

Entstehungsmechanismen von Zellmosaiken

Das Vorkommen ausgeprägter Zellmosaik von zytogenetisch nachweisbaren genetischen Veränderungen ist bekannt und relativ gut dokumentiert. Andererseits sind submikroskopische und nur molekulargenetisch nachweisbare Mosaik höchstwahrscheinlich ebenso unzureichend erfasst, wie dies für die Dokumentation von niedriggradigen, zytogenetisch nachweisbaren Zellmosaik gilt; entsprechend wenig ist auch über die Mosaikentstehung selbst bekannt

Hintergrund

Der Begriff „genetischer Mosaik“ bezeichnet die gleichzeitige Präsenz von 2 oder mehr Zellpopulationen mit unterschiedlichen Genotypen in einem Individuum [13]. Mosaik sind, entgegen der landläufigen Annahme, dass sie nur ausnahmsweise auftreten, ein gängiges und häufig vorkommendes Phänomen (Review bei [4]); im Folgenden werden 4 Beispiele hierfür genannt:

1. jeder Mensch besteht z. B. aus Zellen mit Zellkernen (überwiegende Mehrheit) und Zellen ohne Zellkerne (z. B. rote Blutkörperchen oder Zellen der Pupille).
2. aufgrund der X-Inaktivierung stellt jeder weibliche Säugetierkörper ein Zellmosaik dar, da in einem Teil der Zellen das paternale X-Chromosom und im anderen Teil das maternale X-Chromosom inaktiviert wurden;
3. in den Zellen des Immunsystems werden unterschiedliche genomische Bereiche miteinander rekombiniert – genetisch unterscheiden sich hier auch eineiige Zwillinge voneinander [15];

4. somatischer Mosaik wurde im Zusammenhang mit Alterungsprozessen gefunden [3, 4].

In der genetischen und zytogenetischen Routinediagnostik können die oben genannten Aspekte jedoch normalerweise außer Acht werden; deshalb kommt ein (ausgeprägter) Mosaikbefund für Diagnostiker und genetische Berater oftmals überraschend. Der Nachweis eines Mosaiks ist in der Regel am einfachsten und eindeutigsten auf Einzelzellniveau zu treffen, d. h. mithilfe der Zytogenetik oder speziell der molekularen Zytogenetik. Einschränkend ist anzumerken, dass die nachgewiesenen genetischen Veränderungen grobstruktureller oder numerischer Art sein müssen, um (molekular-)zytogenetisch erfassbar zu sein. Iourov et al. [4] beschreiben dies wahrscheinlich korrekt mit der Aussage: „It is to note that almost all tissues, if thoroughly analyzed, exhibit aneuploid cells“. Mit anderen Worten:

Zellmosaik treten in allen Gewebetypen auf und können verschieden stark ausgeprägt sein.

Wie auch an den anderen Beiträgen des vorliegenden Hefts *medizinische Genetik* ersichtlich, kann man Mosaik be-

- in der klinischen Zytogenetik (prä- und postnatal), einschließlich Abortdiagnostik (Stichwörter: „confined placental mosaicism“ sowie „Pseudomosaik“, [20]) und Präimplantationsgenetik (Stichwort: Keimzellmosaik),
- der Tumorzytogenetik (hier ist ein Zellmosaik aus Tumor- und Normalzellen das „eigentliche Problem“; Mosaik treten aber auch in Form von Heterogenität des Tumors selbst auf, [14]),

- bei entzündlichen Prozessen (z. B. Aneuploidien bei der rheumatoiden Arthritis [6]) und auch
- bei vielen molekulargenetischen Fragestellungen. Mosaik wurden beschrieben in der Uniparentalen-Disomie(UPD)-Diagnostik, in der „array-comparative genomic hybridization“ (aCGH) oder beim „next generation sequencing“ (NGS).

