

D. Prawitt¹ · T. Enklaar¹ · B. Zabel²

¹ Zentrum für Kinder und Jugendmedizin,

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

² Sektion pädiatrische Genetik, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin,
 Uniklinikum Freiburg

Beckwith-Wiedemann-Syndrom

Epidemiologie

Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS) tritt mit einer Häufigkeit von ungefähr 1:14.000 Geburten auf. Dabei werden Humangenetiker wie auch Pädiater vor Probleme gestellt, da es kein einheitliches klinisches Bild bei den betroffenen Patienten gibt, sondern sich ein Spektrum klinisch leichter bis schwerer Formen zeigt. Die mit dem BWS assoziierten Fehlbildungen und medizinischen Komplikationen werden in Hauptmerkmale und Nebenmerkmale unterteilt (■ **Tab. 1**), die unterschiedlich häufig und in verschiedenen Kombinationen auftreten können.

Klinik

Historisch wurde das BWS als EMG-Syndrom (Exomphalos, Makroglossie und Gigantismus) bezeichnet, wobei diese 3 Hauptmerkmale nicht zwingend bei Individuen mit BWS vorkommen müssen. Für die BWS-Definition verständigte man sich daher auf das Vorhandensein von 3 Hauptmerkmalen oder 2 Hauptmerkmalen mit mindestens 3 Nebenmerkmalen als Grundlage einer klinischen BWS-Diagnose. Die Tatsache, dass jedoch auch in Individuen mit einer geringeren Anzahl kardinaler Merkmale (z. B. Hemihypertrophie und Ohrkerben oder isoliertem Wilms-Tumor) BWS-assoziierte (epi)genetische Defekte gefunden wurden, zeigt die variable Ausprägung des Syndroms und lässt auch die BWS-Häufigkeit als eher unterschätzt erscheinen. Die meisten klinischen Befunde beruhen auf

pränatalen und frühkindlichen Wachstumsstörungen (Überwuchs), wodurch bei Geburt Größe und Gewicht über oder bei der 97. Perzentile liegen (Kopfumfang meist 50. Perzentile), was sich im Lauf der Adoleszenz normalisiert (Erreichen normaler Endlängen). Daher sind für eine Familienanamnese oftmals Kinderfotos der Eltern/Großeltern nützlich.

Probleme, die sich bei fehlender Behandlung schon in der frühen Säuglingszeit auf Gesundheit und Entwicklung der Kinder auswirken können, sind gehäufte Hypoglykämien (Krampfanfallrisiko) und die Makroglossie (Behinderung von Atmung und Ernährung).

Die wesentlichste Komplikation bei BWS-Patienten resultiert aber aus einem

etwa 400-fach erhöhten Tumorrisiko für embryonale Tumoren, meist Wilms-Tumoren oder Hepatoblastome. Um dieser Situation gerecht zu werden, sollten BWS-Patienten bis zum Alter von 6–8 Jahren regelmäßig (i. d. R. vierteljährlich) mit Ultraschall und Blutuntersuchungen inklusive AFP-Bestimmung untersucht werden. Trotz ständig weiterentwickelter Diagnostik und größeren Patientenkohorten konnte das erhöhte Tumorrisiko keinem molekularen Defekt eindeutig zugeordnet werden.

Es gibt einige genetische Syndrome, die mit dem BWS überlappende klinische Bilder zeigen können und differenzialdiagnostisch erwogen werden sollten. Hierzu zählen v. a. Überwuchersyndrome (u. a.

Tab. 1 Merkmale des Beckwith-Wiedemann-Syndroms (BWS)

Hauptmerkmale	Nebenmerkmale
Bauchwanddefekte (Omphalozele oder Nabelhernie)	Schwangerschafts- und Perinatalbefunde: Polyhydramnion, vergrößerte Plazenta, Frühgeburt
Makroglossie	Charakteristische Fazies
Ohrkerben (gespiegeltes „Y“)	Neonatale Hypoglykämie (meist aufgrund einer Pankreaszellhyperplasie)
Überwuchs (Länge und Gewicht \geq 97. Perzentile)	Naevus flammeus, Hämangiom
Hemihypertrophie	Gaumenspalte
Viszeromegalie (Niere/Nebenniere, Leber, Milz, Pankreas)	Rektusdiastase
Spezifische Auffälligkeiten der Nierenmorphologie: medulläre Dysplasie, persistierende, meist perilobare nephrogene Zellnester, medulläre Schwammnieren	Pathologische Herzbefunde: u. a. Kardiomegalie, Kardiomyopathie
Entwicklung embryonaler Tumoren während der Kindheit (meist Wilms-Tumor, Hepatoblastom, aber auch Rhabdomyosarkom, Neuroblastom), außerdem adrenokortikales Karzinom	Fortgeschrittenes Knochenalter
Positive Familienanamnese für BWS	

