

## Imprintingkrankungen beim Menschen

# Elterliches Tauziehen im Genom

BERNHARD HORSTHEMKE  
INSTITUT FÜR HUMANGENETIK, UNIVERSITÄTSKLINIKUM ESSEN

**Imprinting ist ein epigenetischer Prozess, mit dem bestimmte Chromosomenbereiche in der männlichen und weiblichen Keimbahn unterschiedlich geprägt werden. Falsche Prägungen verändern Genexpressionsmuster und führen zu charakteristischen Erkrankungen.**

Imprinting is an epigenetic process by which certain chromosomal regions are differentially marked in the male and female germline. Aberrant imprints change gene expression patterns and lead to characteristic diseases.

■ Bei Säugetieren einschließlich des Menschen ist die Verschmelzung eines väterlichen und eines mütterlichen Genoms die Grundvoraussetzung für eine normale Embryonalentwicklung. Dies belegt die Natur hin und wieder auf eindrucksvolle Weise. Wenn sich z. B. der mütterliche Chromosomensatz einer

Eizelle ohne Befruchtung spontan verdoppelt und eine Zellteilung beginnt, entwickelt sich kein normaler Embryo, sondern ein Ovarialteratom, das Abkömmlinge aller Keimschichten enthalten kann, aber keine Trophoblastenzellen (**Abb. 1A**). Auch der umgekehrte Fall führt nicht zu einer normalen

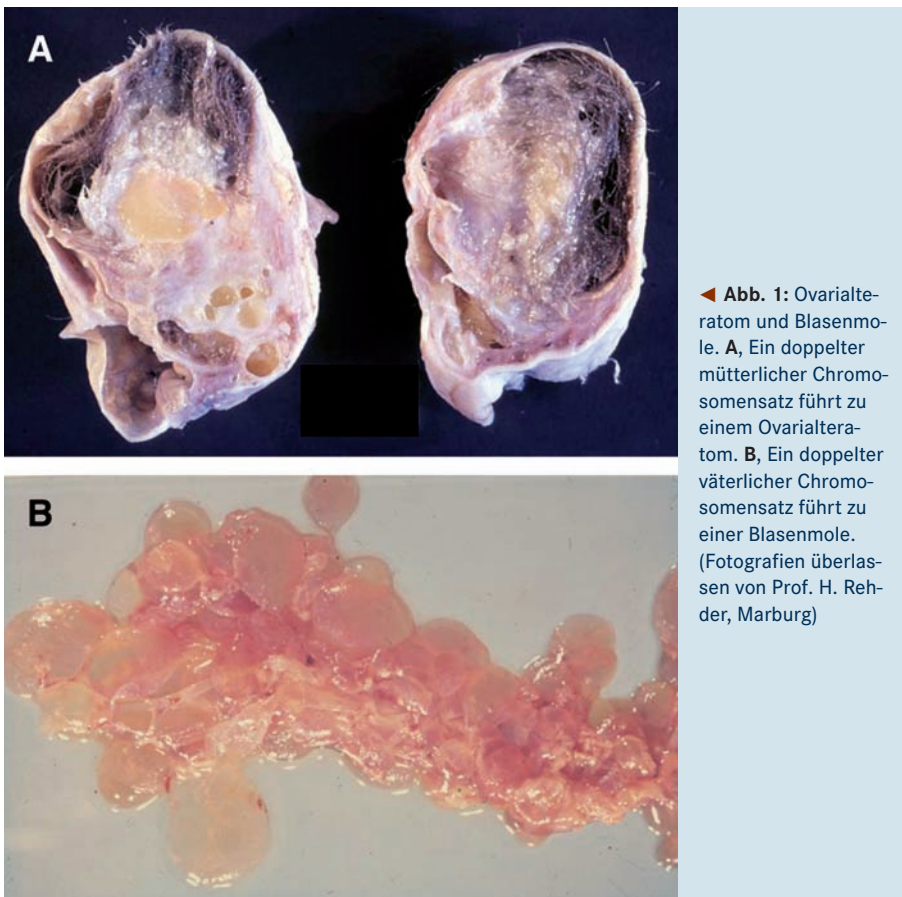
Embryonalentwicklung: Geht nach der Befruchtung der mütterliche Vorkern verloren, kann sich in seltenen Fällen der männliche Chromosomensatz verdoppeln, und es kann eine Zellteilung beginnen; das Ergebnis ist eine Blasenmole. Hierbei handelt es sich um traubenförmig aufgetriebenes Trophoblastengewebe ohne embryonale Strukturen (**Abb. 1B**). Diese Experimente der Natur zeigen, dass das väterliche und das mütterliche Genom funktionell verschieden sind. 1984 konnten McGrath und Solter<sup>[1]</sup> sowie Surani *et al.*<sup>[2]</sup> dies durch die Transplantation von Zellkernen in entkernte Eizellen der Maus auch experimentell bestätigen.