Zellmosaik können prinzipiell durch das gesamte Leben eines Individuums hindurch aufgrund von genetischen Veränderungen in einzelnen Körperzellen auftreten. Die Neigung zur Ausbildung von Zellmosaik ist außerdem mit zunehmendem Lebensalter positiv korreliert [4]. Des Weiteren können Mosaikaryotypen im Lauf der Zeit immer komplexer werden, nicht nur bei Tumoren, sondern ebenso in der klinischen Genetik [8].

Über mögliche subchromosomale Umbauten und deren Tendenz, Mosaikstatus auszubilden ist, wenig bekannt. Ihre Bedeutung wird derzeit in der Diagnostik insgesamt (abgesehen natürlich von den genetischen Veränderungen bei Malignomen) wohl eher als gering eingeschätzt. Chromosomale Mosaikaneuploidien finden sich am häufigsten während der Embryonalentwicklung und bei der Tumorentstehung bzw. -progression. Strukturelle chromosomale Umbauten treten im Mosaik ebenfalls gern in der frühen Embryonalentwicklung auf, meist im Rahmen von „Rettungsvorgängen“ („rescue“) von Aneuploidien oder sonstigen chromosomalen Imbalancen. Mögliche Entstehungsmechanismen werden im Folgenden in erster Linie für Mosaikaneuploidien und ausgewählte strukturelle Umbauten diskutiert [4].

Mosaik können, wie zusammengefasst von Iourov et al. [4] beschrieben, während des ganzen Lebens eines Individuums entstehen; je älter der Mensch wird, desto wahrscheinlicher bilden sich Zellmosaiken aus [4]. Grundsätzlich muss, damit ein Zellmosaik entstehen kann, während oder vor der Zellteilung ein Fehler im Genom einer einzelnen Zelle auftreten. Dieser wird gar nicht, nur teilweise, falsch oder erst in einer einzelnen Tochterzelle nach einigen Zellzyklen repariert. Dadurch entsteht dann, sofern nicht letal, ein neuer Zellklon innerhalb des Individuums. Kann dieser Zellklon proliferieren und sich im Körper ausbreiten, kommt es zum Vorliegen eines mit geeigneten diagnostischen Methoden nachweisbaren Zellmosaiks.

Fehler, die letztlich zu Mosaikbildung führen können, sind:

- „nondisjunction“ (meiotisch oder mitotisch),
- Translokationen (balanciert oder unbalanciert),
- nichthomologes „crossing over“ oder
- sonstige chromosomale „rearrangements“.

Für die überwiegende Mehrzahl dieser genannten, regelmäßig zu beobachtenden Vorgänge innerhalb von lebenden Zellen, gibt es aktuell nach Wissen des Autors keine oder kaum Informationen zu den hier zugrunde liegenden molekularen Vorgängen. Zwar ist aufgrund von Ergebnissen der Mutageneseforschung anzunehmen, dass Fehler in „Zellzyklus-Checkpoints“ in oben genannten chromosomalen und subchromosomalen Umbauten resultieren können. Inwieweit vorgenannte Vorgänge oder auch z. B. die vom Roberts-Syndrom (OMIM 268300) her bekannte „premature centromere separation“ in die Mosaikentstehung involviert sind, ist noch nicht näher bekannt oder erforscht. Eine seltene genetische Ursache für eine erhöhte Aneuploidieraten wurde allerdings schon in Form des „Mosaic-variegated-aneuploidy“-Syndroms (MVA-Syndrom, OMIM 614114 und 257300) beschrieben.

Chromosomale Fehlverteilungen

Gametogenese

Eine Gamete enthält normalerweise von jedem Autosom eine Kopie sowie eine Kopie eines X- oder eines Y-Chromosoms; Letzteres ist natürlich nur dann möglich, wenn die Gamete ein Spermium ist. Durch Nondisjunction während der Meiose 1 oder Meiose 2 kann eines der 23 Chromosomen komplett fehlen oder doppelt vorliegen.

