



Andreas Tzschach

Institut für Klinische Genetik, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

X-chromosomale Intelligenzminderung

Einleitung

Die ungleiche Geschlechterverteilung bei Intelligenzminderung („intellectual disability“, ID) mit ca. 30% höherer Prävalenz bei Knaben und die in den 1940er-Jahren beginnende Publikation großer Stammbäume mit geschlechtsgebundenem Erbgang ließen das X-Chromosom früh in den Mittelpunkt des Interesses rücken [1, 26]. Erste Meilensteine wurden mit der zunächst zytogenetischen (1969) und dann molekulargenetischen (1991) Aufklärung des Fragilen-X-Syndroms erreicht [25]. Die Bündelung von Familien mit vermutetem oder mittels Kopplungsanalyse gesichertem X-chromosomalem Erbgang im Rahmen großer Konsortien (EUROMRX, IGOLD) bildete die Basis, auf der schon vor Einführung der Hochdurchsatzsequenzierung zahlreiche weitere Krankheitsgene für nicht syndromale ID identifiziert werden konnten [34]. Die X-chromosomale ID nahm damit gegenüber den zwar häufigeren, aber aufgrund ihres meist sporadischen Auftretens erst mittels „next generation sequencing“ (NGS) in größerem Umfang zugänglichen autosomal-dominanten Formen eine Vorreiterrolle ein. Inzwischen konnten XLID-assoziierte Mutationen in mehr als 100 der ca. 800 proteinkodierenden Gene des X-Chromosoms identifiziert werden [29]. Der relative Anteil ID-assoziiierter Gene scheint damit auf dem X-Chromosom deutlich höher als auf den Autosomen zu sein. Unter evolutionären Gesichtspunkten könnte diese Beobachtung durch einen höheren Selektionsdruck auf das X-Chromosom hinsichtlich kognitiver Merkmale erklärbar sein [13, 36]. Bei sporadischen männlichen ID-Patienten (also ohne auffällige Familienanamnese) ist in ca. 10% der

Fälle eine X-chromosomale Genveränderung nachweisbar [25, 39].

Neue Krankheitsgene auf dem X-Chromosom sind in den letzten Jahren hauptsächlich für X-chromosomal dominante Formen identifiziert worden, die überwiegend Mädchen betreffen und meist durch De-novo-Mutationen verursacht werden. Diesem Thema ist der Beitrag von Anna Fliedner und Christiane Zweier in diesem Heft gewidmet. Die Grenze zwischen rezessiver und dominanter XLID ist jedoch unscharf. Fast alle XLID-Gene sind mit Manifestationsformen sowohl im männlichen als auch im weiblichen Geschlecht assoziiert, wobei aber meist Unterschiede hinsichtlich Prävalenz und klinischem Schweregrad bestehen.

Die Unterscheidung von syndromaler und nicht syndromaler XLID hat mit Einführung der parallelen molekulargenetischen Diagnostik ihre frühere Bedeutung eingebüßt. Diese Abgrenzung war ohnehin nie ganz streng gewesen, weil a) mitunter auch intrafamiliär eine erhebliche klinische Variabilität vorliegen kann, b) manche Merkmale erst ab einem bestimmtem Alter der Patienten erkennbar werden, c) einige Syndrome erst nach molekularer Aufklärung von ausreichend vielen Patienten klinisch definiert werden konnten (Beispiele dafür sind das Martin-Bell/Fragile-X-Syndrom sowie die *OPHN1*-assoziierte zerebelläre Hypoplasie) und andererseits d) vermeintlich klinisch distinkte Entitäten, die nicht selten anhand einer einzigen Familie definiert worden waren, sich nach Aufklärung der ursächlichen Gene als allelische Varianten des gleichen Krankheitsbildes herausstellten. Davon unbenommen, spielt aber die klinische Beurteilung der Patienten unter syndro-

mologischen Aspekten insbesondere bei der Bewertung unklarer Varianten und bei Patienten ohne nachweisbare genetische Ursache auch weiterhin eine zentrale Rolle.

Fragiles-X-Syndrom

Das Fragile-X-Syndrom (FRAX, Martin-Bell-Syndrom, OMIM 300624) ist die häufigste monogene Ursache für Intelligenzminderung. Bei den meisten Patienten liegt eine Expansion des CGG-Trinukleotidrepeats in der 5'-UTR des *FMR1*-Gens vor, die eine Hypermethylierung und damit fehlende oder stark verminderte Expression des Gens zur Folge hat. Punktmutationen und Deletionen von *FMR1* sind demgegenüber offenbar sehr selten und trotz des inzwischen weitverbreiteten Einsatzes von Array-CGH und NGS erst bei weniger als zehn Patienten beschrieben worden [33]. Ohne die instabile CGG-Repeatregion würde das Fragile-X-Syndrom zu den seltenen XLID-Formen zählen. Ob in Analogie zu *MECP2*, wo sowohl Funktionsverlustmutationen als auch Duplikationen mit kognitiven Einschränkungen einhergehen (siehe unten), auch die Überexpression von *FMR1* klinische Konsequenzen hat, ist aktuell noch unklar. Bis jetzt ist nur ein einziger männlicher Patient mit *FMR1*-Duplikation berichtet worden [40].

