OTTO VON GUERICKE UNIVERSITÄT MAGDEBURG

MED MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Forschungsbericht 2021

Institut für Humangenetik

INSTITUT FÜR HUMANGENETIK

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. 49 (0)391 67 15062, Fax 49 (0)391 67 15066
martin.zenker@med.ovgu.de

1. LEITUNG

Prof. Dr. Martin Zenker

2. HOCHSCHULLEHRER/INNEN

PD Dr. Ilse Wieland

3. FORSCHUNGSPROFIL

Genetische Ursachen und molekulare Pathophysiologie angeborener Entwicklungsstörungen

- RASopathien (Schwerpunktthema)
- Syndromale Formen glomerulärer Nephropathien
- Erkrankungen durch Defekte von Isoformen des Nuclear Factor 1 (NFI)
- Fraser-Syndrom und verwandte Erkrankungen
- Johansen-Blizzard-Syndrom
- Adams-Oliver-Syndrom
- Verschiedene Formen mentaler Retardierung

Endokrinologie und Wachstum

- Genetik und Pathophysiologie des kongenitalen Hyperinsulinismus
- Wachstumsstörungen / Skelettdysplasien

Neurogenetik

- Molekulargenetische Analyse neuromuskulärer Erkrankungen
- Genetisch bedingte Epilepsien

Tumorgenetik

- Zytogenetische und molekularzytogenetische Charakterisierung von Leukämien
- Hereditäre Tumorprädispositionssyndrome und genetische Dispositionen bei kindlichen Tumoren
- Mosaik-Erkrankungen durch onkogene Mutationen (neurokutane Mosaik-Erkrankungen, vaskuläre Malformationen)

4. SERVICEANGEBOT

Humangenetische Beratung und Begutachtung
Interdisziplinäre Spezialsprechstunden

- RASopathien (Noonan-Syndrom und verwandte Erkrankungen, Neurofibromatose)
- Klippel-Feil-Syndrom

- Entwicklungsverzögerung / Mentale Retardierung
- Erbliche Tumorerkrankungen

Molekulargenetische Diagnostik / Analysen

- Gezielte Genanalysen und lokuspezifische Spezialanalysen (Sanger-Sequenzierung, MLPA, Southern-Blot, Fragmentanalysen etc.)
- Multigen-Panel-Analysen für viele Indikationen
- Exom- / Trio-Exom-Sequenzierung
- Mikroarray-Analysen (molekulare Karyotypisierung, Expressionsarrays)
- Transkriptom-Analysen
- Metagenomik

Zytogenetische / molekular-zytogenetische Diagnostik / Analysen

- Prä- und postnatale Chromosomenanalyse
- Spezifische FISH-Analysen
- Tumorzytogenetische und FISH-Analysen in der Leukämiediagnostik

5. METHODIK

Methodik in der Molekulargenetik

- Sanger-Sequenzierung (Kapillar-Sequenzer, Applied Biosystems)
- Next-Generation-Sequenzierung (NGS) (Illumina)
- Mikroarray-Plattform (Affymetrix)
- Southern-Blotting
- Gelelektrophorese
- Spezialmethoden
- Genomeditierung / Mutagenese mit CRISPR/Cas9
- Robotik

Methodik in der Zytogenetik

- Mikroskopische Chromosomenanalysen mit verschiedenen Färbe-Verfahren
- Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
- Zellkultivierung

6. KOOPERATIONEN

- Universitätsmedizin Greifswald

7. FORSCHUNGSPROJEKTE

Projektleitung: Prof. Dr. Martin Zenker
Kooperationen: Prof. Friedhelm Hildebrandt
Förderer: Haushalt - 01.01.2019 - 31.12.2023

