

¹ Institut für Humangenetik, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und UKSH, Campus Kiel

² Institut für Humangenetik, Universität Lübeck

³ Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und UKSH, Campus Kiel

Array-CGH

Erfahrungen aus Schleswig-Holstein

Die Untersuchung zum Nachweis von Mikrodeletionen und -duplikationen mittels Array-comparative-genomic-hybridization (CGH)-Analyse wurde ursprünglich für wissenschaftliche Fragestellungen entwickelt, hat aber schon längst Eingang in die Diagnostik konstitutioneller Chromosomenveränderungen gefunden. Mittlerweile ist dieses Verfahren als primäre diagnostische Untersuchung zur Klärung der Ursache einer Störung der geistigen Entwicklung bzw. multipler Fehlbildungen etabliert [6]. In Deutschland sind seit Beginn des Jahres 2011 durch den Beschluss der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) die Voraussetzungen für die bundesweite Abrechenbarkeit dieser Leistung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung gegeben. Wir berichten über unsere Erfahrungen mit der Array-CGH-Untersuchung zur Klärung klinischer Fragestellungen.

Patienten, verwendete Plattformen und Software

Bei der klassischen Array-CGH werden Referenz-DNA und Patienten-DNA mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markiert und dann zusammen auf einen Chip, z. B. mit Oligonukleotidsonden, hybridisiert. Anschließend erfolgt die Erfassung der Farbintensitäten mithilfe eines Laserscanners. Die Detektion eines Farbüberschusses von Patienten-DNA zeigt einen Zugewinn, ein Farbüberschuss der Referenz-DNA einen Verlust im jeweilig untersuchten genetischen Abschnitt beim

Patienten an. Dabei kann unter Berücksichtigung der \log_2 -Ratio abgeschätzt werden, ob es sich z. B. um homo- oder heterozygote Deletionen oder Duplikationen bzw. Triplikationen handelt.

In die hier vorgestellte Auswertung gingen 1310 Patienten ein, bei denen eine Array-basierte Analyse in den Jahren 2006 bis Anfang 2012 durchgeführt wurde. Da das Untersuchungsmaterial z. T. von anderen Kliniken und Instituten zugesandt wurde, liegen nicht von allen Patienten detaillierte Informationen zum Phänotyp vor. Von den Patienten wurden 97% wegen einer ungeklärten Störung der geistigen Entwicklung oft in Kombination mit Dysmorphien, multipler Fehlbildungen, eines Autismus sowie einer Hirnfehlbildung mit Funktionsstörung des Gehirns untersucht. Seit der Etablierung der Analytik wurden von uns zur Abklärung einer Entwicklungsstörung bzw. von Fehlbildungen bei insgesamt 1217 Patienten verschiedene Oligonukleotidarrays der Fa. Agilent (44K: Zeitraum: 2006–2007, 105K: 2007–2011, 180K: ab 2011) eingesetzt. Der 244K-Chip von Agilent wurde seit dem Jahr 2006 vorrangig beim Verdacht auf besonders kleine Imbalancen eingesetzt, wie z. B. bei zytogenetisch balanciert erscheinenden Translokationen, oder auch zur präziseren Charakterisierung von Veränderungen, die bei der Diagnostik mit einer weniger hoch auflösenden Plattform aufgefallen waren.

Die von uns bei 93 Patienten eingesetzten Single-nucleotide-polymorphism (SNP)-Arrays (6.0, Fa. Affyme-

trix) ermöglichen über die Identifizierung chromosomaler Imbalancen hinaus auch einen Nachweis von Regionen mit sog. „long stretches of homozygosity“. Diese Informationen können z. B. bei Verdacht auf eine genetisch heterogene autosomal-rezessiv erbliche Erkrankung beim Patienten hilfreich sein. Im Vergleich zur klassischen Array-CGH zeigt die auf einer Einfarbhybridisierung basierende SNP-Array-Technologie eine erhebliche Varianz zwischen Laboren bei Verwendung der vom Hersteller für die Analyse zur Verfügung gestellten Daten von Normalkontrollen. Nach unseren Erfahrungen kann die Stabilität der Analyseergebnisse durch den Einsatz eigener, laborinterner Kontrollen, d. h. Daten von unauffälligen SNP-Array-Hybridisierungen, verringert werden. Bei der Beurteilung der genannten Oligonukleotid- und SNP-Array-Plattformen sollte berücksichtigt werden, dass die funktionelle Auflösung nie der theoretischen physikalischen Auflösung entspricht, da die zuverlässige Detektion von Imbalancen eine Integration benachbarter Oligonukleotide/SNPs erfordert. Die Auswertung erfolgte jeweils mit der Software der Hersteller. Regionen, die von der Software als auffällig bewertet wurden und mehrere konsekutiv veränderte Oligonukleotide bzw. SNPs enthielten, wurden als verändert beschrieben. Dabei wurden die jeweiligen Parameter an die verwendeten Plattformen angepasst. Zur Beurteilung von Kopienzahlveränderungen wurden Datenbanken wie DECIPHER, ECARU-