Die funktionellen Unterschiede des väterlichen und mütterlichen Genoms lassen sich bei Maus und Mensch auch auf der Ebene einzelner Chromosomen nachweisen. Wenn bei einem numerisch und strukturell normalen Chromosomensatz die beiden Homologe eines Chromosomenpaars von einem Elternteil abstammen (ein Zustand, den man uniparentale Disomie nennt<sup>[3]</sup>), kann dies zu charakteristischen Erkrankungen führen, aber nur bei bestimmten Chromosomen. Prominente Beispiele hierfür sind die Chromosomen 6, 7, 11, 14 und 15.

### Genomisches Imprinting

Das väterliche und mütterliche Genom unterscheiden sich funktionell voneinander, weil 100–200 der ca. 25.000 menschlichen Gene ein elternspezifisches Expressionsmuster zeigen, das heißt bei diesen Genen ist nur das väterliche oder nur das mütterliche Allel aktiv. Der Grund dafür liegt in der keimbahnspezifischen Prägung (Imprinting) bestimmter Chromosomenbereiche. Geprägte Bereiche unterscheiden sich in ihrem DNA-Methylierungsmuster und der Modifikation der Histone. Unter DNA-Methylierung versteht man dabei die Anheftung einer Methylgruppe an das Kohlenstoffatom 5 der Base Cytosin innerhalb der Dinukleotidsequenz CG. In der Regel führt die Methylierung des Promotors zur Abschaltung eines Gens. **Abbildung 2A** zeigt als Beispiel die geprägte Chromosomendomäne in 15q11-q13.

Elternspezifische Prägungen werden von Generation zu Generation neu etabliert. In



◀ **Abb. 1:** Ovarialteratom und Blasenmole. **A**, Ein doppelter mütterlicher Chromosomensatz führt zu einem Ovarialteratom. **B**, Ein doppelter väterlicher Chromosomensatz führt zu einer Blasenmole. (Fotografien überlassen von Prof. H. Rehder, Marburg)

**Tab. 1:** Erkrankungen, die unter anderem durch Imprintingfehler verursacht werden.

Erkrankung	Prävalenz	Relative Häufigkeit von Imprintingfehlern
Prader-Willi-Syndrom (PWS)	1/25.000-1/10.000	~ 1 %
Angelman-Syndrom (AS)	1/20.000-1/12.000	~ 4 %
Beckwith-Wiedemann-Syndrom	1/15.000	~ 60 %
Silver-Russell-Syndrom	1/100.000-1/3.000	~ 50 %
Transienter neonataler Diabetes mellitus	1/400.000	~ 30 %
Temple-Syndrom (upd[14]mat-Syndrom)	selten	?
Pseudohypoparathyroidismus Typ IB	selten	> 90 %

**Abbildung 3A** sind somatische Zellen mit einem Chromosomenpaar gezeigt, von denen das mütterliche Chromosom methyliert ist. Die elterlichen Prägungen werden in den primordialen Keimzellen ausgelöscht und im weiteren Verlauf der Keimzellentwicklung geschlechtsspezifisch neu etabliert. Nach der Befruchtung werden sie in der Regel stabil von der Zelle auf die Tochterzellen weitervererbt, bis sie in den primordialen Keimzellen der Nachkommen wieder ausgelöscht werden.