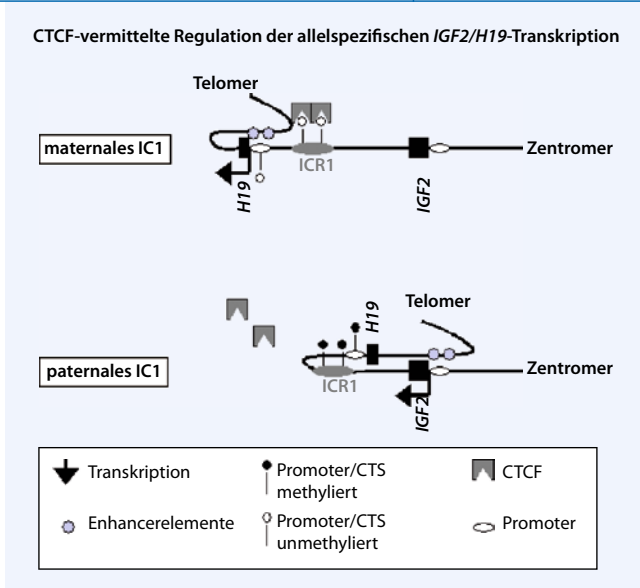


Abb. 1 ◀ Schematische Darstellung der CTCF-vermittelten Regulation der allelspezifischen *IGF2/H19*-Transkription durch die ICR1. (Details s. Text)

genomischen Imprinting unterliegenden Gene hängt dabei von den identischen, „downstream“ des *H19*-Gens liegenden Enhancerelementen ab. Die Promoterinteraktion dieser Enhancer wird dabei durch Bindung des CTCF-Proteins an die unmethylierte maternale ICR1 reguliert, die eine Interaktion mit den maternalen *IGF2*-Promotoren inhibiert. Die Methylierung der ICR1 verhindert diese CTCF-Bindung und ermöglicht so eine *IGF2*-Expression durch das väterliche Allel [2]. Da neben der ICR1 auch die Promoterregion von *H19* paternal methyliert vorliegt, wird eine gleichzeitige *H19*-Expression verhindert (▶ **Abb. 1**). Ob andere Proteine an dieser Regulation beteiligt sind, wie z. B. Methyl-CpG bindende Faktoren (MBDs), ist noch nicht abschließend geklärt. Es scheint jedoch so zu sein, dass Proteinbindungen an die ICR1 (und möglicherweise ebenso an die KvDMR1) die Ausbildung von allelspezifischen Chromatinschleifen bewirken, die durch Interaktion mit anderen, in *cis* liegenden DMRs die zu regulierenden Gene (z. B. *IGF2* in IC1) in transkriptionell aktive und inaktive Chromatindomänen positioniert [6]. Zweifelsfrei werden dabei die Methylierungszustände der ICR1 auch mit allelspezifischen Histonmodifikationen einhergehen, welche die elternspezifische Expression der Gene *H19* und *IGF2* ebenfalls beeinflussen. Für die murine ICR1 sind bereits eine Reihe von Histonmodifikationen wie H3K4me3, H3K9me2, H3K9me3, H3K27me3, H3ac, H4ac und H4R3me2 s beschrieben worden, die mit aktiver oder reprimierter Transkription einhergehen [20].

Simpson-Behmel-Golabi-Syndrom, Sotos-Syndrom, Perlman-Syndrom, Costello-Syndrom) und die idiopathische Hemihypertrophie (bzw. isolierte Hemihyperplasie; aktuelle Übersichtsarbeiten in [3, 5, 21]).

Die Beckwith-Wiedemann-Syndrom-assoziierte chromosomale Region 11p15.5

Das BWS ist mit der Chromosomenregion 11p15.5 assoziiert, genauer gesagt: mit dem Bereich, der in 2 Clustern, dem distalen Imprintingcluster 1 (IC1) und dem proximalen IC2, mehrere Gene aufweist, die dem genomischen Imprinting unterliegen. Im IC1 sind dies in der Hauptsache das fetale Wachstumsfaktorgen *IGF2*, das im Wesentlichen vom väterlichen Allel transkribiert wird, und das embryonal exprimierte nichtkodierende *H19*-Gen, das ausschließlich von der mütterlichen Kopie abgelesen wird. Im IC2 kommen das maternal aktive Allel des *KCNQ1*-Ionenkanalgens, das paternal abgelesene, im Gegensatz zu *KCNQ1* nichtkodierende Antisensetranskript *KCNQ1OT* und das vorrangig maternal abgelesene Gen für den negativen Zellzyklusregulator *CDKN1C* hinzu. Die allelspezifische Expression der Gene in den beiden Clustern, die dem genomischen Imprinting unterliegen, wird jeweils durch eine differenziell methylierte Region (DMR) reguliert, der Imprintingkontrollregion 1 (ICR1) in IC1 und der KvDMR1 in IC2.

