

Humangenetisches Institut

Lehrstuhl für Humangenetik

Adresse

Schwabachanlage 10
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522318
Fax: +49 9131 8523232
www.humangenetik.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. André Reis

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. André Reis
Tel.: +49 9131 8522318
Fax: +49 9131 8523232
reis@humgenet.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Aufklärung monogener Merkmale und Genotyp-Phänotyp Korrelation
- Genetik komplexer Erkrankungen
- Entwicklungsgenetik

Struktur der Einrichtung

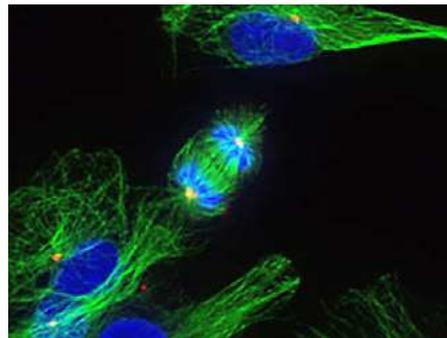
Das Humangenetische Institut ist in Lehre, Forschung und Krankenversorgung aktiv. Am Institut arbeiteten Ende 2008 insg. 64 Mitarbeiter, davon 19 wissenschaftliche Mitarbeiter (Naturwissenschaftler und Ärzte) und 13 Doktoranden, 24 technische und administrative Mitarbeiter sowie 8 Diplomanden. 25 Mitarbeiter wurden über Drittmittel finanziert. Neben der genetischen Sprechstunde zur ambulanten Untersuchung, Behandlung und genetischen Beratung von Patienten bietet das Institut verschiedene hochspezialisierte zytogenetische und molekulargenetische Laborleistungen an. Die Forschung am Institut ist in Arbeitsgruppen strukturiert. Mitarbeiter des Instituts sind an verschiedenen Forschungsverbänden (SFBs, Forschergruppen) beteiligt. Der Institutsleiter Prof. Reis koordiniert einen BMBF-geförderten Verbund des nationalen Genomforschungsnetzwerks (NGFNplus) zum Thema genetische Ursachen der geistigen Behinderung (MRNET). Er ist außerdem Sprecher des Interdisziplinären Zentrums für klinische Forschung (IZKF) an der Medizinischen Fakultät. Ferner wurde Prof. Reis 2008 zum Vorsitzenden der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) gewählt. Der Lehrstuhl betreut zudem zwei IZKF-Core Units, „Z3 Genomik-Plattform“ für die Durchführung von Microarray-Analysen und „Z4 DNA-Extraktionsplattform (Biobank)“ für qualitätsge-

sicherte DNA-Extraktion aus Blutproben insbesondere für klinische Studien.

Forschung

Molekulare Aufklärung monogener Merkmale und Genotyp-Phänotyp Korrelation

Projektleiter: A. Reis, A. Rauch, M. Zenker
Die Aufklärung der Ursachen genetisch bedingter Erkrankungen steht im Mittelpunkt der Forschung am Institut. Hierbei kommen vor allem die Methoden der Positionsklonierung sowie der Nachweis von Kopienzahl-Variationen mittels molekularer Karyotypisierung zum Einsatz.



Zellteilung in einer gesunden menschlichen Fibroblastenzelle: rot markiert ist das Perizentrin-Protein, was bei MOPDII Patienten fehlt, in blau Chromosomenmaterial und in grün die Spindelfasern, die hier in der Anaphase der Zellteilung schön ausgebildet sind.

So gelang es der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Rauch mit letzterem Verfahren die Ursache des Pitt-Hopkins Syndroms aufzuklären, einer Form der schweren geistigen Behinderung mit charakteristischen Atemstörungen. Im Rahmen des BMBF Projektes „Netzwerk für seltene Erkrankungen: Skelettdysplasien (SKELNET)“ konnte die Arbeitsgruppe zudem die Ursache des als MOPD II (mikrozephaler osteodysplastischer primordialischer Kleinwuchs Typ II) bezeichneten Krankheitsbildes aufklären. Hierbei handelt es sich um die extremste Form des Kleinwuchses, die mit dem Leben vereinbar ist, die Betroffenen werden nur 70-90 cm groß. Mit Hilfe von Kopplungsanalysen konnte die Gruppe zeigen, dass bialelelische Funktionsverlustmutationen in dem zentrosomalen Pericentrin-Gen auf Chromosom 21 für diese Erkrankung verantwortlich sind (siehe Abbildung). In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Reis konnte zudem

mittels Homozygotiekartierung erstmals gezeigt werden, dass Mutationen in dem STRA6 Gen zu einem pleiotropen Fehlbildungssyndrom mit Anophthalmie, dem Mathew-Woods-Syndrom, führen.

