

medgen 2014 · 26:342–345
 DOI 10.1007/s11825-014-0010-6
 Online publiziert: 30. Oktober 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Ivan Y. Iourov^{1,2,3} · Svetlana G. Vorsanova^{1,2,4} · Thomas Liehr⁵ · Yuri B. Yurov^{1,2,4}

¹ National Research Center for Mental Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russische Föderation

² Institute of Pediatrics and Children Surgery, Russian Federation Ministry of Health, Moscow, Russische Föderation

³ Department of Medical Genetics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russische Föderation

⁴ Moscow City University of Psychology and Education, Moscow, Russische Föderation

⁵ Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Institute of Human Genetics, Jena, Deutschland

Mosaik im Gehirn des Menschen

Diagnostische Relevanz in der Zukunft?

Das Gehirn kann als eine Schaltzentrale des menschlichen Körpers betrachtet werden, die speichert, berechnet, integriert und letztendlich Informationen aus der Umwelt ins bewusste oder unbewusste Denken überträgt. Man geht davon aus, dass das Gehirn des Menschen aus ca. 10¹³ Gliazellen und ~100 Mrd. Neuronen besteht, die jeweils mehrere Tausend Verbindungen mit anderen Neuronen ausformen können. Die schiere Menge der interneuronalen Verbindungen berechtigt zu der Annahme, dass selbst nur ein kleiner Anteil von Gehirnzellen mit abnormen Genomen (am falschen Ort) bereits nennenswerte und höchstwahrscheinlich nachteilige Wirkung auf die gesamten Funktionen des Zentralnervensystems (ZNS, [11, 14]) haben dürfte. Für das gesunde menschliche Gehirn wurde beispielsweise eine Aneuploidierate von 4% allein für das Chromosom 21 bestimmt [21]; über die Bedeutung von Mosaiken für die Funktion des Gehirns bei gesunden Menschen und insbesondere über die Auswirkung einer solchen Variabilität auf interindividuelle Unterschiede ist derzeit noch nicht viel bekannt; eine Zusammenfassung des Wissensstands und eine interessante Diskussion dazu finden sich bei Poduri et al. [18].

Basierend auf dieser vergleichsweise hohen Aneuploidierate (bezogen auf Lymphozyten geben dieselben Autoren eine Rate von 0,6% für Chromosom 21 an) wurde eine Hypothese erarbeitet und vorgeschlagen, die besagt, dass Genom-

und/oder Chromosomeninstabilität auch für ZNS-Erkrankungen ein ursächlicher Mechanismus sein könnten [9, 11–13, 20, 21, 24, 25]. Deshalb könnte die systematische (Post-mortem-)Analyse der Gehirne von psychisch Erkrankten hinsichtlich genetischer Instabilität ein weitaus vielversprechenderer Ansatz sein als biochemische oder histologische Studien an verfügbaren Hirnbiopsien [1, 4, 7, 8, 11, 20, 21, 23–25].

Zum einen konnte beim Menschen, aber auch bei anderen Wirbeltieren gezeigt werden, dass die Anreicherung von Aneuploidien im Gehirn mit dem Alter assoziiert ist [6, 9, 19]. Zum anderen wurde gezeigt, dass genetischer Mosaizismus im menschlichen Gehirn in eine Reihe von kritischen biologischen Prozesse involviert ist, z. B. die pränatale Entwicklung des Gehirns, die Diversifikation von neuronalen Zellen, die Zellzahlregulation und den neuronalen Zelltod [1, 4, 6, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 21]. Zusätzlich wurden bei neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen (wie M. Alzheimer, Ataxia teleangiectatica bzw. Schizophre-

nie) chromosomale Instabilität und chromosomenspezifischer Mosaizismus nachgewiesen und zwar ausschließlich auf das Hirngewebe beschränkt [2, 8, 9, 17, 24]. Auch Erkrankungen wie die Hemimegalenzephalie wurden mit somatischen, das Gehirn betreffende Mutationen assoziiert [7]. Insgesamt kann man daher schlussfolgern, dass somatische Mosaik wahrscheinlich wesentlich für die Ätiologie von zumindest einem Teil der oben genannten pathologischen Gehirnveränderungen sein dürften.