Da vollständige autosomale Monosomien nicht mit dem Leben vereinbar sind, kann nur eine gonosomale Monosomie zur Ausbildung eines Zellmosaiks führen; die Entstehung eines Mosaiks mos 45,X/46,XX ist dann möglich. Zellen mit 2 X-Chromosomen entstehen hier durch „monosomic rescue“ und führen zu einer Isodisomie des entsprechenden X-Chromosoms [18].

Liegt in einer Gamete ein Chromosom zu viel vor, kann in der Folge ein Zellmosaik durch „trisomic rescue“ entstehen und beispielsweise zu einem Karyotyp mos 47,XY,+21/46,XY führen. Auch möglich ist, dass das Trisomic rescue einen unvollständigen Abbau des überzähligen Chromosoms 21 bewirkt und ein kleines überzähliges Markerchromosom ausgebildet wird: Karyotyp mos 47,XY,+21/47,XY,+del(21)(q11.1)/46,XY [10].

Polyploidien sind beim Menschen die große Ausnahme. Postnatal lebensfähig sind Polyploidien nur dann, wenn sie als Zellmosaik mit einer numerisch unauffälligen Zelllinie auftreten. Das kann z. B. ein Zellmosaik mos 69,XXY/46,XX/46,XY sein. Für das Auftreten eines solchen Karyotyps werden komplexe fehlerhafte Vorgänge in der frühesten Embryonalentwicklung verantwortlich gemacht, die die „verspätete Inkorporation“ eines Polkörperchens in eine bereits diploide Zelle nach der ersten Zellteilung sowie „replikative Fehler“ und/oder Endoreduplikation eines Chromosomensatzes beinhalten [16]. Wie weiter oben erwähnt, müssen hier Fehler bei der Zellzykluskontrolle als Ursache angenommen werden. Diese Fehler treten höchstwahrscheinlich nicht als Folge eines Gendefekts auf wie beim Roberts- oder MVA-Syndrom, son-

dern aus unbekanntem Gründen, singular, möglicherweise exogen verursacht, während der Entwicklung eines Individuums.

So unwahrscheinlich manche der oben beschriebenen Szenarien einer möglichen Mosaikentstehung auch erscheinen mögen, sie wurden tatsächlich schon beobachtet. Selten zwar, aber sie zeigen auf, über welche unglaubliche und zunächst unerwartete genetische Flexibilität und Reparaturmöglichkeiten die Zellen des frühen Embryos offenbar verfügen. Viele der oben genannten Bezeichnungen, wie Trisomic rescue, Monosomic rescue, Nondisjunction, replikative Fehler oder Endoreduplikation sind rein deskriptive Begriffe, die leicht darüber hinwegtäuschen können, dass die zugrunde liegenden zellulären Vorgänge weit davon entfernt sind, auch nur ansatzweise verstanden zu sein [9].

Dies gilt ebenso für die weiteren Abschnitte dieses Beitrags – es ist bekannt und dokumentiert, dass sich Zellmosaiken so, wie im Weiteren beschrieben, bilden können – wie dies im Detail passiert, also Fehler erkannt, Chromosomen abgebaut [2, 10] oder dupliziert werden, weiß man aber nicht.

Frühe Embryogenese

Gonosomale Mosaiken können sich postzygotisch ausbilden, z. B. initiiert durch Isochromosomenbildung letztlich zu einem mos 45,X/46,X,i(Y)/46,XY oder mos 45,X/46,X,i(X)/46,XX Karyotyp führen. Auch kann es durch postzygotische Nondisjunction zu Karyotypen wie mos 47,XXX/45,X/46,XX kommen [12].

