

Humangenetisches Institut

Lehrstuhl für Humangenetik

Adresse

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

Direktor

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

- Entwicklungsgenetik
- Genetik komplexer Erkrankungen
- Genetische Faktoren der geistigen Behinderung
- Wachstumsstörungen

Struktur der Einrichtung

Das Humangenetische Institut ist in Lehre, Forschung und Krankenversorgung aktiv. Am Institut arbeiteten Ende 2012 insgesamt 51 Beschäftigte, davon 17 wissenschaftliche Beschäftigte (Naturwissenschaftler und Ärzte), zehn Promovierende, 24 technische und administrative Beschäftigte sowie zusätzlich acht Diplom- und Masterstudierende. Zehn Beschäftigte 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. Beschäftigte des Institutes sind an verschiedenen Forschungsverbänden (BMBF, Forschergruppen) beteiligt. Der Institutsleiter koordinierte einen BMBF-geförderten Verbund des nationalen Genomforschungsnetzwerks (NGFNplus) zum Thema genetische Ursachen der geistigen Behinderung (MRNET). Er ist außerdem Senatsvorsitzender der FAU sowie Sprecher des IZKF an der Medizinischen Fakultät. Ferner war Prof. Dr. A. Reis bis Juni 2012 in zweiter Amtsperiode Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH). Der Lehrstuhl betreut zwei IZKF-Core Units, "Z3 Genomik-Plattform" für die Durchführung von Microarray-Analysen und "Z4 DNA-Extraktions-

plattform (Biobank)" für qualitätsgesicherte DNA-Extraktion aus Blutproben insbesondere für klinische Studien, sowie eine interfaculty Core Unit „Ultradeep Sequencing“ für massiv parallele Sequenzierungen. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die klinische und molekulare Syndromologie.

Forschung

Entwicklungsgenetik

Projektleiter: Prof. Dr. 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 als epigenetischer „reader“ und Vermittler von Histonmodifikationen fungiert, der eine wichtige Rolle in der Mitose sowie bei der epigenetischen Kontrolle der Meiose und des Erhalts und der Differenzierung spermatogonaler Stammzellen spielt;
2. dem Nervensystem, bei dem in einem Kooperationsprojekt mit der anästhesiologischen und der chirurgischen Klinik in Erlangen im Rahmen der klinischen Forschergruppe 130 (KFO 130; vergleiche eigener Bericht) nach Suszeptibilitäts-Faktoren der postoperativen Schmerzwahrnehmung gesucht wird.

Genetik komplexer Erkrankungen

Projektleiter: Prof. Dr. A. Reis
Komplexe oder multifaktorielle Erkrankungen werden durch das Zusammenwirken von meist unbekanntem Umwelt- und genetischen Faktoren verursacht. Diese Arbeitsgruppe sucht nach genetischen Suszeptibilitätsfaktoren durch Assoziationsstudien an großen Patientenkollektiven. Die Arbeiten wurden teilweise vom BMBF gefördert. In einem großen, genomweiten Ansatz wurden in einer internationalen Kooperationsstudie neue Suszeptibilitätsfaktoren für Psoriasis identifiziert. Im Suszeptibilitätsgen für Psoriasisarthritis TRAF3IP2 wurden seltene Missense-Varianten identifiziert, die jedoch, anders als die zuvor entdeckte häufige Variante, nicht die Bindung mit dem Interaktionspartner TRAF6 beeinflussen. Darüber hinaus konnte in

einer größeren Stichprobe die zuvor gefundene Assoziation der Psoriasis zum kopienzahlvariablen β -Defensincluster bestätigt werden. Für das PEX-Syndrom sowie für das assoziierte PEX-Glaukom konnte die Arbeitsgruppe durch eine genomweite Assoziationsstudie das Gen CNTNAP2 als Kandidatengen identifizieren. Die Funktion von CNTNAP2 ist noch weitestgehend unbekannt. Zudem identifizierte die Gruppe Mutationen in ASB10, welches für einen essentiellen Faktor für den Abfluss aus der Augenkammer kodiert, als eine Ursache des familiären primären Offenwinkelglaukoms. Außerdem waren Beschäftigte des Institutes in Zusammenarbeit mit der Frauenklinik an verschiedenen Publikationen zu genetischen Risikofaktoren bei gynäkologischen Erkrankungen, wie dem Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) Syndrom sowie den Ovarial-, Brust- und Endometriumkarzinomen, beteiligt.

