Forschungsbericht 2005

Institut für Humangenetik

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Medizinische Fakultät

Institut für Humangenetik

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 15062, Fax +49 (0)391 67 15066
peter.wieacker@medizin.uni-magdeburg-de

1. Leitung

Prof. Dr. med. Peter F. Wieacker, (Direktor)

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. med. Peter F. Wieacker, (Direktor)

3. Forschungsprofil

- Reproduktionsgenetik
  - Molekulargenetische Analyse von Störungen der Geschlechtsdifferenzierung
  - Zytogenetische Analyse von Eizellen
- Neurogenetik
  - X-chromosomal erbliche geistige Retardierung
  - Molekulargenetische Analyse neuromuskulärer Erkrankungen
- Entwicklungsgenetik
  - Bedeutung von EFNB1 für die Zell-Zell-Interaktion
- Tumorgenetik
  - Zytogenetische und molekularzytogenetische Charakterisierung von Leukämien
  - Molekulargenetische Analysen bei Blasen- und Prostatakarzinomen
- Genkartierung ausgewählter genetischer Syndrome

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Peter Wieacker
Förderer: Haushalt; 01.01.2004 - 31.12.2005

Androgenabhängige Genexpression im Gehirn

Androgene spielen eine Schlüsselrolle bei der männlichen Geschlechtsdifferenzierung. Die Wirkung von Androgenen setzt die Anwesenheit eines funktionsfähigen Androgenrezeptors voraus. Während die Androgeneffekte bei der Differenzierung des inneren und äußeren Genitales gut erforscht sind, ist wenig über die Wirkung von Androgenen im Gehirn bekannt. An einem Maus-Modell wird die androgenabhängige Genexpression in unterschiedlichen Hirnarealen untersucht. Bei der sogenannten Tfm-Maus liegt eine inaktivierende Mutation des Androgenrezeptor-Gens vor, die eine komplette Androgeninsensitivität hervorruft. Dabei wird die Genexpression zwischen Wildtyp und Mutante verglichen, die abgesehen von der Mutation den gleichen genetischen Hintergrund aufweisen. Es wurden bereits Gene identifiziert, die eine dramatische differentielle Genexpression aufweisen.

Projektleiter: Prof. Peter Wieacker
Förderer: DFG; 01.10.2005 - 31.03.2010

Bedeutung von EFNB1 für die Zell-Zell-Interaktion

Kürzlich konnten wir nachweisen, dass das Craniofrontonasale Syndrom (CFNS) durch Mutationen des EFNB1-Gens verursacht wird. Da EFNB1 an Prozessen der Zellkommunikation beteiligt ist, kann CFNS als ein Modell zur Erforschung der gestörten Mechanismen der Zellinteraktion dienen. Unter Berücksichtigung der ungewöhnlichen Manifestation dieser X-chromosomalen Erkrankung wird die biologische Funktion von EFNB1 untersucht. Bei CFNS weisen heterozygote Frauen das Vollbild der Erkrankung auf, während hemizygote Männer keine oder eine nur leichte Symptomatik zeigen. Als Mechanismus für diese geschlechtsabhängige Manifestation postulieren wir eine zelluläre Interferenz zwischen Zellen mit dem mutierten Allel auf dem aktiven X-Chromosom und Zellen mit dem Wildtyp-Allel auf dem aktiven X-Chromosom.

Projektleiter: Prof. Peter Wieacker
Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.09.2005 - 31.08.2007

Biochemische und funktionelle Charakterisierung von Z39Ig, einem neuen ITAM-Protein der Immunglobulin-Superfamilie

Ziel dieses Projekts ist die biochemische und funktionelle Charakterisierung von Z39Ig unter physiologischen (Antigenpräsentation, DC-Aktivierung und Differenzierung) und pathophysiologischen (Autoimmunerkrankungen, Rheumatoide Arthritis, EAE) Bedingungen. Z39Ig ist ein Protein der Immunglobulin-Superfamlie, welches in seinem zytoplasmatischen Teil ein Immunreceptor Tyrosine based Activation Motif (ITAM) aufweist. Die Sequenz- und Expressionsanalyse weist auf eine Schlüsselrolle dieses Gens bzw. Proteins bei der durch dendritische Zellen und Monozyten vermittelten Immunantwort hin. Durch biochemische, zellbiologische und tierexperimentelle Methoden soll die Funktion von Z39Ig im Rahmen der adaptiven Immunantwort analysiert werden. Ferner soll die klinische Relevant von Z39Ig bei der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen, insbesondere der rheumatoiden Arthritis, und der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), einem Mausmodell für die Multiple Sklerose, untersucht werden.

