

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
andre.reis@uk-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 2010 insg. 55 Mitarbeiter, davon 17 wissenschaftliche Mitarbeiter (Naturwissenschaftler und Ärzte), 13 Doktoranden, 25 technische und administrative Mitarbeiter sowie 12 Diplom- und Masterstudenten. 20 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 2010 erneut zum Vorsitzenden der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) gewählt. Der Lehrstuhl betreut zwei IZKF-Core Units, „Z3 Genomik-Plattform“ für die Durchführung von Microarray-Analysen, „Z4 DNA-Extraktionsplattform (Biobank)“ für qualitätsgesicherte DNA-Extraktion aus Blutproben insbesondere für klinische

Studien sowie eine inter fakultäre Core Unit „Ultradeep Sequencing“ für die Durchführung von massiv parallelen Sequenzierungen. Ferner wurden 2009 zwei Mitarbeiter auf Lehrstühle berufen: Frau Prof. Dr. A. Rauch wechselte auf den Lehrstuhl für Medizinische Genetik an der Universität Zürich und Herr Prof. Dr. M. Zenker auf den Lehrstuhl für Humangenetik an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Forschung

Molekulare Aufklärung monogener Merkmale und Genotyp-Phänotyp Korrelation

Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Rauch, Prof. Dr. med. A. Reis, Prof. Dr. M. Zenker, Dr. med. C. Thiel, Dr. med. C. Zweier

Die Aufklärung der Ursachen genetisch bedingter Erkrankungen steht im Mittelpunkt der Forschung am Institut. Hierbei kommen vor allem die Methoden der Positionsklonierung, Kopplungsanalysen sowie der Nachweis von Kopienzahl-Varianten mittels molekularer Karyotypisierung zum Einsatz. So gelang es den Arbeitsgruppen von Frau Prof. Rauch und Herrn Prof. Reis mit Mutationen im MEF2C-Gen die Ursache einer Form der schweren geistigen Intelligenzminderung aufzuklären (Abb.1). Weiterhin konnten Mutationen in zwei weiteren Genen, GRIN2A und GRIN2B, erstmals mit Intelligenzminderung und Verhaltensauffälligkeiten mit und ohne Epilepsie assoziiert werden. Beide Gene kodieren für Untereinheiten eines Ionenkanals (NMDA-Rezeptor), der eine wichtige Rolle bei der synaptischen Plastizität spielt und damit Lernvorgänge und Gedächtnisleistungen beeinflusst. Ferner konnten ebenfalls Mutationen in zwei weiteren Genen (CNTNAP2 und NRXN1) bei Menschen mit schwerer geistiger Intelligenzminderung identifiziert werden. Untersuchungen am Fliegenmodell zeigten, dass in der Tauffliege *Drosophila* beide Genprodukte die Architektur und Funktion der Synapse beeinflussen (Dr. Zweier, Prof. Rauch).

Die Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Zenker beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit den molekularen und pathogenetischen Grundlagen des Noonan-Syndroms. Im Berichtszeitraum hat die Arbeitsgruppe im Rahmen einer internationalen Kooperation erstmals Mutationen im NRAS Gen gefunden, die zu einer Erhöhung der stimulusabhängigen Aktivierung des MAP-Kinase Signalwegs führen. Außerdem konnte die Arbeitsgruppe Befunde zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei diesem Krankheitsbild veröffentlichen.

