

medgen 2014 · 26:315–322
 DOI 10.1007/s11825-014-0004-4
 Online publiziert: 30. Oktober 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Thomas Eggermann¹ · Dieter Kotzot²

¹ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

² Sektion Humangenetik, Department für Medizinische Genetik, Molekulare und Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Uniparentale Disomien und Mosaik

Bedeutung für die Diagnostik

Abgesehen von den häufigen Fällen maternaler oder paternaler uniparentaler Disomie (UPD) 15 sind bislang etwa 300 Fälle mit maternaler UPD und etwa 150 Fälle mit paternaler UPD anderer Chromosomen publiziert. Der Nachweis einer UPD stellt eine diagnostische Herausforderung an den Humangenetiker dar. Bei Beteiligung eines Chromosoms, für das „Imprinting“-Phänomene bekannt sind, muss er außerdem die entsprechende Erkrankung berücksichtigen.

Ursachen und Mechanismen

Uniparentale Disomie (UPD) beschreibt die Herkunft beider Homologen eines Chromosomenpaars von nur einem Elternteil. Die Weitergabe der beiden unterschiedlichen Homologen wird als Heterodisomie bezeichnet, während man bei 2 identischen Kopien eines elterlichen Homologen von Isodisomie spricht. Ist die Ursache einer UPD meiotisch bedingt, findet sich aufgrund meiotischer Rekombinationen nicht selten eine Kombination aus isodisomen und heterodisomen Abschnitten. Für die Entstehung einer UPD werden folgende 4 Mechanismen postuliert (Abb. 1; Übersicht: [4]):

- „Trisomy rescue“,
- „monosomy rescue“,
- „gamete complementation“ und
- „postfertilisation error“.

Während Monosomy rescue und Postfertilization error nur eine Isodisomie erlauben, können die anderen beiden Mecha-

nismen auch eine Heterodisomie zur Folge haben.

Eine UPD in Verbindung mit einem Mosaik beschreibt zumeist eine trisome Zelllinie (47,XN, +?) und eine disome 46,XN-Zelllinie mit UPD [46,XN(upd)]. Selten sind Mosaik aus Zellen mit zytogenetisch unauffälligem Karyotyp und einer UPD-Zelllinie [46,XN(bpd)/46,XN(upd)]. Wenn nicht individuell definiert, wird in dieser Arbeit der Begriff Mosaik für Karyotypen mit einer trisomen Zelllinie für ein vollständiges Chromosom verwendet. In Ausnahmesituationen wird speziell darauf hingewiesen.

Mosaik sind mit Ausnahme der Gamete complementation bei allen anderen

Mechanismen möglich (Abb. 1), ihre Häufigkeit sollte jedoch unterschiedlich sein. Da autosomale Monosomien für ein ganzes Chromosom auch im Mosaik für die meisten Chromosomen nicht mit dem Leben vereinbar sind, sind Mosaik mit einer 45,XN-Zelllinie bei einem Monosomy rescue kaum zu erwarten. Der bislang nur selten berichtete Mechanismus eines Postfertilization error sollte – vorausgesetzt keine der Zelllinien hat einen Selektionsnachteil – immer gleich mehrere Zelllinien produzieren: entweder eine Zelllinie mit biparentaler Vererbung des entsprechenden Chromosoms, eine monosome Zelllinie und eine Zelllinie mit entsprechen-

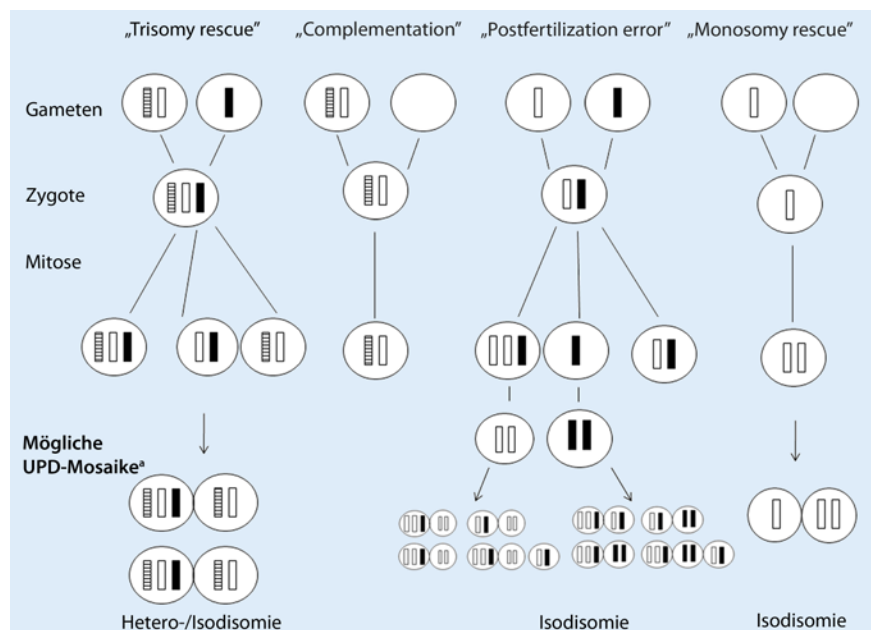


Abb. 1 ▲ Entstehung von uniparentalen Disomien (UPD) und Mosaiken. ^aEine Auswahl möglicher Mosaikkonstellationen ist dargestellt; weitere sind denkbar

