

CHROMOSOMENABERRATIONEN

Veränderungen der Chromosomen (numerische und strukturelle) finden sich bei etwa 1 % der Allgemeinbevölkerung, 8 % der Totgeburten und fast 50 % der Feten bei Spontanaborten. Die 3×10^9 Basenpaare, die das menschliche Genom kodieren, sind zu 23 Chromosomenpaaren verpackt, die aus separaten DNS-Abschnitten bestehen und an mehrere Klassen regulatorischer Proteine gebunden sind. Die technischen Fortschritte, die eine Analyse der menschlichen Chromosomen ermöglichten, führten sofort zu der Erkenntnis, dass menschliche Krankheiten durch Veränderungen in der Anzahl der Chromosomen entstehen können. Im Jahr 1959 wurde nachgewiesen, dass das klinische Bild des Down-Syndroms entsteht, wenn Betroffene drei Kopien von Chromosom 21 besitzen (Trisomie 21). Schon bald darauf, im Jahr 1960, wurde in den Zellen von manchen Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie (CML) ein kleines, strukturell verändertes Chromosom nachgewiesen, das inzwischen als Philadelphia-Chromosom bekannt ist.

Seit diesen ersten Entdeckungen haben die Techniken zur Analyse der menschlichen Chromosomen und der DNS allgemein mehrere revolutionäre Entwicklungen durchlaufen. Mit jedem technischen Fortschritt erweiterte sich das Verständnis der Bedeutung von Chromosomenaberrationen bei menschlichen Erkrankungen. Während in den frühen Studien der 1950er und 1960er Jahre Abweichungen der Chromosomenzahl (Aneuploidie) und große strukturelle Veränderungen, wie Deletionen (Chromosomen mit fehlenden Abschnitten), Duplikationen (zusätzliche Kopien von Chromosomenbereichen) oder Translokationen (Umordnung von Chromosomenabschnitten), erkannt werden konnten, wurden viele andere Arten struktureller Veränderungen erst durch die sich verbessernden Techniken identifiziert. Der erste wichtige technische Fortschritt war die Einführung der Chromosomenbänderung gegen Ende der 1960er Jahre. Bei diesem Verfahren werden die Chromosomen angefärbt, sodass jedes anhand seines Bandenmusters aus hellen und dunklen (oder fluoreszierenden und nicht fluoreszierenden) Banden erkannt werden kann. Weitere technische Neuerungen reichten von der Einführung der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung in den 1980er Jahren bis zum Einsatz von Array-basierten Verfahren und Sequenzierungstechniken zu Beginn des 21. Jahrhunderts. Inzwischen ist bekannt, dass viele Formen von Chromosomenaberrationen zu menschlichen Erkrankungen beitragen, wie die Aneuploidie, strukturelle Veränderungen (z. B. Deletionen, Duplikationen, Translokationen und Inversionen), die uniparentale Disomie, bei der zwei Kopien eines Chromosoms (oder eines Chromosomenabschnitts) von nur einem Elternteil vererbt werden, komplexe Veränderungen, wie Isochromosomen, Marker- und Ringchromosomen sowie Mosaik aller dieser aufgezählten Veränderungen. Die ersten identifizierten chromosomal bedingten Erkrankungen hatten sehr auffällige und schwere Phänotypen, weil sie die Veränderungen großer Genomabschnitte betrafen. Durch die sensitiveren Verfahren können inzwischen jedoch auch viele subtilere Phänotypen erkannt werden, die oft kleinere Genomabschnitte betreffen.

VERFAHREN ZUR CHROMOSOMENANALYSE

■ ZYTOGENETISCHE STANDARDANALYSE

Die zytogenetische Standardanalyse ist die Untersuchung des Bandenmusters der menschlichen Chromosomen. Dabei werden die Anzahl und die Identität der Chromosomen in der Zelle ermittelt und auffällige Bandenmuster erkannt, die mit einer Umstrukturierung von chromosomalen Abschnitten assoziiert ist. Eine angefärbte Bande ist der Teil eines Chromosoms, der sich mit einer oder mehreren Bänderungstechniken klar von den angrenzenden Segmenten abgrenzen lässt, weil er dunkler oder heller ist. Die zytogenetische Analyse erfolgt meistens an Zellen in der Mitose, weswegen sich teilende Zellen benötigt werden. Aktiv wachsende Zellen werden meistens aus dem peripheren Blut gewonnen, wobei nur ein kleiner Teil der Blutzellen tatsächlich zur zytogenetischen Analyse verwendet wird. Oft werden Chemikalien, wie Phytohämagglutinin (PHA), eingesetzt, um das

Wachstum von T-Zellen in einer Blutprobe zu stimulieren. Andere Quellen für sich teilende Zellen sind Hautfibroblasten, Fruchtwasser und Plazentagewebe (zur Pränataldiagnostik) und Tumorgewebe (zur Krebsdiagnostik). Nach der Kultivierung werden die Zellen mit einem Inhibitor des mitotischen Spindelapparats (Colcemid) behandelt, der die Separation der Chromatiden in der Metaphase verhindert. Die Mitose muss in der Metaphase arretiert werden, weil die Chromosomen in diesem Stadium der Mitose am dichtesten kondensiert sind. Das Bandenmuster eines Metaphasechromosoms ist leicht zu erkennen und ideal für die Karyotypisierung geeignet. Für die zytogenetische Standardanalyse aus T-Lymphozyten des peripheren Blutes werden in der Postnataldiagnostik Synchronisationstechniken angewendet, die die Zellen in der G₂-Phase des Zellzyklus arretieren. Nach Aufheben dieses so genannten G₂-Phase-Blocks laufen die Zellen relativ synchron in die Mitose ein und können durch Zugabe von Colcemid bereits in der Prometaphase arretiert werden, was zu einer deutlich höheren Bandenauflösung führt.

Es gibt verschiedene Färbetechniken der Chromosomen, wie die R-Bänderung, die C-Bänderung und die Quinacrin-Färbung, meistens wird jedoch die G-Bänderung eingesetzt. Bei der G-Bänderung werden die Chromosomen mit einem proteolytischen Enzym, wie Trypsin, behandelt, das einige der Proteine verdaut, welche die dreidimensionale Struktur der DNS sicherstellen. Anschließend erfolgt die Färbung mit einem an DNS bindenden Farbstoff (Giemsa). Es entsteht ein abwechselnd dunkles und helles Bandenmuster. Die hellen Banden kommen in der Regel in Chromosomenabschnitten mit aktiver Gentranskription vor und die dunklen Banden in Abschnitten mit weniger aktiver Transkription.

Der gebänderte menschliche Karyotyp wurde inzwischen durch ein international vereinbartes System standardisiert, das nicht nur die einzelnen Chromosomen, sondern auch deren Abschnitte benennt, sodass die Zusammensetzung von strukturellen Rearrangements und Varianten beschrieben werden kann. Der normale Karyotyp einer Frau wird als 46,XX bezeichnet (46 Chromosomen, davon 22 Paare Autosomen und zwei Geschlechtschromosomen des gleichen Typs [zwei X-Chromosomen], die sie als Frau kennzeichnen). Der normale Karyotyp eines Mannes wird als 46,XY bezeichnet (46 Chromosomen, davon 22 Paare Autosomen und zwei unterschiedliche Geschlechtschromosomen [ein X- und ein Y-Chromosom], die ihn als Mann kennzeichnen). Anatomisch bestehen Chromosomen aus einer zentralen Einengung, dem Zentromer, das für die Bewegung der Chromosomen während der Mitose und der Meiose entscheidend ist, aus den beiden Chromosomenarmen (p benennt den kürzeren [petite] Arm und q den längeren Arm) sowie aus den Chromosomenenden, welche die Telomere enthalten. Die Telomere bestehen aus einer Hexanukleotidsequenz (TTAGGG)_n und sind im Gegensatz zum Zentromer lichtmikroskopisch nicht zu erkennen. Telomere sind von funktioneller Bedeutung, da sie das Ende des Chromosoms stabilisieren. Chromosomenbrüche, die keine funktionellen Telomere aufweisen, fusionieren oft an den Enden, während ein normales Chromosom mit intakter Telomerstruktur stabil ist. Um die Standardkarte der Chromosomenbanden zu erhalten, wird jedes Chromosom in durchnummerierte Abschnitte eingeteilt und dann weiter unterteilt. Die präzisen Bandenbezeichnungen sind durch eine international gültige Nomenklatur festgelegt (ISCN = International System for Human Cytogenetic Nomenclature), bei der jede Bande eine eigene Nummer hat. **Abbildung 83e-1** zeigt ein Ideogramm (Chromosomenkarte mit Banden) des X-Chromosoms und eines G-gebänderten X-Chromosoms. Dieses System ermöglicht die Beschreibung einer Chromosomenaberration mit Benennung der deletierten, duplizierten oder rearrangierten Banden.