Autosomale Mosaiken andererseits bilden sich, wenn sie durch postzygotische Nondisjunction ausgelöst werden, meist nur als eine Mischung aus Zellen mit 46 und 47 Chromosomen aus, nicht mit 45, denn autosomale Monosomien sind in der Regel auch auf zellulärem Niveau letal. Möglich ist auch hier im Rahmen eines erneuten, aber unvollständigen Trisomic rescue, also dem Abbau eines der in 3 Kopien vorliegenden Chromosoms, die Ausbildung eines kleinen überzähligen Markerchromosoms [10].

Ebenfalls selten, aber beschrieben sind postzygotisch entstandene Mosaiken 46,XX/46,XX; hierbei weist eine der bei-

den ansonsten unauffälligen weiblichen Zelllinien eine komplette paternale oder maternale uniparentale Disomie auf. Für diese UPD wird ein replikativer Fehler, gefolgt von einer Endoreduplikation, verantwortlich gemacht [16].

Tumorigenese

Dass eine erhöhte Chromosomeninstabilität mit Malignomentstehung und -progression verbunden ist, ist bekannt. In der Regel unterscheidet sich eine Leukämie-, eine Lymphom- oder die Zelle eines soliden Tumors in ihrer genetischen Zusammensetzung zumindest in einem Basenpaar, meist aber auch auf chromosomaler Ebene von den gesunden Zellen des Individuums. Ähnliche Mechanismen wie bei der Entstehung von chromosomalen Fehlverteilungen in der frühen Embryonalentwicklung werden bei den Neoplasien für die Mosaikbildung und die Karyotypevolution verantwortlich gemacht [14].

Chromosomale Umbauten

Chromosomale Umbauten wie (Robertson-)Translokationen können in der Gametogenese mit Aneuploidien verbunden sein. Diese können erneut durch Trisomic rescue in einem Teil der Zellen behoben werden, was in einer Mosaikausbildung resultieren kann [1, 19].

Noch seltener als die eben beschriebene Mosaikausbildung aufgrund von chromosomalen Rearrangements ist eine postzygotische Entstehung von Mosaikbildung für Mikrodeletions- oder Mikroduplikationssyndrome dokumentiert [11]. Sowohl für deren Entstehung in der Gametogenese wie auch für deren postzygotische Ausbildung geht man von einem ursächlichen „Non-homologous-crossing-over“- Ereignis aus, das durch einander homologe repetitive Elemente vermittelt wird. Diese besagten Elemente liegen in der Regel in einem Abstand von 1 bis 5 Megabasenpaaren auf demselben DNA-Strang vor und flankieren ein krankheitsursächliches, dosisabhängiges Gen [21].

medgen 2014 · 26:298–301 DOI 10.1007/s11825-014-0007-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

T. Liehr

Entstehungsmechanismen von Zellmosaik

Zusammenfassung

Zellmosaiken bilden sich im Zusammenhang mit „nondisjunction“, Translokationen (balanciert oder unbalanciert), nichthomologem „crossing over“ oder sonstigen chromosomalen oder subchromosomalen „rearrangements“ aus, aber auch durch kompletten oder gewebspezifischen Chimärismus. Am bekanntesten und häufigsten nachgewiesen sind Zellmosaiken, die auf Aneuploidien beruhen, während über die Häufigkeit von submikroskopischen, nur molekulargenetisch oder zytogenetisch nachweisbaren, aber niedriggradigen Zellmosaikern nur wenig bekannt ist. Als Grundlage für die Entstehung von Zellmosaikern gelten „Trisomic“- und/oder „Monosomic-rescue“-Vorgänge. Auch „replikative Fehler“ oder „Endoreduplikation“ einzelner

oder mehrere Chromosomen, Isochromosomenbildung oder postzygotisches „non-homologous crossing-over“ werden als Entstehungsmechanismen von Zellmosaikern in der Literatur genannt. Insgesamt ist jedoch festzustellen, dass praktisch alle bekannten Modelle zur Mosaikentstehung bislang auf der deskriptiven Ebene verharren. Ein grundlegendes Verständnis über die tatsächlich z. B. beim Trisomic oder Monosomic rescue ablaufenden Vorgänge ist derzeit mangels Daten nicht vorhanden.