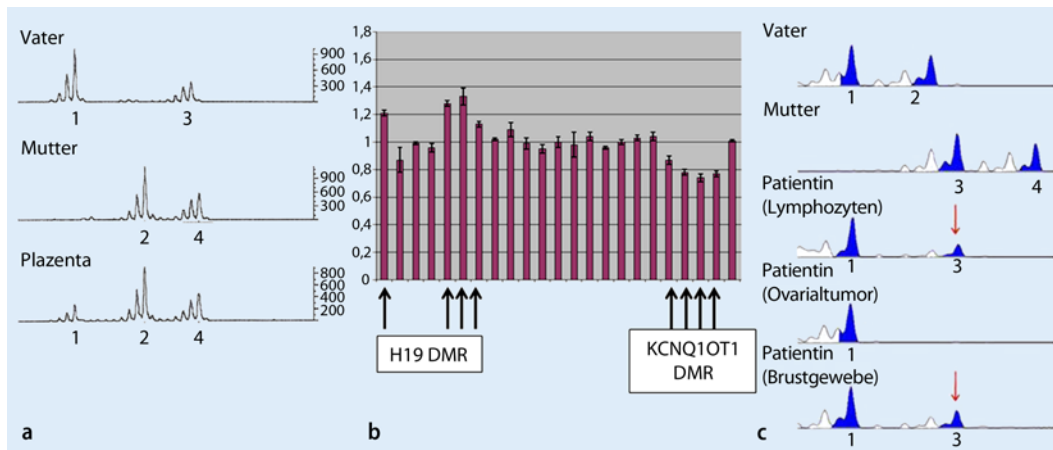


Abb. 2 ▲ Methoden des Nachweises von uniparentalen Disomien am Beispiel von Fällen mit einer mosaikartigen Verteilung der Veränderung. **a** Mikrosatellitengestützter Nachweis eines fetalen upd(16)mat-Mosaiks bei geringgradigem Trisomiosomaik in der Plazenta (D16S3069, [3]). **b** Nachweis eines upd(11p15.5)pat-Mosaiks bei einem Patienten mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom mithilfe der MS-MLPA (methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification). **c** Darstellung einer genomweiten paternalen UPD an verschiedenen Geweben einer Patientin mit einem Mikrosatellitenmarker (D11S1758). (DMR) differentially „methylated“ region

der UPiD (uniparentale Isodisomie) oder vice versa eine trisome Zelllinie in Verbindung mit einer Zelllinie mit normaler biparentaler Vererbung und einer Zelllinie mit UPiD. Bei einem Trisomy rescue, der ja nichts anderes ist als die Entstehung eines klassischen Mosaiks durch Verlust eines Homologen bei einer Trisomie, sind Mosaik am wahrscheinlichsten. Dies gilt auch deshalb, da die rein zufällige Befruchtung einer nullisomen Gamete wie bei der Gamete complementation durch eine für dieses Chromosom disomen Gamete wohl unwahrscheinlicher ist als die Befruchtung einer normalen Gamete durch eine disome Gamete. Für einige Chromosomen wie z. B. Chromosomen 2, 7, 14, 15 und insbesondere 16 sind derartige Fälle mit trisomer Zelllinie tatsächlich beschrieben.

Die Annahmen, dass ein „trisomy rescue“ die häufigste Ursache der UPD-Entstehung ist, lässt sich sowohl von zytogenetischen Chorionzottenbefunden (s. hierzu auch Beitrag von A. Weise et al. in diesem Band) mit einer Präponderanz u. a. der Chromosomen 2, 7, 9 und 16 und auch an den Häufigkeiten von UPD der einzelnen Chromosomen ableiten (Tab. 1). So stellt die Trisomie 16 die häufigste autosomale Aneuploidie dar, und tatsächlich handelt es sich bei den bisher berichteten Fällen nahezu ausschließlich um Heterodisomien (Abb. 2a; zur Übersicht: [3]). Daher stellt sich generell

die Frage, ob ein Großteil der Heterodisomien schwache und/oder aufgrund ihrer Gewebsverteilung nicht erkannte Mosaik sein können. Inwieweit eine trisome Zelllinie den Phänotyp zusätzlich beeinflusst, hängt wahrscheinlich vom Chromosom und v. a. vom prozentualen Anteil im jeweiligen Gewebe ab. Ein hoher Anteil trisomer Zellen wird für die meisten Chromosomen zum Abort führen: Ob in diesen Fällen dann eine UPD-Zelllinie vorliegt, ist derzeit schwer beurteilbar, da Aborte zum einen nur selten im Hinblick auf eine UPD aufgearbeitet werden und zum anderen parallele Nachweise einer UPD- und einer Trisomiezelllinie in der gleichen Probe nur schwer möglich sind (Abb. 2a). Möglicherweise haben die trisomen Zellen mancher UPD-Mosaik im untersuchten Blut sogar einen Selektionsnachteil, sodass sie postnatal in der Routineanalytik aus Lymphozyten nicht darstellbar sind.

Mit uniparentaler Disomie assoziierte Erkrankungen

Abgesehen von den häufigen Fällen maternaler oder paternaler UPD 15 sind bislang etwa 300 Fälle mit maternaler UPD und etwa 150 Fälle mit paternaler UPD anderer Chromosomen publiziert. Bei maternaler UPD überwiegen die Heterodisomien und bei paternaler UPD die Isodisomien (Tab. 1; [9]). Vorausge-

setzt, es sind entsprechende Chromosomen involviert, sind „Imprinting“-Phänomene und die entsprechenden Erkrankungen (Tab. 2) bei allen Entstehungsmechanismen möglich. Das Auftreten einer autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung bei Heterozygotie nur eines Elternteils ist durch eine Isodisomie bzw. durch isodisome Segmente erklärbar. Es wird daher empfohlen, bei Homozygotie für eine autosomal-vererbte Erkrankung beide Eltern auf Anlageträgerschaft zu untersuchen.