Genetische Faktoren der geistigen Behinderung

Projektleiter: PD Dr. R. Abou Jamra, Prof. Dr. A. Reis, Dr. C. Zweier

Die Aufklärung der Ursachen der geistigen Behinderung/Intelligenzminderung ist ein großer Schwerpunkt am Institut. Die erste Arbeitsgruppe untersuchte mittels Homozygotiekartierung über 100 Familien mit autosomal rezessiver Intelligenzminderung und identifizierte AP4-Defizienz als ein neues Syndrom, das durch Mutationen in einem der vier Untereinheiten des AP4-Komplexes verursacht wird. Die zweite Arbeitsgruppe identifizierte heterozygote Funktionsverlust-Mutationen in ARID1B, das für eine Untereinheit des SWI/SNF-A Chromatin-Remodelling-Komplexes kodiert, als relativ häufige Ursache für unspezifische Intelligenzminderung. Im Rahmen einer größeren Kooperationsstudie führte die Gruppe Exomsequenzierungen in 51 Eltern/Kind-Trios durch. Die Detektierung pathogener oder sehr wahrscheinlich pathogener de novo Mutationen in 45-55% der Betroffenen trug maßgeblich zum Verständnis der genetischen Ursachen sporadischer Intelligenzminderung bei. Die dritte Arbeitsgruppe identifizierte und charakterisierte eine Triplikation des MAPT-Gens aus der Mikrodeletionsregion 17q21.31 und trug damit zur Charakterisierung der Genotypen und Phänotypen in dieser Region bei. Weiterhin trug die Gruppe zur Beschreibung des Nicolaides-Baraitser Syndroms sowie zur Identifizierung von krankheitsverursachenden Mutationen im SMARCA2-Gen bei.

Wachstumsstörungen

Projektleiter: PD Dr. C. Thiel

Die Aufklärung der Ursachen genetisch bedingter Wachstumsstörungen erlaubt Einblicke in die Regulation fundamentaler zellulärer Prozesse. Die Arbeitsgruppe führt genetische Strategien der Positionsklonierung zur Identifikation und funktionellen Charakterisierung von idiopathischem Kleinwuchs und Skelettdysplasien durch. Die Arbeiten wurden teilweise vom BMBF (SKELNET-Verbund), ELAN-Fond und von der DFG gefördert. Im NEK1-Gen konnten Funktionsverlust-Mutationen ursächlich mit einer seltenen Skelettdysplasie, Kurzrippen-Polydaktylie Syndrom Typ Majewski, in Verbindung gebracht werden. Verlust an funktionellem NEK1-Protein führt zu einer verminderten Ausprägung und zu einer morphologischen Veränderung des Primären Ziliums (Ciliopathie). Ferner führte die Kartierung und funktionelle Charakterisierung eines chromosomalen Bruchpunktes zum Nachweis eines Defekts in der Histoneacetyltransferase MYST4/KAT6B als zugrunde liegender Defekt bei einem Patienten mit einem Noonan-Syndrom ähnlichen Phänotyp.

Lehre

Das Institut ist an der curricularen Lehre in den Studiengängen Humanmedizin und den Bachelor- und Masterstudiengängen Molekulare Medizin sowie Zell- und Molekularbiologie beteiligt. Im Berichtszeitraum wurden 21 Abschlussarbeiten (Diplom bzw. Master of Science) in Molekularer Medizin sowie Zell- und Molekularbiologie am Institut angefertigt. Schließlich werden medizinische und naturwissenschaftliche Promotionsarbeiten betreut. Prof. Dr. A. Winterpacht erhielt in den Sommersemestern 2011 und 2012 jeweils den Preis als bester Dozent im Studiengang Molekulare Medizin.

