

## Mosaik bei monogenen Erkrankungen

**Mutationen in einer Zelle nach den ersten Zellteilungen führen zu postzygotischen Mosaiken. Solche Mosaik können sowohl in den somatischen Zellen als auch in der Keimbahn entstehen. Erst mit den Möglichkeiten der molekulargenetischen Analyse konnten bestimmte Mosaik nachgewiesen werden. In die Überlegungen im Rahmen der genetischen Beratung sollte die Möglichkeit eines zellulären Mosaiks vermehrten Eingang finden.**

### Mosaik

Ein Mosaik liegt vor, wenn ein Individuum oder ein Gewebe aus mehr als einer genetisch unterschiedlichen Zelllinie besteht, die aus einer einzigen Zygote stammt. Bekannt ist, dass in Somazellen Neumutationen (z. B. Neurofibromatose Typ 1) entstehen können, die dazu führen, dass bei dieser Person dann ein somatisches Mosaik vorliegt. Bei der Neurofibromatose Typ 1 resultiert dies in einem segmentalen Befall.

Mutationen können sowohl in den Keimzellen (Keimbahnmutationen) als auch in den Körperzellen (somatische Mutation) entstehen.

Finden Neumutationen während der Keimbahnentwicklung in den mitotischen Teilungen und nicht erst in der Meiose statt (■ **Abb. 1**), können mehrere Keimzellen die Mutation tragen. Diese Situation bezeichnet man als Keimzellmosaik. Dies hat zur Folge, dass z. B. beim autosomal-dominanten Erbgang gesunde Eltern mehrere betroffene Kinder haben können.

Bisher sind Keimzellmosaik bei mehreren autosomal-dominanten und X-chromosomal Erbkrankheiten beob-

achtet worden. Es liegen empirische Daten vor, dass das Wiederholungsrisiko für ein weiteres betroffenes Kind gesunder Eltern, die somatisch keine Träger einer Mutation sind, aufgrund eines Keimzellmosaiks zwischen 1 und 10% betragen kann. Die mitotische Neumutation (Keimzellmosaik) ist gegenüber der klassischen Neumutation in der Meiose sehr wahrscheinlich etwas häufiger. Schätzungen von Grimm et al. [1] für die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) besagen, dass etwas mehr als die Hälfte der Neumutationen Keimzellmosaik sind.

Daher sollte man bei allen Erkrankungen aufgrund von Neumutationen in der genetischen Beratung auf ein Keimzellmosaik und auf die verschiedenen Möglichkeiten einer pränatalen Diagnostik verweisen.

In der Regel enthält jede Körperzelle einer Person eine identische Kopie des Genoms, das ursprünglich in der Eizelle vorhanden war. Mutationen in einer Zelle nach den ersten Zellteilungen führen zu postzygotischen Mosaiken. Solche Mosaik können sowohl in den somatischen Zellen als auch in der Keimbahn entstehen. Erst mit den Möglichkeiten der molekulargenetischen Analyse konnten solche Mosaik erkannt und nachgewiesen werden.

Eine Chimäre, eine andere Form von Mosaiken, liegt dann vor, wenn 2 Zygoten zu einem einzigen Embryo verschmelzen. Handelt es sich bei den Ursprungszellen um eine männliche und eine weibliche Zygote, entsteht ein echter Hermaphrodit mit einem 46,XX/46,XY-Karyotyp.

### Keimzellmosaik bei ausgewählten monogenen Erkrankungen

Bei mehreren Erbkrankheiten sind bisher Keimzellmosaik beschrieben worden. Die besten empirischen und theoretischen Daten existieren für die DMD [1–3].