Es gibt mehrere auf Mausmodellen basierende Vorstellungen, wie diese differenziell methylierten Regionen die Koordination der Genexpression vermitteln, wobei die Funktionsdetails zzt. noch spekulativ sind. Das regulatorische Element (KvDMR1) des proximalen Imprinting Clusters (IC2) ist maternal methyliert. Unmethyliert vermittelt es durch Transkription des nichtprotein kodierenden Antisensetranskripts *KCNQ1OT1* die transkriptionelle Inaktivierung der Gene *KCNQ1* und *CDKN1C* [17]. Funktionell scheint das Antisensetranskript dabei die überlappenden Gene mittels einer Promotorokklusion transkriptionell zu inhibieren oder mit diesen Genen um regulatorische (Enhancer)elemente zu konkurrieren. Auch eine Rolle der RNAi-Maschinerie bei der Stilllegung der IC2-Gene durch lange, nichtprotein kodierende Antisensetranskripte ist möglich [11].

Die ICR1 zwischen den Genen *H19* und *IGF2* ist ebenfalls differenziell methyliert. Sie besteht aus 2 Abschnitten, die im Menschen aus 3 (proximal B7–B5), bzw. 4 (distal, B4–B1) repetitiven DNA-Abschnitten, den sog. B-Repeats (je etwa 400 bp) aufgebaut sind. Den beiden Gruppen von B-Repeats folgt jeweils distal direkt ein A-Repeat (etwa 450 bp). Bis auf das verkürzt vorliegende B4 enthält jeder B-Repeat eine Bindestelle für das Zinkfingerprotein CTCF. Beide Gruppen von B- und A-Elementen werden durch ein genomisches Fragment von etwa 730 bp getrennt. Die Expression der beiden reziprok dem

Molekulare Befunde

Zumeist tritt das BWS sporadisch auf (etwa 85%), während bei 10–15% der Patienten eine familiäre Prädisposition besteht [10]. Die molekulare Diagnostik kennt v. a. epigenetische Defekte, wie Hypo- und Hypermethylierungen, die als ursächlich für das Syndrom angesehen werden können, aber auch genomisch nachweisbare Veränderungen [paternale uniparentale Disomien (patUPD), (Mikro)deletionen/-duplikationen, Translokationen] und Genmutationen, die auch Grundlage der familiären BWS-Formen sind (▶ **Abb. 2**).

medgen 2010 · 22:399–404 DOI 10.1007/s11825-010-0245-9
© Springer-Verlag 2010

D. Prawitt · T. Enklaar · B. Zabel
Beckwith-Wiedemann-Syndrom

Zusammenfassung

Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS) ist ein pädiatrisches Überwuchersyndrom mit variablem klinischem Erscheinungsbild. Obwohl die betroffenen Kinder mit zunehmendem Alter immer normaler aussehen, ist es wichtig, die Diagnose BWS zu stellen. Gründe sind mögliche syndromspezifische Komplikationen, insbesondere ein 400-fach erhöhtes Risiko der Patienten, an bestimmten embryonalen Tumoren – Nephroblastome (Wilms-Tumoren), Hepatoblastome u. a. – innerhalb der ersten Lebensjahre zu erkranken. Klinisch überlappt das BWS mit anderen Krankheitsentitäten, sodass eine eindeutige molekulargenetische Diagnostik zur Risikoabschätzung und adäquaten Therapie wünschenswert ist. Molekular ist das BWS mit der Chromosomenregion 11p15.5 assoziiert, einer Region in der es 2 Cluster von Genen gibt, die dem genomischen Imprinting unterlie-

gen. Bei den Patienten lassen sich Sequenzabweichungen in bestimmten Genen finden, die Mehrzahl weisen aber DNA-Methylierungsveränderungen auf, welche die Gendosis der funktionell zur Verfügung stehenden, monoallelisch aktiven 11p15.5-Gene pathogen beeinflussen. Zurzeit existiert nur eine sehr unvollständige Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Aktuelle Forschungsarbeiten liefern Ansätze, die Ätiopathogenese des Syndroms molekular besser zu verstehen. So werden beispielsweise Interaktionspartner identifiziert, die das Imprinting der 11p15.5-Gene modifizieren und epigenetisch regulieren.

Schlüsselwörter

Beckwith-Wiedemann-Syndrom · Überwuchs · Wilms-Tumor-Gene · Humanes IGF2-Protein · Genomisches Imprinting

Beckwith-Wiedemann syndrome

Abstract

The Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) is a pediatric overgrowth syndrome with a variable clinical appearance. The phenotype normalizes with age but the diagnosis of BWS is important as syndrome-specific complications may develop, in particular as a result of a 400-fold increased risk of patients developing certain tumor entities, predominantly nephroblastomas (Wilms' tumors) and hepatoblastomas, within the first years of life. BWS displays a clinical overlap with other syndromes so that an unambiguous molecular diagnostic is required for risk assessment and appropriate therapy. At the molecular level BWS is associated with the chromosomal region 11p15.5, where two clusters with imprinted genes are located. In patients

both genetic mutations and in most cases aberrant DNA methylation can be observed, which pathogenically affect the gene dosage of functionally available monoallelically expressed 11p15.5 genes. Currently only a very incomplete genotype-phenotype correlation exists for BWS. Current research projects provide insights in the molecular etiopathogenesis of the syndrome by identifying interacting partners which modify the epigenetic regulation of imprinted 11p15.5-genes.