Genetik komplexer Erkrankungen

Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Reis

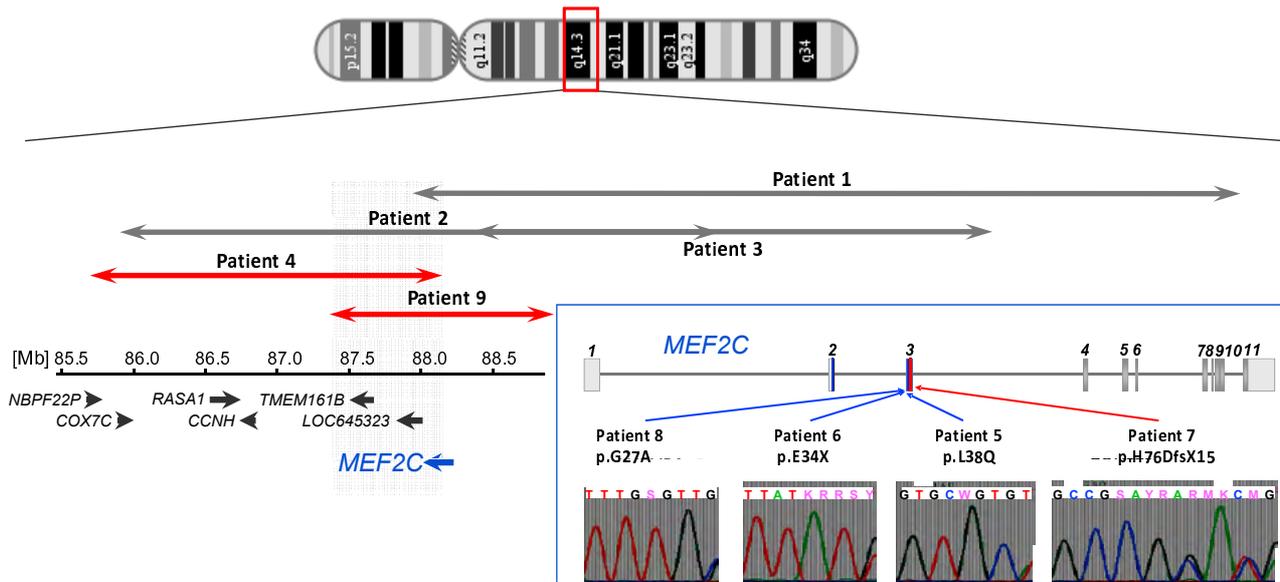
Komplexe oder multifaktorielle Erkrankungen werden durch das Zusammenwirken von meist unbekanntem Umwelt- und genetischen Faktoren verursacht. Die Arbeitsgruppe von Prof. Reis führt genetische Assoziationsstudien an großen Patientenkollektiven vor allem zur Psoriasis vulgaris, der Psoriasisarthritis und Glaukom mit und ohne Pseudoexfoliationssyndrom (PEX) durch. Die Arbeiten wurden teilweise vom IZKF und im SFB 539 gefördert. In einer genomweiten Assoziationsstudie für Psoriasisarthritis konnte die Arbeitsgruppe einen bisher nicht mit Psoriasis oder einer anderen Autoimmunerkrankung assoziierten NFKB-Regulator (ACT1, Gen: TRAF3IP2) als genetischen Risikofaktor für Psoriasis identifizieren. Dabei konnte eine Variante charakterisiert werden, die die Bindung zu anderen Proteinen des IL-17-Signalwegs beeinflusst und damit die IL-17-Signaltransduktion und somit wahrscheinlich den ursächlichen Risikofaktor darstellt.

Bei mit PEX assoziierten sekundären Glaukomen konnte die Arbeitsgruppe über die Analyse funktioneller Kandidaten Clusterin als neues, mit der Erkrankung assoziiertes Gen identifizieren. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Schlötzer-Schrehardt (Augenklinik) konnte gezeigt werden, dass das Genprodukt einen wesentlichen Bestandteil des anormalen PEX-Ablagerungsmaterials bildet. Zudem identifizierte die Gruppe Mutationen in NTF4, welches für einen Überlebensfaktor retinaler Ganglienzellen kodiert, als eine mögliche Ursache des primären Offenwinkelglaukoms. Außerdem waren Mitarbeiter des Instituts in Zusammenarbeit mit der Frauenklinik an verschiedenen Publikationen zu genetischen Risikofaktoren bei Ovarial- und Brustkrebs beteiligt.

Entwicklungsgenetik

Projektleiter: A. Winterpacht

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Aufklärung von Entwicklungsprozessen und deren individueller Variabilität. Hierzu gehören epigenetische Mechanismen und regulatorische Netzwerke der Organogenese und Zelldifferenzierung sowie die Identifizierung von Varianten in einzelnen Komponenten dieser Prozesse. Die Projekte beschäftigen sich mit: 1. dem Gen SPOC1 (PHF13), dessen Expression mit der Überlebensrate bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom assoziiert ist. Die Gruppe konnte zeigen, dass SPOC1 eine wichtige Rolle in der Mitose sowie bei der epigenetischen Kontrolle des



Überlappende Mikrodeletionen auf Chromosom 5q14.3 bei Personen mit schwerer Intelligenzminderung definieren ein kritisches Segment (grau unterlegt) um das Gen MEF2C. Die Sequenzanalyse bei weiteren Betroffenen offenbarte Punktmutationen in 4 Fällen (blauer Kasten)

Erhalts und der Differenzierung spermatogonaler Stammzellen 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 Suszeptibilitätsfaktoren der postoperativen Schmerzempfindung gesucht wird; 3. dem Skelettsystem, bei dem Arbeiten zur globalen, systematischen Identifizierung und molekularen Charakterisierung neuer Gene und Gennetzwerke der Knochen/Knorpelbildung durchgeführt werden.