Das Genprodukt FMRP ist ein mRNA-bindendes Protein mit regulatorischer Funktion bei der Translation insbesondere von Synapsenproteinen. Der Mangel an FMRP hat u. a. die Überexpression postsynaptischer metabotroper Glutamatrezeptoren (mGluR) zur Folge. In FraX-Tiermodellen (*Drosophila* und Maus) konnten durch gezielte

Hemmung dieser Rezeptoren eindrucksvolle phänotypische Korrekturen erzielt werden, die Hoffnungen auf einen therapeutischen Einsatz beim Menschen geweckt haben [27]. Die daraufhin initiierten klinischen Studien konnten diese Erwartungen aber leider nicht erfüllen [5].

Prävalenz von Mutationen in einzelnen XLID-Genen

Häufige XLID-Gene

Die Mutationshäufigkeiten in den einzelnen XLID-Genen unterscheiden sich erheblich. Nur für wenige Gene sind Mutationen in mehr als 100 Familien beschrieben worden.

Mutationen in *ATRX* sind mit schwerer ID, Mikrozephalie und Hypotonie („X-linked mental retardation-hypotonic facies syndrome“, OMIM 309580) sowie in einigen Fällen zusätzlich auch mit erythrozytären HbH-Einschlusskörpern (Alpha-Thalassämie-Retardierungs-Syndrom, OMIM 301040) assoziiert. Es sind mehr als 200 Familien mit *ATRX*-Mutationen berichtet worden. *ATRX*-Mutationen können auch im weiblichen Geschlecht zu kognitiven Einschränkungen führen.

Das Coffin-Lowry-Syndrom (OMIM 303600) ist klinisch neben schwerer ID durch Kleinwuchs, grobe Gesichtszüge, prominente Lippen, Skoliose und spitz zulaufende Finger gekennzeichnet. Es wird durch Mutationen in *RPS6KA3* verursacht und zählt mit über 150 berichteten Familien ebenfalls zu den häufigen XLID-Syndromen.

Das Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom (OMIM 312870, Mutationen in *GPC3*) ist ein Makrosomie-Syndrom mit charakteristischen fazialen Merkmalen und variablen weiteren körperlichen Auffälligkeiten wie z. B. Herzfehler, Zwerchfellhernie, akzessorische Mamilen und Skelettanomalien. Die Ausprägung der Intelligenzminderung reicht von schweren Formen bis zu unauffälliger kognitiver Entwicklung. Es sind über 100 Familien publiziert worden.

Mutationen in *SLC16A2* (*MCT8*), das für einen Schilddrüsenhormontransporter kodiert, sind mit dem Allan-Her-

ndon-Dudley-Syndrom (OMIM 300523) assoziiert, einem Krankheitsbild mit schwerer ID, Mikrozephalie und Spastik. Die Unterfunktion dieses Hormontransporters hat erhöhte Werte für T_3 bei erniedrigtem T_4 im Serum zur Folge. Das Thyreoidale stimulierende Hormon (TSH) ist allerdings meist im Normbereich, und es liegt auch keine klinisch manifeste Hypothyreose vor. Inzwischen sind mehr als 100 Familien mit Allan-Herndon-Dudley-Syndrom publiziert worden.

Auch die *SLC6A8*-assoziierte Kreatintransporter-Defizienz (OMIM 300352) zählt mit mehr als 100 publizierten Familien zu den häufigen XLID-Syndromen. Die klinischen Merkmale umfassen neben schwerer ID u. a. Kleinwuchs, niedriges Körpergewicht, unterentwickelte Muskulatur, Hypotonie, Krampfanfälle und Verhaltensauffälligkeiten. In Blut und Urin liegt ein erhöhtes Verhältnis von Kreatin zu Kreatinin vor. Heterozygote Anlageträgerinnen für *SLC6A8*-Mutationen können Auffälligkeiten hinsichtlich Kognition und Verhalten haben.

Funktionsverlustmutationen in *ARX* sind mit Hirnfehlbildungen und Genitalanomalien („X-linked lissencephaly with ambiguous genitalia“, OMIM 300215) assoziiert. Bei mehreren großen Familien mit im Vergleich dazu eher unspezifischer Symptomatik, die neben ID auch Dystonie und Epilepsie umfassen kann (OMIM 300419 und 309510), wurde eine rekurrente 24-bp-Duplikation innerhalb des Polyalanin-Trakts von *ARX* nachgewiesen. Da diese Duplikation bei der NGS-Diagnostik nicht sicher erkannt wird, sind *ARX*-Mutationen möglicherweise unterdiagnostiziert. Bislang sind über 100 Familien mit der 24-bp-Duplikation beschrieben worden.