somen mit anschließender Amplifikation und Hybridisierung auf einen Array vorzunehmen (■ **Abb. 1**). Dies erlaubt z. B. eine präzisere Bestimmung der Bruchpunktregion. Es ist jedoch davon auszugehen, dass dieses aufwendige Verfahren vermutlich in naher Zukunft durch Hochdurchsatzsequenzierung abgelöst werden wird.

Patienten mit Entwicklungsstörung

Wegen einer Entwicklungsstörung bzw. Fehlbildungen wurden 1272 Patienten untersucht, davon mehr als 95% mittels Agilent-Oligoarrays. Bei mehr als der Hälfte der Patienten erfolgte die Analyse mit dem 105K-Array. Bei 70% der untersuchten Patienten fanden sich entsprechend der jeweils angewandten Kriterien bis auf benigne Kopienzahlpolymorphismen („copy number polymorphisms“, CNPs) keine Veränderungen mit möglicher klinischer Relevanz. Hierbei ist die unterschiedliche Auflösung der verwendeten Plattformen zu berücksichtigen. Erwartungsgemäß ist der Anteil an detektierten Veränderungen bei den höher auflösenden Plattformen größer. Bei den 93 Patienten, die mittels des Affymetrix 6.0-Arrays untersucht wurden, zeigte sich bei 40% keine klinisch relevante Imbalance. Bei den Patienten, die mit dem 44K-Array untersucht wurden, war bei 83% der analysierten Proben keine klinisch relevante Imbalance festzustellen. Auf dem 105K-Array zeigte sich bei 77% der Patienten keine klinisch relevante Veränderung, auf dem 180K-Array hingegen nur bei 37%. Ähnlich hoch ist der Prozentsatz bei den auf dem 244K-Array untersuchten Proben, bei denen 41% keine klinisch relevante Veränderung zeigten (■ **Abb. 2**).

Für die Patienten, die mittels des 105K-Arrays untersucht wurden, wurden die Aberrationen genauer betrachtet. Für die anderen Plattformen ist die Zahl der untersuchten Patienten zu klein. Bei knapp 1% der Patienten wurden drei und mehr Veränderungen mit möglicher klinischer Relevanz und bei 19% zwei Veränderungen mit einer möglichen klinischen Relevanz nachgewiesen. Bei den übrigen 80% der Patienten zeigte sich lediglich

eine Veränderung mit möglicher klinischer Relevanz. Von den Patienten mit lediglich einer möglicherweise klinisch relevanten Veränderung zeigten 54% einen Verlust und 46% einen Zugewinn. Unter den Patienten mit einem Verlust lag bei 38% die Größe des deletierten Bereichs unter 0,5 Mb, bei 12% zwischen 0,5 und 1 Mb, bei 20% zwischen 1 und 2 Mb und bei 16% zwischen 2 und 5 Mb. Bei 13% war die Veränderung größer als 5 Mb. Bei den Patienten mit einem Zugewinn einer Region zeigte sich folgende Verteilung: 55% hatten eine Veränderung zwischen 0,05 und 0,5 Mb, 15% zwischen 0,5 und 1 Mb, ebenfalls 15% zwischen 1 und 2 Mb, sowie jeweils 7,5% Veränderungen zwischen 2 und 5 Mb bzw. größer als 5 Mb (■ **Abb. 3**).

Pränatale Arrayanalytik

Zehn Analysen wurden an fötalen Zellen durchgeführt. In 3 Fällen erfolgte die Diagnostik bei einer bestehenden Schwangerschaft, in den anderen 7 Fällen nach einem Fruchttod. Bei einem männlichen Fetus mit einer deutlich erhöhten Nackentransparenz im 1. Trimenon und im weiteren Verlauf der Schwangerschaft auffallenden Dysmorphien und einer Makrosomie konnte eine etwa 1 Mb große Mikrodeletion in Xq26.2 nachgewiesen werden, die u. a. das für das Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom verantwortliche *GPC3*-Gen betraf [10].