Der vorliegende Beitrag gibt eine Übersicht zum Mosaizismus im erkrankten Gehirn, und dessen mögliche zukünftige Bedeutung für die molekulare Diagnose von neuropsychiatrischen Erkrankungen wird diskutiert.

Somatischer Mosaizismus und Bedeutung bei Erkrankungen des Gehirns

In den Gehirnen von Mäusen, Fischen und von Menschen wurde nachgewiesen, dass aneuploid vorliegende Neuronen

Tab. 1 Mosaiknachweise chromosomaler Aneuploidien in humanem, erkranktem Hirngewebe (zusammengefasst aus ausgewählten Studien)

Erkrankung	Hirnspezifische(s) chromosomale(s) Mosaik/Instabilität	Literatur
Schizophrenie	Aneuploidie und Instabilität von Chromosom 1 Mosaikaneuploidie der Chromosomen 18 und X	[24]
Ataxia teleangiectatica	Chromosomale Instabilität (Aneuploidien und chromosomale Bruchereignisse) in > 50% der Zellen, insbesondere von Chromosom 14	[8, 9]
M. Alzheimer	Aneuploidie von Chromosom 21 und X	[2, 9, 17]

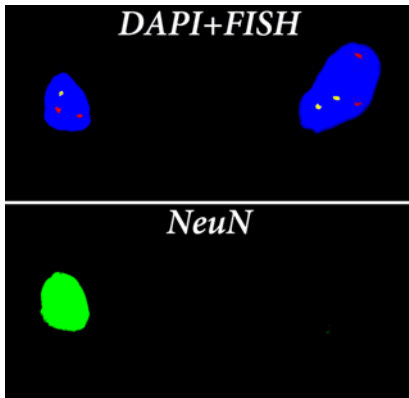


Abb. 1 ▲ Nachweis einer Aneuploidie (Verlust eines X-Chromosoms, gelbe Signale – eigene Zentromer-X-spezifische Sonde [8, 9, 24, 25]) in einem weiblichen Zellkern des Gehirns. Zellkern in der oberen Bildhälfte mit 4',6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI) blau gegengefärbt; in der unteren Bildhälfte derselbe Zellkern mit immunohistochemischer Färbung in seiner neuronalen Herkunft bestätigt (NeuN: „neuronal nuclei“, grüne Markierung). Zellkern links in beiden Bildteilen gezeigt im Vergleich zu einem normalen (diploiden) nichtneuronalen Kern; Kontrollsonde, rot eigene Zentromer-18-spezifische Sonde [8, 9, 24, 25]

funktionell aktiv sind und sich scheinbar unauffällig bezüglich deren Verschaltung innerhalb des Gehirns verhalten [6, 8, 9, 13, 14, 19]. Da aber weiterhin Aneuploidien des Menschen, wenn sie mit dem Leben vereinbar sind, von neurologischen und psychiatrischen Auffälligkeiten begleitet werden, wurde schon vor längerer Zeit die Hypothese aufgestellt, dass numerische Chromosomenanomalien, im Mosaik und im Gehirn auftretend, einen Mechanismus für die Entstehung psychischer Erkrankungen darstellen könnten [2, 4, 7, 11, 12, 23]. Andererseits weisen fast alle psychiatrischen Erkrankungen einen gewissen Anteil von Fällen mit Chromosomenanomalien auf [23, 25]. So sind beispielsweise chromosomale Mosaik, wie Aneuploidien der Geschlechtschromosomen oder überzählige, rearrangierte (Marker-)Chromosomen, mit etwa 16% die häufigste genetische Anomalie bei Autismus [2, 17, 25].