■ MOLEKULARE ZYTOGENETIK

Die molekulare Zytogenetik liefert die Verbindung zwischen der Chromosomenanalyse und der molekulargenetischen Analyse und überwindet einige der Einschränkungen der Standardzytogenetik. De-

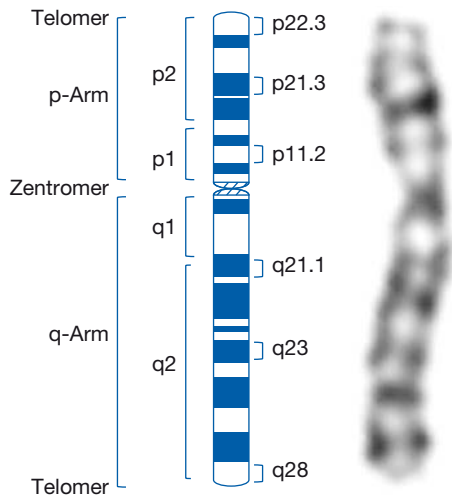


Abbildung 83e-1 Ideogramm des X-Chromosoms und eines G-gebänderten X-Chromosoms. Die Beschriftung zeigt die Positionen der p- und q-Arme, des Zentromers und der Telomere. Auch die Nummerierung der Banden ist dargestellt mit Markierung der breitesten Subbanden (p1, p2, q1, q2) und weitere Unterteilung auf der rechten Seite. Die Nummerierung beginnt am Zentromer und verläuft an jedem Arm weiter bis zu den Telomeren.

letionen, die kleiner als einige Millionen Basenpaare sind, werden bei der Standard-G-Bänderung nicht routinemäßig erfasst und Chromosomenaberrationen mit unklaren oder neuartigen Bandenmustern sind nur schwer oder gar nicht zu interpretieren. Für eine zytogenetische Analyse müssen sich die Zellen teilen, was nicht immer erreicht werden kann (z. B. bei einer Autopsie oder bei Tumormaterial, das bereits fixiert wurde). Außerdem können die Ergebnisse zytogenetischer Studien gelegentlich aufgrund einer selektiven Kultivierung oder eines Bias zu falschen Schlussfolgerungen führen, weil Zellen, die sich *in vitro* teilen, nicht unbedingt repräsentativ für die ursprüngliche Population sind, wie es bei Tumorproben der Fall sein kann.

Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) ist ein kombiniertes zytogenetisch-molekulares Verfahren, das viele der vorgenannten Probleme löst. Sie ermöglicht die Bestimmung der Anzahl und Lage bestimmter DNS-Sequenzen in menschlichen Zellen. Die FISH kann ebenso wie die G-Bänderung an Metaphase-Chromosomen durchgeführt werden, aber auch an Zellen, die nicht aktiv die Mitose durchlaufen. Wird die FISH an sich nicht teilenden Zellen durchgeführt, spricht man von einer Interphase-FISH oder nukleären FISH (**Abb. 83e-2**). Die FISH basiert auf der Komplementarität der beiden Stränge der DNS-Doppelhelix und verwendet eine molekulargenetische Sonde. Dabei kann es sich um einen Pool von Sequenzen des gesamten Chromosoms handeln, um die DNS-Sequenz einer repetitiven Sequenz des Genoms (z. B. Zentromere oder Telomere) oder um eine bestimmte DNS-Sequenz, die nur einmal im Genom vorkommt (z. B. ein mit einer Erkrankung assoziiertes Gen). Die Wahl der FISH-Sonden ist wichtig und hängt von der für die Diagnose einer bestimmten Krankheit benötigten Information ab. Meistens werden locusspezifische Sonden eingesetzt, um zu ermitteln, ob ein wichtiges Gen oder ein wichtiger Abschnitt in normaler Kopienzahl vorhanden ist oder fehlt (im Sinne einer Deletion), oder ob es eine weitere Kopie dieses Abschnitts gibt. Die FISH an Metaphase-Chromosomen liefert zusätzlich Informationen über die Lokalisation der zusätzlichen Kopie, anhand derer bestimmt werden kann, ob ein strukturelles Rearrangement, wie eine Translokation, vorliegt. Außerdem kann die FISH mit Sonden, die an repetitive Sequenzen (wie die DNS in Zentromeren und Telomeren) binden, oder mit Sonden, die an ein gesamtes Chromosom („whole-chromosome-painting“-Sonden) binden, durchgeführt werden, um die Zusammensetzung eines zytogenetisch auffälligen Chromosoms zu ermitteln. Die Interphase-FISH trägt auch zur Identifikation struktureller Veränderungen bei. Dazu werden Sonden verwendet, die beide Enden der Bruchstelle einer Translokation kartieren. Dazu wird jedes Ende der Bruchstelle mit einer anderen Farbe markiert. Wenn keine Translokation vorliegt, überschneiden sich die beiden Sonden. Liegt eine Translokation vor, sind die beiden Sonden voneinander getrennt. Derartige Break-apart-Sonden werden oft zum Nachweis von rezidivierenden Translokationen in Tumorzellen eingesetzt.

■ ARRAY-BASIERTE VERFAHREN (ZYTOGENOMIK)

Array-basierte Verfahren wurden Anfang 2003 in die klinischen Labore eingeführt und revolutionierten rasch das Gebiet der Zytogenetik. Bei diesen Verfahren werden Arrays eingesetzt (Zusammenstellungen von DNS-Segmenten des gesamten Genoms), die eine Bestimmung der Kopienzahl ermöglichen. Bei der Standardzytogenetik müssen die fehlenden oder zusätzlichen Abschnitte der DNS groß genug sein, damit sie mikroskopisch am gebänderten Chromosom zu erkennen sind (meistens > 5 MB). Die FISH setzt die Auswahl einer informativen molekulargenetischen Sonde vor der Analyse voraus. Im Gegensatz dazu ermöglichen Array-basierte Verfahren die gleichzeitige Analyse vieler Abschnitte des Genoms mit weitaus höherer Auflösung als bei der Standardzytogenetik. Mit Array-basierten Verfahren kann das Genom schnell und präzise nach kleinen Deletionen oder Duplikationen abgesucht werden. Die Auflösung ist eine Funktion der Sondenanzahl oder DNS-Sequenzen des Arrays. Die Sonden können unterschiedlich groß sein (von 50–200.000 Basenpaaren der DNS) und ihre Dichte hängt von der geplanten Anwendung ab. Plattformen mit niedriger Auflösung können hunderte Sonden umfassen, die auf bekannte, mit Krankheiten assoziierte Abschnitte gerichtet sind, während hoch auflösende Plattformen aus Millionen von Sonden bestehen, die das gesamte Genom abdecken. Abhängig von der Größe der Sonden und ihrer Lokalisation im Genom, können Array-basierte Verfahren Deletionen und Duplikationen einzelner Exons nachweisen.