Lehre

Das Institut ist an der curricularen Lehre in den Studiengängen Humanmedizin, den Diplom- sowie neuerdings Bachelor- und Masterstudiengängen Molekulare Medizin sowie Zell- und Molekularbiologie beteiligt. Im Berichtszeitraum wurden 16 Abschlussarbeiten (Diplom bzw. Master of Science) in Molekularer Medizin sowie Zell- und Molekularbiologie am Institut angefertigt. Schließlich werden medizinische und naturwissenschaftliche Promotionsarbeiten betreut.

Ausgewählte Publikationen

Pasutto F, Matsumoto T, Mardin CY, Sticht H, Brandstätter JH, Michels-Rautenstrauss K, Weisschuh N, Gramer E, Ramdas WD, van Koolwijk LM, Klaver CC, Vingerling JR, Weber BH, Kruse FE, Rautenstrauss B, Barde YA, Reis A (2009) Heterozygous NTF4 mutations impairing neurotrophin-4 signaling in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Hum Genet*, 85: 447-56

Zweier C, de Jong EK, Zweier M, Orrico A, Ousager LB, Collins AL, Bijlsma EK, Oortveld MA, Ekici AB, Reis A, Schenck A, Rauch A (2009) CNTNAP2 and NRXN1 are mutated in autosomal-recessive Pitt-Hopkins-like mental retardation and determine the level of a common synaptic protein in *Drosophila*. *Am J Hum Genet*, 85: 655-66

Cirstea IC, Kutsche K, Dvorsky R, Gremer L, Carta C, Horn D, Roberts AE, Lepri F, Merbitz-Zahradnik T, König R, Kratz CP, Pantaleoni F, Dentici ML, Joshi VA, Kucherlapati RS, Mazzanti L, Mundlos S, Patton MA, Silengo MC, Rossi C, Zampino G, Digilio C, Stuppia L, Seemanova E, Pennacchio LA, Gelb BD, Dallapiccola B, Wittinghofer A, Ahmadian MR, Tartaglia M, Zenker M (2010) A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nat Genet*, 42: 27-9

Ende S, Rosenberger G, Geider K, Popp B, Tamer C, Stefanova I, Milh M, Kortüm F, Fritsch A, Pientka FK, Hellenbroich Y, Kalscheuer VM, Kohlhase J, Moog U, Rappold G, Rauch A, Ropers HH, von Spiczak S, Tönnies H, Villeneuve N, Villard L, Zabel B, Zenker M, Laube B, Reis A, Wieczorek D, Van Maldergem L, Kutsche K (2010) Mutations in GRIN2A and GRIN2B encoding regulatory subunits of NMDA receptors cause variable neurodevelopmental phenotypes. *Nat Genet*, 42: 1021-6

Hüffmeier U, Uebe S, Ekici AB, Bowes J, Giardina E, Korendowych E, Juneblad K, Apel M, McManus R, Ho P, Bruce IN, Ryan AW, Behrens F, Lascorz J, Böhm B, Traupe H, Lohmann J, Gieger C, Wichmann HE, Herold C, Steffens M, Klareskog L, Wienker TF, Fitzgerald O, Alenius GM, McHugh NJ, Novelli G, Burkhardt H, Barton A, Reis A (2010) Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet*, 42: 996-9

Zweier M, Gregor A, Zweier C, Engels H, Sticht H, Wohlleber E, Bijlsma EK, Holder SE, Zenker M, Rossier E, Grasshoff U, Johnson DS, Robertson L, Firth HV, Cornelia Kraus, Ekici AB, Reis A, Rauch A (2010) Mutations in MEF2C from the 5q14.3q15 microdeletion syndrome region are a frequent cause of severe mental retardation and diminish MECP2 and CDKL5 expression. *Hum Mutat*, 31: 722-33

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Marco Tartaglia, Superior Health Institute, University of Rome la Sapienza, Rome, Italy

Prof. Yves Barde, Biocenter, University of Basel, Basel, Switzerland

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

Prof. John Armour, Institute of Genetics, University of Nottingham, Nottingham, UK

Kongresse und überregionale Fortbildungen

29.09.–01.10.2010: „Internationaler Kongress zur Genetik und Neurobiologie der mentalen Retardierung“ gemeinsam mit der Jahreskonferenz der Nationalakademie Leopoldina, 29.09.-01.10.2010 in Erlangen (Tagungspräsident Prof. André Reis), Erlangen

Forschungsrelevante Großgeräte

Applied Biosystems DNA-Sequenzierautomat

Affymetrix Genomik-Chip-Plattform