Projektleiter: Prof. Peter Wieacker
Förderer: Haushalt; 01.01.2004 - 31.12.2006

Molekulare Grundlagen des Cranio-fronto-nasalen Syndroms

Das Cranio-fronto-nasale Syndrom (CFNS) ist ein X-chromosomal erbliches Syndrom, das durch Asymmetrie, Mittelliniendefekte und Extremitätenfehlbildungen charakterisiert ist. Ungewöhnlich ist die Manifestation im weiblichen Geschlecht, während männliche Überträger unauffällig sind oder nur leichte Symptome aufweisen. Durch Kopplungsanalysen und Kandidatengenuntersuchungen konnten wir das verantwortliche Gen (EFNB1) identifizieren. Wir konnten ferner Mutationen bei mehr als 30 Patienten nachweisen. Nachdem das Gen identifiziert ist, erfolgen nun zellbiologische Untersuchungen, um die molekulare Pathogenese dieser Erkrankung aufzuklären.

Projektleiter: Prof. Peter Wieacker
Förderer: Bund; 01.10.2003 - 30.09.2006
Molekulargenetische Analyse der Gonadendysgenesien
Gonadendysgenesien (GD) stellen eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe von Störungen der Geschlechtsdifferenzierung dar. Aus genetischer Sicht werden 3 Gruppen (Chromosomenaberrationen, XX- oder XY-GD) unterschieden. Wenn auch einige Gene, die zur XY-GD führen, bekannt sind, bleiben derzeit die meisten Fälle ungeklärt. Die Kenntnise über die Ursachen der XX-GD sind noch spärlicher.
Arbeitsziele: 1. die klinische Erfassung unterschiedlicher GD-Formen, 2. die Suche nach Genen, deren Mutationen zur GD führen, 3. die Suche nach genetischen Faktoren, die zur POF (premature ovarian failure) führen. Um diese Ziele zu erreichen, werden syndromale und nicht-syndromale Formen der GD klinisch und endokrinologisch erfasst. Ein Mutationsscreening für bekannte Gene und Kandidatengene wird durchgeführt. ... **mehr**

5. Veröffentlichungen

Originalartikel in internationalen Zeitschriften

Horn, L.C. (ext.); Limbach, A. (ext.); Hoepffner, W. (ext.); Jakubiczka, Sybille
Histologic analysis of gonadal tissue in patients with Ullrich-Turner syndrome and derivative Y chromosomes.
In: Pediatr. Dev. Pathol. 8(2005), Nr. 2, S. 197 - 203
[Imp.fact.: 1.217]

Kaindl, A. (ext.); Jakubiczka, Sybille; Luecke, T. (ext.); Bartsch, O. (ext.); Weis, J. (ext.)
Homozygous microdeletion of chromosome 4q11-q12 causes severe limb-girdle muscular dystrophy type 2E with joint hyperlaxity and contractures.
In: Hum. Mutat. 26(2005), Nr. 3, S. 279 - 280
[Imp.fact.: 6.845]

Kalinski, Thomas; Krueger, Sabine; Pelz, Antje-Friederike; Wieacker, Peter; Hartig, Roland; Roepke, Martin; Schneider Stock, Regine; Dombrowski, Frank; Roessner, Albert
Establishment and characterization of the permanent human cell line C3842 derived from a secondary chondrosarcoma in Ollier's disease.
In: Virchows Arch. 446(2005), Nr. 3, S. 287 - 299
[Imp.fact.: 2.227]

Kirschner, J. (ext.); Brune, Thomas; Wehnert, M. (ext.); Denecke, J. (ext.); Wieacker, Peter; Boennemann, C. (ext.); Korinthenberg, R. (ext.)
p.S143F mutation in lamin A/C : a new phenotype combining myopathy and progeria.
In: Ann. Neurol. 57(2005), Nr. 1, S. 148 - 151
[Imp.fact.: 8.097]

Ledig, Susanne; Jakubiczka, Sybille; Neulen, J. (ext.); Aulepp, U. (ext.); Burck Lehmann, U. (ext.); Mohnike, Klaus; Thiele, H. (ext.); Zierler, H. (ext.); Brewer, C. (ext.);

Wieacker, Peter
Novel and recurrent mutations in patients with androgen insensitivity syndromes.
In: Horm. Res. 63(2005), Nr. 6, S. 263 - 269
[Imp.fact.: 1.561]

Pelz, Antje-Friederike; Mueller, G. (ext.); Wieacker, Peter
Jumping translocation of 1q in a BCR/ABL-positive acute lymphoblastic leukemia.
In: Cancer Genet. Cytogenet. 157(2005), Nr. 2, S. 157 - 159
[Imp.fact.: 1.577]