Gene mit mittlerer Häufigkeit

Gene mit mittlerer Prävalenz, für die Mutationen in mindestens 20 Familien berichtet worden sind, schließen u. a. *CUL4B* (Cabezas-Syndrom, OMIM 300354), *OPHN1* (XLID mit zerebellärer Hypoplasie, OMIM 300486), *KDM5C* (Claes-Jensen-Syndrom, OMIM 300534), *ILIRAPL1* (OMIM 300143), *PQBP1* (Renpenning-Syndrom, OMIM 309500),

MED12 (FG/Opitz-Kaveggia-Syndrom, OMIM 305450; Lujan-Fryns-Syndrom, 309520; Ohdo-Syndrom, OMIM 300895), *SLC9A6* (Christianson-Syndrom, OMIM 300243) und *PHF6* (Börjeson-Forssman-Lehmann-Syndrom, OMIM 301900) ein.

Punktmutationen in *MECP2* sind nicht nur Ursache des Rett-Syndroms bei Mädchen, sondern werden auch bei männlichen Patienten beobachtet, wobei der klinische Schweregrad in Abhängigkeit von der Mutation von Enzephalopathie mit früher Letalität (OMIM 300673) bis zu moderater ID reicht (PPM-X-Syndrom, OMIM 300055). Das häufige *MECP2*-Duplikations-Syndrom wird unten im Kapitel Chromosomenstörungen besprochen.

Missense-Mutationen in *IQSEC2* (OMIM 309530) waren zunächst in vier Familien mit unspezifischer ID berichtet worden. Später wurden auch Nonsense-Mutationen und Deletionen identifiziert, die mit schwerer ID, Epilepsie und Mikrozephalie assoziiert sind. De-novo-Mutationen in *IQSEC2* wurden inzwischen auch mehrfach bei weiblichen Patienten nachgewiesen und haben dort u. a. eine dem Rett-Syndrom ähnliche Symptomatik zur Folge.

Seltene XLID-Gene

Die Mehrzahl der XLID-Gene scheint eine niedrige Mutationsrate zu haben, d. h. es sind sowohl beim Screening von XLID-Familien als auch bei sporadischen Patienten weniger als 20 Fälle berichtet worden. Diese Beobachtung betrifft keineswegs nur solche Gene, die erst vor kurzer Zeit aufgeklärt worden sind, wie z. B. *ZC4H2* (Wieacker-Wolff-Syndrom, OMIM 314580; ID und Arthrogrypose) oder *LASIL* (Wilson-Turner-Syndrom, OMIM 309585; ID mit Kleinwuchs, Gynäkomastie und Adipositas), sondern auch Krankheitsbilder, deren Ursache schon seit vielen Jahren bekannt ist. Exemplarisch dafür steht das mit ID und Verhaltensauffälligkeiten assoziierte Gen *MAOA* (Brunner-Syndrom, OMIM 300615), das eine zentrale Rolle im Serotoninstoffwechsel spielt. Die erste Mutation wurde 1993 in einer großen holländischen Familie nachgewiesen [6]. Trotz großen wissenschaftlichen Inter-

esses an diesem Gen, das sich u. a. in zahlreichen Assoziationsstudien zu Verhaltensphänotypen niederschlug, wurde die zweite MAOA-Mutation erst 20 Jahre später berichtet [30].

Chromosomenstörungen

Kopienzahlvarianten (CNVs) und strukturelle Aberrationen

Submikroskopische Deletionen oder Duplikationen stellen bei ca. 10 % der männlichen XLID-Patienten die Ursache dar, was in einer vergleichbaren Größenordnung wie bei autosomaler ID liegt (siehe auch den Beitrag von Hartmut Engels in dieser Ausgabe) [41]. Bei Segregationsanalysen von CNVs mit unklarer Krankheitsrelevanz ist zu beachten, dass der Nachweis der Variante bei der Mutter zunächst keine definitive Aussage zur pathogenetischen Wertigkeit erlaubt. Von deutlich größerer Aussagekraft sind Untersuchungen männlicher Familienmitglieder in der mütterlichen Linie (maternaler Großvater, Brüder der Mutter, Brüder oder maternale Halbbrüder des Indexpatienten usw.). Der Nachweis der Variante bei einem gesunden männlichen Angehörigen ist in der Regel ein starkes Argument für Benignität.

MECP2-Duplikations-Syndrom

Das MECP2-Duplikations-Syndrom (OMIM 300260, XLID Typ Lubs) ist häufig; es sind mehr als 150 Familien berichtet worden. Die Duplikationen in Xq28 haben eine Größe von 300 kb bis über 4 Mb. Klinisch sind die Patienten neben meist schwerer geistiger Behinderung, anfänglicher muskulärer Hypotonie und späterer Spastik durch häufige respiratorische Infekte charakterisiert. Inzwischen sind auch mehrere Patientinnen mit MECP2-Duplikationen berichtet worden.