Im Folgenden wird die Bedeutung von UPD und UPD-Mosaiken für Chromosomen diskutiert, für die Imprinting-Effekte bekannt sind, bzw. bei denen regelmäßig über das Auftreten einer UPD berichtet wird (Tab. 2). Entsprechende Berichte finden sich auch für die meisten anderen Chromosomen (Übersicht: [9]). Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Mosaik für die Diagnostik angeborener Imprinting-Erkrankungen in Abhängigkeit vom Mutationstyp (v. a. Epimutationen und UPD) und betroffenem Locus von genereller Bedeutung sind und die molekulare Abklärung wesentlich erschweren können. Als Beispiel sind hier die Hyper- bzw. Hypomethylierung der H19-differenziell methylierten Region in 11p15 bei Patienten mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS) bzw. Silver-Russell-Syndrom (SRS) zu nennen.

Chromosom 6 (upd(6)pat, transienter Diabetes mellitus – TNDM)

Bei ca. 40 % der Patienten mit dem sehr seltenen transienten Diabetes mellitus (TNDM) wird eine (segmentale) paternale UPD des Chromosoms 6 nachgewiesen; der betroffene Abschnitt liegt isodisom vor. Mosaik wurden bislang nicht berichtet, sodass eine upd(6)pat darstellbar sein sollte. Allerdings sind die weiter unten aufgeführten Limitationen der (molekularen) Testung von UPD zu berücksichtigen.

Chromosom 7 (upd(7)mat, Silver-Russell-Syndrom – SRS)

Zwar gehört die Trisomie 7 zu den häufigsten Aneuploidien, die im Rahmen der Chorionzottenbiopsie dargestellt werden, diese Konstitution scheint aber bei gleichzeitig unauffälligem Chromosomensatz und biparentaler Disomie des Chromosoms die regelrechte intrauterine Entwicklung des Fetus nicht zu beeinflussen. Allerdings ist dieser Befund über den Trisomy-rescue-Mechanismus mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine upd(7)mat verbunden, die mit prä- und postnatalem Kleinwuchs im Sinne eines SRS einhergeht. Bisher wurden allerdings nur wenige Fälle mit upd(7)mat publiziert, bei denen postnatal ein Mosaik dargestellt werden konnte, u. a. solche mit Markerchromosomen. Ein falsch-negativer Befund aufgrund einer mosaikartigen UPD-Verteilung kann aber nach derzeitigem Wissensstand für die upd(7)mat vernachlässigt werden.

Chromosom 11 (Beckwith-Wiedemann-Syndrom – BWS; Silver-Russell-Syndrom – SRS)

Die Mehrheit der molekularen Veränderungen der Imprinting-Regionen auf Chromosom 11 [Imprinting Control Region 1, ICR1 (*H19*, *IGF2*); Imprinting Control Region 2, ICR2 (*KCNQ1OT1/LIT1*, *CDKN1C*)] weist eine mosaikartige Verteilung auf, die zu erheblichen Schwierigkeiten bei der diagnostischen Abklärung führen kann. Sowohl die beim BWS mit

medgen 2014 · 26:315–322 DOI 10.1007/s11825-014-0004-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

T. Eggermann · D. Kotzot

Uniparentale Disomien und Mosaik. Bedeutung für die Diagnostik

Zusammenfassung

Für die Entstehung von uniparentalen Disomien (UPD) sind verschiedene Mechanismen bekannt, von denen insbesondere der häufigste, der „trisomy rescue“, mit Mosaiken aus einer trisomen Zelllinie und einer disomen 46,XN-Zelllinie mit UPD einhergehen kann. Daher wird diskutiert, ob ein Großteil der UPD schwache oder nichterkannte Mosaik sein könnten. Inwieweit eine trisome Zelllinie den Phänotyp beeinflusst, hängt wahrscheinlich vom Chromosom und v. a. vom prozentualen Anteil im jeweiligen Gewebe ab. Möglicherweise haben die trisomen Zellen mancher UPD-Mosaik sogar einen Selektionsnachteil, sodass sie zumindest postnatal in der Routineanalytik aus Lymphozyten nicht darstellbar sind. Bei Beteiligung eines Chromosoms, für das „Imprinting“-Phänomene bekannt sind, muss die entsprechende Erkrankung berücksichtigt werden. Während

die postnatale molekulare Abklärung einer UPD bei Vorliegen einer entsprechenden klinischen Symptomatik und/oder chromosomaler bzw. molekularer Vorbefunde indiziert ist, sind im Rahmen der pränatalen Testung auf UPD und Imprinting-Erkrankungen die Konsequenzen eines positiven Befunds vor der Diagnostik im Rahmen einer genetischen Beratung mit den Eltern zu diskutieren. Die Bedeutung von Mosaiken für die UPD-Diagnostik muss vor dem Hintergrund des beteiligten Chromosoms bzw. der assoziierten Erkrankung, des zugrunde liegenden Entstehungsmechanismus und der verwendeten Methode bewertet werden.