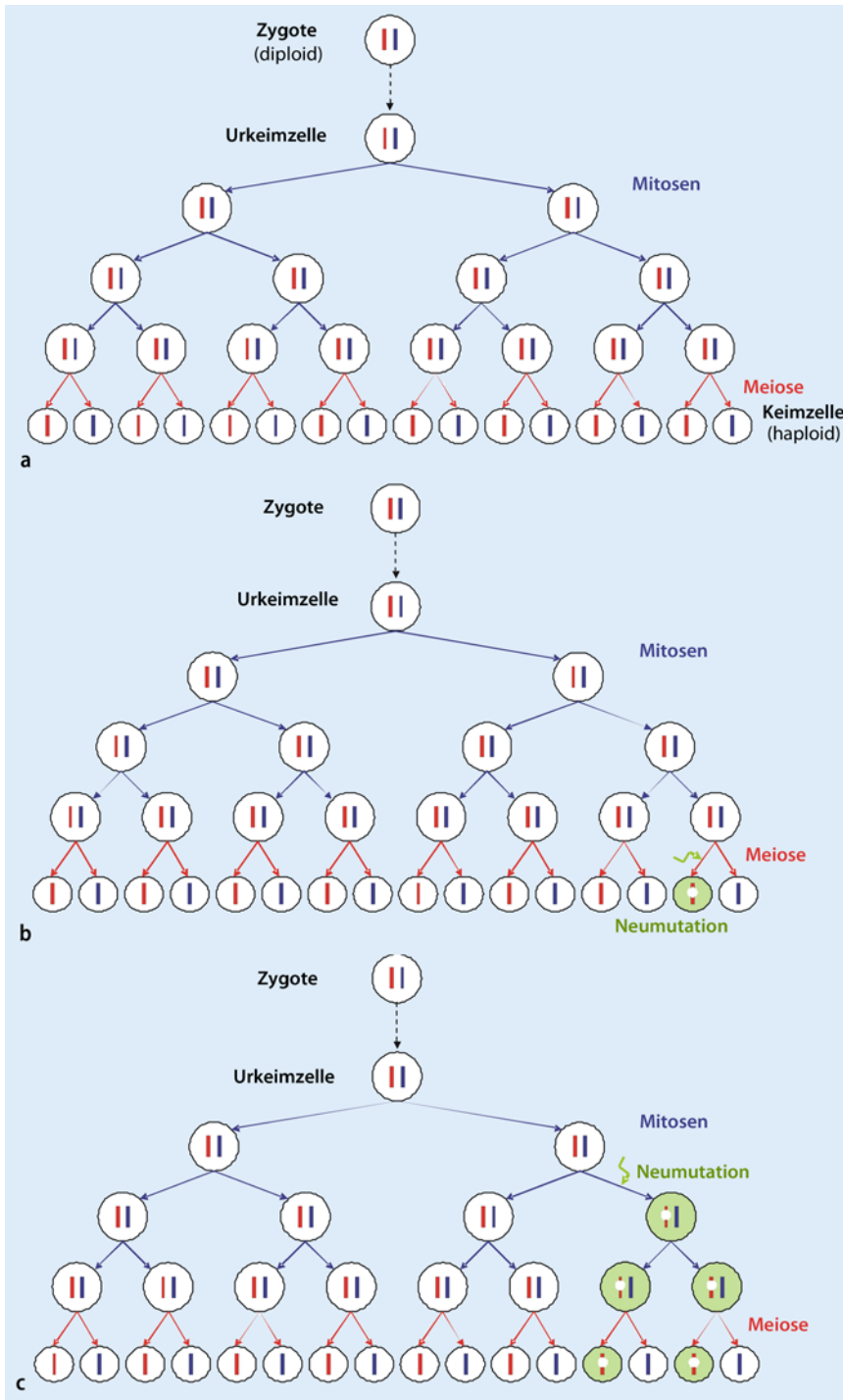
Mehrere Fälle mit einem Keimzellmosaik sind auch bei der X-chromosomal zentronukulären Myopathie (MTM1) beschrieben worden. Schätzungen für Wiederholungsrisiken liegen nicht vor [4].

Der Anteil von Fällen mit Keimzellmosaik beim Cornelia-de-Lange-Syndrom wird auf ca. 5% mit einem Wiederholungsrisiko von über 1,5% geschätzt [5]. Bei der Neurofibromatose Typ 1 gibt es zum paternalen Keimzellmosaik Angaben darüber, wie häufig in den Spermien Mutationen vorliegen (10% [6], 10–17% [7]). Auch bei der Achondroplasie wurden Keimzellmosaik beschrieben [8].

### Genetisches Modell für Keimzellmosaik

Keimzellmosaik in einem genetischen Modell zu erfassen, bereitet Schwierigkeiten, da bei jeder Person mit einem Keimzellmosaik die Segregation der mutierten Keimzellen unterschiedlich ist, je nachdem zu welchem Zeitpunkt in der Keimbahnentwicklung die mitotische Neumutation eingetreten ist. Für die Risikoberechnung ist es daher sinnvoll, Mittelwerte aus der Population zu nehmen.

Bezüglich des X-chromosomal Erbgangs haben Grimm et al. bereits 1990 [1] ein Mutation-Selektion-Gleichgewicht aufgestellt. In ■ **Tab. 1** wird dieses Modell für unterschiedliche Mutationsrate in der Oogenese (u: weibliche Mutationsrate) und in der Spermatogenese



**Abb. 1** ▲ Keimbahnmutationen. **a** normale Keimbahnentwicklung; **b** Neumutation in der Meiose; **c** Neumutation in der Mitose, führt zu Keimzellmosaik

( $v$ : männliche Mutationsrate) erweitert. Bei Punktmutationen dürfte  $v$  gegenüber  $u$  etwa 5-fach größer sein, dagegen entstehen Deletionen eher in der Oogenese ( $u > v$ ; [9]).