■ KOMPARATIVE GENOMISCHE HYBRIDISIERUNG UND ANALYSE VON EINZELNUKLEOTID-POLYMORPHISMEN

Die komparative genomische Hybridisierung (CGH) und die Analyse von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP-Analyse) werden zum Nachweis genomischer Deletionen und Duplikationen eingesetzt. Bei beiden Verfahren werden Oligonukleotidsonden gitterförmig auf einen Objektträger oder einen Chip aufgebracht. Jede dieser Sonden ist für einen bestimmten Abschnitt des Genoms spezifisch. Bei der CGH wird für jede der Sonden der DNS-Gehalt des Patienten mit dem einer klinisch normalen Kontrolle oder mit einem Pool von Kontrollen verglichen. Dazu wird die Patienten-DNS mit einem bestimmten Fluorochrom markiert und die DNS der Kontrollen mit einem andersfarbigen Fluorochrom. Dann werden beide DNS-Proben gleichzeitig auf den Chip hybridisiert. Das entstehende Fluoreszenzsignal hängt davon ab, ob die Patienten-DNS und die Kontroll-DNS in gleicher Menge vorhanden sind oder ob die Kopienzahl bei einer der beiden unterschiedlich ist. Bei der SNP-Analyse werden Arrays für Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) eingesetzt, die über das gesamte Genom verteilt sind. SNP-Arrays unterscheiden sich herstellerabhängig hinsichtlich der Dichte der Marker und der zur Genotypisierung eingesetzten Technik. Ursprünglich wurden SNP-Arrays entwickelt, um Genotypen, die als biallelische, polymorphe Basen (z. B. CC, CT, oder TT) im Genom vorkommen, nachzuweisen. Seitdem werden SNP-Arrays immer häufiger für genomweite Assoziationsstudien eingesetzt, um Suszeptibilitätsgene für Krankheiten zu identifizieren. Anschließend wurden SNP-Arrays so angepasst, dass durch sie genomische Deletionen und Duplikationen nachgewiesen werden können (**Abb. 83e-2**). Darüber hinaus kann man mit SNP-Arrays Genomabschnitte identifizieren, in denen überwiegend homozygote Genotypen vorkommen und die heterozygoten Genotypen (z. B. nur die Genotypen CC und TT, aber nicht CT) fehlen. Gelegentlich ist fehlende Heterozygotie mit einer uniparentalen Disomie assoziiert (auf die später im Kapitel eingegangen wird). Homozygotie kommt aber auch vor, wenn die Eltern verwandt miteinander sind (Identität durch Herkunft). Durch die Identifikation von homozygoten Bereichen in Familien mit bekannter Blutsverwandtschaft konnten Gene kartiert werden, in denen homozygote Mutationen zu pathologischen Phänotypen führen.

Array-basierte Verfahren (die ab jetzt in diesem Kapitel als zytogenomische Analysen bezeichnet werden) haben sich beim Nachweis klinisch signifikanter Deletionen und Duplikationen der Chromosomenanalyse gegenüber als überlegen erwiesen. Damit eine Deletion oder Duplikation in der Standardzytogenetik erkannt wird, muss sie mindestens 5–10 Millionen Basenpaare lang sein. Deletionen und Duplikationen dieser Größe umfassen fast immer mehrere Gene und sind daher fast immer krankheitsverursachend. Durch den Einsatz der Array-basierten Zytogenomik lassen sich routinemäßig Deletionen und Duplikationen nachweisen, die kürzer als 50.000 Basenpaare sind, und es zeigt sich, dass alle klinisch unauffälligen Menschen eini-

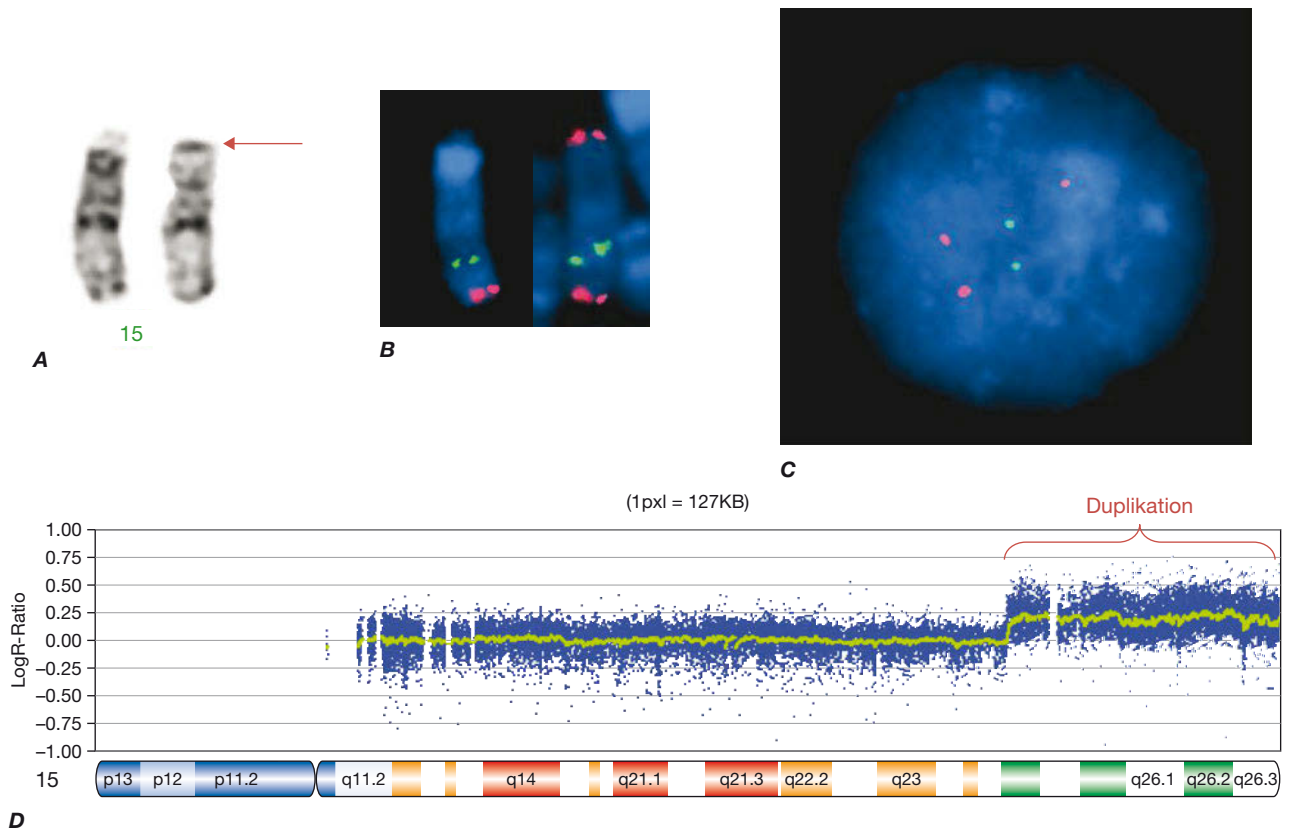


Abbildung 83e-2 Das G-Bänderung, die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und Einzelnukleotid-Polymorphismen-Array (SNP-Array) zeigen ein anomales Chromosom 15. **A.** Die G-Bänderung zeigt ein auffälliges Chromosom 15 mit nicht identifizierbarem Material statt des p-Arms auf der rechten Seite (*oberer Pfeil*). **B.** Die Metaphase-FISH (gezeigt sind nur die Chromosomen 15) mit einer Sonde des 15q-Telomer-Abschnitts (*rot*) und einer Kontrollsonde, die außerhalb des duplizierten Abschnitts kartiert (*grün*). **C.** Die Interphase-FISH zeigt drei Kopien der 15q-Telomer-Sonde in *Rot* und zwei Kopien der 15q-Kontrollsonde (*grün*). **D.** Der genomweite SNP-Array zeigt die erhöhte Kopienzahl für einen Abschnitt von 15q. Wichtig ist hier, dass mittels G-Bänderung das auffällige Chromosom 15 entdeckt wurde, dass aber der Ursprung des überschüssigen Materials nur mithilfe der FISH oder eines Arrays nachgewiesen werden konnte. Für eine FISH-Analyse müssen zusätzliche Informationen über die vermuteten genetischen Ursachen vorliegen, um eine geeignete Sonde auszuwählen. Der Array kann den Ursprung des zusätzlichen Materials präzise bestimmen, liefert aber keine Informationen über die Lokalisation.