Rekurrente Veränderungen

Zugewinne und Verluste in 1q21.2

Bei 5 Patienten fand sich eine Veränderung in dem distalen Anteil der Chromosomenregion 1q21.2 (145–147 Mb, hg19). Zwei zeigten einen Zugewinn, drei einen Verlust. Einer der Patienten mit einem Zugewinn hatte die Veränderung von seiner unauffälligen Mutter geerbt. Bei ihm fielen eine ataktische Bewegungsstörung und eine Entwicklungsverzögerung auf. Bei dem zweiten Patienten mit einer Duplikation bestand eine Entwicklungsverzögerung. In dieser Familie erfolgten keine weiterführenden Untersuchungen.

Bei 2 der 3 Patienten mit der reziproken Mikrodeletion wurden die Eltern

medgen 2012 · 24:99–107
DOI 10.1007/s11825-012-0330-3
© Springer-Verlag 2012

A. Caliebe · K. Platzer · L. Argyriou · S. Bens · Y. Hellenbroich · N. Husemeyer · I. Nagel · J.I. Martin-Subero · P. Sporns · I. Stefanova · H. Tönnies · I. Vater · J. Weimer · R. Siebert · G. Gillissen-Kaesbach
Array-CGH. Erfahrungen aus Schleswig-Holstein

Zusammenfassung

Wir berichten über unsere Erfahrungen mit der Array-comparative-genomic-hybridization (CGH)-Untersuchung über 5 Jahre an 1310 untersuchten Patienten. Mit zunehmender Auflösung der Arrays nimmt die Zahl der detektierten Veränderungen zu, deren Relevanz zum Teil schwer zu beurteilen ist. Die am häufigsten nachgewiesene pathogene Veränderung bei den von uns untersuchten Patienten ist die 0,6 Mb große Deletion bzw. Duplikation in 16p11.2. Befunde, die nicht im Zusammenhang mit der initialen Fragestellung standen, wurden bei 0,2% der Patienten erhoben.

Schlüsselwörter

Oligonukleotidarray · Mikroarray · Karyotypisierung · Störung der geistigen Entwicklung · Deletion 16p11.2

Array CGH. Experience gained in Schleswig-Holstein

Abstract

We report on our experience with array CGH analysis on 1310 samples over the last 5 years. The number of copy number variants (CNV) rises as the resolution of the arrays increases; however, the relevance of some of these findings is difficult to evaluate. Deletion or duplication in 16p11.2 was the most frequently diagnosed pathogenic CNV. Clinically relevant findings which were not directly connected to the query were observed in about 0.2% of patients.

Keywords

Oligonucleotide array · Microarray · Karyotyping · Intellectual disability · Deletion 16p11.2

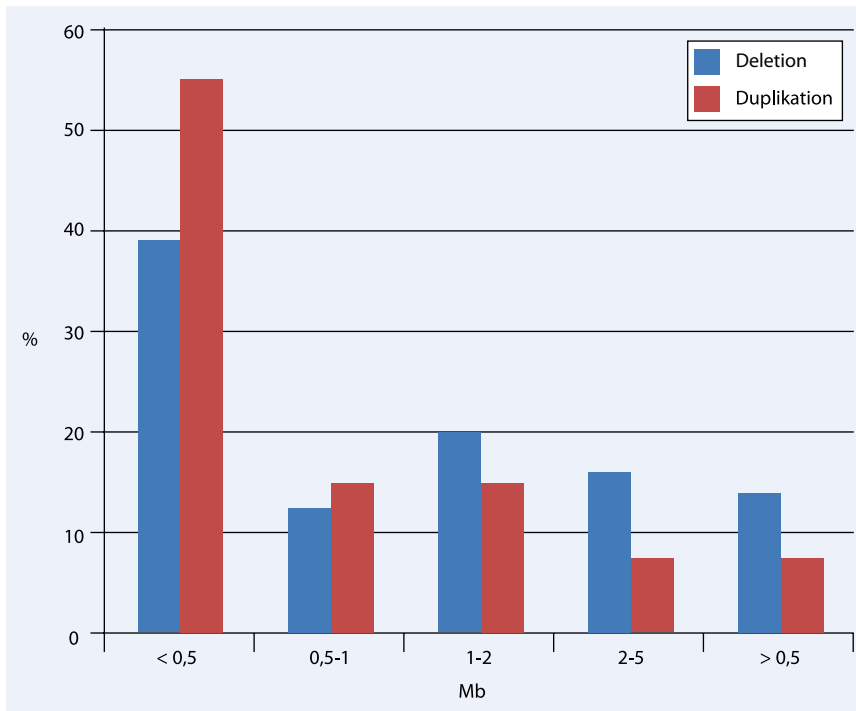


Abb. 3 ▲ Verteilung der Größen von Duplikationen und Deletionen bei Patienten mit einer Störung der geistigen Entwicklung bzw. Fehlbildungen, die genau eine möglicherweise klinisch relevante Veränderung in der Array-CGH-Analyse mittels des 105K-Arrays der Fa. Agilent aufwiesen