Genetik von syndromalen Formen glomerulärer Nephropathien

Auf der Basis des durch unsere Gruppe identifizierten Defekts von LAMB2 (Laminin beta 2) als Ursache des Pierson-Syndroms (Mikroskopie-kongenitale Nephrose-Syndrom) haben wir die genetische und molekulare Charakterisierung anderer syndromaler Formen glomerulärer Nephropathien aufgenommen. Ein besonderes Augenmerk gilt dem Galloway.Mowat-Syndrom (Nephrose-Mikrozephalie-Syndrom), das sich in den letzten Jahren als zunehmend genetisch heterogen erwiesen hat. Im Rahmen des laufenden Projekts konnten bereits folgende Gene als kausal für syndromale Nephropathien identifiziert werden:

- WDR73: Galloway-Mowat-Syndrom
- OSGEP: Galloway-Mowat-Syndrom
- TP53RK: Galloway-Mowat-Syndrom
- TPRKB: Galloway-Mowat-Syndrom
- LAGE3: Galloway-Mowat-Syndrom
- PRDM15: Galloway-Mowat-Syndrom-like mit Polydaktylie und Trigonozephalie

Weitere genetische Ursachen für syndromale glomeruläre Nephropathien werden erwartet.

Projektleitung: Prof. Dr. Martin Zenker
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.05.2019 - 30.04.2022

Identifizierung neuer Krankheitsgene für neuro-kardio-fazio-kutane Syndrome mit Hilfe der gesamtexomischen Sequenzierung sowie Untersuchungen zu funktionellen Auswirkungen pathogener Mutationen (ZE 524/10-2)

Forschungsprojekt zur Identifizierung neuer Gene für Noonan-Syndrom und verwandte Erkrankungen mittels Exom-/Genom-Sequenzierung.
Es wird eine Patienten-Kohorte untersucht, die in den bekannten RASopathie-Genen keine Veränderung aufweist. Es ist anzunehmen, dass auch Veränderungen in anderen noch nicht als Krankheitsgene bekannten Komponenten oder Moderatoren des RAS-Signalwegs für Erkrankungen aus dem RASopathie-Spektrum verantwortlich sein können.

Projektleitung: Prof. Dr. Martin Zenker
Förderer: Bund - 01.06.2019 - 31.05.2023

German Network for RASopathy Research (GeNeRARe)

Nationales Forschungsnetzwerk zu RASopathien (Koordinator: Prof. Dr. Martin Zenker) innerhalb der BMBF-geförderten Verbünde zu seltenen Erkrankungen.

- Genotyp-Phänotyp-Analysen bei RASopathien
- Biochemie und Biologie des RAS-Signalwegs
- in vitro Modellierung mit Hilfe von induzierten pluripotenten Stammzellen
- Untersuchungen zu Auswirkungen des gestörten RAS-Signaling in neuroyalen Zellen
- RAS-Signalweg und Seneszenz
- Epidermale Veränderungen durch Störungen des RAS-Signaling

- Molekulare Pathogenese der RASopathie-assoziierten Kardiomyopathie

8. VERÖFFENTLICHUNGEN

BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFSÄTZE

Alkaya, Dilek Uludağ; Lißewski, Christina; Yeşil, Gözde; Zenker, Martin; Tüysüz, Beyhan
Expanding the clinical phenotype of RASopathies in 38 Turkish patients, including the rare LZTR1, RAF1, RIT1 variants, and large deletion in NF1
American journal of medical genetics / A - New York, NY: Wiley-Liss, Bd. 185 (2021), 12, S. 3623-3633;
[Imp.fact.: 2.802]

Brinkmann, Julia; Lißewski, Christina; Pinna, Valentina; Vial, Yoann; Pantaleoni, Francesca; Lepri, Francesca; Daniele, Paola; Burnyte, Birute; Cuturilo, Goran; Fauth, Christine; Gezdirici, Alper; Kotzot, Dieter; Güleç, Elif Yılmaz; Iotova, Violeta; Schanze, Denny; Ramond, Francis; Havlovicová, Markéta; Utine, Gulen Eda; Simsek-Kiper, Pelin Ozlem; Stoyanova, Milena; Verloes, Alain; Luca, Alessandro; Tartaglia, Marco; Cavé, Hélène; Zenker, Martin
The clinical significance of A2ML1 variants in Noonan syndrome has to be reconsidered
European journal of human genetics: the official journal of the European Society of Human Genetics - Basingstoke: Stockton Press, Bd. 29 (2021), 3, S. 524-527;
[Imp.fact.: 4.246]