Xp11.22-Mikroduplikations-Syndrom

Mit mehr als 50 publizierten Familien zählt auch das Xp11.22-Mikroduplikations-Syndrom (OMIM 300705) zu den häufigeren X-chromosomalen

medgen 2018 · 30:328–333 <https://doi.org/10.1007/s11825-018-0207-1>
© Der/die Autor(en) 2018

A. Tzschach

X-chromosomale Intelligenzminderung

Zusammenfassung

X-chromosomale Intelligenzminderung („X-linked intellectual disability“, XLID) ist eine heterogene Krankheitsgruppe; inzwischen sind mehr als 100 XLID-Gene identifiziert worden. Das Fragile-X-Syndrom mit CGG-Repeatexpansion in der 5'-UTR des FMR1-Gens ist die häufigste monogene Ursache für Intelligenzminderung. Weitere X-chromosomale Gene mit vergleichsweise hohen Mutationsprävalenzen sind *ATRX*, *RPS6KA3*, *GPC3*, *SLC16A2*, *SLC6A8* und *ARX*. Die Ursachen für XLID verteilen sich zu ca. 90 % auf molekulargenetisch nachweisbare Mutationen und zu ca. 10 % auf chromosomale Kopienzahlvarianten („copy-number variants“, CNVs). Häufige CNVs sind Duplikationen in Xq28 unter Einschluss von

MECP2 sowie das Xp11.22-Duplikations-Syndrom mit Überexpression von *HUWE1*. Mit den aktuellen Untersuchungsmethoden kann bei ca. 10 % der männlichen Patienten mit Intelligenzminderung eine X-chromosomale Ursache nachgewiesen werden. Neue Erkenntnisse zu XLID sind für die nächsten Jahre am ehesten in den nicht kodierenden Regionen zu erwarten, wo wahrscheinlich ein weiterer Teil der Ursachen für das bislang nicht vollständig erklärte Überwiegen männlicher Patienten zu suchen ist.

Schlüsselwörter

Autismus · Fragiles-X-Syndrom · X-Inaktivierung · Kopienzahlvarianten · Balancierte chromosomale Rearrangements

X-linked intellectual disability

Abstract

X-linked intellectual disability (XLID) is a heterogeneous disorder; more than 100 XLID genes have been identified so far. Fragile X syndrome with CGG repeat expansions in the 5'-UTR of *FMR1*, is the most frequent monogenic form of ID. Other XLID genes with a comparatively high prevalence of mutations are *ATRX*, *RPS6KA3*, *GPC3*, *SLC16A2*, *SLC6A8*, and *ARX*. The causes of XLID are distributed as follows: molecular genetically proven mutations in 90% and copy-number variations (CNVs) in approximately 10%. Common CNVs are duplications of Xq28 that include *MECP2* and the Xp11.22 duplication syndrome, with overexpression of *HUWE1*.

Using current investigative methods, mutations in X-chromosomal genes can be proven to be the underlying cause in approximately 10% of male patients with ID. Over the next few years, new discoveries are to be expected, primarily in the noncoding regions of the X-chromosome, where further causes of the preponderance in male patients, which has not yet been fully explained, are presumably to be sought.

Keywords

Autism · Fragile X syndrome · X-inactivation · Copy number variants · Balanced chromosome rearrangements

Krankheitsbildern. Hauptursache für die klinischen Auffälligkeiten ist die Überexpression des Gens *HUWE1*, in dem auch Punktmutationen beschrieben worden sind (XLID Typ Turner, OMIM 300706). Das Xp11.22-Mikroduplikations-Syndrom kann sich in beiden Geschlechtern manifestieren. Inzwischen überwiegen sogar die Berichte von Xp11.22-Duplikationen bei Mädchen, bei denen das klinische Spektrum von milder bis schwerer ID reicht und offenbar nur teilweise mit dem Muster der X-Inaktivierung korreliert [11].

PLP1-Duplikation (Pelizaeus-Merzbacher-Syndrom)

Duplikationen des PLP1-Gens in Xq22 sind bereits seit 1987 als Ursache des Pelizaeus-Merzbacher-Syndroms (OMIM 312080) bekannt, bei dem neben den kognitiven Einschränkungen die neurologische Symptomatik (spastische Paraplegie, Hypotonie, Nystagmus) im Vordergrund steht. Punktmutationen und Deletionen von *PLP1* sind weitere Ursachen für das variable klinische Spektrum des Pelizaeus-Merzbacher-Syndroms bzw. seiner mildereren Ver-

laufsform Spastische Paraplegie Typ 2 (SPG2, OMIM 312920).

Balancierte chromosomale Translokationen

Balancierte chromosomale Translokationen zwischen einem X-Chromosom und einem Autosom führen im weiblichen Geschlecht in der Regel zu präferentieller Inaktivierung des normalen (d.h. dem an der Translokation nicht beteiligten) X-Chromosoms, weil andernfalls eine funktionelle Imbalance X-chromosomaler und autosomaler Segmente die Folge wäre [35]. Abweichungen von dieser Regel entstehen dann, wenn durch den X-chromosomalen Bruchpunkt ein essenzielles Gen mit Letalität bei vollständigem Funktionsverlust inaktiviert wird [7, 15, 28, 31].

