

# Medizinische Genetik: Copy number variants (CNV)

## Krankheitsverursachend, Risikofaktor oder bedeutungslose Normvariante?

Deborah Bartholdi


Centre universitaire de santé McGill, L'Hôpital de Montréal pour enfants, Montréal, Canada

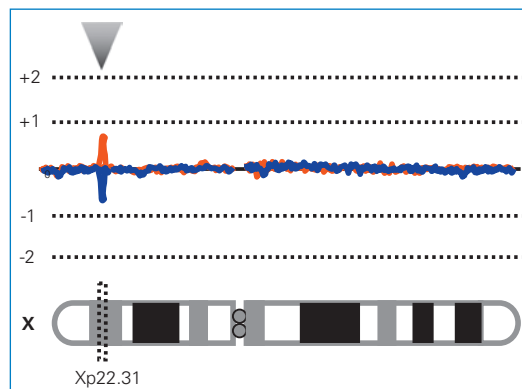
### Einleitung

Nach Vollendung der Sequenzierung des menschlichen Genoms sind wir in die «postgenomische» Ära eingetreten. Eine wichtige Entdeckung der letzten Jahre sind die sogenannten CNVs (Copy Number Variations oder Variants) und die damit einhergehende Erkenntnis, dass das menschliche Genom eine weit grössere interindividuelle Varianz aufweist als ursprünglich angenommen [1]. Die Bezeichnung «Variation» oder «Variante» ist dabei irreführend, da sie impliziert, dass es sich bei den CNVs um benigne Normvarianten handelt. Die Bedeutung der CNVs in der Pathogenese von seltenen genetischen Syndromen, aber auch von häufigen multifaktoriellen Krankheiten, ist jedoch äusserst komplex.

Das menschliche Genom besteht aus mehr als drei Milliarden Basenpaaren, und es wurde lange Zeit angenommen, dass der DNA-Strang von zwei zufällig ausgewählten Individuen zu 99,9% identisch ist. Als hauptsächliche Quelle der interindividuellen Variabilität wurden die SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) angesehen, also «stumme» Austausche von einzelnen Basenpaaren im DNA-Strang. Die technischen Errungenschaften der letzten Jahre haben diese Ansicht aber grundlegend revidiert und eine neue Dimension der interindividuellen genetischen Variabilität ans Licht gebracht. Dabei handelt es sich um submikroskopische strukturelle Chromosomenveränderungen,

die als CNV bezeichnet werden. CNVs sind in wahrscheinlich nicht-zufälliger Anordnung über alle Chromosomenpaare verteilt und variieren in Anzahl und Verteilungsmuster von Individuum zu Individuum. Meist handelt es sich um Duplikationen oder Deletionen von Chromosomenabschnitten. Sie umfassen definitionsgemäss mehr als 1000 Basenpaare (1 kb), können sich aber sogar über mehrere Millionen Basenpaare (Mb) erstrecken. Obwohl die CNVs oft in Gen-armen Regionen liegen beherbergen sie in toto doch Hunderte von kodierenden Genen und regulatorischen Elementen. Die Gene, die innerhalb der CNV's liegen, scheinen meistens keine entscheidende Rolle in der Embryonalentwicklung zu spielen, sondern sind eher in der Interaktion mit der Umwelt wichtig, zum Beispiel in der Geruchswahrnehmung oder der Infektabwehr. Vorsichtige Schätzungen besagen, dass unsere Chromosomen ungefähr 1500 CNV-Regionen beherbergen, und dass diese mehr als 10% des menschlichen Genoms ausmachen.