Chabronova, Alzbeta; Akker, Guus G. H.; Meekels-Steinbusch, Mandy M. F.; Friedrich, Franziska; Cremers, Andy; Surtel, Don A. M.; Peffers, Mandy J.; Rhijn, Lodewijk W.; Lausch, Ekkehart; Zabel, Bernhard; Caron, Marjolein M. J.; Welting, Tim J. M.
Uncovering pathways regulating chondrogenic differentiation of CHH fibroblasts
Non-coding RNA research - Amsterdam: Elsevier, 2016, Bd. 6 (2021), 4, S. 211-224;

Chopra, Maya; McEntagart, Meriel; Clayton-Smith, Jill; Platzer, Konrad; Shukla, Anju; Girisha, Katta M.; Kaur, Anupriya; Kaur, Parneet; Pfundt, Rolph; Veenstra-Knol, Hermine; Mancini, Grazia Maria Simonetta; Cappuccio, Gerarda; Brunetti-Pierri, Nicola; Kortüm, Fanny; Hempel, Maja; Denecke, Jonas; Lehman, Anna; Kleefstra, Tjitske; Stuurman, Kyra E.; Wilke, Martina; Thompson, Michelle L.; Bebin, E. Martina; Bijlsma, Emilia K.; Hoffer, Maria Johanna Veronica; Peeters-Scholte, Cacha; Slavotinek, Anne; Weiss, William A.; Yip, Tiffany; Hodoglugil, Ugur; Whittle, Amy; diMonda, Janette; Neira, Juanita; Yang, Sandra; Kirby, Amelia; Pinz, Hailey; Lechner, Rosan; Sleutels, Frank; Helbig, Ingo; McKeown, Sarah; Helbig, Katherine; Willaert, Rebecca; Juusola, Jane; Semotok, Jennifer; Hadonou, Medard; Short, John; Yachelevich, Naomi; Lala, Sajel; Fernández-Jaen, Alberto; Pelayo, Janvier Porta; Klöckner, Chiara; Kamphausen, Susanne Barbara; Abou Jamra, Rami; Arélin, Maria; Innes, A. Micheil; Niskakoski, Anni; Amin, Sam; Williams, Maggie; Evans, Julie; Smithson, Sarah; Smedley, Damian; Burca, Anna; Kini, Usha; Delatycki, Martin B.; Gallacher, Lyndon; Yeung, Alison; Pais, Lynn; Field, Michael; Martin, Ellenore; Charles, Perrine; Courtin, Thomas; Keren, Boris; Iascone, Maria; Cereda, Anna; Poke, Gemma; Abadie, Véronique; Chalouhi, Christel; Parthasarathy, Padmini; Halliday, Benjamin; Robertson, Stephen P.; Lyonnet, Stanislas; Amiel, Jeanne; Gordon, Christopher T.
Heterozygous ANKRD17 loss-of-function variants cause a syndrome with intellectual disability, speech delay, and dysmorphism
The American journal of human genetics - New York, NY [u.a.]: Cell Press, Bd. 108 (2021), 6, S. 1138-1150;
[Imp.fact.: 11.025]

Dawson, Angelika J.; Hovanes, Karine; Liu, Jing; Marles, Sandra; Greenberg, Cheryl; Mhanni, Aziz; Chudley, Albert; Frosk, Patrick; Sahoo, Trilochan; Schanze, Denny; Zenker, Martin
Heterozygous intragenic deletions of FREM1 are not associated with trigonocephaly
Clinical dysmorphology - Hagerstown, Md.: Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 30 (2021), 2, S. 83-88;
[Imp.fact.: 0.816]

