikos (s.o.) kritisch zu hinterfragen. Für ein noch besseres Verständnis der klinischen Bedeutung sind weitere Fallberichte zu fordern, da auch bei den „häufigen“ uniparentalen Disomien sicherlich noch nicht das ganze phänotypische Spektrum bekannt ist. Eine UPD-Abklärung hat darüber hinaus auch praktische Bedeutung:

- sie lässt die Prognose eines Kindes durch Vergleich mit anderen Fällen besser abschätzen;
- sie erspart dem Patienten bei positivem Ergebnis weitere, oft belastende Untersuchungen;
- sie erleichtert den Eltern die Akzeptanz der Probleme ihres Kindes;

– und sie erweitert unser Wissen um die UPD, was auch wieder den Familien zugute kommt.

Eine UPD ist keine Krankheit, sondern zunächst einmal Ausdruck einer Störung der Chromosomensegregation. Sekundär können aber bei einer UPD aufgrund eines falschen „Imprinting-musters“ Krankheiten wie z.B. ein transienter neonataler Diabetes mellitus (TNDM) oder verschiedene andere Syndrome (SRS, BWS, PWS und AS) auftreten. Es soll zum Schluss aber nochmals betont werden, dass Mechanismen und Art des „genomic imprinting“ bei einer UPD in der Regel korrekt sind.

Literatur

Bartsch O, Petersen MB, Stuhlmann I, Mau G, Frantzen M, Schwinger E, Antonarakis SE, Mikkelson M (1994) Compensatory uniparental disomy of chromosome 21 in two cases. *J Med Genet* 31:534-540.

Bruyere H, Wilson RD, Langlois S (2004) Risk of mosaicism and uniparental disomy associated with the prenatal diagnosis of a non-homologous Robertsonian translocation carrier. *Fetal Diagn Ther* 19(5):399-403.

Cavaille J, Seitz H, Paulsen M, Ferguson-Smith AC, Bachelier JP (2002) Identification of tandemly-repeated C/D snoRNA genes at the imprinted human 14q32 domain reminiscent of those at the Prader-Willi/Angelman syndrome region. *Hum Mol Genet* 15;11:1527-38.

Clayton-Smith J and Laan L (2003) Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 40:87-95.

Créau-Goldberg N, Geggone A, Delabar J, Cochet C, Cabanis M-O, Stehlin D, Turleau C, de Grouchy J (1987) Maternal origin of a de novo balanced t(21q;21q) identified by ets-2 polymorphism. *Hum Genet* 76:396-398.

Eggerding FA, Schonberg SA, Chehab FF, Norton ME, Cox VA, Epstein CJ (1994) Uniparental isodisomy for paternal 7p and maternal 7q in a child with growth retardation. *Am J Hum Genet* 55:253-65.

Engel E (1980) A new genetic concept: uniparental disomy and its potential effect, isodisomy. *Am J Med Genet* 6:137-143.

Hannula K, Kere J, Pirinen S, Holmberg Ch, Lipsanen-Nyman M (2001) Do patients with maternal uniparental disomy for chromosome 7 have a distinct mild Silver-Russell phenotype? *J Med Genet* 38:273-278.

Hannula K, Lipsanen-Nyman M, Kontiokari T, Kere J (2001) A narrow segment of maternal uniparental disomy of chromosome 7q31-qter in Silver-Russell syndrome delimits a candidate gene region. *Am J Hum Genet* 68:247-253.