Die Entdeckung der CNVs ist erst durch die Anwendung der sogenannten Array-CGH-(Comparative Genomic Hybridization-)Analyse möglich geworden (siehe Schlaglicht Medizinische Genetik 2006 [2]). Bei dieser Methode werden Test-DNA (Patient) und Referenz-DNA (Kontrollperson) unterschiedlich fluoreszenzmarkiert und anschliessend kompetitiv auf einen Objektträger (Array) gebunden. Dieser ist mit DNA-Abschnitten bestückt, welche das gesamte Erbgut möglichst gleichmässig abdecken. Test- und Referenz-DNA binden an die entsprechenden DNA-Fragmente auf dem Array. Das Verhältnis der zwei Fluoreszenzsignale zeigt an, wenn beim Probanden ein Gewinn eines bestimmten DNA-Abschnittes (Duplikation) oder ein Verlust (Deletion) vorliegt (Abb. 1 ). Mittels der Array-CGH Methode kann also in einem einzigen Experiment und mit sehr hohem Auflösungsvermögen das gesamte Genom eines Individuums auf das Vorliegen von Duplikationen oder Deletionen «gescannt» werden. Die Array-CGH Methode stellt einen eigentlichen Quantensprung in der medizinisch-genetischen Diagnostik dar und hat bereits seit einiger Zeit Fuss im klinischen Alltag gefasst. Sie hat die konventionelle Chromosomenuntersuchung (den sogenannten Karyotyp) in gewissen Bereichen der Diagnostik ersetzt. Das Paradebeispiel zum Einsatz dieser Technik sind Kinder mit multiplen Fehlbildungen und/oder geistiger Behinderung. Die breite Anwendung dieser Technik hat aber dazu geführt, dass wir im klinisch/diagnostischen Alltag nicht nur ein verbes-



**Abbildung 1**

Schematische Darstellung einer Array-CGH Analyse eines 18-jährigen Patienten mit komplexer Hirnfehlbildung. Die Analyse zeigt, dass der Patient eine 130 kb umfassende Duplikation auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms aufweist (Xp22,31). Ob diese CNV für das klinische Bild verantwortlich ist oder lediglich eine Normvariante darstellt kann noch nicht beantwortet werden.

sertes diagnostisches Instrument im Bezug auf klassische Chromosomenaberrationen haben, sondern auch immer mehr mit den CNVs – also der interindividuellen genetischen Varianz – konfrontiert werden.

### Beispiele zur Bedeutung der CNVs im klinischen Alltag

Deletionen oder Duplikationen von Chromosomenabschnitten als Ursache von seltenen genetischen Syndromen sind seit langem bekannt. Klassische Beispiele sind die Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung Typ 1A, das Prader-Willi-Syndrom, Williams-Beuren-Syndrom etc. Bei diesen seltenen Syndromen besteht eine eindeutige Korrelation zwischen der Verdopplung oder Deletion des entsprechenden Chromosomenabschnittes (welcher Gene und/oder regulatorische mRNAs enthalten kann) und dem Phänotyp, also der klinischen Manifestation. Nicht immer ist die Korrelation zwischen einer Deletion/Duplikation eines Chromosomenabschnittes und dem Phänotyp aber so klar. Ein typisches Beispiel für die Komplexität von CNVs ist das sehr seltene TAR Syndrom (Thrombozytopenie und Absent Radius Syndrom), welches, wie es der Name besagt, durch eine meist schwere Thrombozytopenie und bilaterale Fehlbildung des radialen Strahls charakterisiert ist. Das TAR Syndrom tritt meist sporadisch auf. Eine deutsche Gruppe hat nun gezeigt, dass vom TAR Syndrom betroffene Individuen eine 200 kb grosse Deletion auf dem langen Arm von Chromosom 1 (1q21.1) aufweisen. In der überwiegenden Mehrheit der Familien mit einem Kind mit TAR Syndrom trägt aber ein nicht betroffener Elternteil dieselbe Deletion auf Chromosom 1. Diese Deletion ist also krankheitsverursachend, aber nur im Zusammenspiel mit anderen (bis jetzt noch nicht identifizierten) Faktoren. Ein zweites Beispiel für die Komplexität der CNVs ist eine rund 600 kb umfassende Deletion und die reziproke Duplikation auf dem kurzen Arm von Chromosom 16 (16p11.2), die bei etwa 1% der Kinder mit Autismus vorliegt und damit einen der wenigen bis anhin identifizierten Risikofaktoren für dieses heterogene Krankheitsspektrum darstellt. [3]. Bei der 16p-Deletion/-Duplikation zeigt sich ein weiteres interessantes Merkmal der CNVs: Diese Aberration ist nicht mit einem definierten klinischen Bild assoziiert, sondern der Phänotyp variiert zwischen mentaler Retardierung, unспе-

