

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 Intelligenzstörungen
- Genetik komplexer Erkrankungen
- Wachstumsstörungen
- Entwicklungsgenetik

Struktur des Instituts

- Professuren: 2
Beschäftigte: 49
- Ärzte: 8
 - Wissenschaftler: 9
(davon drittmittelfinanziert: 4)
 - Promovierende: 10

Klinische Versorgungsschwerpunkte

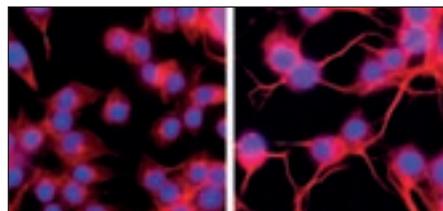
- genetische Sprechstunde zur ambulanten Versorgung in allen Fragen genetischer Erkrankungen
- interdisziplinäre Sprechstunde für familiäre Tumorerkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter
- breites Spektrum prä- und postnataler genetischer Laboruntersuchungen einschließlich Genomsequenzierung

Forschung

Im Fokus der Forschung am Humangenetischen Institut steht die Aufklärung der Ursachen und Pathomechanismen genetischer Erkrankungen sowie die Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp. Dabei kommen insbesondere die modernen genomischen Technologien, wie Mikroarray-Analysen und Genomsequenzierung, zum Einsatz. Für verschiedene Fragestellungen wurden umfangreiche Kollektive von Patienten rekrutiert und detailliert klinisch charakterisiert. Außerdem kommen zelluläre Modelle einschließlich induzierter pluripotenter Stammzellen und Genomeditierung mittels CRISPR-Cas9 zur Anwendung. Das Humangenetische Institut kooperiert mit zahlreichen Kliniken und Instituten der Fakultät und betreibt die Core-Unit „Next Generation Sequencing“.

Genetische Faktoren der Intelligenzstörungen

Projektleiter: PD Dr. C. Zweier, PD Dr. R. Abou Jamra, Prof. Dr. A. Reis
Genetische Faktoren sind in Deutschland die Hauptursache für Intelligenzstörungen (geistige Behinderung). In vielen Fällen tritt diese mit zusätzlichen Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen im Sinne eines Syndroms auf. Dabei spielen alle bekannten Mendelsche Erbgänge eine Rolle. Die Arbeitsgruppen am Humangenetischen Institut haben in den letzten Jahren zahlreiche Einzelgendefekte identifiziert, so auch im Berichtszeitraum. In Familien mit blutsverwandten Eltern wurden mittels Autozygotiekartierung und massiv-paralleler Sequenzierung mehrere neue autosomal rezessive Gendefekte identifiziert, die bei dieser genetisch und klinisch sehr heterogenen Erkrankung betroffen sind. Zahlmäßig spielen in Deutschland allerdings autosomal dominante Neumutationen die Hauptursache, weshalb die Sequenzierung der gesamten kodierenden Sequenz (Exom-Sequenzierung) von Eltern-Kind Trios die ideale Strategie zu deren Nachweis darstellt. Unter diesen sind Defekte einzelner Mitglieder des BAF-Komplexes, insbesondere ARID1B, besonders häufig. In funktionellen Studien konnte der Effekt dieses als Chromatinremodellers fungierenden Komplexes auf den Wnt/ β -catenin-Signalweg gezeigt werden. Außerdem konnte das genetische und klinische Spektrum der X-chromosomal gebundenen NAA10-Defizienz bei Mädchen und Jungen erweitert werden. Zusätzlich wurden wichtige Beiträge zur Charakterisierung des klinischen und genetischen Spektrums FOXP2- und CNTNAP2-assoziiierter Entwicklungsstörungen geleistet. Eine öffentlich zugängliche, manuell kuratierte Datenbank aller mit Intelligenzstörungen assoziierten Gene wurde etabliert, die genetische und phänotypische Daten mit Informationen zu biologischen Funktionen integriert und so neuartige Betrachtungsweisen von bekannten und neue entdeckten Genen und deren Funktionen erlaubt.