- Jiang YH, Bressler J, Beaudet AL (2004) Epigenetics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 5:479-510.
- Kalousek DK (1993): The effect of confined placental mosaicism on development of the human aneuploid conceptus. *Birth Defects Orig Artic Ser* 29(1):39-51.
- Kotzot D and Utermann G (2005) Uniparental disomy (UPD) other than 15: Phenotypes and bibliography updated. *Am J Med Genet* 136A:287-305.
- Kotzot D (2004) Maternal uniparental disomy 14 – Dissection of the phenotype with respect to rare autosomal recessive traits, trisomy mosaicism, and genomic imprinting. *Annal Genet* 47(3):251-260.
- Kotzot D (2002) Review and meta-analysis of systematic searches for uniparental disomy (UPD) other than UPD 15. *Am J Med Genet* 111:366-375.
- Kotzot D, Holland H, Keller E, Froster UG (2001) Maternal isochromosome 7q and paternal isochromosome 7p in a boy with growth retardation. *Am J Med Genet* 102:169-72.
- Kotzot D, Balmer D, Baumer A, Chrzanowska K, Hamel BCJ, Krajewska-Walasek M, Otten BJ, Schönle E, Tariverdian G, Schinzel A (2000) Maternal uniparental disomy 7 – Review and further delineation of the phenotype. *Europ J Pediat* 159:247-256.
- Kotzot D, Schmitt S, Bernasconi F, Robinson WP, Lurie IW, Ilyina H, Mehes K, Hamel BCJ, Otten BJ, Hergersberg M, Werder E, Schönle E, Schinzel A (1995) Uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation. *Hum Mol Genet* 4:583-587.
- Lebo RV, Shapiro LR, Fenerci EY, Hoover JM, Chuang JL, Chuang DT, Kronn DF (2000) Rare etiology of autosomal recessive disease in a child with noncarrier parents. *Am J Hum Genet* 67:750-754.
- Malcolm S, Nicholls S, Clayton-Smith J, et al. (1990) Angelman syndrome can result from paternal uniparental isodisomy. *Am J Hum Genet* 47: A227.
- Monk D, Bentley L, Hitchins M, Myler RA, Clayton-Smith J, Ismail S, Price SM, Preece MA, Stanier P, Moore GE (2002) Chromosome 7p disruptions in Silver Russell syndrome: delineating an imprinted candidate gene region. *Hum Genet* 111(4-5):376-87.
- Nakabayashi K, Fernandez BA, Teshima I, Shuman C, Proud VK, Curry CJ, Chitayat D, Grebe T, Ming J, Oshimura M, Meguro M, Mitsuya K, Deb-Rinker P, Herbrick JA, Weksberg R, Scherer SW (2002) Molecular Genetic Studies of Human Chromosome 7 in Russell/Silver Syndrome. *Genomics* 79:186-196.
- Nicholls RD and Knepper JL (2001) Genome organization, function, and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2:153-75.
- Nicholls RD, Knoll JHM, Butler MG, Karam S, Lalonde M (1989) Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 1989; 342: 281-285.
- Quan F, Janas J, Toth-Fejel SE, Johnson DB, Wolford JK, Popovich BW (1997) Uniparental disomy of the entire X chromosome in a female with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 60:160-165.
- Robinson WP (2000) Mechanisms leading to uniparental disomy and their clinical consequences. *Bioessays* 22(5):452-9.
- Robinson WP, Barrett IJ, Bernard L, Telenius A, Bernasconi F, Wilson RD, Best RG, Howard-Peebles PN, Langlois S, Kalousek DK (1997) Meiotic origin of trisomy in confined placental mosaicism is correlated with presence of fetal uniparental disomy, high levels of trisomy in trophoblast, and increased risk of fetal intrauterine growth restriction. *Am J Hum Genet* 60(4):917-27.
- Spotila LD, Sereda L, Prockop DJ (1992) Partial isodisomy for maternal chromosome 7 and short stature in an individual with a mutation at the COLIA2 locus. *Am J Hum Genet* 51:1396-1405.
- Spence JE, Perciaccante RG, Greig GM, Huntington FW, Ledbetter DH, Hejtmancik JF, Pollack MS, O'Brien WE, Beaudet AL (1988) Uniparental disomy as a mechanism for human genetic disease. *Am J Hum Genet* 42:217-226.
- Temple IK, Shield JP (2002) Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. *J Med Genet* 39(12):872-5.
- Temple IK, Cockwell A, Hassold T, Pettay D, Jacobs P (1991) Maternal uniparental disomy for chromosome 14. *J Med Genet* 28:511-514.
- Tsukishiro S, Li QY, Tanemura M, Sugiura-Ogasawara M, Suzumori K, Sonta S (2005) Paternal uniparental disomy of chromosome 14 and unique exchange of chromosome 7 in cases of spontaneous abortion. *J Hum Genet* 50(3):112-117.
- Vidaud D, Vidaud M, Plassa F, Gazengel C, Noel B, Goossens B (1989) Father-to-son transmission of hemophilia A due to uniparental disomy. *Am J Hum Genet* 45:Suppl:889.
- Voss R, Ben-Simon E, Avital A, Godfrey S, Zlotogora J, Dagan J, Tikochinski Y, Hillel J (1989) Isodisomy for chromosome 7 in a patient with cystic fibrosis: could uniparental disomy be common in humans? *Am J Hum Genet* 45:373-380.
- Weksberg R, Smith AC, Squire J, Sadowski P (2003) Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development. *Hum Mol Genet* 12 Spec issue No 1:R61-8.
- Welch TR, Beischel LS, Choi E, Balakrishnan K, Bishop NA (1990) Uniparental isodisomy 6 associated with deficiency of the fourth component of complement. *J Clin Invest* 86:675-678.

Korrespondenzadresse

Dr. med. D. Kotzot
 Sektion für Klinische Genetik
 Department für Medizinische Genetik,
 Molekulare und Klinische Pharmakologie
 Schöpfstr. 41
 A-6020 Innsbruck, Österreich
 Tel. 0043/512/507-3464
 Fax 0043/512/507-2861
 DieterKotzot@gmx.de