

# 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

- neurokognitive Störungen
- Wachstumsstörungen
- Schuppenflechte (Psoriasis)
- Ophthalmogenetik
- familiäre Krebsformen
- Entwicklungsgenetik

### Struktur des Lehrstuhls

- Professuren: 2  
Beschäftigte: 49
- Ärzte: 9
  - Wissenschaftler: 9  
(davon drittmittelfinanziert: 3)
  - Promovierende: 10

### Klinische Versorgungsschwerpunkte

- genetische Sprechstunde zur ambulanten Versorgung in allen Fragen genetischer Erkrankungen
- Beteiligung an verschiedenen B-Zentren für seltene Erkrankungen im Zentrum für Seltene Erkrankungen Erlangen
- interdisziplinäre Sprechstunde für familiäre Tumorerkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter
- breites Spektrum prä- und postnatale genetischer Laboruntersuchungen einschließlich Genomsequenzierungen

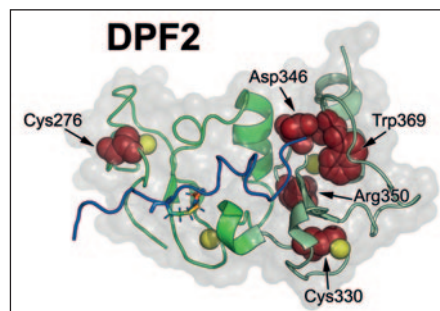
### Forschung

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 moderne Technologien der 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 zur Anwendung. Das Humangenetische Institut kooperiert mit zahlreichen Kliniken und Instituten der Fakultät und betreibt die Core-Unit „Next Generation Sequencing“.

### Neurokognitive Störungen

PI: Prof. Dr. C. Zweier, Prof. Dr. A. Reis  
Genetische Faktoren sind die Hauptursache für neurokognitive Störungen. In vielen Fällen treten diese mit zusätzlichen Auffälligkeiten und Fehlbildungen im Sinne eines Syndroms auf. Die Arbeitsgruppen am Institut haben in den letzten Jahren zahlreiche Einzeldefekte identifiziert und die beteiligten Gene funktionell charakterisiert. Defekte einzelner Mitglieder des BAF-Komplexes, insbesondere ARID1B, stellen eine relativ häufige Ursache für Entwicklungsstörungen und das Coffin-Siris-Syndrom dar. Wir identifizierten Mutationen in DPF2, einer weiteren Untereinheit dieses als Chromatinremodellers fungierenden Komplexes bei weiteren Patienten. Außerdem wurden de novo Varianten im F-Box Protein FBXO11 mit einer variablen Entwicklungsstörung assoziiert sowie Missense-Varianten in RHOBTB2 bei Individuen mit entwicklungsbedingter und epileptischer Enzephalopathie erstmalig beschrieben. Im Drosophila RhoBTB-Fliegenmodell konnten Teilaspekte der menschlichen Erkrankung modelliert und die Funktion des Proteins weiter charakterisiert werden.



Computermodellierung der Mutationen in der PHD2-Domäne von DPF2 bei Patienten mit Coffin-Siris Syndrom

### Wachstumsstörungen

PI: PD Dr. C. Thiel

Die Aufklärung der Ursachen genetisch bedingter Wachstumsstörungen erlaubt Einblicke in die Regulation fundamentaler zellulärer Prozesse. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Identifikation und funktionellen Charakterisierung von Genen bei idiopathischem Kleinwuchs und ciliären Wachstumsstörungen. In einem genomweiten Ansatz mittels Exom-Sequenzierung an

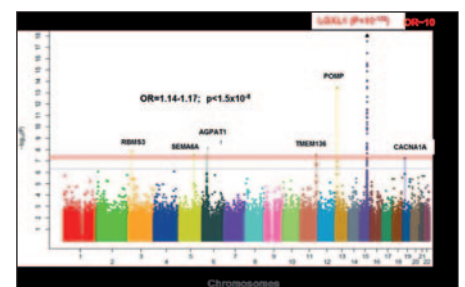
großen Patientenkollektiven konnte sowohl das Spektrum bekannter genetisch bedingter Ursachen erweitert als auch neue Ursachen für idiopathischen Kleinwuchs identifiziert werden.

### Schuppenflechte (Psoriasis)

PI: PD Dr. U. Hüffmeier, Prof. Dr. A. Reis  
Komplexe oder multifaktorielle Erkrankungen werden durch das Zusammenwirken von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren verursacht. Dabei wirken zahlreiche genetische Varianten mit jeweils kleiner Effektstärke im Sinne von Suszeptibilitätsfaktoren. Am Institut werden insbesondere die häufigen Psoriasis vulgaris und Psoriasisarthritis, aber auch seltenere, pustulöse Formen der Psoriasis untersucht. Unter Verwendung unserer großen Patientenkollektive führten wir dabei die Analyse von Varianten in Psoriasis-Kandidatengen fort. Bei den pustulösen Psoriasis-Formen fanden wir in den IL36RN- und CARD14-Genen Hinweise für eine Beteiligung von Varianten an der Pathogenese der generalisierten pustulösen Psoriasis im Sinne einer oligogenen Vererbung, jedoch keine Assoziation mit der palmoplantaren pustulösen Psoriasis-Manifestation.