Für den autosomal-dominanten Erbgang kann ein entsprechendes Mutation-

Selektion-Gleichgewicht hergeleitet werden (■ Tab. 2).

Der Anteil der Mutationen in der Mitose ( $g$ ) und in der Meiose ( $1 - g$ ) wurde von Grimm et al. [1] bei DMD auf  $g \approx 0,81$  bzw.  $1 - g \approx 0,19$  geschätzt. Die Segregation beim Keimzellmosaik ( $f$ ) beträgt nach Müller et al. [10]  $f \approx 0,34$ . Empirische

Daten zeigen, dass bei DMD das Wiederholungsrisiko aufgrund eines Keimzellmosaiks ca. 10% betragen kann (7% [2], 10% [3]). Wenn entsprechende Daten für  $g$  und  $f$  auch für den autosomal-dominanten Erbgang angenommen werden, würde das Wiederholungsrisiko bei einem sporadischen Fall mit gesunden Eltern ca. 7% betragen, sodass durchaus ein autosomal-rezessiver Erbgang vorgetäuscht werden kann [11].

Für gute Schätzungen dieser Risikoangaben ist ein sehr großes Datenmaterial erforderlich. Für DMD konnten die erforderlichen Familienzahlen nur auf europäischer Ebene gesammelt werden [3]. Für die autosomal-dominant vererbten Krankheiten liegen bisher keine guten Schätzungen des Wiederholungsrisikos aufgrund eines Keimzellmosaiks vor, weil entsprechende Studien mit mehreren Tausend Familien fehlen.

Bei der DMD ist auffällig, dass ca. 72% der Mutationen Strukturanomalien sind (größere Deletionen und Duplikationen) und nur ca. 28% Punktmutationen, während bei sehr vielen Erbkrankheiten mit einem autosomal-dominanten Erbgang überwiegend Punktmutationen vorliegen. Vielleicht kann dieser Unterschied auch erklären, warum bei DMD das Wiederholungsrisiko aufgrund eines Keimzellmosaiks höher ist als die bisher geschätzten Daten bei autosomal-dominanten Erbkrankheiten.

## X-Inaktivierung

Bei jeder Frau mit zwei X-Chromosomen besteht ein genetisches Mosaik, da in jeder Zelle entweder das eine oder das andere X-Chromosom genetisch inaktiv ist. Im Laufe der Evolution haben sich die Geschlechtschromosomen aus einem Autosomenpaar entwickelt. Eines dieser beiden Chromosomen sonderte sich von seinem homologen Partner durch Verlust autosomaler Gene und Ansammlung geschlechtsbestimmender Faktoren ab und wurde zum Y-Chromosom. Das andere, das X-Chromosom, trägt noch seine aus der „autosomalen Vergangenheit“ stammenden Gene, die überwiegend keine Rolle bei der Geschlechtsentwicklung spielen. Da keine Ungleichheit in der Dosis der meisten X-chromosomalen Gen-

produkte zwischen dem männlichen (ein X) und weiblichen (2 X) Geschlecht festzustellen ist, formulierte die englische Genetikerin Mary Lyon 1961 [12] aufgrund genetischer Beobachtungen an der Maus die Hypothese (Lyon-Hypothese), dass in den Zellen normaler weiblicher Säuger eines der beiden X-Chromosomen genetisch inaktiv ist. Das inaktive X-Chromosom kann in verschiedenen Zellen des gleichen Individuums entweder väterlicher oder mütterlicher Herkunft sein.

Die Inaktivierung eines X-Chromosoms tritt früh in der embryonalen Entwicklung auf und bleibt für das betreffende X-Chromosom (väterlich oder mütterlich) in allen von dieser Zelle abstammenden Zellen bestehen. Gesteuert wird die X-Inaktivierung durch ein sog. Inaktivierungszentrum (Xist), ein Gen, das auf dem langen Arm des X-Chromosoms im Bereich Xq13 lokalisiert ist. In weiblichen Keimzellen sind immer beide X-Chromosomen aktiv, denn das ursprünglich inaktive X wird während der Oogenese noch im Embryonalstadium reaktiviert. Für männliche und weibliche Individuen mit überzähligem X-Chromosom (X-Polysomien) ergibt sich, dass alle X-Chromosomen bis auf eines inaktiviert werden. Daher führt der Karyotyp 47,XXY nur zu relativ geringfügigen phänotypischen Auffälligkeiten. Welches der beiden X-Chromosomen eines 46,XX-Karyotyps inaktiviert wird, folgt in der Regel einem zufälligen Muster.