Schlüsselwörter

Uniparentale Disomie · Mosaik · Trisomie · Genetische Testung · Genetische Beratung

Uniparental disomy and mosaicism. Relevance for the diagnostic work-up

Abstract

Of the various mechanisms of formation of uniparental disomy (UPD) discussed in the literature, the mechanism of trisomy rescue is mostly prone to mosaicism from a trisomy cell line and from a disomy 46, XN uniparental cell line. Therefore, low level or undetected mosaicism has been assumed for a significant number of UPD cases. The clinical consequences of trisomy/UPD mosaicism probably depend on the chromosome involved and the proportional content in individual tissues. As the trisomy cell line of some mosaics might have a disadvantage in biological selection it might not be detected in routine lymphocyte investigations. For evaluation of the clinical relevance in the case of an

imprinted chromosome the associated imprinting disorder must also be considered. In a postnatal setting analysis of UPD is indicated in the case of clinical, cytogenetic and molecular data. In the prenatal setting genetic counseling of the parents should be offered prior to any laboratory testing. In total, the impact of mosaicism associated with UPD has to consider the affected chromosome, the associated phenotype, the mechanism of formation and the laboratory method used.

Keywords

Uniparental Disomy · Mosaicism · Trisomy · Genetic Testing · Genetic Counselling

20 % häufige upd(11)pat (■ **Abb. 2b**) als auch die anderen häufigen Epimutationen sind nahezu ausschließlich als Mosaik in der Lymphozyten-DNA darstellbar: Wie der Einsatz zunehmend sensitiverer Methoden und die Analytik verschiedener Gewebe zeigen, muss ein erheblicher Anteil von Fällen als „falsch-negativ“ eingeordnet werden [1]. Bei dringendem klinischem Verdacht auf Vorliegen eines BWS oder SRS sollte daher der Einsatz

verschiedener Methoden und die Analytik zusätzlicher Gewebe in Erwägung gezogen werden. Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Tumorrisiken und den daraus resultierenden Vorsorgeprogrammen sollte bei Nachweis einer upd(11)pat die Testung auf eine genomweite paternale UPD angeschlossen werden (s. unten). Im Gegensatz zu den UPDs anderer Chromosomen sind die bisher berichteten upd(11)-Fälle ausschließlich isodisom und

Tab. 1 Publierte Fälle mit maternaler oder paternaler uniparentaler Disomie (UPD, Stand April 2014)

Chromosom	Maternale UPD				Paternale UPD			
	H	I	?	Summe	H	I	?	Summe
1	5	4		9	5	12	1	18
2	8	7		15	1	8	1	10
3	1	2	1	4		2		2
4	4	3	2	9	1			1
5				–		1		1
6	3	5		8	3	22		25
7	42	23	11	76		4		4
8	2	3		5		1	1	2
9	8	3		11	1	3		4
10	3	2	1	6		1		1
11		1		1	1	2		3
12	1	1		2		1		1
13	3	2		5	2	6		8
14	34	16	4	64	10	29	2	41
15				^(a)				^(b)
16	42	3	13	48 (8-mal TOP)	1	6		7
17	2	1		3		1		1
18	1			1			1	1
19				–				–
20	3	1		4		2		2
21	4	4		8 (3-mal TOP)		4		4
22	11	3		14	1	1	1	3
X	4	5		8		9		9
Summe	180	88	33	300	19	112	7	148

H Heterodisomie, I Isodisomie, TOP „termination of pregnancy“ (Schwangerschaftsabbruch)

^aZirka 25 % der Patienten mit Prader-Willi-Syndrom

^bZirka 2–5 % der Patienten mit Angelman-Syndrom

liegen in der Regel segmental vor. Auch das mosaikartige Vorliegen aller upd(11)-Fälle deutet auf eine postzygotische Entstehung hin.

Chromosom 14 (upd(14)mat, Temple-Syndrom; upd(14)pat, Wang-Kagami-Syndrom)

Die Identifizierung geprägter Gene in der Region 14q32 und die Assoziation mehr oder weniger spezifischer Phänotypen mit molekularen Veränderungen im Sinne von Imprinting-Erkrankungen erfordern die Berücksichtigung dieser Krankheitsbilder bei der molekular-diagnostischen Abklärung. Dabei zeichnet sich ab, dass das Temple-Syndrom differenzialdiagnostisch sowohl für das Prader-Willi-Syndrom (PWS) als auch für das SRS berücksichtigt werden sollte; auch für das Wang-Kagami-Syndrom ist das klinische

Spektrum wahrscheinlich breiter als ursprünglich angenommen. Über Häufigkeiten und Breite der klinischen Symptomatik kann daher derzeit keine Aussage gemacht werden. Auch gibt es bisher trotz des in dieser Krankheitsgruppe relativ häufigen Mechanismus eines Trisomy rescue bei Robertson-Translokation nur wenige Hinweise auf chromosomale Mosaik.

Chromosom 15 (upd(15)mat, Prader-Willi-Syndrom – PWS; upd(15)pat, Angelman-Syndrom – AS)

Uniparentale Disomien des Chromosoms 15 spielen beim PWS eine wesentliche Rolle (20–30%), während sie für das Angelman-Syndrom (AS) von untergeordneter Bedeutung sind (2–5%). In der Regel handelt es sich beim PWS um Heterodisomien und zumeist ist wahrscheinlich ein Triso-

my rescue die Ursache. Beim AS stehen Isodisomien als Folge eines wahrscheinlichen Monosomy rescue im Vordergrund. In Lymphozyten-DNA darstellbare UPD-/BPD-Mosaik sind nur selten beschrieben (zur Übersicht: [13]); Hinweise auf Trisomiosmosaik liegen nicht vor.