Ausgewählte Publikationen

Abou Jamra R, Philippe O, Raas-Rothschild A, Eck SH, Graf E, Buchert R, Borck G, Ekici A, Brockschmidt FF, Nöthen MM, Munnich A, Strom TM, Reis A, Colleaux L (2011) Adaptor protein complex 4 deficiency causes severe autosomal-recessive intellectual disability, progressive spastic paraplegia, shy character, and short stature. *Am J Hum Genet*, 88: 788-95

Bördlein A, Scherthan H, Nelkenbrecher C, Molter T, Bösl MR, Dippold C, Birke K, Kinkley S, Staeger H, Will H, Winterpacht A (2011) SPOC1 (PHF13) is required for spermatogonial stem cell differentiation and sustained spermatogenesis. *J Cell Sci*, 124: 3137-48

Kraft M, Cirstea IC, Voss AK, Thomas T, Goehring I, Sheikh BN, Gordon L, Scott H, Smyth GK, Ahmadian MR, Trautmann U, Zenker M, Tartaglia M, Ekici A, Reis A, Dörr HG, Rauch A, Thiel CT (2011) Disruption of the histone ac-

etyltransferase MYST4 leads to a Noonan syndrome-like phenotype and hyperactivated MAPK signaling in humans and mice. *J Clin Invest*, 121: 3479-91

Hoyer J, Ekici AB, Ende S, Popp B, Zweier C, Wiesener A, Wohlleber E, Dufke A, Rossier E, Petsch C, Zweier M, Göhring I, Zink AM, Rappold G, Schröck E, Wieczorek D, Riess O, Engels H, Rauch A, Reis A (2012) Haploinsufficiency of ARID1B, a member of the SWI/SNF-a chromatin-remodeling complex, is a frequent cause of intellectual disability. *Am J Hum Genet*, 90: 565-72

Pasutto F, Keller KE, Weisschuh N, Sticht H, Samples JR, Yang YF, Zenkel M, Schlötzer-Schrehardt U, Mardin CY, Frezzotti P, Edmunds B, Kramer PL, Gramer E, Reis A, Acott TS, Wirtz MK (2012) Variants in ASB10 are associated with open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet*, 21: 1336-49

Rauch A, Wieczorek D, Graf E, Wieland T, Ende S, Schwarzmayr T, Albrecht B, Bartholdi D, Beygo J, Di Donato N, Dufke A, Cremer K, Hempel M, Horn D, Hoyer J, Joset P, Röpké A, Moog U, Riess A, Thiel CT, Tzschach A, Wiesener A, Wohlleber E, Zweier C, Ekici AB, Zink AM, Rump A, Meisinger C, Grallert H, Sticht H, Schenck A, Engels H, Rappold G, Schröck E, Wieacker P, Riess O, Meitinger T, Reis A, Strom TM (2012) Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet*, 380: 1674-82

Internationale Zusammenarbeit

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

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

Dr. A. K. Voss, Department of Medical Biology, University of Melbourne, Parkville: Australia

Prof. A. Rauch, Institute of Medical Genetics, University of Zurich, Zurich: Switzerland