Eine nicht-zufällige X-Inaktivierung findet sich jedoch bei einigen Erkrankungen. Mutationen des X-chromosomalen Gens *IKBKG* (*NEMO*) führen im männlichen Geschlecht meist zu einer intrauterinen Letalität. Bei Konduktorinnen für eine *IKBKG*-Mutation kommt es zu einer überwiegenden negativen Selektion von Zellen, in denen das nichtbetroffene X-Chromosom inaktiviert wurde. In Blutzellen findet sich aus diesem Grund ein einseitig verschobenes X-Inaktivierungsmuster. Die Mädchen mit der *IKBKG*-Mutation werden lebend geboren, weisen aber die klinischen Zeichen einer Incontinentia pigmenti auf. Ein anderes Beispiel ist das X-chromosomal vererbte Wiskott-Aldrich-Syndrom, bei dem in Blutzellen klinisch nichtbetroffener Konduktorinnen das X-Chromosom mit der WAS-

medgen 2014 · 26:336–341 DOI 10.1007/s11825-014-0005-3  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

I. Kurth · T. Grimm

## Mosaik bei monogenen Erkrankungen

### Zusammenfassung

Mosaik sind durch das parallele Vorliegen von Zellen des Organismus mit unterschiedlichen Genotypen gekennzeichnet. Mutationen können dabei sowohl in den Keimzellen (Keimbahnmutationen) als auch in den Körperzellen (somatische Mutation) entstehen. Für monogene Erkrankungen, bei denen die Mutation bei den Eltern nicht nachzuweisen ist, besteht die Möglichkeit eines elterlichen Keimzellmosaiks mit einem Wiederholungsrisiko für weitere Nachkommen. Ein gut untersuchtes Beispiel ist die Duchenne-Muskeldystrophie. Zudem konnten in den letzten Jahren die Ursachen syndromaler Erkrankungen, die auf ein somatisches Mosaik mit einer dominant wirkenden Mutation zurückzuführen sind, aufgeklärt werden. Beispiele

sind das Proteus-Syndrom oder Erkrankungen aus dem Formenkreis der Hirnentwicklungsstörungen. Die Diagnostik dieser sporadischen Erkrankungen ist insbesondere durch den Einsatz von Next-Generation-Sequencing-Technologien möglich geworden. Es ist davon auszugehen, dass die Mosaikdiagnostik deshalb auch außerhalb der Tumorgenetik weiter an Bedeutung zunehmen wird. Möglicherweise spielen Mosaik auch bei häufigeren Erkrankungen eine größere Rolle, als bislang angenommen.

### Schlüsselwörter

Mutationen · Keimzellen · Somazellen · Risikoberechnung · Next generation sequencing

## Mosaicism in monogenic disorders

### Abstract

Mosaicism is defined as the simultaneous presence of cells with different genotypes that originate from a common zygote. Mutations can either be present in germline or somatic cells. Monogenic disorders apparently caused by a de novo mutation may show a recurrence risk due to germline mosaicism in a parent. Duchenne muscular dystrophy is a well investigated example with a high frequency of germline mosaicism and the estimation for the risk of recurrence is based on theoretical models and empirical data. Recently, somatic mutations have been uncovered in various syndromic disorders, such as

Proteus syndrome or hemimegalencephaly and respective mutations often show gain-of-function properties. Genetic testing is mainly based on next generation sequencing technologies but still remains challenging; however, detection of somatic mosaicism is expected to be of increasing relevance in the diagnosis of monogenic disorders. Somatic mosaicism may also play a hitherto underestimated role in common disorders.

### Keywords

Mutations · Germ cells · Somatic cells · Risk score · Next generation sequencing

Gen-Mutation inaktiviert vorliegt. Verschobene X-Inaktivierungsmuster finden sich auch bei Trägern einer Translokation zwischen dem X-Chromosom und einem Autosom, da eine Inaktivierung autosomaler Gene oft nicht mit der Lebensfähigkeit vereinbar ist.

## Somatische Mosaik bei monogenen Erkrankungen

Somatische Mosaik können bei der Neurofibromatose vorkommen [13]. Obwohl bei der großen Mehrzahl von Patienten mit *NF1*-assoziiertes Neurofibromatose die klinischen Symptome auf eine Keimzellmutation zurückzuführen sind, weist

ein Teil der Patienten eine auf einen Körperabschnitt begrenzte segmentale Neurofibromatose auf. Ursache sind postzygotische Neumutationen, bei denen man vom Auftreten der Mutation während der frühen Organogenese ausgeht. Ein Teil der Betroffenen vererbt die Mutation an Nachkommen; dies zeigt die Möglichkeit einer Beteiligung von Keimzellen auch bei der segmentalen Neurofibromatose und ist für die genetische Beratung von Bedeutung.