Viele geprägte Gene sind an der Regulation der Ressourcenverteilung zwischen Fetus und Mutter beteiligt. Es ist wahrscheinlich,

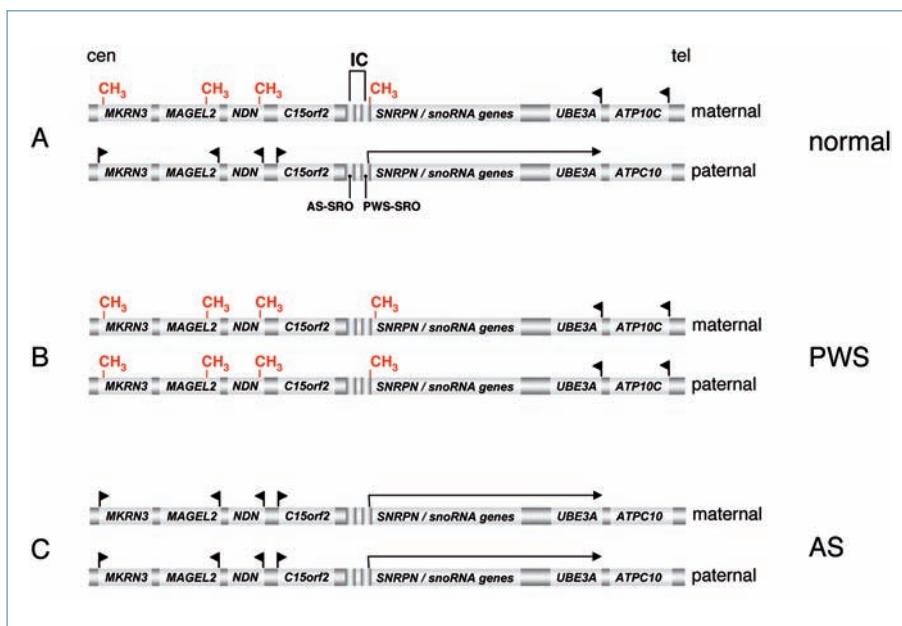
dass sich das Imprinting zusammen mit der Plazenta entwickelt hat. In Metatheria (z. B. dem Känguruh) und Eutheria (z. B. dem Mensch) wachsen Embryo und Fetus während ihrer ganzen Entwicklung auf Kosten der Mutter. Bei Protheria (z. B. dem Eier legenden Schnabeltier) und Vögeln sind alle Ressourcen vorab im Ei abgelegt. Wilkins und Haig<sup>[4]</sup> haben vorgeschlagen, dass das Imprinting eine Form des „elterlichen Tauziehens im Genom“ ist. Bekanntlich kann ein Mann seine Gene mit wenig „Investment“ durch viele verschiedene Frauen verbreiten, während eine Frau dies nur durch multiple eigene Schwangerschaften kann. Nach der „Theorie

des genetischen Konflikts“ ist das paternale Genom daran interessiert, möglichst viele Ressourcen aus der Mutter herauszuholen. Das mütterliche Genom dagegen ist daran interessiert, die Mutter vor einer zu starken Ausschöpfung ihrer Ressourcen zu schützen. Ein Paradebeispiel für diese Theorie sind die beiden Gene, die für den Wachstumsfaktor IGF2 und den IGF2-Rezeptor IGF2R codieren. In der Maus wird *IGF2* nur vom paternalen Allel exprimiert. *IGF2R*, der IGF2 abfängt, wird nur vom maternalen Genom exprimiert. Beim Menschen ist der Sachverhalt allerdings nicht so einfach: Hier wird das *IGF2R*-Gen anscheinend biallelisch exprimiert.