All diese Daten können als Hinweise auf die klinische Bedeutung von Mosaiken (Genom- und/ oder Chromosomeninstabilität) im erkrankten Gehirn gewertet werden. Daher wurden schließlich entsprechende Untersuchungen an Gehirnen von Schizophreniepatienten unter-

nommen und hierbei genomische Instabilität, insbesondere der Chromosomen 1, 18 und X nachgewiesen (Mono- und Trisomien; ■ Tab. 1; [2, 17, 24]) – ein Beispiel für eine Aneuploidie, die einen neuronalen Zellkern betrifft (im Vergleich zu einer disomen nichtneuronalen Zelle), ist in ■ Abb. 1 dargestellt. Diese Ergebnisse beförderten Spekulationen, dass die Pathogenese der Schizophrenie mit Anomalien des Zellzyklus (insbesondere bezüglich des Erhalts der genomischen Stabilität und Integrität) sowie der Apoptoseregulation im Zusammenhang steht und diese Anomalien evtl. als Biomarker für Schizophrenie verwendet werden könnten [12].

Auch für neurodegenerative Erkrankungen, insbesondere Ataxia teleangiectatica und M. Alzheimer, wurden Assoziationen gefunden mit „genetischen Gehirnzellmosaik“, die sich als „Low-level“-Mosaik-Aneuploidie und Genombzw. Chromosomeninstabilität manifestieren [8, 9]. Interessant ist, dass das bei der Ataxia teleangiectatica ursächliche Gen *ATM* in den zellulären Erhalt der genomischen Stabilität involviert ist. Bemerkenswert ist außerdem, dass im Kleinhirn von Ataxia-teleangiectatica-Patienten Chromosomenbrüche und ein rearrangiertes, überzähliges Derivatvchromosom 14 nachgewiesen wurden, diese aber weder im Zusammenhang mit einer Krebsentstehung noch einem entzündlichen Prozess, sondern offenbar mit einer Neurodegeneration stehen (■ Tab. 1; [8]).

Bezüglich M. Alzheimer wurde schon seit Langem vorgeschlagen, diese Erkrankung könnte mit der Aneuploidie von Chromosom 21 verknüpft sein, da die Neurodegeneration bei Trisomie 21 (Down-Syndrom) ähnlich der Neurodegeneration bei M.-Alzheimer-Patienten verläuft. Und kürzlich konnte tatsächlich gezeigt werden, dass auch das Hirngewebe von Individuen mit M. Alzheimer eine Chromosom-21-spezifische Aneuploidie aufweist ([9]; ■ Tab. 1). Darüber hinaus wurde ein progressiver Verlust von Nervenzellen bei M.-Alzheimer-Patienten mit gehirnspezifischen Aneuploidien korreliert [1]. Weiterhin ist zu beachten, dass für M. Alzheimer ein Zusammenhang mit am Zellzyklus und/oder an der Apoptose beteiligten Genen, die in Hirngewebe

während der Ontogenese hochexprimiert werden, festgestellt werden konnte [12]. Weiterhin ist festzuhalten, dass kürzlich eine erhöhte Doppelstrangbruchrate bei einem Mausmodell für die Alzheimer-Krankheit nachgewiesen wurde, deren Bedeutung für den Krankheitsverlauf allerdings noch unklar ist [22].

Theoretisch könnten auch andere genomische Variationen im Hirngewebe ZNS-Erkrankungen zugrunde liegen, wie z. B. „copy number variations“ im Mosaik, entstanden in der frühen vorgeburtlichen Entwicklung, die sich gewebespezifisch nach der Geburt stabilisiert haben [16]. Dass dem wohl so ist, haben Einzelzellanalysen an menschlichen Neuronen bereits belegt [15]. Auch wurde bereits gezeigt, dass Retrotransposons in die Ausbildung von Mosaikismus im menschlichen Gehirn involviert sind und die differenzielle Expression proteincodierender Gene beeinflussen [3, 5].