Schlüsselwörter

Nondisjunction · Crossing over, genetisch · Chimärismus · „Trisomic rescue“ · „Monosomic rescue“

Mechanisms for development of cellular mosaicism

Abstract

Cellular mosaicism can arise in connection with nondisjunction, translocation (balanced or unbalanced), non-homologous crossing over, other chromosomal or subchromosomal rearrangements and also by complete or tissue-specific chimerism. Best known and most often registered are cellular mosaics which are due to aneuploidy, whereas very little is known about the frequency of submicroscopic low-grade cellular mosaics which are only detectable at a molecular level and visible cytogenetically. It is thought that cellular mosaicism (aneuploidy) is due to trisomic and/or monosomic rescue. Also replication errors and endoreduplication of single or multiple

chromosomes, isochromosome formation or postzygotic non-homologous crossing over are discussed in the literature as being causative for mosaic formation. However, nearly all models available nowadays on how cellular mosaicism is established remain at the descriptive level. A basic understanding of the actual mechanisms and events leading up to e.g. trisomic or monosomic rescue is not yet available due to a lack of data.

Keywords

Nondisjunction · Crossing over, genetic · Chimerism · Trisomic rescue · Monosomic rescue

(Gewebsspezifischer) Chimärismus

Die Abgrenzung eines zellulären Mosaiks vom Vorliegen einer Chimäre (ein Mensch enthält Zellen, die von 2 befruchteten Eizellen abstammen) ist oftmals schwierig, wenn nicht gar unmöglich. Hinweise auf eine Chimäre können prä- oder postnatal Zellmosaiken wie mos 69,XXX/46,XY/46,XX oder auch mos 46,XX/46,XY sein. Aber auch andere Mosaikkaryotypen können theoretisch durch Chimärismus verursacht werden [11].

Neben Chimären, die den gesamten Organismus betreffen, gibt es gewebsspezifische Chimären. „Natürlich“ kommen solche z. B. vor aufgrund von interembryonaler Bluttransfusion [17] vor; künstlich erzeugt man gewebsspezifischen Chimärismus beispielsweise bei Knochenmarkstransplantationen. Hier ist für den Zytogenetiker zu beachten, dass man bei einer echten Chimäre im Karyotyp schreibt chi 46,XX/46,XY, bei einer gewebsspezifischen Chimäre und gegengeschlechtlicher Knochenmarkstransplantation aber 46,XY[3]//46,XX[17], wobei der Empfänger in diesem Fall männlich und der Spender weiblich wäre [5].

Fazit für die Praxis

- Zellmosaiken sind selten so umfassend charakterisiert, dass über ihre Entstehung eindeutige Aussagen getroffen werden können. Hierfür müssten z. B. neben den routinezytogenetischen Studien von peripherem Blut weiterführende Interphasefluoreszenz-in-situ-Hybridisierungsuntersuchungen an anderen Geweben des Betroffenen sowie Mikrosatellitenstudien zur elterlichen Herkunft eines zusätzlichen oder fehlenden chromosomalen Abschnitts durchgeführt werden.
- Derzeit sind Einblicke in die Ausbildung von zellulären Mosaiken meist nur auf Einzelfall- und nicht auf systematische Studien von Patientengruppen oder gar modellsystembasierende Studien (z. B. Zelllinien) gestützt. Die Entstehungsmechanismen von Zellmosaiken sind daher insgesamt noch weitgehend unverstanden, und es bleibt zu hoffen, dass Studien zur Chromosomenarchitektur wie z. B. die zum „chromosome kissing“ [7] unser Wissen über die tatsächlichen Vorgänge des Trisomic oder Monosomic rescue in naher Zukunft erweitern werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr.rer.nat./med.habil., Dr. h.c. T. Liehr
Institute of Human Genetics
Jena Universitätsklinik
Friedrich-Schiller-Universität
Kollegiengasse 10, 07743 Jena
Thomas.Liehr@med.uni-jena.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Liehr gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Bartsch O, Petersen MB, Stuhlmann I et al (1994) „Compensatory“ uniparental disomy of chromosome 21 in two cases. *J Med Genet* 31:534–540
2. Felka T, Lemke J, Lemke C et al (2007) DNA degradation during maturation of erythrocytes – molecular cytogenetic characterization of Howell-Jolly bodies. *Cytogenet Genome Res* 119:2–8