Prof. J. Armour, Institute of Genetics, University of Nottingham, Nottingham: UK

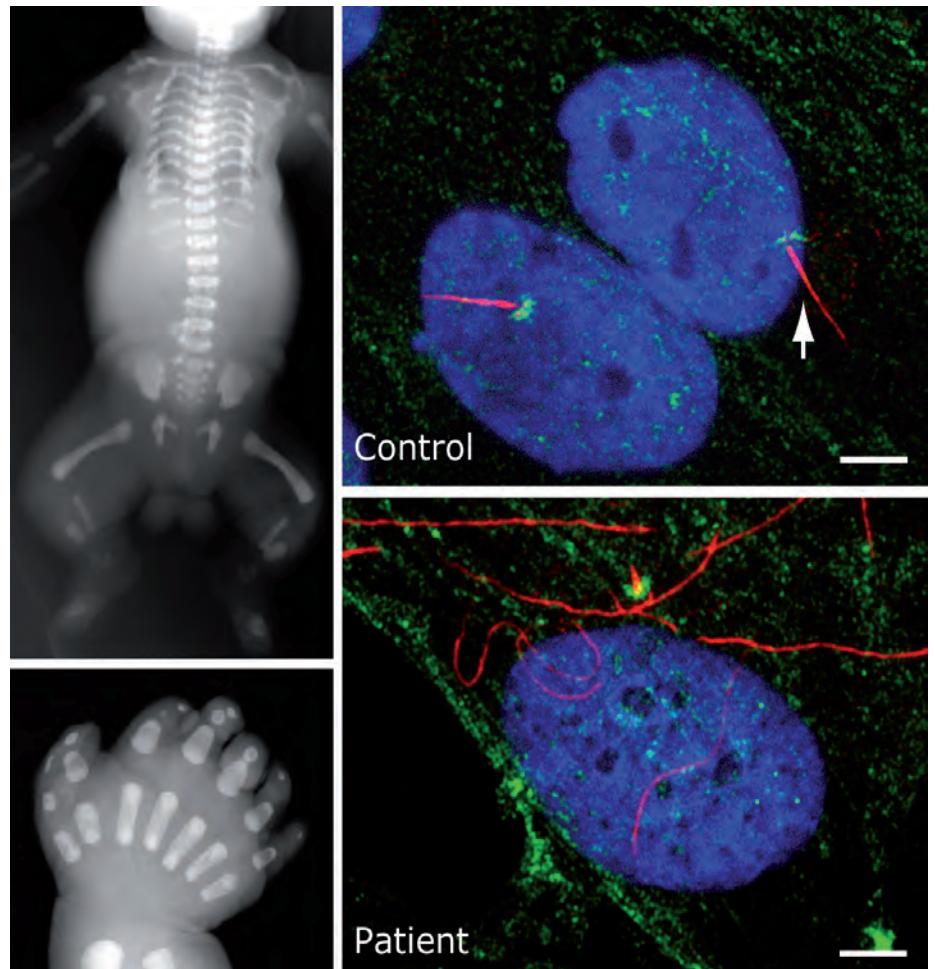
Kongresse und überregionale Fortbildungen

23.-26.06.2012: Tagung der Europäischen Gesellschaft für Humangenetik (ESHG) gemeinsam mit der Jahrestagung der GFH (Tagungspräsident Prof. Dr. A. Reis), Nürnberg

Forschungsrelevante Großgeräte

Applied Biosystems, DNA-Sequenzierautomat

Affymetrix, Genomik-Chip-Plattform



Skelettveränderungen im Röntgenbild bei Patienten mit dem autosomal rezessiven Kurzrippen-Polydaktylie Syndrom, bei denen Mutationen im NEK1-Gen identifiziert wurden. NEK1 kodiert für einen Bestandteil der primären Cilien (Ciliopathie). Morphologisch auffällige Cilien in der Immunfluoreszenz-Analyse bei Patienten.

Institute of Human Genetics

Chair of Human Genetics

Address

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

Head of Department

Prof. Dr. med. André Reis

Contact

Prof. Dr. med. André Reis
Phone: +49 9131 8522318
Fax: +49 9131 8523232
andre.reis@uk-erlangen.de

Research Focus

- Developmental genetics
- Genetics of complex diseases
- Genetic factors of intellectual disability
- Growth retardation