Bruchpunktanalysen bei balancierten chromosomalen Rearrangements haben zur Identifizierung mehrerer X-chromosomaler Krankheitsgene beigetragen [20, 21, 23]. Balancierte Rearrangements verdienen auch weiterhin wissenschaftliches Interesse, um beispielsweise Erkenntnisse über regulatorische Elemente zu gewinnen [42].

Komplexe chromosomale Rearrangements

Neben Deletionen, Duplikationen und balancierten Translokationen gibt es auch komplexere chromosomale Rearrangements unter Beteiligung des X-Chromosoms, die aber – insbesondere im balancierten Zustand und in submikroskopischer Größenordnung – mit den aktuellen Methoden der Routinediagnostik nicht zuverlässig detektierbar sind. Diese Analyselücke dürfte in Zukunft durch „whole genome sequencing“ (WGS) geschlossen werden [9, 10]. Ein illustratives Beispiel dafür ist der Nachweis einer Insertion von 62 kb aus 4q34 in Intron 2 des XLID-Gens *IQSEC2* bei einem Patienten mit schwerer ID, Epilepsie und Mikrozephalie [14].

X-chromosomal rezessive Krankheitsbilder und numerische Aberrationen des X-Chromosoms

Rezessive X-chromosomale Mutationen führen in Verbindung mit dem Turner-Syndrom (45,X) zum Vollbild der Erkrankung auch bei Mädchen, und männliche Anlageträger werden bei gleichzeitigem Vorliegen eines Klinefelter-Syndroms (47,XXY) vor den klinischen Auswirkungen weitgehend geschützt. Angesichts der Häufigkeit sowohl von Turner- als auch Klinefelter-Syndrom überrascht es nicht, dass beide Szenarien schon mehrfach in Kombination mit verschiedenen X-chromosomalen Krankheitsbildern beschrieben worden sind [4, 19].

Mutationen im nicht kodierenden Bereich

In Anbetracht der in den letzten Jahren durchgeführten umfangreichen Whole-Exome-Studien sowohl bei XLID-Familien als auch bei großen Kohorten mit sporadischen Patienten erscheint es zunehmend unwahrscheinlich, dass es auf dem X-Chromosom noch eine nennenswerte Zahl unentdeckter Gene mit Mutationen im kodierenden Bereich geben sollte [8, 16]. Im Gegensatz dazu sind die nicht kodierenden Regionen bislang kaum untersucht worden. Krankheitsrelevante Varianten in der nicht kodierenden DNA könnten zumindest teilweise die Diskrepanz der aufgrund der ungleichen Geschlechterverteilung zu erwartenden Rolle X-chromosomaler Ursachen zum aktuell nachweisbaren Anteil von nur ca. 10 % erklären. Mutationen im nicht kodierenden Bereich beeinflussen i. d. R. die Genexpression, wobei hinsichtlich der Ausprägungsstärke große Variabilität besteht und auch subtile Effekte möglich sind. Aus diesem Grund dürften nicht kodierende Mutationen gerade auch bei Patienten mit einer eher milden klinischen Symptomatik zu erwarten sein.

Die Bewertung von Varianten als pathogen oder nicht pathogen ist im nicht kodierenden Bereich alles andere als trivial. Hilfreich sind in dieser Situation große Stammbäume, die Segregationsanaly-

sen erlauben. Ein Beispiel dafür ist die Familie MRX3, in der die Mutationssuche auf ein schmales Kopplungsintervall von nur 5,6 Mb in Xq28 fokussiert werden konnte. Dabei wurde eine Variante im Promotorbereich von *HCFC1* identifiziert, deren funktionelle Charakterisierung mit Nachweis einer Überexpression aufgrund veränderter Bindungseigenschaften des Transkriptionsfaktors YY1 zur Etablierung von *HCFC1* als XLID-Gen beigetragen hat [17]. Auch bei der Identifizierung einer ursächlichen Mutation in der 5'-UTR von *DLG3* war die Größe der Familie mit mehr als 140 Individuen von Vorteil [22].

X-Inaktivierung

Die Mehrzahl der Mädchen bzw. Frauen ohne Anlageträgerschaft für eine X-chromosomal rezessive Erkrankung hat eine annähernd gleichmäßige Verteilung der X-Inaktivierung, d.h. es liegt ein funktionelles Mosaik von Zellen mit aktivem maternalen und von Zellen mit aktivem paternalen X-Chromosom vor. Eine Verschiebung dieses Verhältnisses („skewing“) von mindestens 20:80 ist bei Neugeborenen selten (weniger als 5 %), nimmt aber mit dem Alter zu und liegt bei erwachsenen Frauen bei über 14 % [3]. In der Routinediagnostik wird für die Analyse der X-Inaktivierung der Methylierungsstatus des hochpolymorphen CAG-Repeats im Exon 1 des Androgenrezeptor-Gens (AR) bestimmt [2]. In Zukunft könnte durch umfassende Expressionsanalysen (z.B. mittels RNA-Sequenzierung) auch eine differenziertere Berücksichtigung derjenigen X-chromosomalen Gene möglich werden, die der Inaktivierung ganz oder teilweise entgehen [38].