Copy number variations im Mosaik, vorliegend in krankheitsverursachenden Genen, wurden z. B. beim Rett-Syndrom nachgewiesen [10]. Schließlich wurden auch bereits bei einer Reihe von weiteren Erkrankungen des menschlichen Gehirns Mosaik-Gen-Mutationen nachgewiesen (Details: [10]). Solche somatischen Genomvariationen bzw. Zellmosaik könnten bzw. sollten einen Schwerpunkt für künftige Studien im Zusammenhang mit Erkrankungen des Gehirns darstellen.

Zukünftige diagnostische Relevanz

Derzeit gibt es keine wirklich verwertbaren In-vivo-Ansätze zur Frage der Chromosomen- bzw. Genominstabilität im menschlichen ZNS, da Gehirnzellen naturgemäß schwer oder gar nicht für die molekularzytogenetische Analysen erhältlich sind. Nichtsdestotrotz kann derzeit die Grundlage für mögliche Anwendungen molekularzytogenetischer Mosaikdiagnostik an Post-mortem-Material betroffener Patienten geschaffen werden [23, 25]. Zusätzlich sollte nach durchgängigen, nicht im Mosaik vorliegenden genetischen Variationen, bevorzugt in in fetalen und früh postnatalen Gehirnen exprimierten Genen (beteiligt an Genomstabilität und Zellzyklus sowie DNA-Re-

paratur und Apoptose), gesucht [11, 12] werden. Dabei bietet es sich an, die neuen Möglichkeiten des „next generation sequencing“ zu nutzen [18].

Erst sobald oben genannte grundlegende Untersuchungen abgeschlossen sein werden, kann eine sichere Korrelation zwischen Zellmosaik im Hirngewebe und Erkrankungen des Gehirns als etabliert angesehen werden. Dann kann ein Satz von Biomarkern für die frühzeitige Diagnose von ZNS-Erkrankungen zusammengestellt werden, die indirekte Hinweise auf eine somatische Mosaikbildung im Gehirn geben. Derzeit sind die technischen Entwicklungen in der mikroinvasiven Medizintechnik, der Molekulargenetik und der molekularen Zytogenetik derart dynamisch, dass neue Methoden zur Untersuchung von Einzelzellgenomen sich nicht teilender Zellen aus lebendem Gewebe in naher Zukunft verfügbar sein dürften.

Fazit

Genetische Mosaik im Gehirn scheinen zum einen etwas physiologisch im gesunden Gehirn Vorkommendes, zum anderen aber auch ein gemeinsamer pathogener Mechanismus für neurologische und psychiatrische Krankheiten zu sein.

Obwohl der In-vivo-Nachweis genetischer Defekte in Gehirnzellen offensichtlich nur eingeschränkt möglich ist, könnten Biomarker für den indirekten Nachweis gehirnspezifischer Genom- bzw. Chromosomeninstabilität den Ausweg aus dem diagnostischen Dilemma darstellen.

Weitere Studien zur genaueren Bewertung der Ursachen und Folgen des Mosaiks im erkrankten Gehirn sind nötig. Dennoch sollten chromosomale Mosaik auch bei derzeit nicht in vivo untersuchbaren Fragestellungen zumindest gedanklich in Betracht gezogen werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. I. Y. Iourov
National Research Center for Mental Health
Russian Academy of Medical Sciences,
Zgorodnoe sh. 2, 117152 Moscow
ivan.iourov@gmail.com

medgen 2014 · 26:342–345 DOI 10.1007/s11825-014-0010-6
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

I.Y. Iourov · S.G. Vorsanova · T. Liehr · Y.B. Yurov

Mosaik im Gehirn des Menschen. Diagnostische Relevanz in der Zukunft?