Chromosom 16

Da die Trisomie 16 die häufigste Trisomie beim Menschen darstellt, ist es nicht verwunderlich, dass sie oft in der Chorionzottenbiopsie („chorionic villus sampling“, CVS) nachgewiesen wird. Als Konsequenz ist eine upd(16)mat, die aus einer meiotischen „nondisjunction“ in der maternalen Meiose entstanden ist, nach den UPD der Imprinting-Syndrome die am häufigsten berichtete UPD. Die Literaturlage und damit der Umgang mit dem (pränatalen) Befund einer upd(16)mat sind jedoch uneinheitlich: Zwischenzeitlich sind sowohl klinisch auffällige als auch unauffällige Träger einer upd(16)mat berichtet worden (zur Übersicht: [4, 9]). Daher sollte nach Ansicht der Autoren bei Nachweis einer Trisomie 16 in der CVS/im Fruchtwasser und nach hochauflösenden Ultraschalluntersuchungen mit den Eltern im Rahmen einer genetischen Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik/Arzt mit Zusatzbezeichnung medizinische Genetik diskutiert werden, ob eine pränatale molekulare upd(16)mat-Testung angeschlossen wird.

Wie bei der upd(7)mat sind Trisomie/UPD-Mosaik im Zusammenhang mit der upd(16)mat bisher nur in Plazentamaterial berichtet worden (■ **Abb. 2a**), während beim Fetus bzw. in den Lymphozyten von Trägern einer upd(16)mat kein Hinweis auf ein Mosaik vorlag.

Chromosom 20 (upd(20)pat, Pseudohypoparathyreoidismus Ib; upd(20)mat)

Eine paternale UPD des Chromosoms 20 wird in einzelnen Fällen bei Patienten mit Pseudohypoparathyreoidismus Typ Ib nachgewiesen (■ **Tab. 1**). Hinweise auf eine mögliche Mosaikbeteiligung liegen derzeit nicht vor. Inwiefern es sich bei der upd(20)mat um ein eigenständiges Krankheitsbild auf der Basis elterlich ge-

Tab. 2 Rolle von uniparentalen Disomien (UPD) und Mosaiken bei den derzeit bekannten 8 Imprinting-Erkrankungen sowie weiteren klinischen Bildern, bei denen eine UPD berichtet ist

Erkrankung	UPD (Häufigkeit)	Chromosomale Region	Mosaik und UPD	Symptomatik
Transienter neonataler Diabetes mellitus	upd(6)pat (40%)	6q24	Nicht berichtet	Pränataler Kleinwuchs, transienter Diabetes mit Dehydratation, Hyperglykämie, aber fehlender Ketoacidose, Makroglossie, Nabelhernie
Silver-Russell-Syndrom	upd(7)mat (7-10%)	7p13(?) 7p32(?)	Einzelfälle mit 47,XN, + 7 in CVS und postnataler upd(7)mat, ein Fall mit postnatalem 47,XN, + 7/46,XN(upd)	Prä-/postnataler Kleinwuchs, relative Makrozephalie mit triangulärer Fazies, Hemihypotrophie
Silver-Russell-Syndrom	upd(11)mat (Einzelfälle)	11p15.5	Nur ein Fall berichtet, unklar	
Beckwith-Wiedemann-Syndrom	upd(11)pat (20%)		(Segmentale) Isodisomien, in der Regel Mosaik (46,XN(bip)/46,XN(upd))	Prä- und postnataler Großwuchs, Organomegalie, Makroglossie, Omphalozele, neonatale Hypoglykämie, Hemihypertrophie, Tumorrisiko
Temple-Syndrom (upd(14)mat)	upd(14)mat (?)	14q32	Selten	Prä-/postnataler Kleinwuchs, kleine Hände und Füße, stammbetonte Adipositas, muskuläre Hypotonie mit Fütterungsproblemen, frühzeitige Pubertät
Wang-Kagami-Syndrom (upd(14)pat)	upd(14)pat (?)		Bisher nicht berichtet	Pränataler Kleinwuchs, Polyhydramnion, Bauchwanddefekte, glockenförmiger Thorax mit „coat-hanger rib sign“
Angelman-Syndrom	upd(15)pat (1-3%)	15q11q13	Selten	Mikrozephalie, Ataxie, Epilepsie, Ruhelosigkeit, häufiges Lachen, mentale Retardierung, keine Sprache
Prader-Willi-Syndrom	upd15mat (< 30%)		Selten	Muskelschwäche, zuerst Fütterungsprobleme, dann Hyperphagie und Adipositas, Kleinwuchs, Hypogonadismus, mentale Retardierung
upd(16)mat	upd(16)mat (?)	16	47,XN, + 16/46,XN in CVS/AC und fetaler upd(16)mat berichtet, aber keine postnatalen UPD-Mosaik	Unauffällig bis schwere, uneinheitliche Symptomatik
Pseudohypoparathyreoidismus Typ Ib	upd(20)pat (?)	20q13	Bisher nicht berichtet	Isolierte renale PTH-Resistenz
upd(20)mat	upd(20)mat (?)	20	Bei einem von 4 Patienten berichtet	Prä-/postnataler Kleinwuchs
Genomweite paternale UPD („Beckwith-Wiedemann syndrom-like phenotype“)	upid(AC)pat (?)	Alle Chromosomen	Nur als Mosaik lebensfähig (n > 15)	Beckwith-Wiedemann-Syndrom-Phänotyp überwiegt, höchste Tumorrisiken
Genomweite maternale UPD („Silver-Russell syndrome-like phenotype“)	upid(AC)mat (?)	Alle Chromosomen	Nur als Mosaik lebensfähig (n = 1)	„Silver-Russell syndrome-like phenotype“

upid(AC)mat bzw. pat uniparentale Isodisomie aller Chromosomen
CVS „chorionic villus sampling“, *PTH* Parathormon

prägender Faktoren handelt, ist derzeit noch unklar. In einem der bisher berichteten 4 Fälle wurde das Auftreten eines Mosaiks für ein Trisomie 20/upd(20)mat-Mosaik berichtet.