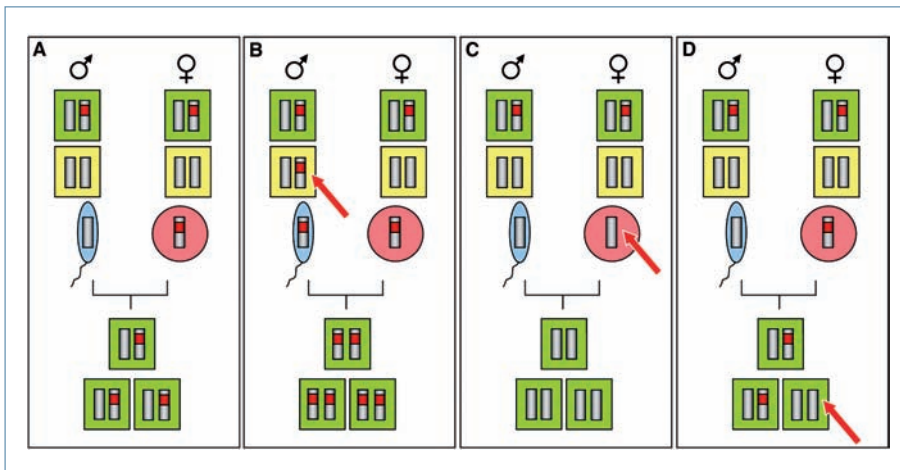
**Imprintingfehler**

Viele geprägte Gene sind Dosis-sensitiv. Falsche Prägungen (Imprintingfehler) führen zu einer biallelischen Aktivierung oder Inaktivierung geprägter Gene und verursachen charakteristische Erkrankungen (**Tab. 1**). Imprintingfehler können während der Auslöschung, der Etablierung oder der Aufrechterhaltung der Prägung auftreten. Wird z. B. die Methylierung auf dem mütterlichen Chromosom 15 (Bereich 15q11-q13) in der männlichen Keimbahn nicht entfernt und wird dieses Chromosom weitervererbt, tragen beide Chromosomen 15 in der Zygote und den Tochterzellen eine mütterliche Methylierung (**Abb. 3B**). Infolge dieses Auslöschungsfehlers bleiben wichtige Gene auf dem väterlichen Chromosom 15 abgeschaltet (**Abb. 2B**). Dieser Zustand führt zum Prader-Willi-Syndrom (PWS), das durch Muskelschwäche und Fütterungsprobleme bei der Geburt, Genitalhypoplasie, Entwicklungsverzögerung, faciale Auffälligkeiten, im Kindesalter beginnende Esssucht und Fettleibigkeit, Kleinwuchs, Verhaltensstörungen sowie mentale Retardierung gekennzeichnet ist. Imprintingfehler liegen bei ca. einem Prozent der Patienten mit PWS vor. Bei den anderen Patienten mit PWS fehlt die väterliche Genaktivität im Bereich 15q11-q13 aufgrund einer großen paternalen Deletion (70 Prozent) oder einer maternalen uniparentalen Disomie 15 (25-30 Prozent).

Wird in einer Eizelle das Chromosom 15 nicht methyliert (**Abb. 3C**), sind beide Chromosomen 15 in der Zygote und den Tochterzellen unmethyliert. Infolge dieses Prägefehlers wird das *UBE3A*-Gen auf dem mütterlichen Chromosom durch einen indirekten, bislang nicht verstandenen Mechanismus abgeschaltet (**Abb. 2C**). Dieser Fehler führt zum Angelman-Syndrom (AS), das durch Entwicklungsverzögerung, Krampfanfälle, Gang-