Anlageträgerinnen für einen X-chromosomal rezessiven Gendefekt weisen häufig (aber keineswegs immer) eine Verschiebung des Inaktivierungsmusters zugunsten des Chromosoms mit dem mutierten Allel auf. Die Überträgerinnen zeigen in diesem Fall entweder gar keine oder eine deutlich mildere Symptomatik als die männlichen Mutations-träger. Unter Berücksichtigung der oben genannten Einschränkungen kann daher die Analyse der X-Inaktivierung bei Müt-

tern männlicher ID-Patienten den Verdacht auf eine X-chromosomale Ursache entweder erhärten oder (bei unauffälligem Ergebnis) weniger wahrscheinlich machen.

In Ausnahmefällen kann die X-Inaktivierung aber auch in gegensätzlicher Richtung, also mit präferentieller Inaktivierung des normalen Allels, verschoben sein, und die Anlageträgerinnen sind infolgedessen ebenso schwer wie die männlichen Familienmitglieder mit dieser Mutation betroffen. Abgesehen von den oben erwähnten X-Autosom-Translokationen liegen die Ursachen für dieses paradoxe Inaktivierungsmuster meistens im Dunkeln. Es wird u. a. ein „female X-linked two hit model“ mit einer schwerwiegenderen Mutation auf dem inaktiven Chromosom diskutiert [12]. Bei der genetischen Beratung von Anlageträgerinnen mit Kinderwunsch sollte berücksichtigt werden, dass nicht nur für Söhne, sondern in Ausnahmefällen auch für Töchter ein Erkrankungsrisiko bestehen kann.

Ausblick

Die aktuelle Detektionsrate von ca. 10 % für X-chromosomale Veränderungen bei männlichen ID-Patienten kann die im Vergleich zu Mädchen deutlich höhere Prävalenz von kognitiven Störungen bei Knaben nicht vollständig erklären. Wahrscheinlich spielen hier auch noch andere Faktoren eine Rolle, z. B. die Wirkung androgener Hormone auf die Hirnentwicklung [32, 37]. Möglicherweise ist das Überwiegen männlicher Patienten auch nicht in allen Fällen auf kognitive Defizite im engeren Sinne zurückzuführen. Die bei Knaben häufigeren Verhaltensauffälligkeiten, insbesondere Defizite bei der Aufmerksamkeit, können einen ungünstigen Einfluss auf die Ergebnisse von Intelligenztests haben und damit zu einer diagnostischen Verzerrung führen. Bei Autismus beispielsweise ist die Geschlechterdifferenz sogar noch stärker ausgeprägt als bei Intelligenzminderung [24]. Die Suche nach X-chromosomalen Krankheitsursachen trägt damit auch zum Verständnis für die physiologischen Unterschiede zwischen den Geschlechtern hinsichtlich Kognition und Verhalten bei [18].

Abschließend bleibt zu hoffen, dass die immer präzisere molekulargenetische und funktionelle Charakterisierung X-chromosomaler Gendefekte über die unmittelbaren Konsequenzen für die genetische Beratung hinaus in absehbarer Zukunft auch zur Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze beitragen wird.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Andreas Tzschach

Institut für Klinische Genetik,
Technische Universität Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland
andreas.tzschach@uniklinikum-dresden.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Tzschach gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Allan W, Herndon CN, Dudley FC (1944) Some examples of the inheritance of mental deficiency: apparently sex-linked idiocy and microcephaly. *Am J Ment Defic* 48:325–334
- Allen RC, Zoghbi HY, Moseley AB et al (1992) Methylation of HpaII and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X chromosome inactivation. *Am J Hum Genet* 51:1229–1239
- Amos-Landgraf JM, Cottle A, Plenge RM et al (2006) X chromosome-inactivation patterns of 1,005 phenotypically unaffected females. *Am J Hum Genet* 79:493–499
- Balci YI, Turul T, Daar G et al (2008) Hematopoietic stem cell transplantation from a donor with Klinefelter syndrome for Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Transplant* 12:597–599
- Berry-Kravis EM, Lindemann L, Jonch AE et al (2018) Drug development for neurodevelopmental disorders: lessons learned from fragile X syndrome. *Nat Rev Drug Discov* 17:280–299
- Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO et al (1993) Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 262:578–580
- Cottrell CE, Sommer A, Wenger GD et al (2009) Atypical X-chromosome inactivation in an X;1

translocation patient demonstrating Xq28 functional disomy. *Am J Med Genet A* 149A:408–414