Genomweite uniparentale Disomien

Während durchgängige uniparentale Disomien nicht mit dem Leben vereinbar

sind, wurden in jüngerer Zeit wiederholt Fälle mit einer mosaikartigen Verteilung von UPDs berichtet, die alle Chromosomen betreffen („genome-wide UPD“; **Abb. 2c**). Dabei sind insbesondere die klinischen Symptome dominant, die mit Imprinting-Veränderungen des Chromosoms 11 assoziiert sind (BWS, SRS). Da die bisher berichteten genomweiten Fälle eine Isodisomie für die untersuchten Marker zeigten, wird derzeit

von einer postzygotischen Entstehung in einem frühen Embryonalstadium ausgegangen (**Abb. 2c**). Auch wenn es sich bei den derzeit berichteten Fällen um Einzelkasuistiken handelt, ist insbesondere beim BWS bei Nachweis der typischen upd(11)pat in jedem Fall eine Untersuchung auf genomweite UPD indiziert, da diese mit einem erheblichen Risiko für Tumoren verbunden ist, die mit dem BWS-spezifischen Tumorstadium

gramm nicht erfasst werden (zur Übersicht: [6]).

Nachweis von UPDs im Mosaik: eine methodische Herausforderung

Der Nachweis einer UPD erfolgt molekulargenetisch (■ **Abb. 2**; zur Übersicht: [5]): Für die gleichzeitige Erfassung der verschiedenen molekularen Veränderungen (UPD, Deletionen/Duplikationen, Methylierungsstörungen) der bekannten Imprinting-Erkrankungen steht mittlerweile eine Vielzahl meist methylierungsspezifischer (MS-)Verfahren zur Verfügung (z. B. MS-PCR (methylation-specific PCR); MS-MLPA; „MS pyrosequencing“). Wie in einem früheren Beitrag in dieser Zeitschrift [5] beschrieben, ist die Kenntnis über die Aussagekraft, aber auch die Limitationen dieser Methoden Voraussetzung für die umfassende Interpretation der Labordaten.

Während die UPD indirekt zu Veränderungen von Methylierungsmustern bei den bekannten 8 Imprinting-Erkrankungen führt und damit alle bei diesen Erkrankungen verwendeten Tests geeignet sind, sind für den Nachweis einer UPD anderer chromosomaler Regionen nur Methoden verwendbar, die auf einer Segregationsanalyse molekularer Marker beruhen. Klassischerweise sind Mikrosatellitenmarker („short tandem repeats“, STR) aufgrund des geringen Laborkaufwands das Mittel der Wahl, allerdings erfordern sie die Analyse mindestens eines Elternteils. Auch decken sie lediglich Teile des Genoms ab, sodass segmentale UPDs, wie sie immer wieder berichtet werden, nur bei guter Markerabdeckung erfasst werden. Dieses Problem wird durch den Einsatz von „single nucleotide polymorphisms (SNP) arrays“ umgangen, die auch Hinweise auf kleinere segmentale UPDs geben können [7]. Für den Nachweis von uniparentalen Isodisomien ist die Analytik elterlicher DNA-Proben nicht unbedingt notwendig, Heterodisomien dagegen erfordern die kostenintensive Chip-Analytik eines Trios sowie eine zusätzliche bioinformatische Aufarbeitung. Daher ist für den schnellen und kostengünstigen Nachweis einer UPD die Mikrosatelliten-Analytik immer noch die bevor-

zugte Technik. Je ein informativer Marker für den kurzen und den langen Arm eines Chromosoms sind zu fordern. Für beide Verfahren gilt aber, dass eine elterliche Blutsverwandtschaft zu einer erheblichen Einschränkung in der Aussagekraft führen kann.

Das Vorliegen einer UPD im Mosaik, entweder zusammen mit einer biparentalen Disomie oder einer Trisomie, kann die Aussagefähigkeit der oben genannten Tests erheblich einschränken, da die Methoden auf der gleichzeitigen Analytik einer Vielzahl von Zellen eines Gewebes beruhen (■ **Abb. 2a**). Das in ■ **Abb. 2c** dargestellte Beispiel illustriert weiterhin die aus der zytogenetischen Diagnostik bekannte Problematik, wie gewebsabhängig die Anteile trisomer Zelllinien variieren können (■ **Abb. 2c**). Nicht vernachlässigt werden darf weiterhin, dass selbst moderne Techniken eine Nachweisgrenze von ca. 10% oder mehr haben. Ein eindrucksvolles Beispiel des Einflusses der Mosaikverteilung auf die Aussagekraft molekularer Tests belegte kürzlich die Arbeit von Alders et al. [1] an Patienten mit BWS und unauffälligem molekularem Befund in Lymphozyten.

Auch ist derzeit unbekannt, wann die in ■ **Abb. 1** beschriebenen *Rescue*-Mechanismen eigentlich stattfinden: in einer der ersten postzygotischen Zellteilungen, vor der Aufspaltung Plazenta/Embryo oder später? Gibt es möglicherweise einen besonders anfälligen Zeitraum oder beruht die Mosaikverteilung auf einer zeitlich zufälligen *Rescue* in Verbindung mit einem Selektionsnachteil der trisomen Zelllinie? Der fehlende Nachweis einer trisomen Zelllinie in den meisten bisher berichteten UPD-Fällen spricht eher für einen frühen Zeitpunkt. Nur von wenigen Fällen gibt es Chorionzottenbiopsiebefunde, die eine trisome, später im Blut nicht mehr nachweisbare Zelllinie zeigen [8].