Die Arbeitsgruppe von Herrn PD Dr. Zenker beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit den molekularen und pathogenetischen Grundlagen des Johanson-Blizzard-Syndroms und dem Noonan-Syndrom. Im Vorberichtszeitraum hatte die Arbeitsgruppe Mutationen im Ubiquitin-Ligase Gen UBR1 als den zugrunde liegenden Gendefekt für das Johanson-Blizzard-Syndrom (JBS) identifiziert. In einem DFG-geförderten Projekt untersuchte sie nun, durch welche Mechanismen der Ausfall des Enzyms UBR1 zu den umschriebenen Entwicklungsdefekten bei JBS führt. Außerdem konnte die Arbeitsgruppe im Berichtszeitraum mit SOS1 das zweithäufigste Gen für Noonan-Syndrom identifizieren, sowie zahlreiche Befunde zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei diesem Krankheitsbild veröffentlichen.

Die Arbeitsgruppe von Frau Dr. Kraus befasste sich mit der Ätiologie und Pathogenese neuromuskulärer Erkrankungen am Mausmodell der mdx-Maus. Im Berichtszeitraum konnte die Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit Prof. Bittner Mutationen im Gen Scyl1 als molekulare Ursache des Phänotyp dieses Mausmodells aufklären.

Genetik komplexer Erkrankungen

Projektleiter: A. Reis

Komplexe oder multifaktorielle Erkrankungen werden durch das Zusammenwirken von meist unbekanntem Umwelt- und genetischen Faktoren verursacht. Die Arbeitsgruppe von Prof. André Reis führt genetische Assoziationsstudien an großen Patientenkollektiven vor allem zur Psoriasis vulgaris, der Psoriasis Arthritis und dem Glaukom mit und ohne Pseudoexfoliationssyndrom durch. Die Arbeiten wurden im SFB 539 (Glaukome und Pseudoexfoliationssyndrom) sowie vom IZKF gefördert. In Kooperation mit einer englischen und einer holländischen Arbeitsgruppe konnte die Gruppe zeigen, dass eine signifikante Assoziation zwischen einer erhöhten Kopienzahl des β -Defensin Gen Clusters auf Chromosom 8 und dem Risiko, an Psoriasis zu erkranken, besteht. Außerdem führte sie verschiedene Assoziationsstudien zu Kandidatengen für Psoriasis Arthritis durch. Beim mit Pseudoexfoliation assoziierten sekundären Glaukome konnte die Arbeitsgruppe eine zuvor an skandinavischen

Patienten berichtete Assoziation zu häufigen Polymorphismen im LOXL1 Gen auch in deutschen und italienischen Patienten als Risikofaktor für die Entstehung eines Pseudoexfoliationsyndroms bestätigen. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Schlötzer-Schrehardt (Augenklinik) konnte die Beteiligung dieses Genprodukts an der gestörten Fibrogenese, die dieser Erkrankung zugrunde liegt, gezeigt werden.

Entwicklungsgenetik

Projektleiter: A. Winterpacht

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Aufklärung von Entwicklungsprozessen und deren individueller Variabilität. Hierzu gehören die Aufklärung regulatorischer Netzwerke der Organogenese und Zelldifferenzierung sowie die Identifizierung von Varianten in einzelnen Komponenten dieser Netzwerke. Für einen wesentlichen Teil der Untersuchungen werden die Maus und auch das Huhn als Modellorganismus verwendet. Die Projekte beschäftigen sich mit 1. dem Skelettsystem, bei dem Arbeiten zur globalen, systematischen Identifizierung und molekularen Charakterisierung neuer Gene und Gennetzwerke der Knochen/Knorpelbildung durchgeführt werden. Hierbei konnte UcmA, ein neuer, sezernierter Faktor ein hochspezifischer Marker für distale Chondrozyten identifiziert werden, der vermutlich eine Rolle in der frühen Phase der Chondrozytendifferenzierung spielt 2. dem Nervensystem, bei dem kognitive Prozesse am Beispiel des Wolf-Hirschhorn-Syndroms aufgeklärt werden und in einem Kooperationsprojekt mit der Anästhesiologischen und der Chirurgischen Klinik in Erlangen im Rahmen der klinischen Forschergruppe 130 (KFO130) nach Suszeptibilitäts-Faktoren der postoperativen Schmerzwahrnehmung gesucht wird 3. der Tumor-Entstehung und -Progression, bei dem ein neues Gen SPOC1 (PHF13) untersucht wird, dessen Expression mit der Überlebensrate bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom assoziiert ist und eine Rolle bei der Keimzellentwicklung nachgewiesen werden konnte.