Keywords

Beckwith-Wiedemann syndrome · Gigantism · Wilms' tumor genes · IGF2 protein, human · Genomic imprinting

Die genomischen Befunde beinhalten in etwa 1% der BWS-Fälle spezifische (paternale) genomische Duplikationen von 11p15.5-Abschnitten sowie allelspezifische meist zytogenetisch detektierbare Translokationen und Inversionen mit 11p15.5-Bruchpunkt. Diese Veränderungen scheinen vornehmlich eine pathogene Dosis der BWS-relevanten Gene, die dem genomischen Imprinting unterliegen, zu bedingen. So erhöht z. B. eine paternale Duplikation von 11p15.5 die IGF2-Expression.

Bei 5% der Patienten mit sporadischem und bis zu 40% derer mit familiärem BWS wurden Mutationen des *CDKN1C*-Gens [7] gefunden, die zum Funktionsverlust des Genprodukts, eines negativen Zellzyklusregulators, führen. Werden sie mütterlich vererbt, können sie mechanistisch für eine Vielzahl der BWS-Merkmale verantwortlich gemacht werden.

Leicht erhöht wird der prozentuale Anteil genomischer Defekte durch die Beschreibung einzelner BWS-Fälle mit Mikrodeletionen des kompletten *KCNQ1OT1*-Gens in der IC2. Bei maternalen Herkunft resultierte die IC2-Deletion in der Stilllegung des präferenziell maternal aktiven *CDKN1C*-Gens, während eine väterliche Vererbung ohne phänotypische Auswirkung blieb [12]. Dieser Befund unterstreicht die Beteiligung des *CDKN1C*-Gens an der BWS-Entstehung und deutet außerdem darauf hin, dass die *KCNQ1OT1*-RNA selbst nicht für eine normale humane Entwicklung essenziell zu sein scheint.

Maternale Mikrodeletionen konnten ebenfalls in der ICR1 von uns – wie auch von anderen Arbeitsgruppen – bei Fällen mit familiärem BWS beschrieben werden. Die Deletionen bedeuten meist einen Verlust von CTCF-Bindestellen und stören damit den symmetrischen Aufbau der ICR1 [13, 19]. Zudem wurden auch Mutationen und Mikrodeletionen in einem OCT-Motiv in A2 bzw. einem SOX-Bindemotiv in B3 von BWS-Patienten beschrieben [4]. In allen publizierten Fällen handelt es sich um individuell unterschiedliche Mutationen und Mikrodeletionen, die immer mit einem Verlust des *IGF2*-Imprintings („loss of imprinting“, LOI) einhergehen, aber nicht immer in einem BWS-Krankheitsbild resultieren.