Zusammenfassung

Das gesunde menschliche Gehirn weist ein bemerkenswert hohes Maß an somatischen Zellmosaik auf. Zum einen ist dies altersassoziiert, und darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass stärker ausgeprägte Zellmosaik im Gehirn Grundlage für neurologische und/oder psychiatrische Störungen (z. B. Alzheimer-Krankheit oder Schizophrenie) sind bzw. damit im Zusammenhang stehen. Möglicherweise eröffnen diese neueren Erkenntnisse künftig Anwendungsmöglichkeiten für die klinische Diagnostik, z. B. in Kombi-

nation mit neuen Biomarkern. In diesem Zusammenhang könnte eine vielversprechende Perspektive die Erforschung molekularer Signalwege sein, die die Zellen vor Genom- und/oder Chromosomeninstabilität schützen könnten.

Schlüsselwörter

Aneuploidy · Chromosomeninstabilität · Genominstabilität · Erkrankungen des Gehirns · Neurologische Erkrankungen

Mosaicism in the human brain. Possible diagnostic relevance in molecular cytogenetics of the future?

Abstract

Recently, the human brain has been found to exhibit high levels of somatic mosaicism. On the one hand this has been shown to be age associated, on the other hand mosaicism in the brain was shown to be a mechanism for neurologic and psychiatric disorders (i. e. Alzheimer's disease and schizophrenia). Thus, a possibility to use this knowledge for the pre-clinical diagnosis was proposed. Since correlations between patterns of somatic mosaicism in mitotic cells and in post-mitotic neural cells have been described, one can suggest molecular cytogenetic analysis of so-

matic genome variations in biopsies to have potential diagnostic importance. Finally, detecting alterations to molecular pathways protecting cells from genome or chromosome instability seems to be another promising way for future diagnostic applications in brain diseases.

Keywords

Aneuploidy · Chromosome instability · Genome instability · Brain diseases · Neurologic diseases

Danksagung. I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, T. Liehr und Yuri B. Yurov wurden unterstützt durch den DLR/BMBF (RUS 2011–2013) und der Russian Science Foundation (14-15-00411). I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova und Yuri B. Yurov durch den RFBR Grant 12-04-00215 (Russian Federation, 2012–2014) sowie I.Y. Iourov durch einen „Grant of the Russian Federation President“ (MD- 4401.2013.7).

Einhaltung der ethischen Richtlinien

Interessenkonflikt. I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, T. Liehr und Yuri B. Yurov geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren

Literatur

1. Arendt T, Mosch B, Morawski M (2009) Neuronal aneuploidy in health and disease: a cytometric approach to understand the molecular individuality of neurons. *Int J Mol Sci* 10:1609–1627
2. Bajjić VP, Spremo-Potpavarić B, Zivković L et al. (2009) The X-chromosome instability phenotype in Alzheimer's disease: a clinical sign of accelerating aging? *Med Hypotheses* 73:917–920
3. Baillie JK, Barnett MW, Upton KR et al. (2011) Somatic retrotransposition alters the genetic landscape of the human brain. *Nature* 479:534–537
4. Bushman DM, Chun J (2013) The genomically mosaic brain: aneuploidy and more in neural diversity and disease. *Semin Cell Dev Biol* 24:357–369
5. Evrony GD, Cai X, Lee E et al. (2012) Single-neuron sequencing analysis of L1 retrotransposition and somatic mutation in the human brain. *Cell* 151:483–496
6. Faggioli F, Wang T, Vijg J, Montagna C. Chromosome-specific accumulation of aneuploidy in the aging mouse brain. *Hum Mol Genet.* 2012 Dec 15;21:5246–5253
7. Insel TR (2014) Brain somatic mutations: the dark matter of psychiatric genetics? *Mol Psychiatry* 19:156–158
8. Iourov IY, Vorsanova SG, Liehr T et al. (2009) Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain. *Hum Mol Genet* 18:2656–2669