▲ **Abb. 2:** PWS/AS-Region in 15q11-q13. **A,** Normalerweise ist der zentromerische Teil der Region (cen) auf dem maternalen Chromosom methyliert (-CH<sub>3</sub>) und auf dem paternalen Chromosom unmethyliert. Die Pfeile zeigen die Genaktivität und Transkriptionsrichtung an. Die Prägung wird durch ein Imprinting-Center (IC) reguliert, das zwei wichtige Elemente enthält (AS-SRO und PWS-SRO, siehe Text). **B,** Bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom (PWS) infolge eines Imprintingfehlers hat das paternale Chromosom 15 eine maternale Prägung. **C,** Bei Patienten mit Angelman-Syndrom (AS) infolge eines Imprintingfehlers hat das maternale Chromosom 15 eine paternale Prägung.



▲ **Abb. 3:** Normales und gestörtes Imprinting. **A,** In somatischen Zellen (grün) ist ein Chromosom eines Chromosomenpaares (graue Balken) durch Methylierung (rote Bande) geprägt. Die Prägung wird in den primordialen Keimzellen (gelb) ausgelöscht, in der Spermato-genese (hellblau) bzw. Oogenese (rosa) geschlechtsspezifisch neu etabliert und nach der Befruchtung aufrechterhalten. **B,** Auslöschfehler. **C,** Etablierungsfehler. **D,** Aufrechterhaltungsfehler. Der rote Pfeil deutet auf den Fehler hin. Weitere Details siehe Text.

störungen, fehlende Sprache, freundliches Verhalten und schwere mentale Retardierung charakterisiert ist. Imprintingfehler liegen bei drei bis vier Prozent der Patienten mit AS vor. Bei den anderen Patienten mit AS fehlt die Aktivität des mütterlichen *UBE3A*-Allels aufgrund einer großen maternalen Deletion (70 Prozent), einer paternalen uniparentalen Disomie 15 (ein bis zwei Prozent) oder einer maternalen *UBE3A*-Mutation (ca. zehn Prozent).

Die Methylierung auf dem mütterlichen Chromosom 15 kann auch nach der Befruchtung verloren gehen (**Abb. 3D**). Ein solcher Fehler in der Aufrechterhaltung der Methylierung führt ebenfalls zum Angelman-Syndrom. Wenn der Fehler sich relativ spät ereignet, entsteht ein somatisches Mosaik aus normalen Zellen und Zellen mit einem Imprintingfehler. Je nach Anteil und Gewebeverteilung normaler Zellen können diese Patienten weniger stark betroffen sein<sup>[5]</sup>.

### Ursachen für Imprintingfehler

Imprintingfehler treten in der Regel sporadisch auf und stellen meist eine primäre Epimutation ohne Veränderung der zugrunde liegenden DNA-Sequenz dar<sup>[6]</sup>. Das Wiederholungsrisiko ist in diesen Fällen nicht erhöht. Es ist aber denkbar, dass bestimmte genetische Varianten und äußere Einflüsse die Epimutationsrate erhöhen. Das Enzym 5,10-Methylentetrahydrofolatreduktase (*MTHFR*) beispielsweise ist ein Schlüsselenzym des Methylgruppenstoffwechsels. Eine häufige Genvariante (677C>T) codiert für ein

thermolabiles Enzym mit stark verminderter Aktivität. Homozygotie für das mutante Allel, vermutlich in Verbindung mit geringer Folsäureaufnahme, scheint das Risiko zu erhöhen, dass eine Frau ein Kind mit Angelman-Syndrom aufgrund eines Imprintingfehlers bekommt<sup>[7]</sup>.

In diesem Zusammenhang wird auch diskutiert, warum Imprintingfehler etwas häufiger nach assistierter Reproduktion auftreten<sup>[8]</sup>. Die Ursache dafür könnte in der Subfertilität der Eltern, der Hormonstimulierung der Frau oder der *in vitro*-Kultivierung der Eizelle und des frühen Embryos liegen.