Friedrich, Reinhard E.; Wüsthoff, Falk; Luebke, Andreas M.; Kohlrusch, Felix K.; Wieland, Ilse; Zenker, Martin; Gosau, Martin
KRAS mutation in an implant-associated peripheral giant cell granuloma of the jaw - implications of genetic analysis of the lesion for treatment concept and surveillance
In vivo: international journal of experimental and clinical pathophysiology and drug research - Kapandriti, Attiki: IIAR, 2004, Bd. 35 (2021), 2, S. 947-953;
[Imp.fact.: 2.155]

Friedrich, Reinhard E.; Zustin, Jozef; Luebke, Andreas M.; Rosenbaum, Thorsten; Gosau, Martin; Hagel, Christian; Kohlrusch, Felix K.; Wieland, Ilse; Zenker, Martin
Neurofibromatosis type 1 with cherubism-like phenotype, multiple osteolytic bone lesions of lower extremities, and Alagille-syndrome - case report with literature survey
In vivo: international journal of experimental and clinical pathophysiology and drug research - Kapandriti, Attiki: IIAR, 2004, Bd. 35 (2021), 3, S. 1711-1736;
[Imp.fact.: 2.155]

Föhrenbach, Melanie; Abou Jamra, Rami; Borkhardt, Arndt; Brozou, Triantafyllia; Muschke, Petra; Popp, Bernt; Rey, Linda Kristin; Schaper, Jörg; Surowy, Harald; Zenker, Martin; Zweier, Christiane; Wieczorek, Dagmar; Redler, Silke
QRICH1 variants in Ververi-Brady syndrome - delineation of the genotypic and phenotypic spectrum
Clinical genetics - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 99 (2021), 1, S. 199-207;
[Imp.fact.: 4.438]

Lißewski, Christina; Chune, Valérie; Pantaleoni, Francesca; Luca, Alessandro; Capri, Yline; Brinkmann, Julia; Lepri, Francesca; Daniele, Paola; Leenders, Erika; Mazzanti, Laura; Scarano, Emanuela; Radio, Francesca Clementina; Kutsche, Kerstin; Küchler, Alma; Gérard, Marion; Ranguin, Kara; Legendre, Marine; Vial, Yoann; Burgt, Christina Jacobina Anna Maria; Rinne, Tuula; Andreucci, Elena; Mastromoro, Gioia; Digilio, Maria Cristina; Cave, Hélène; Tartaglia, Marco; Zenker, Martin
Variants of SOS2 are a rare cause of Noonan syndrome with particular predisposition for lymphatic complications
European journal of human genetics: the official journal of the European Society of Human Genetics - Basingstoke: Stockton Press, Bd. 29 (2021), 1, S. 51-60;
[Imp.fact.: 4.426]

Lowndes, Rebecca; Molz, Barbara; Warriner, Lucy; Herbik, Anne; Best, Pieter B.; Raz, Noa; Gouws, Andre; Ahmadi, Khazar; McLean, Rebecca J.; Gottlob, Irene; Kohl, Susanne; Choritz, Lars; Maguire, John; Kanowski, Martin; Käsmann-Kellner, Barbara; Wieland, Ilse; Banin, Eyal; Levin, Netta; Hoffmann, Michael; Morland, Antony B.; Baseler, Heidi A.
Structural differences across multiple visual cortical regions in the absence of cone function in congenital achromatopsia
Frontiers in neuroscience - Lausanne: Frontiers Research Foundation, 2007, Bd. 15 (2021), insges. 10 S.;
[Imp.fact.: 4.677]