9. Iourov IY, Vorsanova SG, Liehr T, Yurov YB (2009) Aneuploidy in the normal, Alzheimer's disease and ataxia-telangiectasia brain: differential expression and pathological meaning. *Neurobiol Dis* 34:212–220
10. Iourov IY, Vorsanova SG, Voinova VY et al (2013) Xq28 (MECP2) microdeletions are common in mutation-negative females with Rett syndrome and cause mild subtypes of the disease. *Mol Cytogenet* 6:53
11. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB (2012) Single cell genomics of the brain: focus on neuronal diversity and neuropsychiatric diseases. *Curr Genomics* 13:477–488
12. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB (2013) Somatic cell genomics of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions. *Cytogenet Genome Res* 139:181–188
13. Kaushal D, Contos JJ, Treuner K, Yang AH, Kingsbury MA, Rehen SK, McConnell MJ, Okabe M, Barlow C, Chun J (2003) Alteration of gene expression by chromosome loss in the postnatal mouse brain. *J Neurosci* 23:5599–5606
14. Kingsbury MA, Friedman B, McConnell MJ et al. (2005) Aneuploid neurons are functionally active and integrated into brain circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:6143–6147
15. McConnell MJ, Lindberg MR, Brennand KJ et al. (2013) Mosaic copy number variation in human neurons. *Science* 342:632–637
16. 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
17. Mosch B, Morawski M, Mittag A, Lenz D, Tarnok A, Arendt T (2007) Aneuploidy and DNA replication in the normal human brain and Alzheimer's disease. *J Neurosci* 27:6859–6867
18. Poduri A, Evrony GD, Cai X, Walsh CA (2013) Somatic mutation, genomic variation, and neurological disease. *Science* 341:1237758
19. Rajendran RS, Zupanc MM, Lösche A, Westra J, Chun J, Zupanc GK (2007) Numerical chromosome variation and mitotic segregation defects in the adult brain of teleost fish. *Dev Neurobiol* 67:1334–1347
20. Rehen SK, McConnell MJ, Kaushal D, Kingsbury MA, Yang AH, Chun J (2001) Chromosomal variation in neurons of the developing and adult mammalian nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:13361–13366
21. Rehen SK, Yung YC, McCreight MP, Kaushal D, Yang AH, Almeida BS, Kingsbury MA, Cabral KM, McConnell MJ, Anliker B, Fontanoz M, Chun J (2005) Constitutional aneuploidy in the normal human brain. *J Neurosci* 25:2176–2180
22. Suberbielle E, Sanchez PE, Kravitz AV et al. (2013) Physiologic brain activity causes DNA double-strand breaks in neurons, with exacerbation by amyloid- β . *Nat Neurosci* 16:613–621
23. Vorsanova SG, Yurov YB, Soloviev IV, Iourov IY (2010) Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations. *Curr Genomics* 11:440–446
24. Yurov YB, Iourov IY, Vorsanova SG et al. (2008) The schizophrenia brain exhibits low-level aneuploidy involving chromosome 1. *Schizophr Res* 98:139–147
25. Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY et al (2007) Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy. *J Med Genet* 44:521–525

medgen 2014 · 26:345
 DOI 10.1007/s11825-014-0016-0
 Online publiziert: 4. November 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

B. Auber · K. Heinecke · S. Morlot · B. Schlegelberger · D. Steinemann

Institut für Zell- und Molekularpathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Erratum zu: Massive parallele Sequenzierung in der Diagnostik hereditärer *BRCA1/2*-Mutationen

Bitte beachten Sie die korrekte Schreibweise des Titels, der in der ersten Online-Version falsch war.

Die Redaktion bittet, dies zu entschuldigen.

Korrespondenzadresse

Dr. med. B. Auber

Institut für Zell- und Molekularpathologie
 Medizinische Hochschule Hannover
 Hannover
 Auber.Bernd@mh-hannover.de

Die Onlineversion des Originalbetrages ist erreichbar unter: <http://dx.org/doi/10.1007/s11825-014-0443-y>