- Deciphering Developmental Disorders Study (2017) Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature* 542:433–438
- Dong Z, Wang H, Chen H et al (2017) Identification of balanced chromosomal rearrangements previously unknown among participants in the 1000 Genomes Project: implications for interpretation of structural variation in genomes and the future of clinical cytogenetics. *Genet Med*. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.170>
- Dong Z, Ye L, Yang Z et al (2018) Balanced chromosomal rearrangement detection by low-pass whole-genome sequencing. *Curr Protoc Hum Genet*. <https://doi.org/10.1002/cphg.51>
- Evers C, Mitter D, Strobl-Wildemann G et al (2015) Duplication Xp11.22-p14 in females: does X-inactivation help in assessing their significance? *Am J Med Genet A* 167A:553–562
- Fieremans N, Van Esch H, Holvoet M et al (2016) Identification of intellectual disability genes in female patients with a skewed X-inactivation pattern. *Hum Mutat* 37:804–811
- Geetz J, Shoubridge C, Corbett M (2009) The genetic landscape of intellectual disability arising from chromosome X. *Trends Genet* 25:308–316
- Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT et al (2014) Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature* 511:344–347
- Glaser B, Shirneshan K, Bink K et al (2004) Molecular cytogenetic analysis of a de novo balanced X; autosome translocation: evidence for predominant inactivation of the derivative X chromosome in a girl with multiple malformations. *Am J Med Genet A* 126A:229–236
- Hu H, Haas SA, Chelly J et al (2016) X-exome sequencing of 405 unresolved families identifies seven novel intellectual disability genes. *Mol Psychiatry* 21:133–148
- Huang L, Jolly LA, Willis-Owen S et al (2012) A noncoding, regulatory mutation implicates HCF1 in nonsyndromic intellectual disability. *Am J Hum Genet* 91:694–702
- Jacquemont S, Coe BP, Hersch M et al (2014) A higher mutational burden in females supports a “female protective model” in neurodevelopmental disorders. *Am J Hum Genet* 94:415–425
- Kaczorowska E, Zimowski J, Cichon-Kotek M et al (2016) Co-occurrence of Turner syndrome and Duchenne muscular dystrophy—an important problem for the clinician. *Dev Period Med* 20:273–278
- Kalscheuer VM, Musante L, Fang C et al (2009) A balanced chromosomal translocation disrupting ARHGEF9 is associated with epilepsy, anxiety, aggression, and mental retardation. *Hum Mutat* 30:61–68
- Kalscheuer VM, Tao J, Donnelly A et al (2003) Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 72:1401–1411
- Kumar R, Ha T, Pham D et al (2016) A non-coding variant in the 5' UTR of DLG3 attenuates protein translation to cause non-syndromic intellectual disability. *Eur J Hum Genet* 24:1612–1616
- Kutsche K, Yntema H, Brandt A et al (2000) Mutations in ARHGEF6, encoding a guanine nucleotide exchange factor for Rho GTPases, in patients with X-linked mental retardation. *Nat Genet* 26:247–250
- Lai MC, Lombardo MV, Auyeung B et al (2015) Sex/gender differences and autism: setting the

- scene for future research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54:11–24
25. Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE (2012) Fragile X and X-linked intellectual disability: four decades of discovery. *Am J Hum Genet* 90:579–590
 26. Martin JP, Bell J (1943) A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neurol Psychiatry* 6:154–157
 27. McBride SM, Choi CH, Wang Y et al (2005) Pharmacological rescue of synaptic plasticity, courtship behavior, and mushroom body defects in a *Drosophila* model of fragile X syndrome. *Neuron* 45:753–764
 28. Myszkka A, Karpinski P, Makowska I et al (2010) DNA methylation analysis of a de novo balanced X;13 translocation in a girl with abnormal phenotype: evidence for functional duplication of the whole short arm of the X chromosome. *J Appl Genet* 51:331–335
 29. Neri G, Schwartz CE, Lubs HA et al (2018) X-linked intellectual disability update 2017. *Am J Med Genet A*. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38710>
 30. Piton A, Redin C, Mandel JL (2013) XLID-causing mutations and associated genes challenged in light of data from large-scale human exome sequencing. *Am J Hum Genet* 93:368–383
 31. Podolska A, Kobelt A, Fuchs S et al (2017) Functional monosomy of 6q27-qter and functional disomy of Xpter-p22.11 due to X;6 translocation with an atypical X-inactivation pattern. *Am J Med Genet A* 173:1334–1341
 32. Quartier A, Chatrousse L, Redin C et al (2018) Genes and pathways regulated by androgens in human neural cells, potential candidates for the male excess in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.002>
 33. Quartier A, Poquet H, Gilbert-Dussardier B et al (2017) Intra-genic FMR1 disease-causing variants: a significant mutational mechanism leading to fragile-X syndrome. *Eur J Hum Genet* 25:423–431
 34. Ropers HH (2010) Genetics of early onset cognitive impairment. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 11:161–187
 35. Schluth C, Cossee M, Girard-Lemaire F et al (2007) Phenotype in X chromosome rearrangements: pitfalls of X inactivation study. *Pathol Biol* 55:29–36
 36. Skuse DH (2005) X-linked genes and mental functioning. *Hum Mol Genet* 14(Suppl 1):R27–R32
 37. Skuse DH (2007) Rethinking the nature of genetic vulnerability to autistic spectrum disorders. *Trends Genet* 23:387–395
 38. Tukiainen T, Villani AC, Yen A et al (2017) Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature* 550:244–248
 39. Tzschach A, Grasshoff U, Beck-Woedl S et al (2015) Next-generation sequencing in X-linked intellectual disability. *Eur J Hum Genet* 23:1513–1518
 40. Vengoechea J, Parikh AS, Zhang S et al (2012) De novo microduplication of the FMR1 gene in a patient with developmental delay, epilepsy and hyperactivity. *Eur J Hum Genet* 20:1197–1200
 41. Whibley AC, Plagnol V, Tarpey PS et al (2010) Fine-scale survey of X chromosome copy number variants and indels underlying intellectual disability. *Am J Hum Genet* 87:173–188
 42. Zepeda-Mendoza CJ, Ibn-Salem J, Kammin T et al (2017) Computational prediction of position effects of apparently balanced human chromosomal rearrangements. *Am J Hum Genet* 101:206–217