Lutz-Bonengel, Sabine; Niederstätter, Harald; Naue, Jana; Koziel, Rafal; Yang, Fengtang; Sänger, Timo; Huber, Gabriela; Berger, Cordula; Pflugradt, René; Strobl, Christina; Xavier, Catarina; Volleth, Marianne; Weiß, Sandra Carina; Irwin, Jodi A.; Romsos, Erica L.; Vallone, Peter M.; Ratzinger, Gudrun; Schmuth, Matthias; Jansen-Dürr, Pidder; Liehr, Thomas; Lichter, Peter; Parsons, Thomas J.; Pollak, Stefan; Parson, Walther
Evidence for multi-copy Mega-NUMTs in the human genome
Nucleic acids research - Oxford: Oxford Univ. Press, 1974, Bd. 49 (2021), 3, S. 1517-1531;
[Imp.fact.: 16.971]

Mann, Nina; Mzoughi, Slim; Schneider, Ronen; Kühl, Susanne; Schanze, Denny; Klämbt, Verena; Lovric, Svjetlana; Mao, Youying; Shi, Shasha; Tan, Weizhen; Kühl, Michael; Onuchic-Whitford, Ana C.; Treimer, Ernestine; Kitzler, Thomas M.; Kause-Zriouil, Franziska; Schumann, Sven; Nakayama, Makiko; Bürger, Florian; Shril, Shirlee; Ven, Amelie; Majmundar, Amar J.; Holton, Kristina Marie; Kolb, Amy; Braun, Daniela Anne; Rao, Jia; Jobst-Schwan, Tilman; Mildenberger, Eva; Lennert, Thomas; Küchler, Alma; Wieczorek, Dagmar; Gross, Oliver; Ermisch-Omran, Beate; Werberger, Anja; Skalej, Martin; Janecke, Andreas; Soliman, Neveen A.; Mane, Shrikant M.; Lifton, Richard P.; Kadlec, Jan; Guccione, Ernesto; Schmeißer, Michael Joachim; Zenker, Martin; Hildebrandt, Friedhelm
Mutations in PRDM15 are a novel cause of Galloway-Mowat syndrome
Journal of the American Society of Nephrology: JASN/ American Society of Nephrology - Washington, DC: American Society of Nephrology, Bd. 32 (2021), 3, S. 580-596;
[Imp.fact.: 10.121]

Motta, Marialetizia; Fasano, Giulia; Gredy, Sina; Brinkmann, Julia; Bonnard, Adeline Alice; Simsek-Kiper, Pelin Ozlem; Gulec, Elif Yilmaz; Essaddam, Leila; Utine, Gulen Eda; Prandi, Ingrid Guarnetti; Venditti, Martina; Pantaleoni, Francesca; Radio, Francesca Clementina; Ciolfi, Andrea; Petrini, Stefania; Consoli, Federica; Vignal, Cédric; Hepbasli, Denis; Ullrich, Melanie; Boer, Elke; Vissers, Lisenka E. L. M.; Gritli, Sami; Rossi, Cesare; Luca, Alessandro; Becher, Saayda Ben; Gelb,

Bruce D.; Dallapiccola, Bruno; Lauri, Antonella; Chillemi, Giovanni; Schuh, Kai; Cavé, Hélène; Zenker, Martin; Tartaglia, Marco
SPRED2 loss-of-function causes a recessive Noonan syndrome-like phenotype
The American journal of human genetics - New York, NY [u.a.]: Cell Press, Bd. 108 (2021), 11, S. 2112-2129;
[Imp.fact.: 11.025]

Reschke, Madlen; Biewald, Eva; Bronstein, Leo; Brecht, Ines Beatrice; Dittner-Moormann, Sabine; Driever, Frank Oliver; Ebinger, Martin; Fleischhack, Gudrun; Grabow, Desiree; Geismar, Dirk; Göricke, Sophia Luise; Guberina, Maja; Guin, Claudia H. D.; Kiefer, Tobias; Kratz, Christian Peter; Metz, Klaus; Müller, Bert; Ryl, Tatsiana; Schlamann, Marc; Schlüter, Sabrina; Schönberger, Stefan; Schulte, Johannes Hubertus; Sirin, Selma; Süsskind, Daniela; Timmermann, Beate; Ting, Saskia Carolin; Wackernagel, Werner; Wieland, Regina; Zenker, Martin; Zeschnigk, Michael; Reinhardt, Dirk; Eggert, Angelika; Ritter-Sovinz, Petra; Lohmann, Dietmar R.; Bornfeld, Norbert; Bechrakis, Nikolaos E.; Ketteler, Petra
Eye tumors in childhood as first sign of tumor predisposition syndromes - insights from an observational study conducted in Germany and Austria
Cancers - Basel: MDPI, 2009, Bd. 13 (2021), 8, insges. 14 S.;
[Imp.fact.: 6.639]