Lehre

Das Institut ist an der curricularen Lehre in den Studiengängen Humanmedizin, den Diplom- sowie neuerdings Bachelor- und Masterstudiengängen Molekulare Medizin sowie Biologie bzw. Molekulare- und Zellbiologie beteiligt. Im

Berichtszeitraum wurden 17 Abschlussarbeiten (Diplom) in Biologie und Molekularer Medizin am Institut angefertigt. Schließlich werden medizinische und naturwissenschaftliche Promotionsarbeiten betreut.

Ausgewählte Publikationen

Pasutto F, Sticht H, Hammersen G, Gillesen-Kaesbach G, Fitzpatrick DR, Nürnberg G, Brasch F, Schirmer-Zimmermann H, Tolmie JL, Chitayat D, Houge G, Fernández-Martínez L, Keating S, Mortier G, Hennekam RC, von der Wense A, Slavotinek A, Meinecke P, Bitoun P, Becker C, Nürnberg P, Reis A, Rauch A (2007) Mutations in STRA6 cause a broad spectrum of malformations including anophthalmia, congenital heart defects, diaphragmatic hernia, alveolar capillary dysplasia, lung hypoplasia, and mental retardation. *Am J Hum Genet*, 80: 550-60

Schmidt WM, Kraus C, Höger H, Hochmeister S, Oberndorfer F, Branka M, Bingemann S, Lassmann H, Müller M, Macedo-Souza LI, Vainzof M, Zatz M, Reis A, Bittner RE (2007) Mutation in the Scyl1 gene encoding amino-terminal kinase-like protein causes a recessive form of spinocerebellar neurodegeneration. *EMBO Rep*, 8: 691-7

Zweier C, Peippo MM, Hoyer J, Sousa S, Bottani A, Clayton-Smith J, Reardon W, Saraiva J, Cabral A, Gohring I, Devriendt K, de Ravel T, Bijlsma EK, Hennekam RC, Orrico A, Cohen M, Dreweke A, Reis A, Nürnberg P, Rauch A (2007) Haploinsufficiency of TCF4 causes syndromal mental retardation with intermittent hyperventilation (Pitt-Hopkins syndrome). *Am J Hum Genet*, 80: 994-1001

Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL, Palla R, Lascorz J, Rodijk-Olthuis D, van de Kerkhof PC, Traupe H, de Jongh G, den Heijer M, Reis A, Armour JA, Schalkwijk J (2008) Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet*, 40: 23-5

Rauch A, Thiel CT, Schindler D, Wick U, Crow YJ, Kicic AB, van Essen AJ, Goecke TO, Al-Gazali L, Chrzanoska KH, Zweier C, Brunner HG, Becker K, Curry CJ, Dallapiccola B, Devriendt K, Dörfler A, Kinning E, Megarbane A, Meinecke P, Semple RK, Spranger S, Toutain A, Trembath RC, Voss E, Wilson L, Hennekam R, de Zegher F, Dörr HG, Reis A (2008) Mutations in the pericentrin (PCNT) gene cause primordial dwarfism. *Science*, 319: 816-9

Tagariello A, Luther J, Streiter M, Didt-Kozziel L, Wuelling M, Surmann-Schmitt C, Stock M, Adam N, Vortkamp A, Winterpacht A (2008) UcmA--A novel secreted factor represents a highly specific marker for distal chondrocytes. *Matrix Biol*, 27: 3-11

Internationale Zusammenarbeit

Prof. John Armour, Institute of Genetics, University of Nottingham, U. K.

Prof. Yves Barde, Biozentrum, University of Basel, Schweiz

Dr. Anne Barton, arc-Epidemiology Unit, University of Manchester, U. K.

Prof. Reginald Bittner, Center of Anatomy and Cell Biology, Neuromuscular Research Department, Medical University of Vienna, Österreich

Prof. Marco Tartaglia, Istituto Superiore di Sanità, Università La Sapienza, Rome, Italien

Kongresse und überregionale Fortbildungen

15.–17.06.2007: „Cardinal symptoms in differential diagnosis of syndromal disorders“. 16. Symposium of the Arbeitsgemeinschaft Klinische Genetik in der Pädiatrie, (Chairperson Prof. Anita Rauch), Kloster Banz, Arbeitsgemeinschaft Klinische Genetik in der Pädiatrie

Forschungsrelevante Großgeräte

Applied Biosystems DNA-Sequenzierautomat

Affymetrix Genomik-Chip-Plattform