Tab. 1 Patienten mit einer Deletion bzw. Duplikation in 16p11.2

	Deletion (n=10)	Duplikation (n=7)
Männlich	8	4
Weiblich	2	3
Mittleres Alter in Jahren	7,1 (3–17)	6,8 (6–17)
Epilepsie	1	1
Fieberkrämpfe	3	0
Verzögerte motorische Entwicklung	6	1
Verhaltensauffälligkeiten	2	4
Sprachentwicklungsverzögerung	7	2
Entwicklungsverzögerung	10	7
Fehlbildung	3	1
De novo	5	0
Familiär	0	2
Eltern nicht untersucht	5	5

untersucht: es lag jeweils ein De-novo-Ereignis vor. Alle Patienten hatten eine Mikrozephalie, zwei waren kleinwüchsig. Bei 2 Kindern bestand eine Entwicklungsverzögerung. Ein zum Untersuchungszeitpunkt 2,5-jähriger Patient war hingegen motorisch normal entwickelt. Bei ihm fielen Dysmorphien (flache breite Nasenwurzel, leichter Epikanthus, volle Unterlippe) und eine ausgeprägte Fütterungsstörung auf.

Zugewinne und Verluste in 7q11.23

Unter den Patienten mit einem auffälligen Befund in der Array-CGH-Analyse waren zwei, bei denen mittels dieser Untersuchung ein typisches Williams-Beuren-Syndrom diagnostiziert wurde, das molekularzytogenetisch bestätigt werden konnte. Aufgrund der uns vorliegenden Informationen konnte die Diagnose klinisch nicht gestellt werden. Außerdem lag

bei einer Patientin eine Deletion in der für das Williams-Beuren-Syndrom kritischen Region vor, die größer als die typische Deletion war. Im Alter von 4 Jahren waren die geistige Entwicklung und Sprachentwicklung dieser Patientin um etwa 2 Jahre retardiert. Die Körpermaße lagen im Bereich der 10. Perzentile. Bei 2 Patienten zeigte sich das reziproke Duplikationssyndrom. Die Duplikation der für das Williams-Beuren-Syndrom kritischen Region geht mit einer sprachbetonten Entwicklungsstörung einher. Oft zeigen sich autistische Züge. Die Störung der geistigen Entwicklung ist im Vergleich zu Patienten mit einem Williams-Beuren-Syndrom geringer. Beide Patienten zeigten die charakteristischen fazialen Auffälligkeiten mit geraden Augenbrauen, kurzem Philtrum und dünnen Lippen.

Zugewinne und Verluste in 16p11.2

Die bis jetzt in unserem Kollektiv am häufigsten nachgewiesene pathogene Veränderung ist die etwa 0,6 Mb große Deletion bzw. Duplikation in 16p11.2, die bei 17 Patienten vorlag (■ **Abb. 4**). Dies entspricht einem Anteil von etwa 1,3% der wegen einer Entwicklungsstörung untersuchten Patienten. Dies ist ein prozentualer Anteil, der auch von anderen Gruppen beschrieben wurde. Bei 10 dieser Patienten zeigte sich eine Deletion. In den 5 Familien, in denen die Eltern nachuntersucht werden konnten, lag beim Patienten ein De-novo-Ereignis vor. Bei den 7 Patienten, die eine Duplikation aufwiesen, konnten in 2 Familien beide Eltern untersucht werden. In beiden Familien war ein klinisch unauffälliges Elternteil Träger der Duplikation. In unserem Kollektiv bestätigte sich der beschriebene Zusammenhang, dass bei Patienten mit einer Deletion der Kopfumfang eher im oberen Normbereich liegt, während sich in der Gruppe der Patienten mit einer Duplikation zwei mit einer Mikrozephalie fanden. Führendes Symptom der Patienten mit einer Deletion waren eine Störung der geistigen Entwicklung, zerebrale Krampfanfälle und Fehlbildungen (Herzvitium, Arnold-Chiari-Fehlbildung). Neben der motorischen Entwicklung war bei nahezu allen Patienten die Sprachentwicklung verzögert. Bei den Patienten mit einer Duplikation war

zumeist die motorische Entwicklung zeitgerecht verlaufen. Auch bei ihnen bestand eine Störung der Sprachentwicklung; bei der Hälfte der Patienten lagen deutliche Verhaltensauffälligkeiten vor (Tab. 1).