Neben dem fakultativen Mosaik bei der Neurofibromatose werden andere klinische Syndrome ausschließlich bei einer im Mosaik vorliegenden Mutation beobachtet (Tab. 3). Diskutiert wird die Apo-

Tab. 1 Mutations-Selektions-Gleichgewicht beim X-chromosomal-rezessiven Erbgang				
Heterozygote Frauen	Keimzellmosaik bei		Patienten	
	Frauen	Männer		
$[2(u+v+uw)(1-g+gf)]/[1-w]$	2ug	vg	$[(2u+v)(1-g+gf)]/[1-w]$	Elterngeneration
1/2	1/2 f	f	w	Segregation/Fertilität
$[(u+v+uw)(1-g+gf)]/[1-w] + [(2u+v)(1-g+gf)w]/[1-w]$			$[(u+v+uw)(1-g+gf)]/[1-w]$	Erbe
ugf + vgf			ugf	
$(u+v)(1-g)$	2ug	vg	$u(1-g)$	Mutation
$[2(u+v+uw)(1-g+gf)]/[1-w]$	2ug	vg	$[(2u+v)(1-g+gf)]/[1-w]$	Kindergeneration

1 - g Anteil der Mutationen in der Meiose, f Segregationsrate für Keimzellmosaika, g Anteil der Mutationen in der Mitose, u weibliche Mutationsrate, v männliche Mutationsrate, w Fertilität.

Tab. 2 Mutations-Selektions-Gleichgewicht beim autosomal-dominanten Erbgang			
Heterozygote/Patienten	Keimzellmosaik bei		
	Mutter	Vater	
$[2(u+v)(1-g+gf)]/[1-w]$	ug	vg	Elterngeneration
w	f	f	Fertilität/Segregation
$w[2(u+v)(1-g+gf)]/[1-w]$			Erbe
fug + fvg			
$(u+v)(1-g)$	ug	vg	Mutation
$[2(u+v)(1-g+gf)]/[1-w]$	ug	vg	Kindergeneration

1 - g Anteil der Mutationen in der Meiose, f Segregationsrate für Keimzellmosaika, g Anteil der Mutationen in der Mitose, u weibliche Mutationsrate, v männliche Mutationsrate, w Fertilität.

Tab. 3 Klinische Bilder aufgrund somatischer Mosaika		
Bezeichnung	Gen	Kennzeichen
Neurofibromatose	<i>NF1</i>	Neurofibrome, Café-au-lait-Flecken, Lisch-Knötchen, axilläre und/oder inguinale Pigmentierung
McCune-Albright-Syndrom	<i>GNAS</i>	Hyperostosen, Café-au-lait-Flecken, endokrinologische Störungen
Benigne epidermale Nävi, seborrhoische Keratose, Naevus-sebaceus-Syndrom, Schimmelpenning-Feuerstein-Mims-Syndrom	<i>FGFR3, PIK3CA, HRAS, KRAS, NRAS</i>	Spektrum von Phänotypen mit Hautbeteiligung, teils komplexe Syndrome
Proteus-Syndrom	<i>AKT1</i>	Hemihypertrophie, Hyperostosen, Kyphoskoliose, Lymphangiome, Lipome, Hämangiome (Thorax, Abdomen)
Hemimegalenzephalie	<i>PIK3CA, AKT3, MTOR, PIK3R2</i>	Spektrum von Gehirnfehlbildungen, Epilepsie, geistige Entwicklungsstörung
CLOVES-Syndrom	<i>PIK3CA</i>	Hemihypertrophie, vaskuläre Malformationen, Fehlbildungen innerer Organe, Lipome, Nävi
Ollier-/Maffucci-Syndrom	<i>IDH1, IDH2</i>	Enchondromatose, Hämangiome
Sturge-Weber-Syndrom, isolierte Feuermale	<i>GNAQ</i>	Makrozephalie, meningofaziale Angiome, Aderhautangiome, Epilepsie

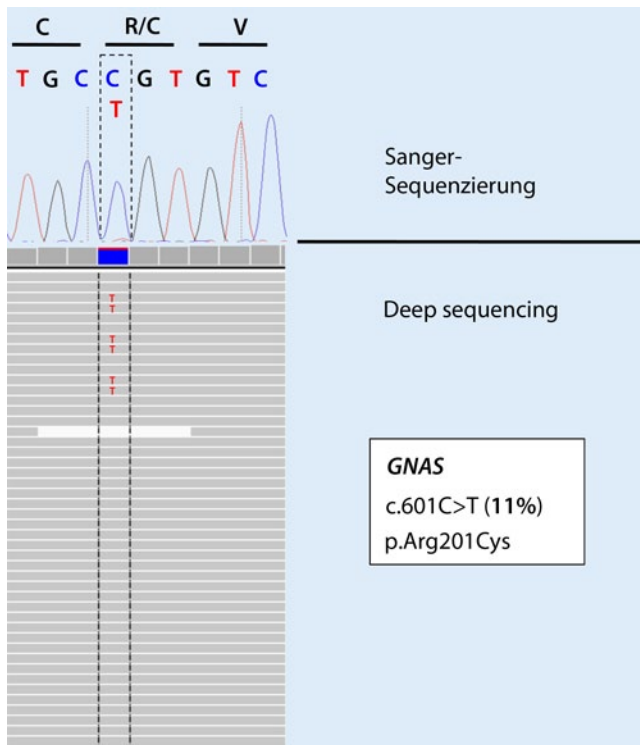
CLOVES „congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations and epidermal nevi“.

