# Forschungsbericht 2007

## 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 17230
petra.muschke@med.ovgu.de

## 1. Leitung

OÄ Dr. med. Petra Muschke (komm. Direktor)

Prof. Dr. Peter Wieacker (Direktor bis 01.07.07)

## 2. Hochschullehrer

PD Dr. Ilse Wieland

Prof. Dr. Peter Wieacker (bis 01.07.07)

## 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
  - Molekualgenetische Analysen bei Blasen- und Prostatakarzinomen
- Genkartierung ausgewählter genetischer Syndrome

## 4. Forschungsprojekte

**Projektleiter:** Dr. Albrecht Röpke

**Förderer:** Land (Sachsen-Anhalt); 01.02.2006 - 31.01.2007

**Das Tumorsuppressorgen DICE1 - klinische Bedeutung bei Prostata-, Nieren- und Ovarialkarzinomen**

Bei Lungen-, Brust-, Prostata-, Nieren- und Ovarialkarzinomen konnten bei einem Teil der Patienten in der chromosomalen Region 13q14 allelische Deletionen nachgewiesen werden. In dieser Region ist das DICE1-Gen lokalisiert. Dieses Gen zeigt bei Lungen-, Prostata- und Nierenkarzinomen eine verminderte Expression, was zu der Vermutung führt, dass es sich bei diesem Gen um ein Tumorsuppressorgen handeln könnte. Tumorsupressorgene können durch Deletionen, Mutationen oder Methylierungen inaktivert werden. In den bisherigen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass bei Lungen-, Prostata- und Nierenkarzinomen die verminderte DICE1-Expression u.a. auf eine Methylierung von CpG-Dinukleotiden in der Promotorregion des DICE1-Gens zurückgeht. Bei Ösophaguskarzinomen mit einer LOH in der Region 13q14 konnten in nur wenigen Fällen Mutationen im DICE1-Gen festgestellt werden. ...
**mehr**

**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:** Bund; 01.10.2003 - 30.09.2008

**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**

---

**Projektleiter:** PD Dr. Ilse Wieland

**Förderer:** DFG; 15.10.2005 - 14.10.2008

**Bedeutung von EFNB1 für die Zell-Zell-Interaktion**

Das EFNB1-Gen ist an der Zell-Zell-Kommunikation beteiligt. Mutationen des EFNB1-Gens verursachen das Craniofrontonasale Syndrom (CFNS). Diese Erkrankung kann als ein Modell zur Erforschung einer gestörten Zellinteraktion und -kommunikation dienen. Als Mechanismus zur Manifestion von CFNS postulierten wir die Hypothese der "zellulären Interferenz", welche eine Störung der Zellsortierung und -migration voraussagt (Wieland I, Jakubiczka S, Muschke P, Cohen M, Thiele H, Gerlach KL, Adams, RH, Wieacker P. Am J Hum Genet 74, 1209-1215 (2004). Im Rahmen dieses Projektes wollen wir ein Zellkultur-Modell entwickeln, das zur Prüfung der "zellulären Interferenz"-Hypothese eingesetzt werden soll.

## 5. Veröffentlichungen

***Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften***

**Agaimy, Abbas; Pelz, Antje-Friederike; Corless, Christopher L. ; Wünsch, Peter H. ; Heinrich, Michael C. ; Hofstaedter, Ferdinand; Dietmaier, Wolfgang; Blanke, Charles D. ; Wieacker, Peter; Roessner, Albert; Hartmann, Arndt; Schneider-Stock, Regine**
Epithelioid gastric stromal tumours of the antrum in young females with the Carney triad - a report of three new cases with mutational analysis and comparative genomic hybridization
In: Oncology reports. - Athens: Nat. Hellenic Research Foundation, Bd. 18.2007, 1, S. 9-15; **Link unter URL**
[Imp.fact.: 1.567]

**Ao, Lei; Mao, Xiuguang; Nie, Wenhui; Gu, Xiaoming; Feng, Qing; Wang, Jinhuan; Su, Weiting; Wang, Yingxiang; Volleth, Marianne; Yang, Fengtang**
Karyotypic evolution and phylogenetic relationships in the order Chiroptera as revealed by G-banding comparison and chromosome painting
In: Chromosome research. - Dordrecht: Springer, Bd. 15.2007, 3, S. 257-268; **Link unter URL**
[Imp.fact.: 3.057]