Structure of the Department

Members of the Institute are active in teaching, research, and health care provision. At the end of 2012, a total of 51 persons worked at the Institute: 17 scientists and physicians, ten PhD-students, 24 technical and administrative employees as well as eight graduate students. Ten colleagues were funded through grants. The Institute runs a genetic clinic for ambulatory care and genetic counseling of patients as well diagnostic laboratories for highly specialized cytogenetic and molecular genetic investigations. Research activities are organized in research groups. Members of the Institute participate in various collaborative research groups (BMBF and "Forschergruppen"). The head of Institute coordinated a collaborative research network on the genetic basis of mental retardation (MRNET) funded by the BMBF within the National German Genome Research Network (NGFNplus). He is also the Chairman of the University Senate and of the IZKF at the Faculty of Medicine. In addition, he served as president of the German Society of Human Genetics (GfH) in his second term till June 2012. The Institute runs several core units: "Z3 Genomic Platform" for microarray based genomic analyses and "Z4 DNA Extraction Platform (Biobank)" for quality controlled DNA extraction of blood samples, both within IZKF, as well as the interfaculty core unit „Ultradeep Sequencing" for massive parallel sequencing.

Another research focus is the clinical and molecular syndromology.

Research

Developmental genetics

Project manager: Prof. Dr. A. Winterpacht
The group is interested in the molecular basis of developmental processes and their individual variability. This includes epigenetic mechanisms and regulatory networks of organogenesis and cell differentiation as well as the identification of variants in specific components of these processes. The projects comprise work on:

1. The gene SPOC1 (PHF13) whose expression is associated with survival time in patients with ovarian cancer. The group was able to show that SPOC1 functions as an epigenetic reader and writer of histone modifications which plays a role in mitosis and in the epigenetic regulation of meiosis as well as spermatogonial stem cell maintenance and differentiation;
2. The nervous system where the group works on the identification of susceptibility genes for post-operative pain perception. This project is carried out in the context of the Klinische Forschergruppe 130 (KFO 130; see own report) and in collaboration with the Departments of Anesthesiology and Surgery.

Genetics of complex diseases

Project manager: Prof. Dr. A. Reis
Complex or multifactorial diseases are caused by a combination of mostly unknown environmental and genetic factors. The group searches for genetic susceptibility factors through association studies with large patient cohorts. The projects were partially funded by BMBF. In a genome wide approach, novel susceptibility factors for psoriasis were identified as part of an international cooperation. Search for rare genetic variants in the previously identified psoriatic arthritis susceptibility gene TRAF3IP2 revealed missense variants which, unlike the frequent variant previously identified, did not affect binding to the interacting molecule TRAF6. Furthermore the initial association of psoriasis to a copy number variable cluster of β -defensins was replicated in larger cohorts. For PEX and PEX-glaucoma syndrome, the group performed a first genome wide association study and identified variants at CNTNAP2 locus as a novel associated gene. In cooperation with Prof. M.K. Wirtz (Portland, USA), the group also identified mutations in ASB10, encoding

an important factor for ocular outflow, as a cause of familial open angle glaucoma. Finally, members of the Institute, in collaboration with the Department of Obstetrics and Gynecology, were involved in various studies on genetic factors predisposing to Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) Syndrome and ovarian-, breast-, and endometrial cancer.

Genetic factors of intellectual disability

Project managers: PD Dr. R. Abou Jamra, Prof. Dr. A. Reis, Dr. C. Zweier
One of the main scientific topics of the Institute is the elucidation of the molecular basis of intellectual disability. Using homozygosity mapping, the first group studied over 100 families with autosomal recessive intellectual disability and identified AP4 deficiency as a novel syndrome caused by mutations in any of the four members of the AP4 complex. The second group identified heterozygote loss of function mutations in ARID1B, encoding a subunit of the SWI/SNF-A chromatin-remodeling complex, as a relatively frequent cause of unspecific intellectual disability. In the framework of a larger collaborative study, the group further performed whole exome sequencing in 51 patients/parent trios. The detection of pathogenic or most likely pathogenic de novo mutations in 45-55% of cases made a large contribution to the understanding of genetic causes of sporadic intellectual disability. The third group identified and characterized a triplication of the MAPT gene from the microdeletion region 17q21.31, thus contributing to the characterization of genotypes and phenotypes in this region. In addition, the group contributed to the delineation of the Nicolaidis-Baraitser syndrome and to the identification of mutations in the causative SMARCA2 gene.

