

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

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

Struktur der Einrichtung

Das Humangenetische Institut ist in Lehre, Forschung und Krankenversorgung aktiv. Am Institut arbeiteten Ende 2014 insgesamt 54 Beschäftigte, davon 20 wissenschaftliche Beschäftigte (Naturwissenschaftler und Ärzte), 13 Promovierende, 21 technische und administrative Beschäftigte sowie zusätzlich acht Masterstudierende. Zwölf Beschäftigte wurden über Drittmittel finanziert. Neben der genetischen Sprechstunde zur ambulanten Untersuchung, Behandlung und genetischen Beratung von Patienten bietet das Humangenetische Institut verschiedene hochspezialisierte, zytogenetische und molekulargenetische Laborleistungen an. Die Forschung ist in Arbeitsgruppen strukturiert. Beschäftigte des Humangenetischen Institutes sind an verschiedenen Forschungsverbänden (BMBF, Forschergruppen) beteiligt. Der Institutsleiter, Prof. Dr. A. Reis, ist Senatsvorsitzender (FAU) sowie Sprecher des IZKF (Medizinische Fakultät; siehe eigener Bericht). Ferner wurde er 2014 in den Vorstand der Sektion Klinische Genetik der Europäischen Union der Fachärzte gewählt. Prof. Dr. A. Reis betreut die interfakultäre Core Unit „Ultra-deep Sequencing“ für massiv parallele Sequenzierungen. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die klinische und molekulare Syndromologie.

Forschung

Genetische Faktoren der geistigen Behinderung

Projektleiter: PD Dr. R.A. Jamra¹, PD Dr. C. Zweier², Prof. Dr. A. Reis³

Die Aufklärung der genetischen Ursachen der geistigen Behinderung/Intelligenzstörungen ist

ein großer Schwerpunkt am Humangenetischen Institut. Die erste Arbeitsgruppe untersucht autosomal rezessive Formen der Intelligenzstörung in Familien mit blutsverwandten Eltern mittels Autozygotitätskartierung und massiv-paralleler Sequenzierung. Sie identifizierte so mehrere neue Gendefekte und konnte weitere Signalwege identifizieren, die bei dieser genetisch und klinisch sehr heterogenen Erkrankung betroffen sind. So fand sie u. a. hypomorphe Mutationen im PGAP2-Gen, das für ein GPI-Anker-Remodelling Protein kodiert, Mutationen im mitochondrialen Gen C12ORF65 bei Patienten mit milder Intelligenzstörung, spastischer Paraplegie und Strabismus sowie eine Acyl-CoA Reduktase-defizienz als Ursache für eine peroxisomale Erkrankung mit schwerer Intelligenzminderung, Epilepsie und Katarakten. Die zweite und dritte Arbeitsgruppe fokussieren sich auf die Identifikation von Neumutationen als Ursache für Intelligenzstörungen. Funktionsverlust-Mutationen in dem X-gebundenen NAA10-Gen wurden als Ursache für schwere, nicht-syndromische Entwicklungsverzögerung in beiden Geschlechtern identifiziert, ebenso wie Mutationen in CTCF, einem zentralen Molekül der Genomorganisation. Weiterhin trug die zweite Arbeitsgruppe zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Patientinnen mit Mutationen in PHF6 und damit wesentlich zur Beschreibung des Phänotypes des Borjeson-Forssman-Lehmann-Syndromes bei. Für diese Arbeit erhielt die Projektleiterin den Frank-Majewski-Preis 2014. Eine Besonderheit ist die Modellierung der Gendefekte im Tiermodell der Fruchtfliege. So konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass eine veränderte Dosis des Glycoproteins M6A das Lernverhalten in der Fruchtfliege beeinträchtigt, und dass sowohl im Mensch als auch in der Fliege Dosisveränderungen von GPM6A die Cholesterin-Homeostase beeinflussen.

Genetik komplexer Erkrankungen

Projektleiter: Prof. Dr. A. Reis, PD Dr. U. Hüffmeier

Komplexe oder multifaktorielle Erkrankungen werden durch das Zusammenwirken von meist unbekanntem Umwelt- und genetischen Faktoren verursacht. Die Arbeitsgruppen suchen nach genetischen Suszeptibilitätsfaktoren durch Assoziationsstudien an großen Patientenkollektiven. Die Arbeiten wurden teilweise vom BMBF und einem Einzelprojekt der DFG gefördert. An einem bekannten Suszeptibilitätslocus für Spondylitis ankylosans und Zöliakie, der unter anderem das RUNX3-Gen umfasst, wurden weitere Varianten identifiziert, die Suszeptibilitätsfaktoren

für Psoriasisarthritis darstellen. Bei einer Extremform der Psoriasis, der sogenannten generalisierten pustulösen Psoriasis, die eher mono- oder oligogen vererbt wird, konnte die Arbeitsgruppe bei etwa 40 % der untersuchten Patienten IL36RN-Mutationen nachweisen. Weiterhin konnte ein Patient mit IL36RN-Mutationen erstmals mit Anakinra, einem synthetischen Interleukin-1 Rezeptorantagonist, erfolgreich therapiert werden. Außerdem haben Mitarbeiter des Humangenetischen Institutes in verschiedenen Projekten mit Kollegen aus den Kliniken für Gynäkologie, Chirurgie und Medizin 4 zusammengearbeitet. Themen waren genetische Risikofaktoren bei gynäkologischen Erkrankungen, wie dem Mayer-Rokitansky-Küster-Hausler (MRKH) Syndrom, bei Brust- und Ovarialkarzinomen, bei dem Kolonkarzinom und bei chronischen Nierenerkrankungen im Erwachsenenalter.