3. Gottlieb B, Beitel LK, Trifiro MA (2001) Somatic mosaicism and variable expressivity. *Trends Genet* 17:79–82
4. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB (2008) Chromosomal mosaicism goes global. *Mol Cytogenet* 1:26
5. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M (Hrsg) (2013) ISCN. An international system for human cytogenetic nomenclature. Karger, Basel
6. Kinne RW, Kunisch E, Beensen V et al (2003) Synovial fibroblasts and synovial macrophages from patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory joint diseases show chromosomal aberrations. *Genes Chromosomes Cancer* 38:53–67
7. Kioussis D (2005) Gene regulation: kissing chromosomes. *Nature* 435:579–580
8. Liehr T (2009) Small supernumerary marker chromosomes (sSMCs): a spotlight on some nomenclature problems. *J Histochem Cytochem* 57:991–993
9. Liehr T (2010) Cytogenetic contribution to uniparental disomy (UPD). *Mol Cytogenet* 3:8
10. Liehr T (2014) Small supernumerary marker chromosomes. <http://ssmc-tl.com/sSMC.html>. Zugriffen: 10. April 2014
11. Liehr T, Rautenstrauss B, Grehl H et al (1996) Mosaicism for the Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication suggests somatic reversion. *Hum Genet* 98:22–28
12. Liehr T, Mrasek K, Hinreiner S et al (2007) Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in patients with a 45,X/46,X,+mar karyotype – 17 new cases and a review of the literature. *Sex Dev* 1:353–362
13. Machiela MJ, Chanock SJ (2013) Detectable clonal mosaicism in the human genome. *Semin Hematol* 50:348–359
14. McCormack A, Fan JL, Duesberg M et al (2013) Individual karyotypes at the origins of cervical carcinomas. *Mol Cytogenet* 6(1):44
15. Mkrtchyan H, Gross M, Hinreiner S et al (2010) The human genome puzzle – the role of copy number variation in somatic mosaicism. *Curr Genomics* 11:426–431
16. Morales C, Soler A, Badenas C et al (2009) Reproductive consequences of genome-wide paternal uniparental disomy mosaicism: description of two cases with different mechanisms of origin and pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 92:393.e5-9
17. Pauli S, Schmidt T, Funke R et al (2012) Discordant phenotype in monozygoten twins with mosaic trisomy 12p in lymphocytes. *Eur J Med Genet* 55:480–484
18. Quan F, Janas J, Toth-Fejel S et al (1997) Uniparental disomy of the entire X chromosome in a female with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 60:160–165
19. Soler A, Margarit E, Queralt R et al (2000) Paternal isodisomy 13 in a normal newborn infant after trisomy rescue evidenced by prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 90:291–293
20. Vorsanova SG, Kolotii AD, Iourov IY et al (2005) Evidence for high frequency of chromosomal mosaicism in spontaneous abortions revealed by interphase FISH analysis. *J Histochem Cytochem* 53:375–380
21. Weise A, Mrasek K, Klein E, Mulatinho M, Llerena JC Jr, Hardekopf D, Pekova S, Bhatt S, Kosyakova N, Liehr T (2012) Microdeletion and microduplication syndromes. *J Histochem Cytochem* 60:346–358

Hier steht eine Anzeige.