zifischem Dysmorphiesyndrom und klassischem Autismus. Voraussagen über den zu erwartenden Phänotyp lassen sich dementsprechend nur schwer machen. Das dritte Beispiel für die Rolle der CNVs bei der Entstehung von Krankheit ist eine Duplikation auf dem langen Arm von Chromosom 17, welche Gene für Immunmediatoren enthält, die bei der Abwehr des HIV-Virus eine Rolle spielen: Duplikation dieser Region führt dazu, dass das *CCL3L1*-Gen, welches für den immunsuppressiven MIP-1-P-Faktor kodiert, in verschiedenen Bevölkerungsgruppen und Individuen in unterschiedlicher Kopienanzahl (von  $n = 2-6$ ) vorliegt. Es hat sich gezeigt, dass eine im Bezug auf den Populationsdurchschnitt erniedrigte Anzahl von *CCL3L1*-Genkopien mit einer erhöhten Anfälligkeit für eine HIV-Infektion nach entsprechender Exposition einhergeht [4].

### Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die verbesserten technischen Möglichkeiten haben eine unerwartet grosse interindividuelle Varianz unseres Genoms zu Tage gefördert. Ein bedeutender Anteil dieser Varianz ist auf submikroskopische chromosomale Deletionen/Duplikationen zurückzuführen, die als CNVs bezeichnet werden. Bei einem Teil der CNVs hat sich klar gezeigt, dass sie krankheitsverursachend sind oder Risikofaktoren für komplexe Krankheitsbilder wie Autismus oder Infektionsanfälligkeit darstellen. Die Frage, wie gross der Anteil der CNVs ist die – wie es der Name suggeriert – «nur» benigne Normvarianten darstellen, bleibt noch unbeantwortet. Obwohl es mehrere öffentlich zugängliche und intensiv gepflegte Datenbanken gibt, die uns über den aktuellen Stand des Wissens in Bezug auf Häufigkeit und Signifikanz der CNVs informieren [5], wirft deren Nachweis im klinischen Alltag oft eher Fragen auf, als dass sie zu Antworten führen. In mancher Hinsicht haben sich die technischen Möglichkeiten schneller entwickelt als unser Verständnis über die biologischen und medizinischen Implikationen der generierten Information. Die CNVs stellen die Definition von «krankheitsverursachend», «Risikofaktor» und «Normvariante» in Frage und zeigen, dass es sich bei diesen Begriffen wahrscheinlich eher um ein dynamisches Kontinuum als um scharf umrissene Begriffe handelt.

Korrespondenz:  
Dr. med. Deborah Bartholdi,  
FMH für Medizinische Genetik  
Centre universitaire de santé  
McGill,  
L'Hôpital de Montréal  
pour enfants  
Montréal, Qc, H3H 1P3 QC,  
Canada  
[debobarth@yahoo.com](mailto:debobarth@yahoo.com)

#### Literatur

- 1 Beckmann JS, Estivill X, Antonarakis SE. Copy number variants and genetic traits: closer to the resolution of phenotypic to genotypic variability. *Nat Rev Genet.* 2007 Aug;8(8):639-46.
- 2 Miny P. Medizinische Genetik: Die Chromosomenuntersuchung – auf dem Weg vom Mikroskop zum Array-Scanner. *Schweiz Med Forum* 2006;6(51):1164-5.
- 3 Weiss LA, Shen Y, Korn JM et al. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *N Engl J Med.* 2008;358:667-75.

- 4 Gonzalez E, Kulkarni H, Bolivar H, et al. The influence of *CCL3L1* gene-containing segmental duplications on HIV-1/AIDS susceptibility. *Science.* 2005 Mar 4;307(5714):1434-40.
- 5 <http://projects.tcag.ca/variation/>  
<https://decipher.sanger.ac.uk/>  
<http://genome.ucsc.edu>