ptose betroffener Keimzellen, vermutlich spielt aber eine frühe embryonale Letalität bei konstitutioneller Anlageträgerschaft für die Mutation die entscheidende Rolle. Ein Beispiel für eine ausschließlich im Mosaik nachgewiesene Mutation fin-

det sich beim *McCune-Albright-Syndrom* (Abb. 2), das durch die Trias von Hyperostosen, Café-au-lait-Flecken und endokrinologischen Störungen gekennzeichnet ist. Das *McCune-Albright-Syndrom* wird durch aktivierende Mutationen im

*GNAS*-Gen verursacht, das die  $\alpha$ -Untereinheit eines Guaninnukleotid bindenden Proteins codiert (G-Protein, [14]). Der *GNAS*-Locus ist außerordentlich komplex reguliert, und durch Nutzung alternativer Promotoren sowie durch alternatives „splicing“ werden verschiedene Transkripte generiert, die entweder ausschließlich maternal oder paternal, aber auch von beiden Allelen exprimiert werden können. Von diesem Locus werden zudem „Antisense“-Transkripte und nichtcodierende RNAs exprimiert, und neben den somatischen Mutationen des *McCune-Albright-Syndroms* ist das Gen in die *Albright-Osteodystrophie* und den *Pseudohypoparathyreoidismus* involviert.

Daneben gibt es eine Reihe von Mosaiksyndromen mit regionalem Riesenzwuchs. Das *Proteus-Syndrom* wird durch im Mosaik vorliegende aktivierende Mutationen im *AKT1*-Gen, codierend für eine Serin-Threonin-Kinase, verursacht [15]. Beim *Proteus-Syndrom* liegt eine regionale asymmetrische Hypertrophie von Gliedmaßen, Knochen und inneren Organen vor. Gehäuft treten thromboembolische Ereignisse und zystische Lungenfehlbildungen auf. Der Grad des Mosaiks in betroffenen Arealen ist mit Angaben von 1 % und mehr als 50 % außerordentlich variabel. Bei der *Hemimegalenzephalie* liegt ein Entwicklungsdefekt mit Vergrößerung von Gehirnteilen vor. Hier wurden ursächliche somatische Mutationen in den Genen *PIK3CA*, *PIK3R2*, *AKT3* und *mTOR* („mammalian target of rapamycin“) gefunden [16]. Alle Gene sind in die Phosphoinositid 3-kinase (PI3K)-AKT3-mTOR-Signalkaskade involviert. Somatische, aber auch De-novo-Keimzellmutationen in diesen Genen sind mit einem breiten phänotypischen



**Abb. 2** ◀ Molekulargenetischer Nachweis des somatischen Mosaiks beim McCune-Albright-Syndrom. Analyse aus Lymphozyten-DNA. *Oben* kein eindeutiger Hinweis auf ein Mosaik für die Mutation c.601C>T im *GNAS*-Gen mithilfe der Sanger-Sequenzierung (*gestricheltes Rechteck*). *Unten* Analyse der Probe mithilfe des „next generation sequencing“ und einer Lesetiefe von > 100.000fach. Sequenzierte Stränge sind exemplarisch als *graue Balken* dargestellt. Basenaustausche sind farblich markiert (*rot*, „T“) und ermöglichen den Nachweis von Mosaiken bis in den unteren Prozentbereich. (Quelle: Institut für Humangenetik, Jena)

Spektrum vergesellschaftet und können zur *Megalenzephalie mit kapillären Fehlbildungen* (MCAP) und dem Symptomkomplex *Megalenzephalie-Polymikrogryrie-Polydaktylie-Hydrozephalus* (MPPH) führen. Im Mosaik vorliegende Mutationen in *PIK3CA* wurden ebenfalls bei einer Form des segmentalen Riesenwuchses sowie dem *CLOVES-Syndrom* („congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations and epidermal nevi“) nachgewiesen. Die *Ollier-Erkrankung* und das *Maffucci-Syndrom* sind durch multiple gutartige Knorpeltumoren (Enchondromatose) sowie beim Maffucci-Syndrom zusätzliche Hämangiome gekennzeichnet. Als ursächlich konnten hier somatische Mutationen in den Isozitrat-Dehydrogenase codierenden Genen *IDH1*- und *IDH2* identifiziert werden. Postzygotische Mutationen im *GNAQ*-Gen verursachen das *Sturge-Weber-Syndrom*, eine neurokutane Phakomatose mit gutartigen Gefäßtumoren an Meningen, der Choroidea und im Gesichtsbereich (portweinfarbener Naevus flammeus, Feuermal). Somatische *GNAQ*-Mutationen wurden ebenfalls als Ursache nichtsyndromaler *Feuermale* identifiziert. Die aktivierenden Punktmutationen in der durch *GNAQ* codierten G-Protein  $\alpha$ -Untereinheit beein-