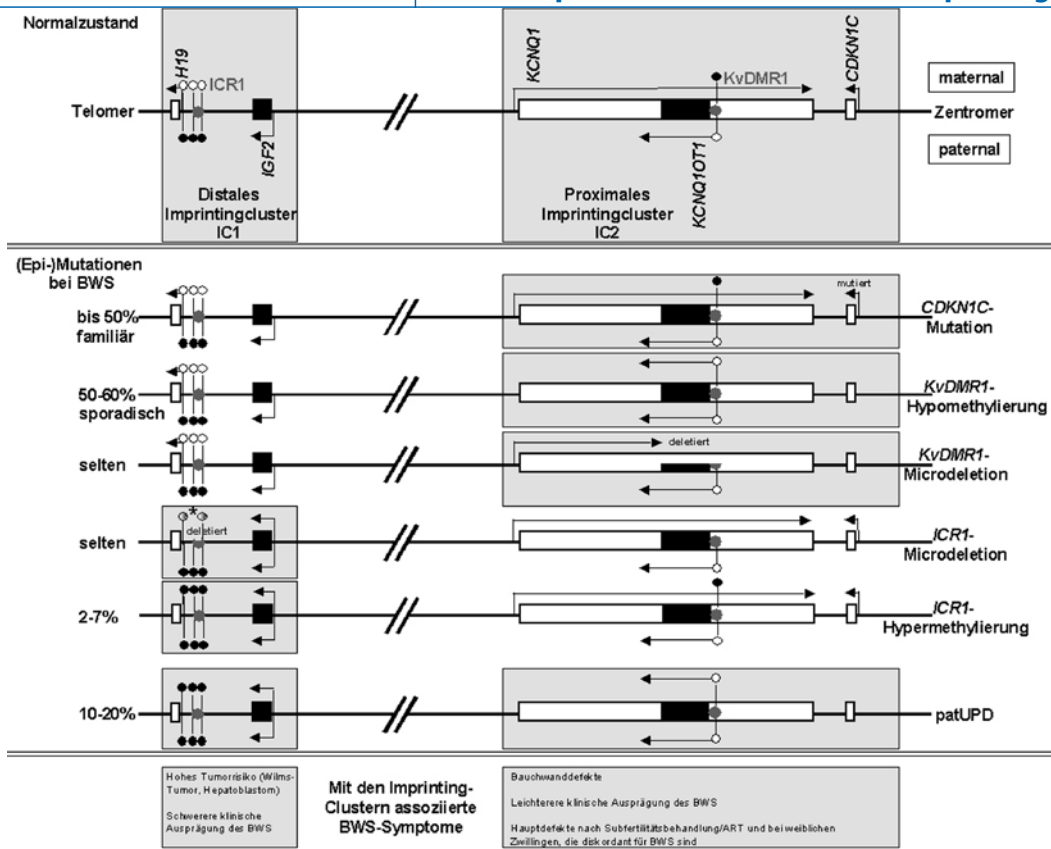


Abb. 2 (Epi)mutationen bei BWS-Patienten. Häufigkeiten sowie molekulare und phänotypisch bisher bekannte Konsequenzen; schwarze Kreise methyliert, weiße Kreise unmethyliert, Stern unterschiedliche Befunde der Methylierung

Alle Fälle jedoch, die eine Mikrodeletion/-mutation in der *ICR1* zeigen und zusätzlich, möglicherweise als Konsequenz des genetischen Defekts, eine *ICR1*-Hypermethylierung aufweisen, haben einen BWS-Phänotyp.

Epigenetische Defekte sind in der Mehrzahl aller BWS-Patienten zu finden und resultieren in einer Störung der strikten monoallelischen Expression von 11p15.5-Genen. Bei diesen Epimutationen handelt es sich i. d. R. entweder um *KCNQ1OT1*-Hypomethylierungen oder um *ICR1/H19*-Hypermethylierungen. Treten beide Methylierungsdefekte gleichzeitig auf, ist dafür fast immer eine (segmentale) uniparentale paternale Disomie (*patUPD₁₁*) ursächlich, da dann Teile beider homologen Chromosomen von einem Elternteil stammen und ein identisches epigenetisches Muster aufweisen. In 10–20% der sporadischen BWS-Fälle wird eine *patUPD₁₁* beobachtet, bei der maternal stille Gene, wie das fetale Wachstumsfaktor *IGF2*, erhöhte Transkriptmengen aufweisen und paternal inaktive Gene (*CDKN1C*, *H19*) überhaupt nicht mehr transkribiert werden. Die *UPD* ist als solche ein postzygotisch entstandener De-

fekt, der in der Konsequenz nicht zwangsläufig in allen somatischen Zellen vorliegt, was zu einem Mosaik für diese Epimutation führt. Dies kann sehr gut die klinische Variabilität des BWS, wie z. B. den asymmetrischen Überwuchs, erklären. Manchmal bringt dies jedoch die Schwierigkeit mit sich, dass unterschiedliche Anteile von Zellen mit der *UPD/Epimutation* in einer untersuchten Gewebeprobe (Blut, Fibroblasten o. Ä.) auffindbar sind, die ggf. unter der Nachweisgrenze für Methylierungsdefekte liegen bzw. nicht die Häufigkeit pathogener Zellen in den tumoranfälligen Geweben wie Niere oder Leber wiedergeben.

Sehr selten kann eine segmentale *patUPD₁₁* nur auf das distale *IC1* beschränkt sein. Des Weiteren gibt es kleinere Epimutationen der einzelnen DMRs in *IC1* (*ICR1*, *H19*-Promoter) und *IC2* (*KvDMR1*). Auch diese Epimutationen können in einem somatischen Mosaik vorliegen, mit den bereits bei der *UPD* angesprochenen diagnostisch limitierenden Konsequenzen. Es ist unklar, wie diese Epimutationen entstehen, dennoch gibt es aufgrund von interindividueller Variabilität der allelspezifischen Genexpression

(oder epigenetischen Heterogenität) Anzeichen, dass es eine genetische Prädisposition für epigenetische Mutationen geben könnte [14, 15]. Untersuchungen, ob einzelne Haplotypen bzgl. der für die *IGF2*-Expression wichtigen DMRo in *IC1* mit unterschiedlichen *IGF2*-Transkriptmengen assoziiert sind, zeigten jedoch keine signifikante Korrelation [10]. Dies kann jedoch der Tatsache geschuldet sein, dass *IGF2*-Expressionsveränderungen nur in frühen Entwicklungsstadien der untersuchten Gewebe nachweisbar sein könnten, die einer Analyse beim Menschen nicht zugänglich sind.