Zugewinne und Verluste in 17p11.2

Bei einer unter den 1272 Patienten wurde die für das Smith-Magenis-Syndrom typische Deletion in 17p11.2 diagnostiziert. Klinisch hatte sich bei der Patientin kein Verdacht auf diese Störung ergeben. Sie war kleinwüchsig. Es war eine geistige Behinderung diagnostiziert worden. Hinsichtlich des Verhaltens wurden gelegentlich aggressive Impulsdurchbrüche beschrieben. Über Schlafstörungen wurde nicht berichtet. Bei 3 Patienten wurde die zum Smith-Magenis-Syndrom reziproke Duplikation festgestellt. Ein Patient hatte diese Veränderung von seinem Vater, der auch eine Störung der geistigen Entwicklung aufwies, geerbt. Bei allen 3 Patienten fiel eine unspezifische globale Entwicklungsverzögerung mit muskulärer Hypotonie auf. Das als pathognomonisch geltende asymmetrische Lächeln war in der Untersuchungssituation nicht offensichtlich. Ein dreieckiges Gesicht mit einer eher breiten Stirn und einem spitzen Kinn lag vor. Bei 2 Kindern wurde über frühkindliche Fütterungsschwierigkeiten berichtet. Bei einer Patientin war ein offenes Foramen ovale (PFO) bekannt, bei einem zweiten Patienten ein PFO und ein kleiner muskulärer Ventrikelseptumdefekt. Alle Vitien waren hämodynamisch nicht bedeutsam.

Bewertung des Wiederholungsrisikos bei fraglicher klinischer Relevanz

Wie erwähnt, stieg mit dem Einsatz höher auflösender Arrays auch der Anteil an klinisch fraglich relevanten Veränderungen, deren Pathogenität mithilfe von Literatur- und Datenbankrecherchen nicht eindeutig abgeschätzt werden konnte. Für die Bewertung der Pathogenität sind die in der Region enthaltenen Gene wichtig. Ein weiterer Aspekt ist, ob die Veränderung de novo entstanden ist oder von einem klinisch unauffälligen Elternteil vererbt wurde. Die Größe allein ist kein zuverlässiger