Growth retardation

Project manager: PD Dr. C. Thiel
The velocity of growth as well as growth patterns are fundamentally regulated by genetic factors. The group uses positional strategies to identify and further characterize the genetic basis of idiopathic short stature and skeletal dysplasias. This work was partially funded by BMBF (SKELNET network), ELAN-Fond, and DFG. This approach leads to the identification of nonsense mutations in NEK1 as the underlying cause of short rib-polydactyly syndrome type Majewski. Loss of functional NEK1 protein affects formation and morphology of the pri-

mary cilia (ciliopathy). Moreover, chromosomal breakpoint mapping and functional characterization outlines the histoneacetyltransferase MYST4/KAT6B in a patient with a Noonan-like syndrome phenotype.

Teaching

The Institute is involved in curricular teaching activities in medicine and in the bachelor- and master programs in molecular medicine as well as cellular and molecular biology, respectively. During the report period, 21 diploma or master theses in molecular medicine and cellular and molecular biology were finished at the Institute. In addition, doctoral theses in medical and natural sciences were supervised. Prof. Dr. A. Winterpacht received the best lecturer award for Molecular Medicine in summer terms 2011 and 2012.

Selected Publications

Abou Jamra R, Philippe O, Raas-Rothschild A, Eck SH, Graf E, Buchert R, Borck G, Ekici A, Brockschmidt FF, Nöthen MM, Munnich A, Strom TM, Reis A, Colleaux L (2011) Adaptor protein complex 4 deficiency causes severe autosomal-recessive intellectual disability, progressive spastic paraplegia, shy character, and short stature. *Am J Hum Genet*, 88: 788-95

Bördlein A, Scherthan H, Nelkenbrecher C, Molter T, Bösl MR, Dippold C, Birke K, Kinkley S, Staeger H, Will H, Winterpacht A (2011) SPOC1 (PHF13) is required for spermatogonial stem cell differentiation and sustained spermatogenesis. *J Cell Sci*, 124: 3137-48

Kraft M, Cirstea IC, Voss AK, Thomas T, Goehring I, Sheikh BN, Gordon L, Scott H, Smyth GK, Ahmadian MR, Trautmann U, Zenker M, Tartaglia M, Ekici A, Reis A, Dörr HG, Rauch A, Thiel CT (2011) Disruption of the histone acetyltransferase MYST4 leads to a Noonan syndrome-like phenotype and hyperactivated MAPK signaling in humans and mice. *J Clin Invest*, 121: 3479-91

Hoyer J, Ekici AB, Ende S, Popp B, Zweier C, Wiesener A, Wohlleber E, Dufke A, Rossier E, Petsch C, Zweier M, Göhring I, Zink AM, Rappold G, Schröck E, Wieczorek D, Riess O, Engels H, Rauch A, Reis A (2012) Haploinsufficiency of ARID1B, a member of the SWI/SNF-a chromatin-remodeling complex, is a frequent cause of intellectual disability. *Am J Hum Genet*, 90: 565-72

Pasutto F, Keller KE, Weisschuh N, Sticht H, Samples JR, Yang YF, Zenkel M, Schlötzer-Schrehardt U, Mardin CY, Frezzotti P, Edmunds B, Kramer PL, Gramer E, Reis A, Acott TS, Wirtz MK (2012) Variants in ASB10 are associated with open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet*, 21: 1336-49

Rauch A, Wieczorek D, Graf E, Wieland T, Ende S, Schwarzmayr T, Albrecht B, Bartholdi D, Beygo J, Di Donato N, Dufke A, Cremer K, Hempel M, Horn D, Hoyer J, Joset P, Röpke A, Moog U, Riess A, Thiel CT, Tzschach A, Wiesener A, Wohlleber E, Zweier C, Ekici AB, Zink AM, Rump A, Meisinger C, Grallert H, Sticht H, Schenck A, Engels H, Rappold G, Schröck E, Wieacker P, Riess O, Meitinger T, Reis A, Strom TM (2012) Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet*, 380: 1674-82