Genetischer Auslöser für congenitales mesoblastisches Nephrom entdeckt

Das congenitale mesoblastische Nephrom (CMN) kann bereits in den ersten Lebensmonaten von Säuglingen oder sogar schon vor der Geburt auftreten. Glücklicherweise ist der Nierentumor sehr selten und lässt sich oftmals mit einem chirurgischen Eingriff heilen. Weitere spezifische Behandlungsmöglichkeiten existieren jedoch nicht – auch wegen der bislang ungeklärten Ursachen dieses Tumors. Drei Unterarten dieses Nierentumors sind bekannt: das klassische, das zelluläre und das gemischte Nephrom. Für das zelluläre CMN ist seit Langem eine charakteristische Veränderung der Chromosomen als Auslöser bekannt. In diesem Fall fusionieren zwei Gene miteinander, was zu einer überschießenden Aktivität eines Enzyms führt. Für die klassische Variante des CMN waren bislang keine typischen genetischen Veränderungen bekannt. Für das klassische CMN hat ein internationales Forscherteam jetzt erstmals einen genetischen Auslöser identifiziert. Die Ergebnisse werden in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift *Nature Communications* vorgestellt.

Durch Genomanalysen von Tumor- und Blutproben der Patienten konnte in gut 70% der klassischen CMN eine neuartige Mutation des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR) nachgewiesen werden. Die Wissenschaftler entdeckten im Erbgut der betroffenen Zellen eine Verdoppelung der enzymatisch aktiven Kinase-Region. Dies hat zur Folge, dass der EGF-Rezeptor überaktiv wird und die Tumorzellen dauerhaft zum Wachstum angeregt. Wie weitere Untersuchungen zeigten, weist auch die gemischte Variante des Tumors in der Mehrzahl der Fälle eine solche Mutation auf.

Sowohl bei der klassischen als auch bei der zellulären Variante des CMN starten die genetischen Veränderungen einen der wichtigsten Signalwege für die Aktivierung des Zellwachstums: die MAP-Kinase-Kaskade. Dabei schalten sie unter anderem die in der Zelle vorliegende BRAF-Kinase an. Das Gen für dieses Protein war auch in einigen der Tumoren mutiert, in denen weder die für die klassische, noch die für die zelluläre Variante verantwortliche Mutation nachgewiesen werden konnten. In diesen Fällen kam es im betroffenen Gen zum

Verlust einer Region, die für die Hemmung der BRAF-Kinaseaktivität zuständig ist, mit der Folge, dass das Protein daueraktiv ist und die MAP-Kinase-Kaskade angeschaltet bleibt.

Parallelen zu Tumoren bei Erwachsenen

Dem Forscherteam ist es damit gelungen, diesen seltenen Tumor des Säuglingsalters in nahezu allen Fällen auf die Aktivierung eines zentralen Signalweges zurückzuführen, der auch in vielen Tumoren des Erwachsenenalters eine wesentliche Rolle spielt. Insbesondere für CMN-Patienten, die chirurgisch nicht ausreichend behandelt werden können, liefern diese Erkenntnisse jetzt möglicherweise neue Behandlungsansätze durch die Übertragung bewährter Therapieprinzipien der Erwachsenenonkologie auf die Therapie des congenitalen mesoblastischen Nephroms.

Literatur: Wegert J., Vokuhl C. et al (2018) Recurrent intragenic rearrangements of EGFR and BRAF in soft tissue tumors of infants. *Nature Communications*, doi: 10.1038/s41467-018-04650-6