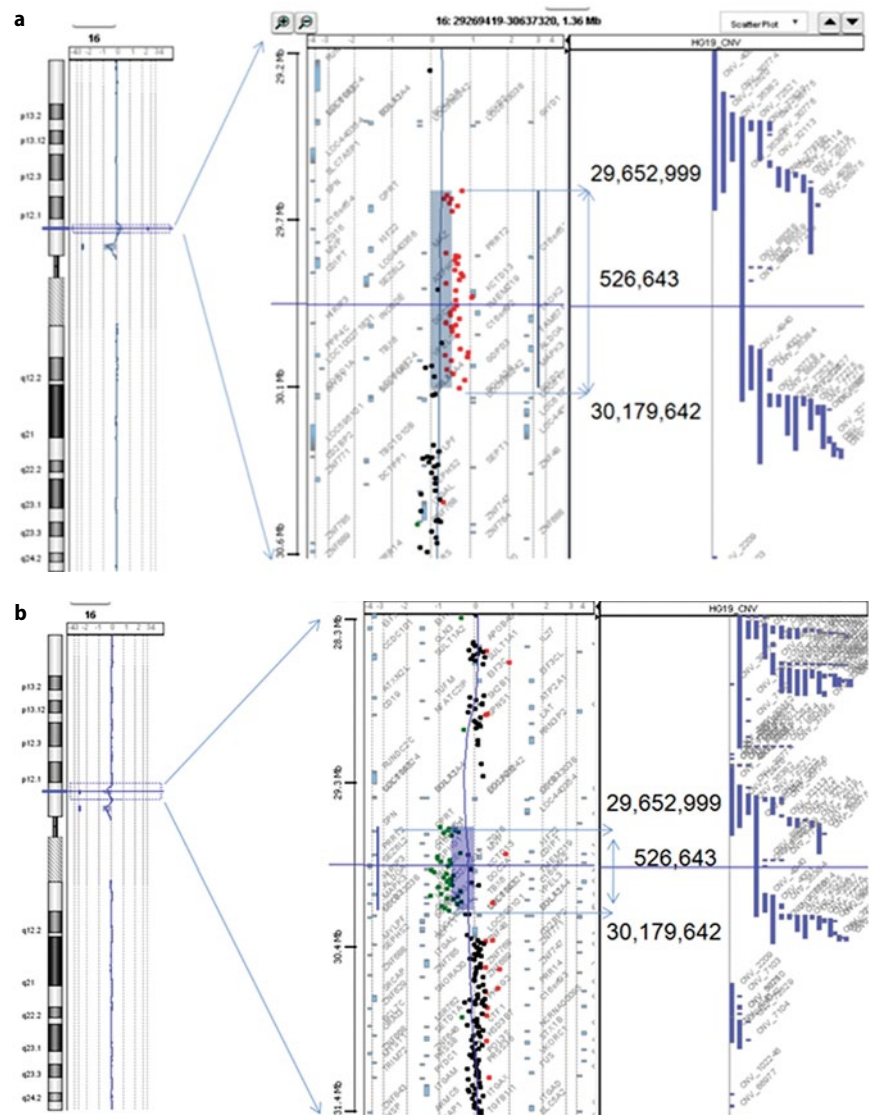


Abb. 4 ▲ Darstellung einer **a** Deletion und **b** Duplikation in der Chromosomenregion 16p11.2, annotiert nach hg19. Die Befunde wurden mit 180K-Arrays der Fa. Agilent erhoben. Die Position des ersten und letzten auffälligen Oligonukleotids ist jeweils angegeben

siger Parameter, um über die Pathogenität zu entscheiden. Grundsätzlich erfordert die Interpretation derartiger Untersuchungsergebnisse eine konkrete Einzelfallbetrachtung und -beurteilung.

Ein für die Beratung der Familien wichtiger Aspekt ist die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit, dass z. B. weitere Kinder Träger einer als pathogen angesehenen Veränderung sind. Die aus unserer Sicht beste Methode zur Untersuchung der Eltern ist die gezielte Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)-Diagnostik. Hierfür ist es unerlässlich, zunächst eine entsprechende Untersuchung bei dem Patienten vorzunehmen. Durch

diese Untersuchung können u. U. Mosaik beim Patienten erfasst werden. Auch erhält man Informationen zur chromosomalen Lage der FISH-Signale. So lassen sich ggf. submikroskopische Translokationen bei einem der Eltern identifizieren. Der Nachweis kleiner Tandemduplikationen mittels FISH an Interphasekernen ist aus unserer Erfahrung nicht regelmäßig erfolgversprechend und sollte vorzugsweise mittels „multiplex ligation-dependent probe amplification“ (MLPA) oder quantitativer Polymerasekettenreaktion („quantitative polymerase chain reaction“, qPCR) erfolgen.

Eingrenzung klinisch relevanter Gene

Mithilfe der hochauflösenden genetischen Analyse ist es möglich, durch den Vergleich von Patienten mit überlappenden Deletionen klinisch relevante Gene zu identifizieren. Über diesen Ansatz wurden z. B. die für das CHARGE- oder Pitt-Hopkins-Syndrom verantwortlichen Gene identifiziert.

Bei 2 Patienten fanden wir eine unterschiedlich große Deletion in 16p13.3. Bei einem 5-jährigen Jungen diagnostizierten wir eine etwa 2,6 Mb große Deletion in der Chromosomenregion 16p13.3. Pränatal fiel eine intrauterine Wachstumsverzögerung auf. Postnatal bestand eine Choanalstenose. Im weiteren Verlauf wurde eine schwere Störung der geistigen Entwicklung offensichtlich, und es entwickelte sich eine therapieresistente Epilepsie, u. a. mit atypischen Absencen, atonischen, myoklonischen, tonischen sowie sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zu dem zweiten Patienten lagen leider nur spärliche klinische Angaben vor. Auch bei ihm wurde bereits im 1. Lebensjahr eine schwere Störung der Entwicklung diagnostiziert. Im Alter von 6 Jahren entwickelte er ein Anfallsleiden und zeigte Phasen mit ausgeprägter Hyperventilation, die mehrmals täglich beobachtet wurden. Zusätzlich fielen Dismorphien (tief liegende Augen, kurze Nase mit breiter Nasenwurzel, schmales Lippenrot, leichte Brachydaktylie der Hände, im Endglied schmal zulaufende Finger) auf. Bei ihm lag eine etwa 1,9 Mb große Deletion in 16p13.3 vor. Unter Berücksichtigung der Befunde eines dritten Patienten, der in ECARUCA aufgeführt war, enthielt der gemeinsam deletierte Bereich das *GRIN2A*-Gen, das wir als kausal für den Phänotyp mit Epilepsie und Störung der geistigen Entwicklung beschrieben [9]. Dieser Sachzusammenhang konnte an weiteren Patienten bestätigt werden [5].