flussen den MAP-Kinase-Signalweg. Weitere Beispiele für postzygotische Mosaik finden sich im Formenkreis der *benignen epidermalen Nävi* bzw. der *seborrhoidischen Keratose*. In beiden Fällen konnten aktivierende Mutationen sowohl des Fibroblastenwachstumsfaktorrezeptor-3-Gens (*FGFR3*), der katalytischen  $\alpha$ -Untereinheit der Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase (*PIK3CA*) und verschiedener Protoonkogene der RAS-Familie im Mosaik nachgewiesen werden. Postzygotische *HRAS*- und *KRAS*-Mutationen wurden auch beim *Naevus-sebaceus*- sowie *Schimmelpenning-Feuerstein-Mims-Syndrom* beschrieben.

Wie oben erläutert, wird für das konstitutionelle Auftreten von Mutationen in den meisten der oben genannten Gene eine frühe embryonale Letalität postuliert. Eine Ausnahme stellen z. B. Mutationen in *KRAS* dar, die als konstitutionelle Anlage zum kardiofaziokutanen (CFC)-Syndrom führen. Die Mutation p.Gly12 in *HRAS* findet sich sowohl in einigen malignen Tumoren als auch in gutartigen epidermalen Nävi; in konstitutioneller Form lösen Mutationen des Codons das Costello-Syndrom aus. Eine weitere Ausnahme sind *FGFR3*-Mutationen, die im oben genannten Nävussyndrom bzw. konstitutionell zur Achondroplasie führen können.

Bei einigen neuronalen Migrationsstörungen hängt der Phänotyp vom Auftreten der Mutation in der Keimzelle oder als postzygotisches Ereignis ab:

Keimzellmutationen des *LISI*-Gens führen zur Lissenzephalie. Die somatische Mutation lediglich in einer neuronalen Subpopulation bewirkt im Gegensatz dazu ein *Doppelkortex-Syndrom* (subkortikale Bandheterotopie). Mutationen im X-chromosomal lokalisierten *DCX*-Gen (Doublecortin-Gen) führen bei Männern zur Lissenzephalie und in der Regel zum Doppelkortex-Syndrom bei Frauen. Somatische Mutationen des *DCX*-Gens sind jedoch auch bei männlichen Individuen mit Doppelkortex-Syndrom nachgewiesen worden.

Entsprechende Mosaikkonstellationen dürften ebenso bei häufigeren Erkrankungen anzunehmen sein und spielen möglicherweise eine größere Rolle als bislang angenommen.

## Diagnostik von Mosaiken mithilfe des Deep Sequencing

Niedriggradige Mosaik lassen sich mithilfe der Sanger-Sequenzierung nicht oder nur unzureichend nachweisen. In Kenntnis rekurrenter somatischer Mutationen wurde eine Reihe von Ansätzen zur selektiven Anreicherung der Mutation, z. B. mithilfe der „nested polymerase chain reaction“ (Nested-PCR) und des Restriktionsverdau, verfolgt. Eine weitere Methode zur Anreicherung mutierter Stränge basiert auf der Verwendung von kombinierten Peptid-Nukleinsäureproben, die mit dem nichtmutierten Allel hybridisieren und dessen PCR-Amplifikation unterdrücken. Hierdurch erfolgt jedoch lediglich eine gezielte Mutationsanalyse, und die Sensitivität der Verfahren ist z. T. gering. Mithilfe des Next Generation Sequencing (NGS) lassen sich auch niedriggradige Mosaik erfassen, was zuletzt zur Aufklärung vieler Syndrome aufgrund von somatischen Mutationen geführt hat.

Die NGS-basierte Detektion von Mosaiken im niedrigen Prozentbereich erfordert das häufige Ablesen einer genomischen Position (Lesetiefe, „coverage“); dies wird mit dem Begriff des „deep sequencing“ beschrieben.