In seltenen Fällen ist ein Imprintingfehler die Folge einer Mikrodeletion eines *cis*-regulatorischen Elements. Die Prägung von 15q11-q13 wird zum Beispiel von einem Imprinting-Center kontrolliert (IC, **Abb. 2A**), das aus zwei kritischen Elementen besteht<sup>[9]</sup>. Der epigenetische Grundzustand von 15q11-q13 ist die Methylierung und Stilllegung der Gene von *MKRN3* bis *SNRPN*. Das so genannte PWS-SRO-Element ist für die Aktivierung dieser Domäne notwendig. Eine paternal vererbte Deletion dieses Elements verhindert die Aktivierung der Gene auf dem väterlichen Chromosom und führt zu PWS. Das so genannte AS-SRO-Element ist der Gegenspieler des PWS-SRO-Elements. Ein Chromosom, auf dem dieses Element deletiert ist, wird in der weiblichen Keimbahn nicht methyliert und ein Kind, das dieses Chromosom von seiner Mutter erbt, entwickelt ein Angelman-Syndrom. Bei familiären IC-Deletionen beträgt deshalb das Wiederholungsrisiko 50 Prozent.

### Danksagung

Der Autor dankt allen ehemaligen und derzeitigen Mitarbeitern der epigenetischen Arbeitsgruppe für die Zusammenarbeit sowie der DFG für die finanzielle Unterstützung der eigenen Forschungsarbeiten. ■

### Literatur

- [1] McGrath, J., Solter, D. (1984): Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell* 37: 179–183.
- [2] Surani, M. A., Barton, S. C., Norris, M. L. (1984): Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. *Nature* 308: 548–550.
- [3] Engel, E. (1980): A new genetic concept: uniparental disomy and its potential effect, isodisomy. *Am. J. Med. Genet.* 6: 137–143.
- [4] Wilkins, J. F., Haig, D. (2003): What good is genomic imprinting: the function of parent-specific gene expression. *Nat. Rev. Genet.* 4: 359–368.
- [5] Nazlican, H., Zeschnigk, M., Claussen, U., Michel, S., Boehringer, S., Gillessen-Kaesbach, G., Buiting, K., Horsthemke, B. (2004): Somatic mosaicism in patients with Angelman syndrome and an imprinting defect. *Hum. Mol. Genet.* 13: 2547–2555.
- [6] Buiting, K., Gross, S., Lich, C., Gillessen-Kaesbach, G., El-Maarri, O., Horsthemke, B. (2003): Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *Am. J. Hum. Genet.* 72: 571–577.
- [7] Zogel, C., Böhringer, S., Groß, S., Varon, R., Buiting, K., Horsthemke, B. (2006): Identification of *cis*- and *trans*-acting factors possibly modifying the risk of epimutations on chromosome 15. *Eur. J. Hum. Genet.* 14: 752–758.
- [8] Horsthemke, B., Ludwig, M. (2005): Assisted reproduction – the epigenetic perspective. *Hum. Reprod. Update* 11: 473–482.
- [9] Buiting, K., Saitoh, S., Gross, S., Dittrich, B., Schwartz, S., Nicholls, R. D., Horsthemke, B. (1995): Inherited microdeletions in the Angelman and Prader-Willi syndromes define an imprinting centre on human chromosome 15. *Nat. Genet.* 9: 395–400.

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Bernhard Horsthemke  
Institut für Humangenetik  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstraße 55  
D-45122 Essen  
Tel.: 0201-7234556  
Fax: 0201-7235900  
bernhard.horsthemke@uni-due.de

### AUTOR



#### Bernhard Horsthemke

Studium der Chemie in Berlin. 1982 Promotion bei Prof. K. Bauer (Institut für Biochemie, Technische Universität Berlin). 1982–1986 Postdoc, Institut für Biochemie, Berlin und Department of Biochemistry, St. Mary's Hospital Medical School, London. 1989 Habilitation für Humangenetik an der Universität Essen. Seit 2001 Direktor des Essener Instituts für Humangenetik.