

# 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

### Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 2

Beschäftigte: 45

- Ärzte: 9
- Wissenschaftler: 9  
(davon drittmittelfinanziert: 4)
- Promovierende: 10

### Klinische Versorgungsschwerpunkte

- genetische Sprechstunde zur ambulanten Versorgung in allen Fragen genetischer Erkrankungen
- Beteiligung an verschiedenen Fachzentren für seltene Erkrankungen im Zentrum für Seltene Erkrankungen Erlangen (ZSEER)
- verschiedene interdisziplinäre Sprechstunden
- breites Spektrum prä- und postnataler 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, Dr. G. Vasileiou

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 Einzelgendefekte identifiziert und die beteiligten Gene funktionell charakterisiert. Wir entdeckten, dass genetische Varianten im Gen SCAF4 eine variable Entwicklungsstörung verursachen und die Prozessierung der Boten RNA (mRNA) beeinträchtigen. In einer Untersuchung zum Borjeson-Forssman-Lehman Syndrom konnten wir im Zellkulturmodell nachweisen, dass PHF6 für die korrekte Entwicklung des zentralen Nervensystems (Neuronenproliferation, Neuriten-wachstum und Migration) erforderlich ist. Zudem wurden erste internationale Richtlinien zur Diagnose und Behandlung des Pitt-Hopkins Syndroms erarbeitet. Schließlich konnten wir im Rahmen einer internationalen Kooperation das Spektrum CTCF-assoziiierter Entwicklungsstörungen erweitern und die Pathophysiologie mit Hilfe von Transkriptomanalysen und Tiermodellen besser charakterisieren.

### Wachstumsstörungen

PI: Prof 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 Genomsequenzierung an großen Patientenkollektiven identifizierten wir neue Kandidatengene für idiopathischen Kleinwuchs über evolutionär konservierte funktionelle Netzwerke.

### Schuppenflechte (Psoriasis)

PI: Prof 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 Psoriasis-arthritis untersucht. In den letzten Jahren haben wir den Fokus auf seltene, pustulöse Formen der Psoriasis gelenkt, bei denen eine oligogene Vererbung mit höher penetranten Allelen postuliert werden. Mittels Genomsequenzierung konnten wir nun das Myeloperoxidase (MPO)-Gen als eine Ursache der generalisierten pustulösen Psoriasis identifizieren. MPO ist das Hauptenzym der neutrophilen Granulozyten und reguliert Entzündungen durch oxidative Prozesse und auf Zellebene. Genetische Varianten, die das Protein beeinträchtigen, führen zu einem

partiellen oder kompletten MPO Mangel. Eine medikamentöse Beeinflussung des MPO Signalwegs könnte daher eine Behandlungsoption dieser und anderer chronischer Entzündungserkrankungen sein.

### 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. Zuletzt haben wir eine umfassende Sequenzanalyse am Genort für die stärkste Veranlagung für PEX (LOXL1) bei tausenden von Patienten weltweit durchgeführt. Wir identifizierten eine einzelne genetische Variante, die benachbart auf dem gleichen Chromosom liegt und die Expression von Schlüsselkomponenten des Retinsäure-Signalwegs (u.a. STRA6) moduliert. Im Anschluss konnten wir mittels in vitro Analysen eine Hemmung des Retinsäure-Signalwegs in PEX-relevanten Zelltypen und Geweben nachweisen, die eine Hochregulation von PEX-assoziierten Matrixgenen induzierte. Unsere Ergebnisse deuten auf eine Beteiligung eines gestörten Retinoidstoffwechsels an der Pathophysiologie von PEX.

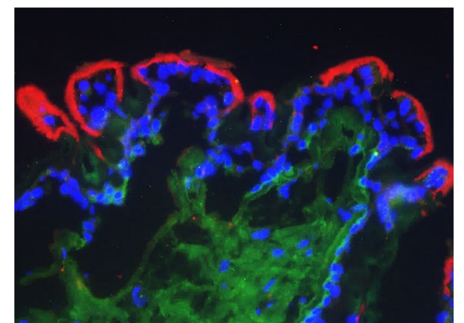


Fig.1: Reduzierte Expression von STRA6 im Augengewebe (Ziliarkörper und Iris) von PEX-Patienten in Verbindung mit LOXL1-positiven PEX-Ablagerungen

### 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 ererbt 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. Zudem untersuchten wir in Zusammenarbeit mit der Radiologie, Gynäkologie und Siemens Healthineers bildgebende Methoden mit dem Ziel, den Verdacht einer genetischen Veranlagung bereits in der Magnetresonanztomographie zu erkennen. In einer weiteren Kooperation mit der Frauenklinik und der Pathologie identifizierten wir in hormon-abhängigen gutartigen Uterus Leiomyomen biallelische, inaktivierende somatische Varianten der Fumarathydratase durch Anwendung von massiv-paralleler Sequenzierung. In Zusammenarbeit mit der Kinderklinik schließlich konnte TRIM28 als neues Prädispositionsgen für Wilms Tumor (Nephroblastom) beschrieben werden. Über Verlust der Heterozygotie (LOH) und damit der normalen Funktion des Allels agiert es als Tumorsuppressoren.