Etwa 50–60% der sporadischen BWS Patienten weisen eine Hypomethylierung des *KCNQ1OT1*-Promotorbereichs (*KvDMR1*) auf, die aufgrund der bisherigen Datenlage wahrscheinlich in einer Herunterregulation der *CDKN1C*-Transkription resultiert. In der Konsequenz entspricht dies einer Funktionsverlustmutation des *CDKN1C*-Gens. Bei monozygoten Zwillingen, welche diskordant für BWS sind, werden vermehrt weibliche Betroffene beobachtet, wohingegen sonst bei BWS-Patienten beide Geschlechter mit gleicher Häufigkeit vertreten sind. In-

teressant dabei ist, dass bei diesen weiblichen Zwillingen i. d. R. eine *KvDMR1*-Hypomethylierung besteht. Die seltenen männlichen monozygoten Zwillinge, die diskordant für BWS sind, weisen hingegen fast das ganze Spektrum bekannter BWS-assoziiierter molekularer Defekte auf [18]. Eine Erklärung für diese Beobachtungen fehlt bisher.

Eine *H19*-Promoter- oder *ICR1*-Hypermethylierung wird in 2–7% der Fälle beschrieben. Diese Epimutationen gehen mit einem LOI von *IGF2* einher. Es ist anzunehmen, dass die verstärkte Transkription des fetalen Wachstumsfaktors für den Überwuchsphänotyp der BWS-Patienten verantwortlich gemacht werden kann.

Stand der (Epi)genotyp-Phänotyp-Korrelation bei BWS-Patienten

Obwohl in Studien mit großen BWS-Fallzahlen versucht wurde, die unterschiedlichen BWS-Phänotypen mit entsprechenden molekularen Defekten zu korrelieren, ist dies bisher nur sehr begrenzt gelungen (■ **Abb. 2**). Dies liegt sicherlich z. T. an den vorliegenden somatischen Mosaiken, aber auch am noch inkompletten Spektrum untersuchter epigenetischer Veränderungen bei BWS-Patienten. Die somatischen Mosaik scheinen auch die stärkste Komponente für die Hemihypertrophie zu sein. Bei dieser klinischen BWS-Variante werden sowohl *patUPD(11)* wie auch andere *IC1*- oder *IC2*-Epimutationen gefunden. Neben der Bedeutung der Zellzahl, welche eine für das BWS ursächliche Epimutation trägt, hat auch das Ausmaß des paternalen *11p15*-Chromosomenanteils einen Einfluss auf die Ausprägungsschwere des Syndroms. Je mehr paternale *11p15*-Anteile, z. B. durch genomische Duplikation, vorliegen, desto schwerere BWS-Ausprägungen sind zu beobachten. Dies kann im Extremfall auch eine signifikante Entwicklungsverzögerung bedeuten, wenn z. B. zytogenetisch sichtbare paternale *11p15*-Duplikationen detektierbar sind.

Das BWS-Wiederholungsrisiko für Geschwister und Betroffene bei sporadischen Formen ist generell als gering anzusehen. Genetische Veränderungen, wie *CDKN1C*-Mutationen, *ICR1*- und *KvD*-

MR1-Mikrodeletionen, bedingen aber zwangsläufig eine erhöhte Wiederholungsrate (bis maximal 50%), die einem autosomal-dominanten Erbgang mit teilweiser inkompletter Penetranz und bevorzugt maternaler Transmission entsprechen. Der Grund dafür ist, dass diese Ursachen des Syndroms ohne Möglichkeit einer epigenetischen Korrektur weitervererbt werden können, sofern die Keimzellen diese Mutation tragen.

Das vordringliche Ziel ist nach wie vor, das Tumorrisiko von BWS-Patienten einzuschätzen. Ein molekularer Befund einer *patUPD(11)* und eine Hypermethylierung im *IC1* (*ICR1*, *H19*-Promoter) ist assoziiert mit dem höchsten Tumorrisiko, wobei sich meist Wilms-Tumoren oder Hepatoblastome entwickeln. Patienten mit *CDKN1C*-Mutation scheinen das geringste Tumorrisiko aufzuweisen (vergleichbar einer Normalperson), und bei ihnen wurden bisher lediglich Neuroblastome beschrieben. Bei Patienten mit einer solitären *KCNQ1OT1*-Hypomethylierung besteht ein bis zu 5%iges Risiko, an Tumoren wie Hepatoblastomen oder Rhabdomyosarkomen zu erkranken, sie entwickeln jedoch offensichtlich keinen Wilms-Tumor.

Sowohl BWS-Patienten mit *CDKN1C*-Mutation als auch solche mit *IC2*-Defekten haben häufiger Nabelhernien und omphalozele Ausprägungen. Der Zusammenhang von Bauchwanddefekten und *IC2*-Aberrationen ist auch in entsprechenden Mausmodellen beobachtbar. Die vorrangige, nichtfamiliäre *IC2*-Veränderung ist die *KvDMR1*-Hypomethylierung. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass dieser epigenetische Defekt auch den meisten BWS-Fällen zugrunde liegt, deren Auftreten mit einer Subfertilitätsbehandlung oder assistierter Reproduktionstechnologie (ART) in Zusammenhang gebracht wird. Bisher konnte jedoch kein Einzelaspekt der Behandlungsprotokolle oder der Ursache für die Subfertilität selbst mit diesem erhöhten Risiko für den genannten *IC2*-Defekt in einen Zusammenhang gestellt werden.