TABELLE 83e-1 Vergleich zytogenetischer und zytogenomischer Verfahren

Verfahren	Wachsende Zellen erforderlich	Nachweis von Deletionen und Duplikationen	Nachweis von balancierten strukturellen Rearrangements	Nachweis der uniparentalen Disomie	Nachweisgrenzen (Untergrenze)
G-Bänderung	Ja	Ja	Ja	Nein	5–10 Millionen Basen
Metaphase-FISH	Ja	Ja	Ja	Nein	40.000–250.000 Basen
Interphase-FISH	Nein	Ja	Manche	Nein	40.000–250.000 Basen
CGH-Array	Nein	Ja	Nein	Nein	Einzelnes Exon oder Gen
SNP-Array	Nein	Ja	Nein	Manche	Einzelnes Exon oder Gen

ge Deletionen und Duplikationen aufweisen. Daraus ergibt sich ein Dilemma, weil entschieden werden muss, welche der kleineren Kopienzahl-Variationen (CNVs) krankheitsverursachend (pathogen) sind und bei welchen es sich um benigne Polymorphismen handelt. Durch die zytogenomische Diagnostik wurden derartige CNVs inzwischen seit fast 10 Jahren nachgewiesen, und obwohl es anfangs mühselig war, hat man Datenbanken angelegt, in denen CNVs routinemäßig erfasst werden, die bei klinisch normalen Menschen oder bei Menschen mit klinischen Auffälligkeiten nachgewiesen wurden. Trotzdem muss jede bei einer Testung nachgewiesene Kopienzahlvariante auf ihren Gengehalt und Überschneidungen mit CNVs bei anderen Patienten und Kontrollen überprüft werden.

Array-Verfahren sind DNS-basiert im Gegensatz zu den zytogenetischen Techniken, die Zell-basiert sind. Obwohl die Auflösung von Zugewinnen und Verlusten durch die Array-Technologie erheblich verbessert wurde, kann man durch sie keine strukturellen Veränderungen erkennen. Wenn DNS für eine Array-Studie extrahiert wird, geht die chromosomale Struktur verloren, weil die DNS zur besseren Hybridisierung auf den Objektträgern fragmentiert wird. So kann durch die Analyse eines Arrays z. B. die Duplikation eines kleinen Chromosom-

abschnitts festgestellt werden, nicht aber die Lokalisation dieses zusätzlichen Materials. Dabei ist die Lokalisation dieser zusätzlichen Kopie im Genom oft entscheidend, da das chromosomale Material an einer Translokation, einer Insertion, einem Markerchromosom oder einem komplexen Rearrangement beteiligt sein kann. Abhängig von der chromosomalen Position des zusätzlichen Materials kann der klinische Verlauf des Patienten unterschiedlich sein und das Wiederholungsrisiko in der Familie kann signifikant variieren. Oft sind Kombinationen aus Array-basierten und zytogenetischen Verfahren erforderlich, um Chromosomenaberrationen vollständig zu charakterisieren. (Tab. 83e-1 liefert einen Vergleich dieser Technologien.)

■ NEXT-GENERATION-SEQUENCING-BASIERTE TECHNIKEN

Kürzliche Fortschritte bei der Genomsequenzierung, die als Next-generation Sequencing (NGS) bezeichnet werden, haben Geschwindigkeit und Durchsatz der DNS-Sequenzanalyse deutlich erhöht. Das NGS wird rasch ein Bestandteil des diagnostischen Labors zum Nachweis klinisch relevanter intragener Mutationen. Außerdem werden neue bioinformatische Instrumente zur Analyse von genomischen Deletionen und Duplikationen entwickelt. Es ist davon ausgehen, dass

mittels NGS schon bald die Analyse des gesamten Genoms eines Patienten ermöglicht wird und dabei intragene Mutationen ebenso aufgedeckt werden wie Chromosomenaberrationen mit Zugewinn oder Verlust von genetischem Material. Der Nachweis komplett balancierter Translokationen ist mittels NGS am schwierigsten, aber erste Erfolgsberichte zeigen, dass es nur noch eine Frage der Zeit ist, bis das Next-generation Sequencing für alle Formen der Genomanalyse eingesetzt wird.

INDIKATIONEN ZUR CHROMOSOMENANALYSE UND ZUR ZYTOGENOMISCHEN ANALYSE

Die zytogenetische Analyse wird meistens eingesetzt zur (1) Untersuchung der fetalen Chromosomen oder des fetalen Genoms während der Schwangerschaft (Pränataldiagnostik) oder bei spontanen Fehlgeburten, (2) zur Untersuchung der Chromosomen bei Neugeborenen oder Kindern mit kongenitalen Fehlbildungen oder Entwicklungsstörungen, Kleinwuchs und Störungen der Geschlechtsdifferenzierung und -reifung, um die Ursache zu klären, (3) zur Untersuchung der Chromosomen bei Erwachsenen mit Fertilitätsstörungen und (4) zur Untersuchung von Tumorzellen auf Veränderungen, die zur Diagnose oder Prognose eines Tumors beitragen (Tab. 83e-2).

■ PRÄNATALDIAGNOSTIK

Die Pränataldiagnostik erfolgt durch die Untersuchung von Material, das mithilfe von vier Techniken gewonnen wird: Amniozentese, Chorionzottenbiopsie, fetale Blutentnahme und Analyse zellfreier DNS im mütterlichen Serum. Die bislang am häufigsten eingesetzte Amniozentese wird in der Regel zwischen der 15. und 17. Schwangerschaftswoche durchgeführt und birgt ein geringes, aber signifikant erhöhtes Abortrisiko (ca. 0,5 %). Sie kann bereits in der 12. Schwangerschaftswoche erfolgen, wobei dann aber das Risiko für fetale Verletzungen und Aborte höher ist, weil weniger Fruchtwasser vorhanden ist. Die Chorionzottenbiopsie (CVS) oder Plazentabiopsie wird routinemäßig früher durchgeführt als die Amniozentese, nämlich zwischen der 10. und 12. Schwangerschaftswoche. Da bei Durchführung der CVS vor der 10. Schwangerschaftswoche über ein erhöhtes Risiko für Extremitätenfehlbildungen berichtet wurde, wird dieses Verfahren in manchen Zentren seltener eingesetzt. Die fetale Blutentnahme (percutaneous umbilical blood sampling [PUBS]) wird im 2. oder 3. Trimenon durchgeführt, meistens, um einen unklaren Befund nach der Amniozentese (z. B. ein Mosaik) oder um eine erst spät in der Schwangerschaft mittels Ultraschall entdeckte fetale Auffälligkeit abzuklären. Einer der aktuellen Fortschritte in der Pränataldiagnostik von chromosomalen und anderen genetischen Krankheiten ist die Verwendung von freier fetaler DNS, die im mütterlichen Serum vorhanden ist. Der offensichtliche Vorteil dieses Verfahrens ist, dass kein Risiko für die Schwangerschaft besteht, weil nur bei der Mutter Blut abgenommen werden muss, während die Entnahme von Fruchtwasser die Punktion der Uteruswand voraussetzt, die mit einem Risiko für einen Abort oder eine Infektion assoziiert ist. Obwohl das Screening der zellfreien fetalen DNS, das auch als nicht invasives Pränatal-Screening bezeichnet wird, inzwischen auch in der klinischen Praxis angeboten wird, ist bei einem auffälligen Ergebnis die Bestätigung anhand von fetalem Gewebe erforderlich. Außerdem gibt es ethische Bedenken, weil durch die leichte Durchführbarkeit dieser Untersuchung das Blut von Müttern untersucht wird, die nicht wirklich auf die Implikationen der Diagnose einer genetischen Krankheit vorbereitet sind, sodass dieses Untersuchungsverfahren möglicherweise die ethische Bewertung der Pränataldiagnostik verändern wird. Trotzdem wird dieser Bereich sowohl bezüglich der Technologie als auch hinsichtlich des klinischen Einsatzes und der ethischen Implikationen aktiv erforscht.