Neben den technischen Möglichkeiten zur Sicherung eines somatischen Mosaiks hängt die Diagnostik entscheidend von der Verfügbarkeit des betroffenen Zelltyps bzw. Gewebes ab. Insbesondere für isolierte neuronale Erkrankungen ist eine Abklärung häufig nur im Rahmen anstehender chirurgischer Eingriffe oder *postmortem* möglich. Beim McCune-Albright-Syndrom findet man einen hohen Anteil mutierter Zellen v. a. im betroffenen Knochengewebe. Die Mutation kann jedoch auch zu einem geringen Anteil in Blutzellen nachweisbar sein, was eine Diagnosesicherung aus dem peripheren Blut ermöglicht. Ein entsprechendes Beispiel ist in **Abb. 2** dargestellt. Hierdurch kann den Patienten mitunter eine Knochenbiopsie zur Diagnosesicherung erspart werden. Zukünftig werden zudem die Verfahren der Einzelzellsequenzierung an Bedeutung gewinnen.

### Fazit für die Praxis

- Bei fehlendem Mutationsnachweis bei den Eltern muss im Rahmen der genetischen Beratung auf die Möglichkeiten eines Keimzellmosaiks hingewiesen werden. Auch die Möglichkeiten einer pränatalen Diagnostik sind zu diskutieren.
- Beim Keimzellmosaik kann das Wiederholungsrisiko in einigen Fällen durch empirische Daten und theoretische Modelle abgeschätzt werden. Beim Mann besteht zudem die Möglichkeit der Spermienuntersuchung.
- Der Nachweis eines somatischen Mosaiks bei syndromalen Erkrankungen ist durch eine Blutuntersuchung nur in einigen Fällen möglich. Hier kann eine Analyse betroffener Gewebe weiterführend sein. Bereits niedrige Anteile mutierter Zellen in einer Probe können mithilfe des NGS (Deep Sequencing) nachgewiesen werden.

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. I. Kurth**  
Institut für Humangenetik  
Universitätsklinikum Jena  
Kollegiengasse 10, 07743 Jena  
ingo.kurth@med.uni-jena.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** I. Kurth und T. Grimm geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Grimm T, Muller B, Muller CR et al (1990) Theoretical considerations on germline mosaicism in Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet* 27:683–687
2. Bakker E, Veenema H, Den Dunnen JT, van Broeckhoven C, Grootsholten PM, Bonten EJ, van Ommen GJ, Pearson PL (1989) Germinal mosaicism increases the recurrence risk for „new“ Duchenne muscular dystrophy mutations. *J Med Genet* 26:553–559
3. Van Essen AJ, Abbs S, Baiget M, Bakker E, Boileau C, van Broeckhoven C, Bushby K, Clarke A, Claustres M, Covone AE et al (1992) Parental origin and germline mosaicism of deletions and duplications of the dystrophin gene: a European study. *Hum Genet* 88:249–257
4. Häne BG, Rogers RC, Schwartz CE (1999) Germline mosaicism in X-linked myotubular myopathy. *Clin Genet* 56:77–81
5. Slavin TP, Lazebnik N, Clark DM, Vengoechea J, Cohen L, Kaur M, Konczal L, Crowe CA, Corteville JE, Nowaczyk MJ, Byrne JL, Jackson LG, Krantz ID (2012) Germline mosaicism in Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A* 158A:1481–1485
6. Lázaro C, Ravella A, Gaona A, Volpini V, Estivill X (1994) Neurofibromatosis type 1 due to germline mosaicism in a clinically normal father. *N Engl J Med* 331:1403–1407
7. Bottillo I, Torrente I, Lanari V, Pinna V, Giustini S, Divona L, De Luca A, Dallapiccola B (2010) Germline mosaicism in neurofibromatosis type 1 due to a paternally derived multi-exon deletion. *Am J Med Genet A* 152A:1467–1473
8. Natacci F, Baffico M, Cavallari U, Bedeschi MF, Mura I, Paffoni A, Setti PL, Baldi M, Lalatta F (2008) Germline mosaicism in achondroplasia detected in sperm DNA of the father of three affected sibs. *Am J Med Genet A* 146A:784–786
9. Grimm T, Meng G, Liechti-Gallati S, Bettecken T, Müller CR, Müller B (1994) On the origin of deletions and point mutations in Duchenne muscular dystrophy: most deletions arise in oogenesis and most point mutations result from events in spermatogenesis. *J Med Genet* 31:183–186
10. Müller B, Grimm T, Golla A (1995) Estimating the proportion of affected germ-cells in cases of germline mosaicism in Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Med Genet* 7:119
11. Edwards JH (1989) Familiarity, recessivity and germline mosaicism. *Ann Hum Genet* 53:33–47
12. Lyon MF (1961) Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 190:372–373
13. Biesecker LG, Spinner NB (2013) A genomic view of mosaicism and human disease. *Nat Rev Genet* 14(5):307–320
14. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM (1991) Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 325(24):1688–1695

15. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, Johnston JJ, Finn EM, Peters K et al (2011) A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med* 365(7):611–619
16. Poduri A, Evrony GD, Cai X, Walsh CA (2013) Somatic mutation, genomic variation, and neurological disease. *Science* 341(6141):1237758