Neben diesen vorläufigen Korrelationen der molekularen pathogenen Ereignisse und den unterschiedlichen phänotypischen Aspekten des Syndroms kann bis heute keine generelle, einheitliche mo-

lekulare Basis für das BWS definiert werden.

Ausblick

Alle bisher beschriebenen Defekte genetischer wie auch epigenetischer Natur bei BWS-Patienten führen, bis auf wenige Merkmale, auf die im letzten Abschnitt eingegangen wurde, zu ähnlichen klinischen Syndromausprägungen. Dennoch scheinen alle Versuchsansätze bisher eher zu belegen, dass die beiden Cluster *IC1* und *IC2* mechanistisch unabhängig voneinander sind. Demgegenüber steht jedoch die Erkenntnis, dass man für ein BWS-Mausmodell mit Überwuchsphänotyp sowohl die *Cdkn1c*-Defizienz als auch eine *Igf2*-Überexpression benötigt. Bei aller Vorsicht hinsichtlich der interspeziesvergleichbarkeit suggerieren die Mausdaten zumindest einen kooperativen Einfluss beider Genprodukte. Bei einigen BWS-Fällen wurde zusätzlich zu einer *KvDMR1*-Hypomethylierung eine Aktivierung des normalerweise stillen mütterlichen *IGF2*-Allels nachgewiesen (z. B. [16]). Wie dies allerdings zustande kommt und ob es doch funktionelle oder regulatorische *IC1/IC2*-Interaktionen gibt, bleibt noch zu klären.

Mit den vorgestellten molekularen *11p15*-Charakteristika sind erst etwa 85% der BWS-Patienten diagnostizierbar. Es liegt also nahe zu vermuten, dass weitere genomische Loci in die Ätiologie des BWS involviert sind, die jedoch bisher noch keinen Eingang in die Diagnostik des Syndroms gefunden haben. So scheinen z. B. die Gene *ZFP57* (auf Chromosom 6) bzw. *NLRP2* (auf Chromosom 19) in der Lage zu sein, das genomische Imprinting des *IC2* modulierend zu beeinflussen [8, 9]. Ferner könnte die Heterogenität des klinischen BWS-Erscheinungsbilds neben dem bereits mehrfach angesprochenen somatischen Mosaik der Epimutationen möglicherweise auch durch eine Kombination mit weiteren epigenetischen Veränderungen andernorts im Genom verursacht werden. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde bei einer Kohorte von 167 Patienten mit *11p15*-assoziierten intrauterinen Wachstumsstörungen (BWS und Silver-Russell-Syndrom, SRS) der Methylierungsverlust („loss of

methylation“, LOM) an 7 Genorten, die dem genomischen Imprinting unterliegen (*ZAC1*, *IGF2R*, *PEG1/MEST1*, *H19/ICR1*, *KCNQ1OT1*, *SNRPN*, *DLK1/GTL2*), bestimmt. Dabei zeigten 9,5% der SRS- und 24% der BWS-Patienten einen Verlust der Methylierung mehrerer, bisher nicht mit dem entsprechenden Krankheitsbild korrelierter Genorte, ohne locuspezifische Zusatzsymptome aufzuweisen [1]. Einen ähnlichen Ansatz, der jedoch in den Genorten weniger eingeschränkt ist, verfolgen die Autoren dieses Artikels zzt. im BMBF-geförderten Konsortium über Epigenetikerkrankungen (Sprecher: Prof. Horthemke, Duisburg-Essen) im Rahmen der Verbände seltener Erkrankungen.

Fazit für die Praxis

Bei der geschilderten Heterogenität der klinischen Ausprägung des BWS stellt sich die Frage, ab wann man einen Patienten zu dieser Krankheitsentität zugehörig zählt. Eine klinische BWS-Diagnose gemäß Definition wird durch den Fund einer der genannten (Epi)mutationen als gesichert angesehen werden können. Wie verhält es sich jedoch z. B. bei Patienten mit einer sog. idiopathischen Hemihypertrophie (bzw. isolierter Hemihyperplasie), die eine BWS-typische Epi-mutation aufweisen? Zurzeit wird eine diagnostische Zuordnung eines Patienten zu einem Syndrom anhand der klinischen Präsentation favorisiert (z. B. [21]) und somit die medizinische Behandlung und Ultraschallüberwachungsprotokolle im Kindesalter bzgl. eines Tumorrisikos (s. [5]) nicht auf molekulargenetische Daten gestützt. Dies liegt u. a. daran, dass wie bei einem – möglicherweise nicht nachweisbaren – somatischen Mosaik die Blutbefunde nicht zwangsläufig die Relevanz für bestimmte Organe (z. B. für die Niere hinsichtlich einer Tumorentstehung) widerspiegeln. Die Überschneidungen der molekulargenetischen Defekte deuten eher auf eine überlappende molekulargenetische Entstehung der klinischen Entitäten hin, wobei das genomische Imprinting von 11p15.5 und seine Modulation involviert sein könnten. Hier werden die laufenden Forschungsansätze weitere Einblicke liefern und möglicherweise zur Aufklärung

einer Wirkkaskade für BWS-relevante molekulargenetische Ereignisse beitragen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. rer. nat. et med. habil. D. Prawitt
Zentrum für Kinder und Jugendmedizin,
Universitätsmedizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Obere Zahlbacher Straße 63, 55131 Mainz
prawitt@molgen.medizin.uni-mainz.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Gefördert aus Mitteln des BMBF-Verbundprojekts: Netzwerk Imprinting-erkrankungen, Teilprojekt 5 (Förderkennzeichen 01GM0885) für D.P.