Der ursächliche Zusammenhang einer Corpus-callosum-Dysgenese mit dem *HNRPU*-Gen in der Chromosomenregion 1q44 ist nicht so eindeutig [3]. In diesem Fall konnten 3 Patienten aus unserem Kollektiv sowie ein auswärtiger Patient im Hinblick auf ihre Symptome und Ergeb-

nisse der Array-CGH- bzw. SNP-Array-Analyse verglichen werden. Allen Patienten gemeinsam waren eine Störung der geistigen Entwicklung, ein zerebrales Anfallsleiden und Auffälligkeiten des Corpus callosum (Agenesie, Dysgenese und Hypogenese sowie eine reduzierte Dicke). In dem gemeinsam deletierten Bereich liegen *FAM36 A*, *HNRPU*, *EFCAB2* sowie Anteile von *KIF26B*. *HNRPU* erscheint in diesem Zusammenhang als ein interessantes Kandidatengen, weil Transkriptionsmuster für eine Rolle bei der Entwicklung des Zentralnervensystems sprechen. Andere Gene wie *ZNF238* und *AKT3*, die mit einer Corpus-callosum-Hypoplasie in Verbindung gebracht werden, waren nicht bei allen im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten deletiert.

Des Weiteren konnten wir zur näheren Charakterisierung des Phänotyps der 2q31-Deletion beitragen [7] sowie über Fallbeschreibungen das Spektrum der klinischen Symptomatik bei Patienten mit einer partiellen Monosomie 9p und partiellen Trisomie 15q sowie interstitiellen Deletionen in 19p13 und 14q13 erweitern [1, 2, 4].

Über die Fragestellung hinausgehende Befunde

Grundsätzlich muss bei der Aufklärung vor einer molekularen Karyotypisierung mit dem Patienten bzw. den Sorgeberechtigten im Rahmen der Aufklärung besprochen werden, dass durch dieses Verfahren Befunde erhoben werden können, die nicht im (direkten) Zusammenhang mit der Fragestellung stehen. Diese Befunde können aber u. U. schwerwiegende Konsequenzen haben, wie z. B. der Nachweis einer Haploinsuffizienz in einem dosis sensitiven Tumorsuppressorgen. Einen derartigen Befund erhoben wir bei einem Patienten mit einer kleinen Deletion in 11q13.1, die den *MEN1*-Lokus betraf [8]. Dieser Patient war bereits vor der Array-CGH-Analyse im Alter von 18 Jahren an einem Gastrinom des Pankreas erkrankt. Als weiterer relevanter Befund, der keinen Bezug zur Fragestellung hatte, wurde eine heterozygote Deletion des *PMP22*-Lokus bei einem weiteren Jungen detektiert, der wegen einer Störung aus dem Autismus-

Benutzte Datenbanken

- <https://decipher.sanger.ac.uk>
- <http://projects.tcag.ca>
- <http://umcecaruca01.extern.umcn.nl:8080/ecaruca/overviewData.jsp>
- <http://genome.ucsc.edu/>

Formenkreis untersucht worden war. Er hatte die Deletion von seiner Mutter geerbt. Sowohl der Indexpatient als auch seine Mutter hatten zum Untersuchungszeitpunkt keine Symptome, die auf eine Neigung zu druckinduzierten Paresen schließen ließen.

Ausblick

Nach den Erfahrungen in den letzten Jahren ist die Array-CGH-Analyse ein wichtiges diagnostisches Verfahren zur Abklärung einer unklaren Störung der geistigen Entwicklung. Problematisch erscheint uns der hohe prozentuale Anteil an klinisch fraglich relevanten Deletionen bzw. Duplikationen, der sich aus den technischen Fortschritten und der geforderten Mindestauflösung ergibt. Da für viele der Veränderungen keine vergleichbaren Beschreibungen existieren, ist bei Nachweis einer solchen Veränderung die genetische Beratung erschwert. Da mittlerweile zahlreiche Veränderungen bekannt sind, die für Entwicklungsstörungen disponieren, aber auch bei unauffälligen Eltern nachzuweisen sind, kann beim Nachweis einer Veränderung bei einem unauffälligen Elternteil nicht sicher rückgeschlossen werden, dass die Veränderung nicht kausal ist. Zur Klärung der Zusammenhänge, welche Veränderungen Kopienzahlpolymorphismen ohne Bedeutung darstellen bzw. welche pathogen sind, ist es unerlässlich, Daten international für Vergleichszwecke zu sammeln und zu berücksichtigen.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Caliebe

Institut für Humangenetik
 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
 und UKSH, Campus Kiel
 Schwanenweg 24, 24105 Kiel
 caliebe@medgen.uni-kiel.de

Danksagung. Wir danken allen Mitarbeitern im molekulargenetischen Labor und molekularzytogenetischen Labor des Instituts für Humangenetik, Kiel, für ihre Arbeit. Allen Kollegen, die diese Untersuchungen durch die Zusendung von Proben und klinischer Informationen ermöglichten, gilt unser herzlicher Dank. Hinweis: Aufgrund der Vorgabe, dass das Literaturverzeichnis auf 10 Arbeiten zu beschränken ist, werden Artikel zu Grundlagen oder allgemein geläufigen Syndromen nicht aufgeführt. Wir verweisen ggf. auf entsprechende Übersichten und Bibliographien z. B. über OMIM.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehung(en) hin: RS, SB, IN, JIMS, IV und AC haben im Rahmen von Forschungsprojekten und Beta-Studien Array-Plattformen der Firmen Agilent und Affymetrix getestet.