Relevanz der prä- und postnatalen UPD-Testung und genetische Beratung

In der Praxis werfen v. a. pränatale Mosaikbefunde – zunächst einmal unabhängig davon, ob eine UPD vorliegt oder nicht – diagnostische Probleme auf. Bei Chorionzottenbiopsien spielt eine Rol-

le, ob ein Mosaik in der Kurz-, der Langzeitkultur oder in beiden nachweisbar ist. Bei Mosaiken in der Amniozentesekultur kann davon ausgegangen werden, dass in der Regel auch beim Fetus ein Mosaik vorliegt. Für Chromosomen, für die kein Imprinting bekannt ist, stellt praktisch immer die trisome Zelllinie das größere Risiko für kindliche Anomalien und/oder Erkrankungen dar. Für Chromosomen mit Imprinting-Effekten (■ **Tab. 2**) hängt dieses vom zu erwartenden Phänotyp ab.

Auch Mosaik für Chromosomen, für die Imprinting-Erkrankungen bekannt sind, stellen keine absolute, sondern nur eine relative Indikation zur Abklärung dar. So sehen die Autoren den Verdacht auf eine upd(6)pat, upd(7)mat oder upd(11) vor dem Hintergrund der möglichen klinischen Bilder (■ **Tab. 2**) nur in Ausnahmefällen als Indikation für eine weitere pränatale Abklärung, z. B. wenn hiervon differentialdiagnostische Überlegungen abhängen. Ohne spezifische klinische Hinweise sollte die Möglichkeit der Homozygotie für eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung keine Indikation für eine UPD-Diagnostik sein. Es gibt weder Risikoziffern für das Auftreten einer autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung bei einer bestimmten Größe eines isodisomen Segments, noch wäre im Moment eine weitere Abklärung möglich, auch wenn moderne „Next-generation-sequencing“-Verfahren hier möglicherweise in Zukunft weitere Aussagen erlauben werden.

Auch postnatal hat in den meisten Fällen die trisome Zelllinie größeren Einfluss auf den Phänotyp als die UPD. Man kann sich sogar vorstellen, dass auch bei Chromosomen, für die Imprinting-Erkrankungen bekannt sind, der UPD-Phänotyp von der trisomen Zelllinie deutlich beeinflusst wird.

Neben der Mehrheit der Mosaik mit einer trisomen Zelllinie gibt es prä- und postnatal auch Mosaik bei Markerchromosomen oder Translokationen zu berücksichtigen (zur Übersicht: [11]). Für UPDs bei Markerchromosomen ist besonders an Chromosom 15 zu denken. Zur reziproken Translokationen mit UPD eines der beteiligten Chromosomen sind nur wenige Einzelfälle beschrieben. Da es sich in diesen Fällen prinzipiell um He-

terodisomien handeln muss, besteht auch hier die Möglichkeit eines Mosaiks. Eine besondere Gruppe sind Robertson-Translokationen. Sowohl de novo als auch ererbte Robertson-Translokationen können mit einer UPD assoziiert sein. Trotz einer ganzen Reihe von Fallberichten haben systematische Untersuchungen jedoch gezeigt, dass das Risiko prospektiv gering ist. Nicht zu vergessen ist aber auch, dass für Robertson-Translokationen sogar Fälle einer „gegensätzlichen“ UPD beschrieben sind, d. h., dass ein Elternteil Träger einer balancierten Translokation war, das Kind aber dann eine UPD für ein beteiligtes Chromosom des anderen Elternteil hatte [12]. Anzunehmen ist hier ein Mosaicism-rescue-Mechanismus.

Die genetische Beratung von Familien mit nachgewiesener UPD richtet sich nach dem betroffenen Chromosom und – falls nachvollziehbar – ihrem Entstehungsmechanismus und sollte vor der Untersuchung von einem Facharzt für Humangenetik/Arzt mit Zusatzbezeichnung medizinische Genetik durchgeführt werden. Bei Heterodisomien i. Allg. könnte man sich analog zu den ihnen zugrunde liegenden freien Trisomien ein geringes, altersabhängiges Wiederholungsrisiko vorstellen. Wahrscheinlicher wäre dann aber die entsprechende Trisomie, die wiederum ein hohes Risiko für einen frühen Abort hätte. Bei UPD auf der Basis von (familiären) Translokationen sind die entsprechenden empirischen Daten zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere für die akrozentrischen Chromosomen und damit die Robertson-Translokationen. Naturgemäß gehört zur genetischen Beratung nach UPD-Nachweis aber eine sorgfältige Familienanamnese, die dann Hinweise auf eine Familiarität geben könnte. Im Fall der Imprinting-Erkrankungen sollten auch Gonadenmosaiken für die Epimutationen und Punktmutationen berücksichtigt werden, während sie für die UPD und chromosomalen Imbalancen vernachlässigbar sind.