Häufige Indikationen

Häufige Indikationen der zytogenetischen und zytogenomischen Pränataldiagnostik sind (1) höheres mütterliches Alter, (2) Auffälligkeiten des Fetus im Ultraschall und (3) Veränderungen im mütterlichen Serum, die auf ein erhöhtes Risiko für Chromosomenaberrationen hinweisen.

Das *mütterliche Alter* ist ein bekannter wichtiger Risikofaktor für eine fetale Trisomie. Bei Müttern < 25 Jahre findet sich in 2 % der klinisch gesicherten Schwangerschaften eine Trisomie. Bei einem mütterlichen Alter von 36 Jahren erhöht sich dieser Anteil auf 10 % und bei einem mütterlichen Alter von 42 Jahren auf > 33 %. Aufgrund der

TABELLE 83e-2 Indikationen der zytogenetischen und zytogenomischen Analyse im Laufe des Lebens

Zeitpunkt	Indikationen
Pränatal	Höheres mütterliches Alter Auffälligkeiten im Ultraschall Erhöhtes Risiko für Aneuploidien aufgrund der Serumwerte der Mutter
Neonatalzeit und Kindheit	Multiple Fehlbildungen Intellektuelle Behinderung Autismus Entwicklungsstörung Gedeihstörung Kleinwuchs Störungen der Geschlechtsentwicklung Chromosomenaberrationen in der Familienanamnese Krebserkrankungen
Erwachsenenalter	Infertilität Wiederholte Aborte Krebserkrankungen

Abwägung des Risikos für das Vorliegen einer Chromosomenaberration beim Fetus und des Eingriffsrisikos der Amniozentese oder CVS wird empfohlen, dass Frauen > 35 Jahren eine Pränataldiagnostik durchführen lassen sollten, wenn sie den chromosomalen Status ihres Kindes wissen wollen. Der genaue Mechanismus des maternalen Alterseffektes auf die Aneuploidie-Rate, d. h. die zugrunde liegende Störung der Segregation der Chromosomen in der Meiose, ist unbekannt. Zwischen dem väterlichen Alter und der Trisomie besteht kein vergleichbarer Zusammenhang. Dieser Unterschied könnte darauf beruhen, dass die Oozyten bereits in die erste meiotische Teilung während der embryonalen Entwicklung eintreten und dann bis zum Eisprung in der Meiose I arretiert sind (ca. 20–50 Jahre). Dabei könnte es zu altersbedingten Veränderungen kommen, die zu der erhöhten Nondisjunction-Rate im weiblichen Geschlecht führen. Im Gegensatz dazu durchlaufen im männlichen Geschlecht die Spermatozyten nach der Pubertät beide meiotischen Teilungen kontinuierlich ohne eine Phase der Arretierung.

Auffälligkeiten im pränatalen Ultraschall sind die zweithäufigste Indikation der Pränataldiagnostik. Beim Ultraschall können strukturelle oder funktionelle Auffälligkeiten des Fetus diagnostiziert werden, die mit einer chromosomalen oder genomischen Krankheit zusammenhängen. Daher werden in der Regel Chromosomenanalysen empfohlen.

Ergebnisse des Screenings im mütterlichen Serum sind die dritthäufigste Indikation zur pränatalen Chromosomenanalyse. In den letzten Jahrzehnten wurden den Schwangeren unterschiedliche Blut-Screenings angeboten. Derzeit umfasst das Vierfach-Screening die Bestimmung von α -Fetoprotein (AFP), humanem Choriongonadotropin (hCG), Estriol und Inhibin-A. Die Werte dieser Parameter werden zur Adjustierung des anhand des mütterlichen Alters vorhergesagten Risikos für eine Trisomie 21 oder 18 verwendet.

■ POSTNATALDIAGNOSTIK

Die postnatalen Indikationen zur zytogenetischen und zytogenomischen Analyse bei Neugeborenen und Kindern sind vielfältig. Die Liste wird mit der zunehmenden Möglichkeit zum Nachweis auch kleinerer genomischer Veränderungen mittels Array-basierter Techniken immer länger. Häufige Indikationen sind multiple Fehlbildungen, der Verdacht auf ein bekanntes zytogenetisches oder zytogenomisches Syndrom, eine intellektuelle Behinderung oder Entwicklungsstörung jeweils mit und ohne Dysmorphien, Autismus, Gedeihstörung als Säugling oder Kleinwuchs in der Kindheit sowie Störungen der Geschlechtsentwicklung. Die Möglichkeit, kleinere genomische Veränderungen mit Beteiligung von weniger Genen oder manchmal nur einem Gen nachzuweisen, bedeutet, dass immer mehr Phänotypen zytogenomisch analysiert werden können. Zu den Indikationen der Chromosomenanalyse beim Erwachsenen gehören wiederholte

Aborte oder Infertilität, bei denen balancierte Rearrangements, wie reziproke Translokationen, vorliegen können. Außerdem werden oft Erwachsene mit Auffälligkeiten, die in der Kindheit nicht diagnostiziert wurden, zur zytogenetischen Analyse überwiesen, wenn andere Familienmitglieder zur Familienplanung mögliche genetische Implikationen klären wollen.

ARTEN VON CHROMOSOMENABERRATIONEN

NUMERISCHE CHROMOSOMENABERRATIONEN

Die *Aneuploidie* (überzählige oder fehlende Chromosomen) ist die häufigste Chromosomenaberration und tritt bei 3 von 1000 Neugeborenen sowie weitaus häufiger (etwa 35 %) bei Spontanaborten auf. Beim Menschen sind nur die autosomalen Trisomien 13, 18 und 21 mit dem Leben vereinbar, wobei für zahlreiche Chromosomen eine Trisomie in Mosaikform beschrieben ist. Die Trisomie 21 ist mit dem relativ häufigen Down-Syndrom assoziiert. Zu den typischen Manifestationen des Down-Syndroms gehören eine typische Fazies, eine intellektuelle Behinderung sowie Fehlbildungen zahlreicher Organe, wie des Herzens. Trisomie 13 und 18 sind weitaus schwerere Krankheiten als das Down-Syndrom. Nur wenige davon betroffene Patienten werden älter als 1 Jahr. Die Trisomie 13 geht mit einem niedrigen Geburtsgewicht, einer postaxialen Polydaktylie, einer Mikrozephalie, Fehlbildungen der Augen, wie Anophthalmie oder Mikrophthalmie, Lippen-Gaumen-Spalten, Herzfehlern und Nierenfehlbildungen einher. Neugeborene mit Trisomie 18 zeigen bei der Geburt eine typische Fazies sowie neurologische Veränderungen, unterentwickelte Genitalien, eine allgemein reduzierte Reaktivität sowie strukturelle Defekte wie kongenitale Herzfehler, Ösophagusatresie und Omphalozele.