Schmidt, Vanessa Franziska; Wieland, Ilse; Wohlgemuth, Walter A.; Ricke, Jens; Wildgruber, Moritz; Zenker, Martin
Mosaic RASopathy due to KRAS variant G12D with segmental overgrowth and associated peripheral vascular malformations
American journal of medical genetics / A - New York, NY: Wiley-Liss, 2003, Bd. 185 (2021), 10, S. 3122-3128;
[Imp.fact.: 2.802]

Schnabel, Franziska; Kamphausen, Susanne Barbara; Funke, Johann Paul Rudolf; Kaulfuß, Silke; Wollnik, Bernd; Zenker, Martin
Aplasia cutis congenita in a CDC42-related developmental phenotype
American journal of medical genetics / A - New York, NY: Wiley-Liss, Bd. 185 (2021), 3, S. 850-855;
[Imp.fact.: 2.802]

Treimer, Ernestine; Niedermayer, Kathrin; Schumann, Sven; Zenker, Martin; Schmeißer, Michael Joachim; Kühl, Susanne
Galloway-Mowat syndrome - new insights from bioinformatics and expression during Xenopus embryogenesis
Gene expression patterns - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 42 (2021);
[Imp.fact.: 1.224]

Volleth, Marianne; Khan, Faisal A. A.; Müller, Stefan; Baker, Robert J.; Arenas-Viveros, Daniela; Stevens, Richard D.; Trifonov, Vladimir; Liehr, Thomas; Heller, Klaus-Gerhard; Sotero-Caio, Cibele G.
Cytogenetic investigations in Bornean Rhinolophoidea revealed cryptic diversity in Rhinolophus sedulus entailing classification of Peninsular Malaysia specimens as a new species
Acta chiropterologica: international journal of bat biology - Warszawa: Acad., Bd. 23 (2021), 1, S. 1-20;
[Imp.fact.: 1.073]

ANDERE MATERIALIEN

Adler, Jakob; Rißmann, Anke; Kropf, Siegfried; Mohnike, Klaus; Taneva, Elina; Ansorge, Thomas; Zenker, Martin; Wex, Thomas
Estimated prevalence of harmful alcohol consumption in pregnant and nonpregnant women in Saxony-Anhalt (NorthEast Germany) using biomarkers
Alcoholism: clinical and experimental research ; the official journal of the Research Society on Alcoholism and the International Society for Biomedical Research on Alcoholism - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, 1977 - clinical and experimental research ; the official journal of the Research Society on Alcoholism and the International Society for Biomedical Research on Alcoholism, Bd. 45 (2021), 4, S. 819-827;
[Imp.fact.: 3.035]

DISSERTATIONEN

Felgendreher, Ina; Wex, Thomas [ErwähnteR]; Schumacher, Johannes [ErwähnteR]
Monoallelische Expression der Gene ABCC8 und KCNJ11 durch postzygotische paternale UPD 11p15 bei der fokalen Form des kongenitalen Hyperinsulinismus
Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2020, 3 ungezählte Blätter, iv, 84 Blätter, Illustrationen, Diagramme

Karoglan, Claudia Maria; Wex, Thomas [ErwähnteR]; Burfeind, Peter [ErwähnteR]
Bruchpunktkartierung einer zytogenetisch balanciert erscheinenden Translokation t(13;14) bei einem Patienten mit syndromaler Entwicklungsstörung
Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2021, 2-77 Blätter, Illustrationen, Diagramme