Fazit und Ausblick

Während die postnatale molekulare Abklärung einer UPD bei Vorliegen einer entsprechenden klinischen Symptomatik und chromosomaler bzw. molekula-

rer Vorbefunde (chromosomale Mosaiken, chromosomale Rearrangements, unerwartete Homozygotie für eine autosomal-rezessive Mutation) indiziert ist, sind im Rahmen der pränatalen Testung auf UPD und Imprinting-Erkrankungen die Konsequenzen eines positiven Befunds mit den Ratsuchenden vor der Diagnostik während der genetischen Beratung zu diskutieren (zur Übersicht: [10]). Auch ist die Vorgeschichte eines pränatalen UPD-Nachweises zu berücksichtigen: Beruht sie „lediglich“ z. B. auf einem auffälligen chromosomalen Vorbefund (d. h. balancierte Chromosomenstörung bei einem Elternteil, Chromosomenstörung bei dem Fetus oder in der CVS) bei gleichzeitigem unauffälligem Ultraschall, oder liegen bereits Ultraschallauffälligkeiten vor? Zu berücksichtigen ist ebenfalls, welche Chromosomen betroffen sind und ob die entsprechende klinische Symptomatik zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits darstellbar ist.

Allgemein akzeptiert sind die pränatalen Testungen auf UPD (15) und die assoziierten Syndrome (PWS, AS) aufgrund der mit den molekularen Veränderungen einhergehenden relativ schweren klinischen Symptomatik. Auch die UPD14-assoziierten Erkrankungen werden als die pränatale Diagnostik indizierend angesehen. Allerdings sind hier die Fallzahlen noch gering, und es mehren sich die Berichte, dass eine upd(14)mat oder sogar eine upd(14)pat auch mit einem sehr milden klinischen Verlauf einhergehen kann.

Die Bedeutung von Mosaiken für die UPD-Diagnostik muss vor dem Hintergrund des beteiligten Chromosoms und der assoziierten Erkrankung, des zugrunde liegenden Entstehungsmechanismus und der verwendeten Methode bewertet werden. Während für mehrere Imprinting-Erkrankungen bzw. -chromosomen (TNDM, upd(7)mat bei SRS, PWS, AS) derzeit keine Hinweise auf einen wesentlichen Einfluss von Mosaiken im Sinne eines „falsch-negativen“ Befunds vorliegen, spielen sie eine wesentliche Rolle für die 11p15.5-assoziierten Erkrankungen. Hier wird der zunehmende Einsatz hochauflösender Analysemethoden wesentlich zur Verbesserung der Diagnostik beitragen [2, 7].

Fazit für die Praxis

- Die postnatale molekulare Abklärung einer UPD ist bei Vorliegen einer entsprechenden klinischen Symptomatik und/oder chromosomaler bzw. molekularer Vorbefunde indiziert.
- Bevor eine pränatale Testung auf UPD und Imprinting-Erkrankungen stattfindet, sind die Konsequenzen eines möglichen positiven Befunds im Rahmen der genetischen Beratung mit den Eltern zu diskutieren.
- Die Bedeutung von Mosaiken für die UPD-Diagnostik muss vor dem Hintergrund des beteiligten Chromosoms bzw. der assoziierten Erkrankung, des zugrunde liegenden Entstehungsmechanismus und der verwendeten Methode bewertet werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. rer. nat. T. Eggermann
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
teggermann@ukaachen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Eggermann und D. Kotzot geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Dieser Beitrag enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Alders M, Maas SM, Kadouch DJ et al (2014) Methylation analysis in tongue tissue of BWS patients identifies the (EPI)genetic cause in 3 patients with normal methylation levels in blood. *Eur J Med Genet* 57:293–297
2. Beygo J, Elbracht M, de Groet K et al (2014) Novel deletions affecting the MEG3-DMR provide further evidence for a hierarchical regulation of imprinting in 14q32. *Eur J Hum Genet*. doi:10.1038/ejhg.2014.72 (Epub ahead of print)
3. Eggermann T, Curtis M, Zerres K, Hughes HE (2004) Maternal uniparental disomy 16 and genetic counseling: new case and survey of published cases. *Genet Couns* 15:183–190
4. Eggermann T, Kotzot D (2010) Uniparentale Disomien. *Med Genet* 4:439–449
5. Eggermann T, Begemann M, Soellner L et al (2013) Molekulargenetische Diagnostik von Imprinting-Erkrankungen: Relevanz von Multilocusmethylierungsdefekten. *Med Genet* 25:5–14
6. Kalish JM, Conlin LK, Bhatti TR et al (2013) Clinical features of three girls with mosaic genome-wide paternal uniparental isodisomy. *Am J Med Genet A* 161A:1929–1939

7. Keren B, Chantot-Bastarud S, Brioude F et al (2013) SNP arrays in Beckwith-Wiedemann syndrome: an improved diagnostic strategy. *Eur J Med Genet* 56:546–550
8. Kotzot D, Balmer D, Baumer A et al (2000) Maternal uniparental disomy 7 - review and further delineation of the phenotype. *Eur J Pediatr* 159:247–256
9. Kotzot D, Utermann G (2005) Uniparental disomy (UPD) other than 15: phenotypes and bibliography updated. *Am J Med Genet A* 136:287–305
10. Kotzot D (2008) Prenatal testing for uniparental disomy: indications and clinical relevance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31:100–105
11. Liehr T, Klein E, Mrasek K et al (2013) Clinical impact of somatic mosaicism in cases with small supernumerary marker chromosomes. *Cytogenet Genome Res* 139:158–163
12. Reddy K, Bass H, Keni J (2012) Genetics of precocious puberty: a proband with Klinefelter syndrome, maternal uniparental disomy 14 and precocious puberty. *Am J Hum Genet* 91(Suppl 4):3059W
13. Zilina O, Kahre T, Talvik I et al (2014) Mosaicism for maternal uniparental disomy 15 in a boy with some clinical features of Prader-Willi syndrome. *Eur J Med Genet* 57:279–283

Hier steht eine Anzeige.