Literatur

- Azzi S, Rossignol S, Steunou V et al (2009) Multilocus methylation analysis in a large cohort of 11p15-related foetal growth disorders (Russell Silver and Beckwith Wiedemann syndromes) reveals simultaneous loss of methylation at paternal and maternal imprinted loci. *Hum Mol Genet* 18(24):4724–4733
- Bell AC, Felsenfeld G (2000) Methylation of a CTCF-dependent boundary controls imprinted expression of the *Igf2* gene. *Nature* 405:482–485
- Choufani S, Shuman C, Weksberg R (2010) Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet Part C* 154C:343–354
- Demars J, Shmela ME, Rossignol S et al (2010) Analysis of the IGF2/H19 imprinting control region uncovers new genetic defects, including mutations of OCT-binding sequences, in patients with 11p15 fetal growth disorders. *Hum Mol Genet* 19(5):803–814
- Kunze J (2010) Wiedemanns Atlas klinischer Syndrome, 6. Aufl. Schattauer, Stuttgart
- Kurukuti S, Tiwari VK, Tavoosidana G et al (2006) CTCF binding at the H19 imprinting control region mediates maternally inherited higher-order chromatin conformation to restrict enhancer access to *Igf2*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(28):10684–10689
- Lam WW, Hatada I, Ohishi S et al (1999) Analysis of germline CDKN1C (p57KIP2) mutations in familial and sporadic Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) provides a novel genotype-phenotype correlation. *J Med Genet* 36(7):518–523
- Mackay DJ, Callaway JL, Marks SM et al (2008) Hypomethylation of multiple imprinted loci in individuals with transient neonatal diabetes is associated with mutations in ZFP57. *Nat Genet* 40:949–951
- Meyer E, Lim D, Pasha S et al (2009) Germline mutation in NLRP2 (NALP2) in a familial imprinting disorder (Beckwith-Wiedemann syndrome). *PLoS Genet* 5:1–5
- Murrell A, Heeson S, Cooper WN et al (2004) An association between variants in the IGF2 gene and Beckwith-Wiedemann syndrome: interaction between genotype and epigenotype. *Hum Mol Genet* 13(2):247–255
- Murrell A, Heeson S, Reik W (2004) Interaction between differentially methylated regions partitions the imprinted genes *Igf2* and *H19* into parent-specific chromatin loops. *Nat Genet* 36(8):889–893
- Niemietz EL, DeBaun MR, Fallon J et al (2004) Microdeletion of LIT1 in familial Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Hum Genet* 75:844–849
- Prawitt D, Enklaar T, Gärtner-Rupprecht B et al (2005) Microdeletion of target sites for insulator protein CTCF in a chromosome 11p15 imprinting center in Beckwith-Wiedemann syndrome and Wilms tumor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:4085–4090
- Sakatani T, Wei M, Katoh M et al (2001) Epigenetic heterogeneity at imprinted loci in normal populations. *Biochem Biophys Res Commun* 283(5):1124–1130
- Sandovici I, Leppert M, Hawk PR et al (2003) Familial aggregation of abnormal methylation of parental alleles at the IGF2/H19 and IGF2R differentially methylated regions. *Hum Mol Genet* 12(13):1569–1578 Erratum in: *Hum Mol Genet* 13(7):781
- Scott RH, Douglas J, Baskcomb L et al (2008) Methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification (MS-MLPA) robustly detects and distinguished 11p15 abnormalities associated with overgrowth and growth retardation. *J Med Genet* 45:106–113
- Smilnich NJ, Day CD, Fitzpatrick GV et al (1999) A maternally methylated CpG island in KvLQT1 is associated with an antisense paternal transcript and loss of imprinting in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(14):8064–8069
- Smith AC, Rubin T, Shuman C et al (2006) New chromosome 11p15 epigenotypes identified in male monozygotic twins with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Cytogenet Genome Res* 113:313–317
- Sparago A, Cerrato F, Vernucci M et al (2004) Microdeletions in the human H19 DMR result in loss of IGF2 imprinting and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat Genet* 36:958–960
- Verona RI, Thorvaldsen JL, Reese KJ, Bartolomei MS (2008) The transcriptional status but not the imprinting control region determines allele-specific histone modifications at the imprinted H19 locus. *Mol Cell Biol* 28(1):71–82
- Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB (2010) Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 18(1):8–14