International Cooperations

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

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

Dr. A. K. Voss, Department of Medical Biology, University of Melbourne, Parkville: Australia

Prof. A. Rauch, Institute of Medical Genetics, University of Zurich, Zurich: Switzerland

Prof. J. Armour, Institute of Genetics, University of Nottingham, Nottingham: UK

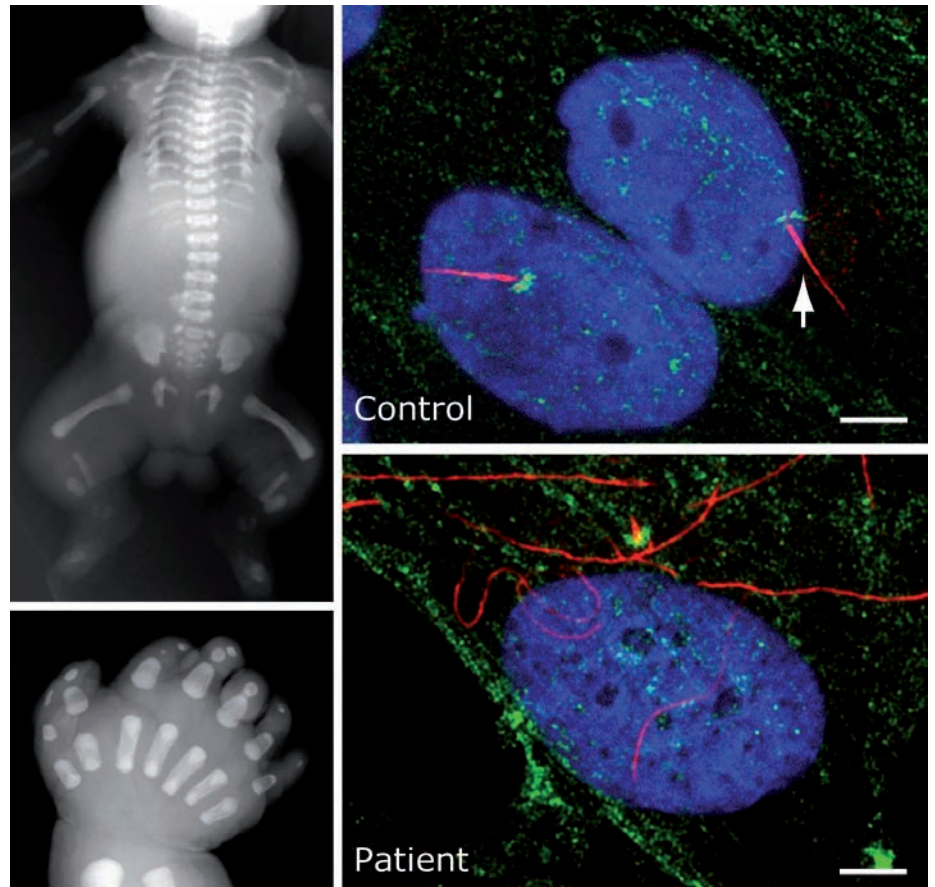
Meetings and International Training Courses

23.-26.06.2012: Tagung der Europäischen Gesellschaft für Humangenetik (ESHG) gemeinsam mit der Jahrestagung der GfH (Tagungspräsident Prof. Dr. A. Reis), Nürnberg

Research Equipment

Applied Biosystems, DNA-Sequencing Automation

Affymetrix, Genomic-Chip-Plattform



X-Ray presenting features of skeletal dysplasia in patients with autosomal-recessive Short rib-Polydactyly syndrome caused by identified NEK1 mutations. NEK1 is part of the primary cilium (ciliopathy). Immunofluorescence analysis demonstrates characteristic dysmorphic cilia in the patient cells.