Bei *Mosaiken* sind mindestens zwei Zellpopulationen mit unterschiedlichen Chromosomensätzen vorhanden, z. B. kann ein Mensch in manchen Zellen einen normalen weiblichen Karyotyp (46,XX) aufweisen und in anderen eine Trisomie 21 (47,XX,+21). In der Regel haben Individuen mit Chromosomenaberrationen, die als Mosaik vorliegen, einen weniger schweren Phänotyp als Individuen, bei denen alle Zellen von der Aberration betroffen sind. Schweregrad und Manifestation des Phänotyps hängen mit dem Mosaikniveau und der Verteilung der veränderten Zellen in unterschiedlichen Geweben zusammen. Mosaik wurden für mehrere Trisomien beschrieben, z. B. für Trisomien der Chromosomen 8, 9, 14, 17 und 22. Außerdem gibt es einige Trisomien in Spontanaborten, die bei Lebendgeborenen nicht vorkommen, wie die Trisomie 16, die die häufigste Trisomie bei Spontanaborten darstellt. Eine Monosomie ist bei menschlichen Chromosomen sehr selten. Die einzige Ausnahme ist die Monosomie des X-Chromosoms, die mit dem Turner-Syndrom assoziiert ist (45,X). Diese X-chromosomale Monosomie kommt bei 1 % aller Konzeptionen vor, 98 % der Konzeptionen mit dem Karyotyp 45,X führen zu Spontanaborten. Es gibt auch Trisomien der Geschlechtschromosomen, wie 47,XXX (Trisomie X oder Triple-X-Syndrom), 47,XXY (Klinefelter-Syndrom) und 47,XYY mit jeweils relativ leichten Phänotypen (Kap. 410). Das Klinefelter-Syndrom ist eine Aberration der Geschlechtschromosomen, die klinisch häufig erkannt wird und sich durch Gynäkomastie, Azoospermie, kleinen Hoden und Hypogonadismus manifestieren kann. Der 47,XYY-Karyotyp findet sich meistens bei Jungen mit Entwicklungsstörung und/oder Verhaltensauffälligkeiten. Populationsbasierte Studien haben aber gezeigt, dass die Intelligenz bei diesem Karyotyp allgemein im Normalbereich, allerdings etwas unter derjenigen von Geschwistern liegt.

STRUKTURELLE CHROMOSOMENABERRATIONEN

Zu den strukturellen Chromosomenaberrationen gehören Deletionen, Duplikationen, Translokationen, Inversionen sowie andere Aberrationen, die jeweils relativ selten sind aber trotzdem zu klinischen Erkrankungen führen. Diese selteneren Veränderungen sind Isochromosomen, Ringchromosomen, dizentrische Chromosomen und Markerchromosomen (strukturell veränderte Chromosomen, die sich nicht alleine mittels Zytogenetik identifizieren lassen). Translokationen und Inversionen können komplett balanciert sein, sodass es zu keinen Disruptionen in den kodierenden Regionen des Genoms kommt und der klinische Phänotyp absolut unauffällig ist. Allerdings besteht für die Nachkommen von Trägern dieser balancierten Veränderungen das Risiko für nicht balancierte Formen dieser Rearrangements.

Reziproke Translokationen finden sich bei 1/500–1/600 Menschen der Allgemeinbevölkerung. Sie entstehen durch den Austausch von

Chromosomensegmenten zwischen mindestens zwei meistens nicht homologen Chromosomen. Sie werden durch das veränderte G-Bandenmuster nachgewiesen. Bei Trägern von balancierten Translokationen besteht in der Meiose das Risiko für eine fehlerhafte Segregation der Chromosomen und damit ein höheres Risiko für Infertilität, Spontanaborte und Lebendgeborene mit multiplen Fehlbildungen. Derartige Phänotypen treten auf, wenn nur eines der an der Translokation beteiligten Chromosomenpaare von einem Elternteil weitergegeben wird, sodass ein nicht balancierter Chromosomensatz entsteht (Abb. 83e-3). Gelegentlich sind die ausgetauschten Segmente so klein, dass sie durch die G-Bänderung nicht nachgewiesen werden können (kryptische Translokation) und erst erkannt werden, wenn ein phänotypisch betroffenes Kind mit einer nicht balancierten Translokation geboren wurde. Durch eine FISH der elterlichen Chromosomen wird ermittelt, ob das Rearrangement von einem Elternteil mit einer balancierten Form der Translokation vererbt wurde. Die meisten reziproken und offenbar balancierten Translokationen treten bei phänotypisch unauffälligen Menschen auf. Das Risiko für eine klinische Auffälligkeit beträgt bei der Identifikation einer neu entstandenen reziproken Translokation (meistens im Rahmen der Pränataldiagnostik) etwa 7 %. Untersuchungen von zytogenetischen reziproken Translokationen mittels Arrays haben gezeigt, dass Translokationen bei klinisch unauffälligen Menschen eher keine Deletionen oder Duplikationen an der Bruchstelle aufweisen, während Translokationen bei klinisch Betroffenen an der Bruchstelle mit höherer Wahrscheinlichkeit Deletionen oder Duplikationen besitzen. Die meisten reziproken Translokationen sind singulär und treten nach dem Zufallsprinzip irgendwo im Genom auf. Es gibt aber ein paar Ausnahmen, bei denen mehrere Translokationen wiederholt, unabhängig voneinander entstanden sind. Dazu gehören die Translokation t(11;22), die in der nicht balancierten Form zum Emanuel-Syndrom führt, sowie mehrere Translokationen, die eine Region auf 4p, 8p und 12p betreffen. Diese Translokationen, die mehrfach unabhängig voneinander in der menschlichen Population entstanden sind, betreffen Lokalisationen im Genom, die bestimmte AT-reiche Repeats oder andere Repeat-Sequenzen enthalten, die Rearrangement begünstigen. Eine Sonderform ist die Robertson-Translokation von akrozentrischen Chromosomen. Diese Chromosomen besitzen nur in ihrem langen Arm Einzelkopie-DNS, während der kurze Arm repetitive DNS enthält. Akrozentrisch sind die Chromosomen 13, 14, 15, 21 und 22. Robertson-Translokationen treten auf, wenn der gesamte lange Arm eines akrozentrischen Chromosoms auf den kurzen Arm eines anderen akrozentrischen Chromosoms transloziert wird. Träger einer balancierten Robertson-Translokation besitzen nur 45 Chromosomen, von denen eines die beiden langen Arme des akrozentrischen Chromosoms enthält. Theoretisch handelt es sich um eine nicht balancierte Translokation, da die beiden kurzen Arme der akrozentrischen Chromosomen fehlen; da die kurzen Arme jedoch nur repetitive DNS-Sequenzen, insbesondere für die ribosomale RNS enthalten, hat dies keine phänotypischen Konsequenzen. Träger von nicht balancierten Robertson-Translokationen haben 46 Chromosomen, aber drei Kopien des langen Arms eines akrozentrischen Chromosoms. Die häufigsten Robertson-Translokationen betreffen die Chromosomen 13 und 14. Nicht balancierte Robertson-Translokationen der Chromosomen 13 und 21 führen zur Trisomie 13 bzw. dem Down-Syndrom. Etwa 4 % der Patienten mit einem Down-Syndrom weisen eine Translokation auf. Da das Wiederholungsrisiko in den Familien dieser Patienten höher ist, muss bei allen Patienten mit einem klinisch gesicherten Down-Syndrom der Karyotyp bestimmt werden, um Translokationen nachzuweisen.

Inversionen sind eine weitere Form der Chromosomenaberration mit rearrangierten Segmenten, bei der in einem Chromosom zwei Bruchstellen vorhanden sind und das dazwischenliegende Material in umgekehrter Ausrichtung inseriert wurde. Ebenso wie bei reziproken Translokationen kommt es zum klinischen Phänotyp, wenn der Bruch in einem Gen oder in der Kontrollregion eines Gens auftritt, oft ergeben sich aber für den Träger der Inversion keine Konsequenzen. Allerdings besteht bei den Nachkommen von Trägern ein Risiko für klinische Auffälligkeiten, da nach einem Crossing over zwischen einem normalen und einem invertierten Chromosom während der Meiose rekombinante Chromosomen entstehen können.