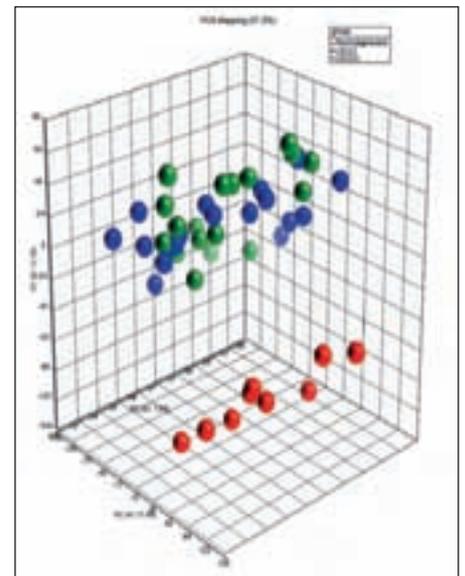


Inhibition von ARID1B in neuronalen Zellen (N2A) induziert deren Differenzierung
Links Kontrollzellen

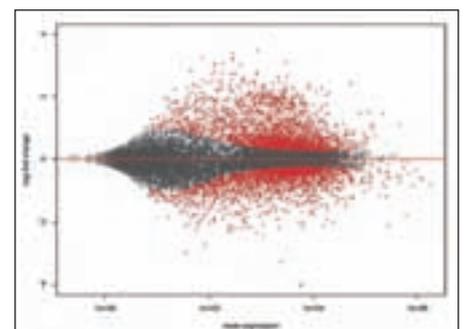
Genetik komplexer Erkrankungen

Projektleiter: PD Dr. U. Hüffmeier, Prof. Dr. A. Reis
Komplexe oder multifaktorielle Erkrankungen werden durch das Zusammenwirken von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren verur-

sacht. Dabei wirken zahlreiche genetische Varianten mit jeweils kleiner Effektstärke im Sinne von Suszeptibilitätsfaktoren. Diese können mit Hilfe von genetischen Assoziationsstudien an großen Patientenkollektiven erfasst werden und versprechen Erkenntnisse zu den Pathomechanismen der jeweiligen Erkrankung. Am Institut werden insbesondere die Psoriasis, Psoriasisarthritis und das Glaukom untersucht. Im Berichtszeitraum konnte eine langjährige internationale Assoziationsstudie zum sekundären Glaukom mit Exfoliationssyndrom zum Abschluss gebracht und eine häufige Variante am CACNA1A-Lokus als Suszeptibilitätsfaktor erstmals identifiziert werden. Aufbauend auf Vorarbeiten in Kollektiven von Patienten mit Psoriasis um Psoriasisarthritis erfolgte ferner am zuvor identifizierten Suszeptibilitätslocus am RUNX3-Gen die Suche nach der ursächlichen Variante und des dazugehörigen Signalwegs. Außerdem wurden Sonderformen der generalisierten und der palmoplantaren pustulösen Psoriasis auf genetische Varianten im IL36RN-Gen und CARD14 untersucht.



PCA-Plot zeigt die Clusterbildung von drei Gewebetypen, basierend auf genomweiten Expressionsprofilen