Pelz, Antje-Friederike; Weilepp, Gisela; Wieacker, Peter
Re-analysis of the cell line NALM-1 karyotype by GTG-banding, spectral karyotyping, and whole chromosome painting.
In: Cancer Genet. Cytogenet. 156(2005), Nr. 1, S. 59 - 61
[Imp.fact.: 1.577]

Robinson, P. (ext.); Neumann, L. (ext.); Demuth, S. (ext.); Enders, H. (ext.); Muschke, Petra; Pfeiffer, L. (ext.); Prager, B. (ext.); Somer, M. (ext.); Tinschert, S. (ext.)
Shprintzen-Goldberg Syndrome : fourteen new patients and a clinical analysis.
In: Am. J. Med. Genet., Pt. A. 135A(2005), Nr. 3, S. 251 - 262
[Imp.fact.: 0.815]

Röpke, Albrecht; Buhtz, Peter; Boehm, Malte; Seger, J.; Wieland, Ilse; Allhoff, Ernst Peter; Wieacker, Peter
Promoter CpG hypermethylation and downregulation of DICE1 expression in prostate cancer.
In: Oncogene 24(2005), Nr. 44, S. 6667 - 6675
[Imp.fact.: 6.318]

Schulz, Solveig; Gerloff, Claudia; Kalinski, Thomas; Mawrin, Christian; Kanakis, Dimitrios; Haas, D. (ext.); Hahn, H. (ext.); Wieacker, Peter
Pseudotrisomy 13 : clinical findings and genetic implications.
In: Fetal Diagn. Ther. 20(2005), Nr. 6, S. 501 - 503
[Imp.fact.: 0.731]

Volleth, Marianne; Stumm, Markus; Buerger, J. (ext.); Muschke, Petra; Wieacker, Peter
Genotype/phenotype correlation in a patient with partial monosomy 15 and partial trisomy 14.
In: Cytogenet. Genome Res. 108(2005), Nr. 4, S. 283 - 286
[Imp.fact.: 1.341]

Wieacker, Peter; Muschke, Petra; Pollak, K.H. (ext.); Mueller, R. (ext.)
Autosomal recessive non-immune hydrops fetalis caused by systemic lymphangiectasia. [To the editor].
In: Am. J. Med. Genet., Pt. A. 132A(2005), Nr. 3, S. 318 - 319
[Imp.fact.: 0.815]

Wieacker, Peter; Wieland, Ilse
Clinical and genetic aspects of craniofrontonasal syndrome : towards resolving a genetic paradox.
In: Mol. Genet. Metab. 86(2005), Nr. 1-2, S. 110 - 116

[Imp.fact.: 2.502]

Wieland, Ilse; Reardon, W. (ext.); Jakubiczka, Sybille; Franco, B. (ext.); Kress, W. (ext.); Vincent- Delorme, C. (ext.); Wieacker, Peter
Twenty-six novel EFNB1 mutations in familial and sporadic craniofrontonasal syndrome (CFNS).
In: Hum. Mutat. 26(2005), Nr. 2, S. 113 - 118
[Imp.fact.: 6.845]

Wieland, Ilse; Sabathil, J. (ext.); Ostendorf, A. (ext.); Rittinger, O. (ext.); Röpke, Albrecht; Winnepenninckx, B. (ext.); Kooy, F. (ext.); Holinski-Feder, E. (ext.); Wieacker, Peter
A missense mutation in the coiled-coil motif of the HP1-interacting domain of ATR-X in a family with X-linked mental retardation. [Letter to the editors].
In: Neurogenetics 6(2005), Nr. 1, S. 45 - 47
[Imp.fact.: 3.115]

Zweier, C. (ext.); Thiel, C. (ext.); Dufke, A. (ext.); Schulz, Solveig; Schelley, S. (ext.); Rauch, A. (ext.)
Clinical and mutational spectrum of Mowat-Wilson syndrome.
In: Eur. J. Med. Genet. 48(2005), Nr. 2, S. 97 - 111
[Imp.fact.: 0.762]

Originalartikel in nationalen Zeitschriften

Krause, Dieter; Jachau, Katja; Wittig, Holger; Muschke, Petra; Szibor, Reinhard
DNA-Muster und herkömmlicher Erkennungsdienst : ein Vergleich.
In: Rechtsmedizin 15(2005), Nr. 5, S. 371 - 380

Wieacker, Peter; Hehr, U. (ext.); Gromoll, J. (ext.); Ludwig, M. (ext.)
Empfehlungen zur genetischen Diagnostik bei Aborten.
In: J. Reproduktionsmed. Endokrinol. 2(2005), Nr. 3, S. 148 - 150

Hochschulschriften

Weiss, F. (ext.)
Spontane und induzierte Chromosomenbrüchigkeit bei Heterozygotie für Brustkrebsgenmutationen. 2005, 74 Bl. Magdeburg, Univ., Medizin. Fak., Diss., 2005