Eine *Deletion* bezeichnet den Verlust eines Chromosomensegments, wodurch im Genom nur eine Kopie dieser Region vorliegt. Deletionen können am Chromosomenende (terminal) oder im Chromosom (interstitiell) auftreten. Wenn sie mikroskopisch in der Standardzytoge-

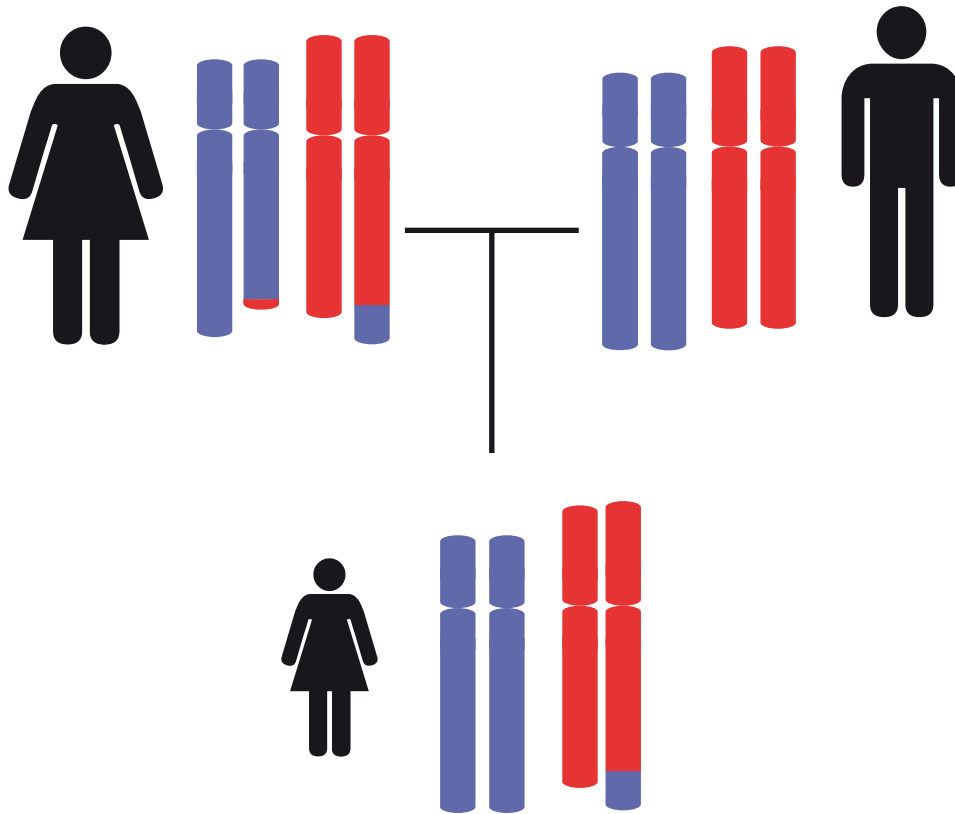


Abbildung 83e-3 Segregation einer balancierten Translokation bei einer Mutter, die eine nicht balancierte Form an ihr Kind weitergibt. Die Mutter besitzt zwei reorganisierte Chromosomen, von denen ihr Kind jedoch nur eines erhalten hat, sodass es zusätzliche Kopien einer Region des blauen Chromosoms besitzt und einen Teil des Materials vom roten Chromosom verloren hat.

netik zu erkennen sind, sind sie in der Regel größer als 5 MB. Mittels FISH und Mikroarray wurden kleinere Deletionen identifiziert. Die klinischen Folgen einer Deletion hängen von der Anzahl und Funktion der im deletierten Bereich enthaltenen Gene ab. Gene, die zu einem Phänotyp führen, wenn nur eine Kopie vorhanden ist, werden als haploinsuffiziente Gene bezeichnet (eine Kopie reicht nicht aus, um zu einem normalen Phänotyp zu führen). Sie machen vermutlich weniger als 10 % aller Gene aus. Nicht haploinsuffiziente Gene, die zu Erkrankungen führen, sind solche, die zu rezessiven Krankheiten wie der Mukoviszidose und der Tay-Sachs-Krankheit führen, wenn in beiden Allelen eine Mutation vorliegt, während die Träger mit nur einem veränderten Allel klinisch unauffällig sind.

Die ersten Syndrome, die durch chromosomale Deletionen bedingt sind, wurden klinisch diagnostiziert. Anschließend wurde in der zytogenetischen Analyse eine Deletion als Ursache nachgewiesen. Zu den Beispielen für derartige Krankheiten gehören das Wolf-Hirschhorn-Syndrom, das mit Deletionen einer kleinen Region auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 (4p) assoziiert ist, das Cri-du-chat-Syndrom mit der Deletion einer kleinen Region auf dem kurzen Arm von Chromosom 5 (5p), das Williams-Syndrom mit interstitiellen Deletionen im langen Arm von Chromosom 7 (7q11.23) und das DiGeorge-Syndrom bzw. velokardiofaziales Syndrom mit interstitiellen Deletionen im langen Arm von Chromosom 22 (22q11.2). Die ersten zytogenetischen Studien erlaubten bei den jeweiligen Patienten nur eine grobe Lokalisierung der Deletionen. Durch die zunehmende Anwendung von Array-Techniken wurden die genaue Kartierung von Ausmaß und Gehalt dieser Deletionen weitaus einfacher. In vielen Fällen wurden ein oder zwei Gene, die entscheidend für den Phänotyp dieser Deletionen sind, identifiziert. In anderen Fällen resultiert der Phänotyp aus der Deletion multipler Gene. Durch die zunehmende Untersuchung des Genoms mit Array-Techniken, durch die weitaus kleinere Deletionen nachgewiesen werden können als durch die zytogenetische Standardanalyse, wurden mehrere neue zytogenomische Erkrankungen entdeckt. Dazu gehören die Mikrodeletionssyndrome 1q21.1, 15q13.3, 16p11.2 und 17q21.31.

Die *Duplikation* von genomischen Regionen wird besser toleriert als eine Deletion, was daran zu erkennen ist, dass einige autosomale Trisomien mit dem Leben vereinbar sind (Duplikation eines ganzen Chromosoms) aber keine autosomale Monosomie (Deletion eines ganzen Chromosoms). Es gibt mehrere Duplikationssyndrome, bei

denen die duplizierte Genomregion als überzähliges Chromosom vorhanden ist. Durch chromosomale Mikroarray-Analyse lässt sich der Ursprung von dupliziertem Chromosomenmaterial leichter nachweisen (**Abb. 83e-2**). Zu den Syndromen, die mit überzähligen Chromosomen einhergehen, gehört das Syndrom der Duplikation/Inversion 15q durch ein aus Chromosom 15 hervorgegangenes Markerchromosom mit zwei Kopien des proximalen Anteils von 15q, sodass eine Tetrasomie (vier Kopien) dieser Region vorliegt. Es geht mit einem typischen Phänotyp einher, zu dem eine Hypotonie, Entwicklungsstörungen, eine intellektuelle Behinderung, eine Epilepsie und autistisches Verhalten gehören. Ein weiteres Syndrom ist das Katzenaugensyndrom, das nach dem katzenartigen Aussehen der Pupillen durch ein Iriskolobom benannt wurde. Es entsteht durch ein überzähliges Chromosom, das aus einem Anteil von Chromosom 22 hervorgegangen ist. Die Markerchromosomen sind unterschiedlich groß und kommen oft als Mosaik vor. Wie bei Mosaiken nicht anders zu erwarten, ist der Phänotyp dieses Syndroms hochvariabel und kann Fehlbildungen der Nieren und der Harnwege, kongenitale Herzfehler, eine Analtresie mit Fistel, einen Anus imperforatus sowie eine leichte bis mittelschwere intellektuelle Behinderung umfassen. Ein weiteres seltenes Duplikationssyndrom ist das Pallister-Killian-Syndrom (Tetrasomie 12p), welches das Prinzip der gewebespezifischen Mosaik veranschaulicht. Die Betroffenen besitzen vergrößerte Gesichtszüge mit Pigmentveränderungen der Haut, eine lokalisierte Alopezie, eine ausgeprägte intellektuelle Behinderung und Krampfanfälle. Ursache ist ein überzähliges Isochromosom des kurzen Arms von Chromosom 12 (Isochromosom 12p). Isochromosomen bestehen aus zwei Kopien eines Chromosomenarms (p oder q) und nicht wie normalerweise aus einer Kopie von jedem Arm. Dieses Isochromosom findet sich in der Regel nicht in den Lymphozyten des peripheren Blutes, sondern in Fibroblasten. Durch die Array-Technologie konnte das Isochromosom bei manchen Patienten im nicht kultivierten peripheren Blut nachgewiesen werden. Vermutlich besteht ein Wachstumsbias gegen Zellen mit einem Isochromosom, der ihren Nachweis in zytogenetischen Studien verhindert.