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 und genomische Strategien der Positionsklonierung zur Identifikation und funktionellen Charakterisierung von idiopathischem Kleinwuchs und ciliären Wachstumsstörungen durch. Die Arbeiten wurden von DFG, IZKF und ELAN-Fond gefördert. In enger Kooperation mit der Kinderklinik (Prof. Dr. H.G. Dörr) wurde ein großes Patientenkollektiv mit idiopathischen Kleinwuchs aufgebaut, und es wurden in einem genomweiten Ansatz seltene Kopienzahlveränderungen als eine häufige Ursache des Kleinwuchses nachgewiesen. Unter Anwendung der Exom-Sequenzierung gelang es darüber hinaus, MAP4 als Kandidatengene für autosomal-rezessiv vererbten Kleinwuchs zu identifizieren. Defekte in diesem Mikrotubuli-assoziierten Protein führen zu einer Störung der Centrosomen-, Cilien- und Golgi-Bildung.

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 Arbeitsgruppe beschäftigt sich derzeit schwerpunktmäßig mit 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 Erhaltes und der Differenzierung spermatogonaler Stammzellen spielt.

Lehre

Das Humangenetische Institut ist an der curricularen Lehre in den Studiengängen Humanmedizin und in den Bachelor- und Masterstudiengängen Molekulare Medizin sowie dem Masterstudiengang Zell- und Molekularbiologie beteiligt. Im Berichtszeitraum wurden 15 Abschlussarbeiten (M. Sc.) in Molekularer Medizin sowie Zell- und Molekularbiologie am Humangenetischen Institut angefertigt. Schließlich werden medizinische und naturwissenschaftliche Promotionsarbeiten betreut.

Ausgewählte Publikationen

Zahnleiter D, Uebe S, Ekici AB, Hoyer J, Wiesener A, Wiczorek D, Kunstmann E, Reis A, Doerr HG, Rauch A, Thiel CT. Rare copy number variants are a common cause of short stature. *PLoS Genet* 2013, 9(3): e1003365

Gregor A, Oti M, Kouwenhoven EN, Hoyer J, Sticht H, Ekici AB, Kjaergaard S, Rauch A, Stunnenberg HG, Uebe S, Vasileiou G, Reis A, Zhou H, Zweier C. De novo mutations in the genome organizer CTCF cause intellectual disability. *Am J Hum Genet* 2013, 93(1): 124-31

Körber A, Mössner R, Renner R, Sticht H, Wilsman-Theis D, Schulz P, Sticherling M, Traupe H, Hüffmeier U. Mutations in IL36RN in patients with generalized pustular psoriasis. *J Invest Dermatol* 2013, 133(11): 2634-7

Buchert R, Tawamie H, Smith C, Uebe S, Innes AM, Al Halak B, Ekici AB, Sticht H, Schwarze B, Lamont RE, Parboosingh JS, Bernier FP, Abou Jamra R. A Peroxisomal Disorder of Severe Intellectual Disability, Epilepsy, and Cataracts Due to Fatty Acyl-CoA Reductase 1 Deficiency. *Am J Hum Genet* 2014, 95(5): 602-10

Ekici AB et al. Renal fibrosis is the common feature of autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases caused by mutations in mucin 1 or uromodulin. *Kidney Int*, 2014, 86(3): 589-99

Popp B, Støve S, Ende S, Myklebust LM, Hoyer J, Sticht H, Azzarello-Burri S, Rauch A, Arnesen T, Reis A. De novo missense mutations in the NAA10 gene cause severe non-syndromic developmental delay in males and females. *Eur J Hum Genet* 2014 doi: 10.1038/ejhg.2014.150

Internationale Zusammenarbeit

Prof. A. Schenck, Donders Centre for Neuroscience, Nijmegen: The Netherlands

Prof. A. Barton, University of Manchester, Manchester: UK

Prof. A. Rauch, University of Zurich, Zurich: Switzerland

Prof. T. Arnesen, University of Bergen, Bergen: Norway

Forschungsrelevante Großgeräte

Illumina HiSeq 2500 DNA-Sequenzierautomat

Affymetrix, Genomik-Chip-Plattform



Laborleiter der Core Unit „Ultradeep Sequencing“, Dr. A. Ekici, mit Sequenziergerät.