Literatur

1. Argyriou L, Hiort O, Meinecke P et al (2010) A de novo unbalanced translocation leading to partial monosomy 9p23-pter and partial trisomy 15q25.3-pter associated with 46,XY complete gonadal dysgenesis, tall stature and mental retardation. Clin Dismorphol 19(4):190–194
2. Bens S, Haake A, Tönnies H et al (2011) A de novo 1.1 Mb microdeletion of chromosome 19p13.11 provides indirect evidence for EPS 15L1 to be a strong candidate for split hand split foot malformation. Eur J Med Genet 54(5):e501–504
3. Caliebe A, Kroes HY, Smagt JJ van der et al (2010) Four patients with speech delay, seizures and variable corpus callosum thickness sharing a 0.440 Mb deletion in region 1q44 containing the HNRPU gene. Eur J Med Genet 53(4):179–185
4. Caliebe A, Martin Subero JI, Muhle H et al (2011) A 2 Mb deletion in 14q13 associated with severe developmental delay and hemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Med Genet 54(5):e505–509
5. Ende S, Rosenberger G, Geider K et al (2010) Mutations in GRIN2A and GRIN2B encoding regulatory subunits of NMDA receptors cause variable neurodevelopmental phenotypes. Nat Genet 42(11):1021–1026
6. Miller DT, Adam MP, Aradhya S et al (2010) Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet 86(5):749–764
7. Mitter D, Chiaie BD, Lüdecke HJ et al (2010) Genotype-phenotype correlation in eight new patients with a deletion encompassing 2q31.1. Am J Med Genet A 152A(5):1213–1224

8. Mohrmann I, Gillissen-Kaesbach G, Siebert R et al (2011) A de novo 0.57 Mb microdeletion in chromosome 11q13.1 in a patient with speech problems, autistic traits, dysmorphic features and multiple endocrine neoplasia type 1. Eur J Med Genet 54(4):e461–464
9. Reutlinger C, Helbig J, Gawelczyk B et al (2010) Deletions in 16p13 including GRIN2A in patients with intellectual disability, various dysmorphic features, and seizure disorders of the rolandic region. Epilepsia 51:1870–1873
10. Weichert J, Schröer A, Amari F et al (2011) A 1 Mb-sized microdeletion Xq26.2 encompassing the GPC3 gene in a fetus with Simpson-Golabi-Behmel syndrome Report, antenatal findings and review. Eur J Med Genet 54(3):343–347

Depression bei Männern - genetisch bedingt?

Männliche Patienten mit bipolarer affektiver Störung zeigten in einer molekulargenetischen Studie des Universitätsklinikums Heidelberg mit 4200 Teilnehmern besonders häufig eine bestimmte genetische Veränderung, betroffene Frauen allerdings nicht. Die untersuchte Genvariante, die zu veränderter Funktion des Serotoninrezeptors Typ 3 führt, erhöht das Erkrankungsrisiko bei Männern um etwa 30%. Der Rezeptor als einer der Schlüssel-moleküle der neuronalen Kommunikation ist an Prozessen wie Lernen, Erkennen und Emotionen beteiligt. Laut den beteiligten Forschern könnte eine veränderte Signalwirkung des Neurotransmitters Serotonin eine Ursache für die Entstehung von Angststörungen sein, die bei manischer Depression eine große Rolle spielen. Auf Nervenzellen sitzen verschiedene Typen von Rezeptoren, an die das Serotonin nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip bindet und so zelluläre Signale weiterleitet. Einer davon ist der Serotoninrezeptor Typ 3. Die Genveränderung stört dieses Wechselspiel zwischen Serotonin und seinem Rezeptor. Dadurch ändern sich die Weiterleitung von Signalen und so die emotionale Verarbeitung von Reizen. Es bleibt aufzuklären, ob die Wirksamkeit der therapeutisch eingesetzten Rezeptor-Blocker von der individuellen Genvariante der Patienten abhängig ist. So könnten in Zukunft Genprofil-spezifische Medikamente entwickelt werden.

Literatur:

Hammer C, Cichon S, Niesler B et al (2012) Replication of functional serotonin receptor type 3A and B variants in bipolar affective disorder: a European multicenter study. Translational Psychiatry doi:10.1038/tp.2012.30

Quelle:

Universitätsklinikum Heidelberg,
www.klinikum.uni-heidelberg.de

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.