Numerische Aberrationen, Translokationen und Deletionen sind die häufigsten diagnostizierten Chromosomenaberrationen. Neben Inversionen und Duplikationen wurden noch mehrere andere Formen von Chromosomenveränderungen beschrieben, wie Ringchromosomen, bei denen die beiden Enden eines Chromosoms zu einem

Kreis verschmelzen, und Insertionen, bei denen ein Stück von einem Chromosom in ein anderes Chromosom oder an einer anderen Stelle des Ursprungschromosoms inseriert wird.

Bei der *uniparentalen Disomie* wird ein Chromosomenpaar (oder der Teil eines Chromosoms) von nur einem Elternteil weitergegeben. Die Ursache ist in der Regel eine Nondisjunction während der Meiose, sodass in dem Gameten das betreffende Chromosom fehlt oder eine Extrakopie von dem Chromosom vorliegt. Die daraus entstehende befruchtete Zygote hätte dann das Chromosom von nur einem Elternteil oder eine Trisomie des betreffenden Chromosoms. Sofern die Monosomie oder Trisomie nicht mit dem Leben vereinbar ist, kann beim Embryo eine postzygotische Korrektur (Rescue) zur normalen Kopienzahl erfolgen. Beim Monosomy Rescue wird das einzeln vorhandene Chromosom dupliziert, sodass eine Zelle mit zwei identischen Chromosomen entsteht (Abb. 83e-4). Beim Trisomy Rescue kann eine anschließende Nondisjunction zu Zellen führen, bei denen eines der überzähligen Chromosomen verloren geht (Abb. 83e-4). In diesem Fall beträgt die Wahrscheinlichkeit 1 : 3, dass das verlorene Chromosom das einzelne Chromosom des einen Elternteils ist, sodass die entstehende Zelle zwei Chromosomen von demselben Elternteil besitzt. Die uniparentale Disomie führt gelegentlich und auf zwei Wegen zu klinischen Auffälligkeiten. Eine Möglichkeit ist das Vorhandensein eines genomisch geprägten Gens auf dem betreffenden Chromosom, wodurch die Genexpression verändert wird. Das Imprinting (genomische Prägung) ist die chemische Markierung des elterlichen Ursprungs von Chromosomen. Genomisch geprägte Gene werden nur vom mütterlichen oder väterlichen Chromosom exprimiert (Kap. 82). Dadurch führt das Imprinting abhängig vom elterlichen Ursprung zur unterschiedlichen Expression der betroffenen Gene. In der Regel kommt es durch die Modifikation des Chromosoms von einem Elternteil zur genomischen Prägung. Einer von mehreren epigenetischen Mechanismen ist die Methylierung (andere sind die Histonacetylierung, die Ubiquitylierung und die Phosphorylierung). Zu den genomisch geprägten Chromosomen, die mit Phänotypen assoziiert sind, gehören die paternale uniparentale Disomie 6 (mit neonatalem Diabetes), die maternale uniparentale Disomie 7 und 11 (mit Russell-Silver-Syndrom), die paternale uniparentale Disomie 11 (mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom), die paternale uniparentale Disomie 14, die maternale uniparentale Disomie 15 (Angelman-Syndrom) und die paternale uniparentale Disomie 15 (Prader-Willi-Syndrom). Außerdem kann eine uniparentale Disomie eine Erkrankung auslösen, wenn es sich bei den beiden vererbten Kopien um dasselbe Chromosom von nur einem Elternteil handelt (uniparentale Isodisomie) und dieses Chromosom ein Allel aufweist, das eine pathogene Mutation für eine rezessive Krankheit trägt. Sobald zwei dieser aberranten Allele vorliegen, entsteht der entsprechende klinische Phänotyp, obwohl nur ein Elternteil Genträger der Mutation ist.

ERWORBENE CHROMOSOMENABERRATIONEN BEI KREBSERKRANKUNGEN

Chromosomenaberrationen können während der Mitose oder der Meiose sowie zu jedem Punkt im Leben entstehen. Mosaik mit Entwicklungsstörungen sind eine Folge mitotischer Chromosomenaberrationen, eine andere Folge sind Krebserkrankungen, bei denen die

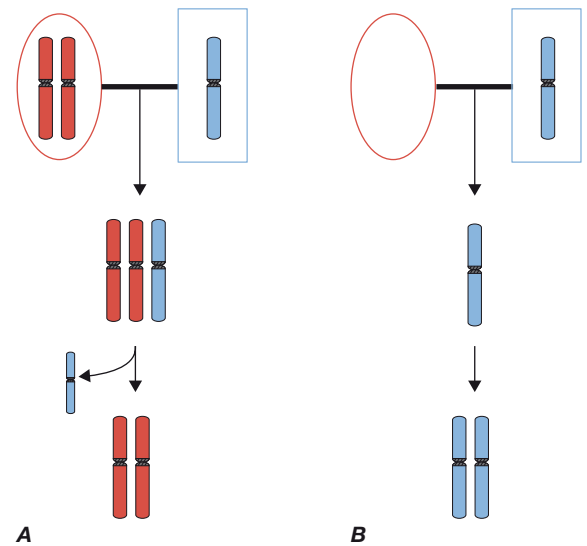


Abbildung 83e-4 Mechanismen bei der Entstehung einer uniparentalen Disomie. **Bild A** zeigt die Nondisjunction bei einem Elternteil (Mutter, rot dargestellt) mit einer Trisomie der Zygote. Durch eine anschließende Nondisjunction mit Verlust des väterlichen Chromosoms (Darstellung in Blau) wird der diploide Karyotyp wiederhergestellt, enthält aber zwei Kopien des mütterlichen Chromosoms (maternale uniparentale Disomie). **Bild B** zeigt die Nondisjunction bei einem Elternteil (Mutter, Darstellung als rotes Oval), wodurch nur eine Kopie dieses Chromosoms in die Zygote gelangt. Durch eine anschließende Nondisjunction wird das Einzelchromosom dupliziert und die Monosomie behoben. Allerdings enthält die Zygote nun zwei Kopien des väterlichen Chromosoms (Darstellung in Blau, paternale uniparentale Disomie).

Zelle durch die Veränderung der Chromosomen einen Wachstums- und Proliferationsvorteil hat. Die bei Krebserkrankungen auftretenden Chromosomenaberrationen ähneln denen bei kongenitalen Krankheiten (z. B. Aneuploidie, Deletion, Duplikation, Translokation, Isochromosomen, Ringchromosomen, Inversion). Tumorzellen weisen oft mehrere Chromosomenveränderungen auf, von denen manche früh in der Tumorentwicklung auftreten und zu seinem Selektionsvorteil beitragen, während andere sekundäre Effekte die für viele Tumoren typische Deregulierung betreffen. Die Chromosomenaberrationen bei Krebserkrankungen wurden ausgiebig untersucht und haben wichtige Informationen für Diagnostik, Klassifikation und Prognose geliefert. Der Nachweis tumorspezifischer Translokations-Buchstellen hat zur Entdeckung mehrerer mit Krebserkrankungen assoziierter Gene geführt. So wurde 1960 bei der chronischen myeloischen Leukämie ein kleines aberrantes Chromosom nachgewiesen, das nach Einführung der Bänderungstechniken auf eine Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 zurückgeführt wurde. Anschließend wurde die Buchstelle der Translokation kloniert und das Onkogen *c-abl* auf Chromosom 9 nachgewiesen. Durch diese Translokation entsteht ein Fusionsprotein, das als Angriffspunkt bei der Therapie der chronisch myeloischen Leukämie dient. **Die ausführliche Besprechung der Tumorgenetik erfolgt in Kapitel 101e.**