**Cortese, Rene; Eckhardt, Florian; Volleth, Marianne; Wehnert, Manfred; Kölsch, Uwe; Wieacker, Peter; Brune, Thomas**
The retinol acid receptor B gene is hypermethylated in patients with familial partial lipodystrophy
In: Journal of molecular endocrinology. - Bristol: Society for Endocrinology, Bd. 38.2007, 6, S. 663-671;
**Link unter URL**
[Imp.fact.: 2.988]

**Eick, G. N. ; Jacobs, D. S. ; Yang, F. ; Volleth, Marianne**
Karyotypic differences in two sibling species of Scotophilus from South Africa (Vespertilionidae, Chiroptera, Mammalia)
In: Cytogenetic and genome research. - Basel: Karger, Bd. 118.2007, 1, S. 72-77; **Link unter URL**
[Imp.fact.: 1.993]

**Jakubiczka, Sibylle; Bettecken, Thomas; Mohnike, Klaus; Schneppenheim, Reinhard; Stumm, Markus; Tönnies, Holger; Volleth, Marianne; Wieacker, Peter**
Symptoms of OTC deficiency but not DMD in a female carrier of an Xp21.1 deletion including the genes for dystrophin and OTC
In: European journal of pediatrics. - Berlin: Springer, Bd. 166.2007, 7, S. 743-745; **Link unter URL**
[Imp.fact.: 1.137]

**Mao, Xiuguang; Nie, Wenhui; Wang, Jinhuan; Su, Weiting; Ao, Lei; Feng, Qing; Wang, Yingxiang; Volleth, Marianne; Yang, Fengtang**
Karyotype evolution in Rhinolophus bats (Rhinolophidae, Chiroptera) illuminated by cross-species chromosome painting and G-banding comparison
In: Chromosome research. - Dordrecht: Springer, Bd. 15.2007, 7, S. 835-848; **Link unter URL**
[Imp.fact.: 3.057]

**Mönkemüller, Klaus; Fry, Lucía C. ; Ebert, Matthias; Bellutti, Michael; Venerito, Marino; Knippig, Claudia; Rickes, Steffen; Muschke, Petra; Röcken, Christoph; Malfertheiner, Peter**
Feasibility of double-balloon enteroscopy-assisted chromoendoscopy of the small bowel in patients with familial adenomatous polyposis
In: Endoscopy. - Stuttgart: Thieme, Bd. 39.2007, 1, S. 52-57; **Link unter URL**
[Imp.fact.: 3.605]

**Pelz, Antje-Friederike; Klawunde, Philipp; Skalej, Martin; Wieacker, Peter; Kirches, Elmar; Schneider, Thomas; Mawrin, Christian**
Novel chromosomal aberrations in a recurrent malignant meningioma
In: Cancer genetics and cytogenetics. - New York, NY: Elsevier, Bd. 174.2007, 1, S. 48-53; **Link unter URL**
[Imp.fact.: 1.544]

**Röpke, Albrecht; Kalinski, Thomas; Kluba, Ute; Falkenhausen, Uwe von; Wieacker, Peter; Röpke, Martin**
PLAG1 activation in lipoblastoma coinciding with low-level amplification of a derivative chromosome 8 with a deletion del(8)(q13q21.2)
In: Cytogenetic and genome research. - Basel: Karger, Bd. 119.2007, 1/2, S. 33-38; **Link unter URL**
[Imp.fact.: 1.993]

**Röpke, Albrecht; Kalinski, Thomas; Mohnike, Klaus; Sel, S. ; Jakubiczka, Sibylle; Pelz, Antje-Friederike; Roessner, Albert; Wieacker, Peter**
Distribution of sex chromosomes in dysgenetic gonads of mixed type
In: Cytogenetic and genome research. - Basel: Karger, Bd. 116.2007, 1/2, S. 146-151; **Link unter URL**
[Imp.fact.: 1.993]