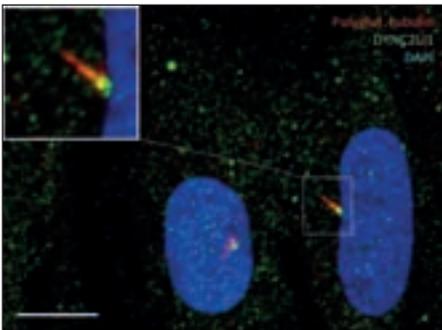


MA-Plot der Expressionsverteilung einer genomweiten Transkriptionsanalyse

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 Analysen zur Identifikation beteiligter Faktoren und deren funktionellen Charakterisierung bei idiopathischem Kleinwuchs und ciliären Wachstumsstörungen durch. In enger Kooperation mit der Kinderklinik und externen Partnern wurden große Patientenkollektive aufgebaut, die in einem genomweiten Ansatz mittels Exom-Sequenzierung untersucht werden. So konnte sowohl das Spektrum bekannter genetisch bedingter Ursachen erweitert werden; ebenso konnten neue, noch unbekannte Ursachen für idiopathischen Kleinwuchs identifiziert werden. Außerdem gelang es, in Kombination mit der Exom-Sequenzierung mit funktionellen Analysen des bekannten ciliären Proteins NEK1 mit DYNC2L1 ein neues Kandidatengen für eine Form des autosomal-rezessiven Kleinwuchses zu identifizieren. DYNC2L1 Defekte führen zu einer Störung der Funktion des primären Ciliums und damit zu einem Defekt im retrograden Proteintransport im Cilium.



Immunfluoreszenz des primären Ciliums in einer humanen Fibroblasten Zelllinie

Das Cilium kommt auf nahezu allen Zelltypen von Wirbeltieren vor und spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung. Es besteht aus Basalkörper (grün) und Axonem (rot). Während der Mitose teilt sich der Basalkörper und ist als Centrosom an der Bildung des Spindelapparates beteiligt.

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 Ex-

pression 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.

Lehre

Das Humangenetische Institut beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Humanmedizin, Zell- und Molekularbiologie und Molekularen Medizin.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Aung T et al. A common variant mapping to CACNA1A is associated with susceptibility to exfoliation syndrome. *Nat Genet.* 2015, 47: 387-92

Vasileiou G, Ekici AB, Uebe S, Zweier C, Hoyer J, Engels H, Behrens J, Reis A, Hadjihannas MV. Chromatin-Remodeling-Factor ARID1B Represses Wnt/ β -Catenin Signaling. *Am J Hum Genet.* 2015, 97: 445-56

Boycott KM et al. Autosomal-Recessive Intellectual Disability with Cerebellar Atrophy Syndrome Caused by Mutation of the Manganese and Zinc Transporter Gene SLC39A8. *Am J Hum Genet.* 2015, 97: 886-93

Mössner R, Frambach Y, Wilsman-Theis D, Löhr S, Jacobi A, Weyergraf A, Müller M, Philipp S, Renner R, Traupe H, Burkhardt H, Kingo K, Köks S, Uebe S, Sticherling M, Sticht H, Oji V, Hüffmeier U. Palmoplantar Pustular Psoriasis Is Associated with Missense Variants in CARD14, but Not with Loss-of-Function Mutations in IL36RN in European Patients. *J Invest Dermatol.* 2015, 135: 2538-41

Kessler K, Wunderlich I, Uebe S, Falk NS, Gießl A, Brandstätter JH, Popp B, Klinger P, Ekici AB, Sticht H, Dörr HG, Reis A, Roepman R, Seemanová E, Thiel CT. DYNC2L1 mutations broaden the clinical spectrum of dynein-2 defects. *Sci Rep.* 2015, 5: 11649

Kochinke K, Zweier C, Nijhof B, Fenckova M, Cizek P, Honti F, Keerthikumar S, Oortveld MA, Kleefstra T, Kramer JM, Webber C, Huynen MA, Schenck A. Systematic Phenomics Analysis Deconvolutes Genes Mutated in Intellectual Disability into Biologically Coherent Modules. *Am J Hum Genet.* 2016, 98: 149-64

Internationale Zusammenarbeit

Prof. A. Schenk, Donders Centre for Neuroscience, Nijmegen: Niederlande

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

Prof. R. Roepman, University of Nijmegen, Nijmegen: Niederlande

Prof. Tin Aung, Singapore National Eye Centre, Singapur: Singapur

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