### Ophthalmogenetik

PI: PD Dr. F. Pasutto, Prof. Dr. A. Reis  
Glaukome (grüner Star) sind eine heterogene Gruppe von Augenerkrankungen mit irreversibler Schädigung des Sehnervs und mit erhöhtem Augeninnendruck, die unbehandelt zur Erblindung führen. Genetische Faktoren spielen eine wichtige Rolle in der Krankheitsentstehung. In den letzten Jahren hat die Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit der Augenklinik und internationalen Konsortien wichtige Beiträge zur Aufklärung der genetischen Ursachen des Pseudoexfoliations-Syndroms geleistet, einer häufigen Form des sekundären Glaukoms. Dabei fokussierten die Arbeiten auf den Mechanismen der Krankheitsentstehung am Hauptprädispositionslokalus LOXL1.



Ergebnisse der internationalen Meta-Analyse mehrerer genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) für Pseudoexfoliations-Syndrom (modifiziert nach Aung T et al, Nat Genet 2017)

### Familiäre Krebsformen

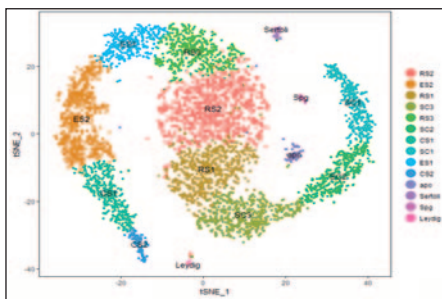
PI: Dr. A.B. Ekici, Prof. Dr. A. Reis

Etwa 5 – 10% aller Krebspatienten haben eine familiäre Krebserkrankung. Häufig liegen Mutationen in Tumor-Prädispositionsgenen vor, die entweder erbt oder neu entstanden sind. Das Institut arbeitet eng mit verschiedenen onkologischen Einrichtungen auf dem Campus zusammen, um krankheitsursächliche genetische Veränderungen zu identifizieren und mit der Symptomatik der Patienten zu korrelieren. Insbesondere führten wir in Kooperation mit Arbeitsgruppen an der Frauenklinik systematische Screens in großen Patientenkollektiven mit familiärem Brust- und Eierstockkrebs durch, um Mutationen sowohl in hoch- als auch niedrigpenetranten Genen zu identifizieren.

### Entwicklungsgenetik

PI: Prof. Dr. A. Winterpacht

Diese Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Aufklärung von Entwicklungsprozessen und deren individueller Variabilität, insbesondere epigenetischer Mechanismen und regulatorischer Netzwerke der Organogenese und Zelldifferenzierung. Der Schwerpunkt lag dabei auf 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. Mit Hilfe der neuen Einzelzell-basierten Transkriptionsanalyse wird die Rolle von SPOC1 in der epigenetischen Kontrolle der Meiose und des Erhalts und Differenzierung spermatogonaler Stammzellen weiter untersucht.



Pseudozeit-Analyse eines Einzelzell-Transkriptoms von Hodenzellen zeigt die kontinuierliche Zellentwicklung in der Spermatogenese (Markierung nach Zelltypen; modifiziert nach Lukassen et al, Sci Data 2018)

### Lehre

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

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

### Ausgewählte Publikationen

Aung et al. Genetic association study of exfoliation syndrome identifies a protective rare variant at LOXL1 and five new susceptibility loci. Nat Genet 2017, 49: 993-1004

Pasutto F et al. Pseudoexfoliation syndrome-associated genetic variants affect transcription factor binding and alternative splicing of LOXL1. Nat Commun 2017, 8: 15466

Kraus C, Hoyer J, Vasileiou G, Wunderle M, Lux MP, Fashing PA, Krumbiegel M, Uebe S, Reuter M, Beckmann MW, Reis A. Gene panel sequencing in familial breast/ovarian cancer patients identifies multiple novel mutations also in genes others than BRCA1/2. Int J Cancer 2017, 140: 95-102

Vasileiou G et al. Mutations in the BAF-Complex Subunit DPF2 Are Associated with Coffin-Siris Syndrome. Am J Hum Genet 2018, 102: 468-479

Hauer NN et al. Clinical relevance of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with short stature. Genet Med 2018, 20: 630-638

Gregor A et al. De Novo Variants in the F-Box Protein FBXO11 in 20 Individuals with a Variable Neurodevelopmental Disorder. Am J Hum Genet 2018, 103: 305-316

### 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