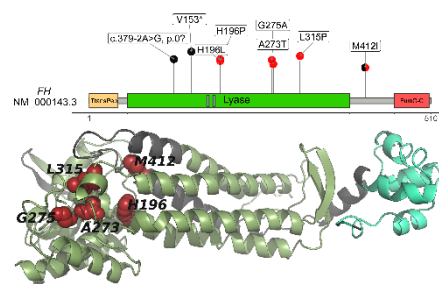


Fig.2: Schematische Darstellung der Fumarathydratase (FH) und seiner Protein-domänen mit Lokalisierung der darin identifizierten Varianten sowie Projektion auf die Protein Kristallstruktur

## Lehre

Das Humangenetische Institut beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin, sowie dem M.Sc. Zell- und Molekularbiologie und dem B.Sc. und M.Sc. in Molekularer Medizin. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

## Ausgewählte Publikationen

Berner D, Hoja U, Zenkel M, Ross JJ, Uebe S, Paoli D, Frezzotti P, Rautenbach RM, Ziskind A, Williams SE, Carmichael TR, Ramsay M, Topouzis F, Chatzikiyriakidou A, Lambropoulos A, Sundaresan P, Ayub H, Akhtar F, Qamar R, Zenteno JC, Cruz-Aguilar M, Astakhov YS, Dubina M, Wiggs J, Ozaki M, Kruse FE, Aung T, Reis A, Khor CC, Pasutto F, Schlötzer-Schrehardt U. The protective variant rs7173049 at LOXL1 locus impacts on retinoic acid signaling pathway in pseudoexfoliation syndrome. *Hum Mol Genet* 2019 28:2531-2548

Diets IJ, Hoyer J, Ekici AB, Popp B, Hoogerbrugge N, van Reijmersdal SV, Bhaskaran R, Hadjihannas M, Vasileiou G, Thiel CT, Seven D, Uebe S, Ilencikova D, Waanders E, Mavinkurve-Groothuis AMC, Roeleveld N, de Krijger RR, Wegert J, Graf N, Vokuhl C, Agaimy A, Gessler M, Reis A, Kuiper RP, Jongmans MCJ, Metzler M. TRIM28 haploinsufficiency

predisposes to Wilms tumor. *Int J Cancer* 2019 145:941-951

Hauer NN, Popp B, Taher L, Vogl C, Dhandapany PS, Büttner C, Uebe S, Sticht H, Ferrazzi F, Ekici AB, De Luca A, Klinger P, Kraus C, Zweier C, Wiesener A, Jamra RA, Kunstmann E, Rauch A, Wieczorek D, Jung AM, Rohrer TR, Zenker M, Doerr HG, Reis A, Thiel CT. Evolutionary conserved networks of human height identify multiple Mendelian causes of short stature. *Eur J Hum Genet* 2019 27:1061-1071

Fliedner A, Kirchner P, Wiesener A, van de Beek I, Waisfisz Q, van Haelst M, Scott DA, Lalani SR, Rosenfeld JA, Azamian M.S, Xia F, Dutra-Clarke M, Martinez-Agosto JA, Lee H, UCLA Clinical Genomics Center, Noh GJ, Lipka N, Alkelai A, Aggarwal V, Agre KE, Gavrilova R, Mirzaa GM, Straussberg R, Cohen R, Horist B, Krishnamurthy V, McWalter K, Juusola J, Davis-Keppen L, Ohden L, van Slegtenhorst M, de Man SA, Ekici AB, Gregor A, van de Laar I, Zweier C. Variants in SCAF4 Cause a Neurodevelopmental Disorder and Are Associated with Impaired mRNA Processing. *Am J Hum Genet* 2020 107: 544–554

Haskamp S, Bruns H, Hahn M, Hoffmann M, Gregor A, Löhr S, Hahn J, Schauer C, Ringer M, Flamann C, Frey B, Lesner A, Thiel CT, Ekici AB, von Hörsten S, Aßmann G, Riepe C, Euler M, Schäkel K, Philipp S, Prinz JC, Mößner R, Kersting F, Sticherling M, Sefiani A, Lyahyai J, Sondermann W, Oji V, Schulz P, Wilsmann-Theis D, Sticht H, Schett G, Reis A, Uebe S, Frey S, Hüffmeier U. Myeloperoxidase Modulates Inflammation in Generalized Pustular Psoriasis and Additional Rare Pustular Skin Diseases. *Am J Hum Genet* 2020 107:527-538

Popp B, Erber R, Kraus C, Vasileiou G, Hoyer J, Burghaus S, Hartmann A, Beckmann MW, Reis A, Agaimy A. Targeted sequencing of FH-deficient uterine leiomyomas reveals biallelic inactivating somatic fumarase variants and allows characterization of missense variants. *Mod Pathol* 2020 33:2341-2353

## Internationale Zusammenarbeit

Nur Aydinli, Department of Pediatric Neurology, Istanbul University School of Medicine, Istanbul, Turkey

Rikard Holmdahl, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Anita Rauch, Institute of Medical Genetics, University of Zurich, Zurich, Switzerland

Tin Aung, Singapore National Eye Centre, Singapore, Singapur