**Schulz, Solveig; Vielhaber, Stefan; Muschke, Petra; Mohnike, Klaus; Gooding, R. ; Wieacker, Peter**
Congenital cataract, ataxia, external ophthalmoplegia and dysphagia in two siblings - a Marinesco-Sjögren-Like syndrome
In: Neuropediatrics. - Stuttgart [u.a.]: Thieme, Bd. 38.2007, 2, S. 88-90; **Link unter URL**
[Imp.fact.: 1.366]

**Tönnies, Holger; Pietrzak, Joanna; Bocian, Ewa; MacDermont, Kay; Küchler, Alma; Belitz, Britta; Trautmann, Udo; Schmidt, Angela; Schulze, Berndt; Rodríguez, Laura; Binkert, Franz; Yardin, Catharine; Kosyakova, Nadezda; Volleth, Marianne; Mkrtchyan, Hasmik; Schreyer, Isolde; Eggeling, Ferdinand von; Weise, Anja; Mrasek, Kristin; Liehr, Thomas**
New immortalized cell lines of patients with small supernumerary marker chromosome: towards the establishment of a cell bank
In: The journal of histochemistry & cytochemistry. - Seattle, Wash. : Histochemical Soc., Bd. 55.2007, 6, S. 651-660; **Link unter URL**
[Imp.fact.: 2.449]

**Weber, Ruthild G. ; Hoischen, A. ; Ehrler, M. ; Zipper, P. ; Kaulich, K. ; Blaschke, B. ; Becker, A. J. ; Weber-Mangal, S. ; Jauch, A. ; Radlwimmer, B. ; Schramm, J. ; Wiestler, O. D. ; Lichter, P. ; Reifenberger, G.**
Frequent loss of chromosome 9, homozygous CDKN2A/p14 ARF/CDKN2B deletion and low TSC1 mRNA expression in pleomorphic xanthoastrocytomas
In: Oncogene. - Basingstoke: Nature Publ. Group, Bd. 26.2007, 7, S. 1088-1097; **Link unter URL**
[Imp.fact.: 6.582]

**Weiss, Claudia; Jakubiczka, Sibylle; Huebner, Angela; Klopocki, Eva; Kress, Wolfram; Voit, Thomas; Hübner, Christoph; Schuelke, Markus**
Tandem duplication of DMD exon 18 associated with epilepsy, macroglossia, and endocrinologic abnormalities
In: Muscle & nerve. - New York, NY: Wiley, Bd. 35.2007, 3, S. 396-401; **Link unter URL**
[Imp.fact.: 2.456]

**Wieacker, Peter; Apeshiotis, N. ; Jakubiczka, Sibylle; Volleth, Marianne; Wieland, Ilse**
Familial translocation t(1;9) associated with macromastia - molecular cloning of the breakpoints
In: Sexual development. - Basel: Karger, Bd. 1.2007, 1, S. 35-41; **Link unter URL**

**Wieacker, Peter; Stratakis, C. A. ; Horvath, A. ; Klose, Silke; Nickel, Ingrid; Muschke, Petra**
Male infertility as a component of Carney complex
In: Andrologia. - Berlin: Blackwell Ueberreuter, Bd. 39.2007, 5, S. 196-197; **Link unter URL**

[Imp.fact.: 1.025]

**Wieacker, Peter; Volleth, Marianne**
WNT4 and RSPO1 are not involved in a case of male-to-female sex reversal with partial duplication of 1p
In: Sexual development. - Basel: Karger, Bd. 1.2007, 2, S. 111-113; **Link unter URL**

**Wieland, Ilse; Weidner, C. ; Ciccone, R. ; Lapi, E. ; McDonald-McGinn, D. ; Kress, W. ; Jakubiczka, Sibylle; Collmann, H. ; Zuffardi, O. ; Zackai, E. ; Wieacker, Peter**
Contiguous gene deletions involving EFN B1, OPHN1, PJA1 and EDA in patients with craniofrontonasal syndrome
In: Clinical genetics. - Oxford: Blackwell Munksgaard, Bd. 72.2007, 6, S. 506-516; **Link unter URL**
[Imp.fact.: 3.140]

***Originalartikel in begutachteten nationalen Zeitschriften***

**Wieacker, Peter; Nickel, Ingrid; Kaminsky, E. ; Muschke, Petra**
Ausgeprägte Oligozoospermie bei Aarskog-Syndrom
In: , Bd. 4.2007, 1, S. 4-5; **Link unter URL**