OTTO VON GUERICKE UNIVERSITÄT MAGDEBURG

MED MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Forschungsbericht 2019

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
Förderer: EU - ERA Net, Joint Programm - 01.01.2019 - 31.12.2019

European Network on Noonan Syndrome and Related Disorders (NSEuroNet)

Internationales europäisches Forschungsnetzwerk zu genetischen Grundlagen und molekularer Pathophysiologie der RASopathien

- Europäische Datenbank zu Mutationsspektrum und Genftyp-Phänotyp-Korrelationen (nseuronet.com)
- Genidentifikation durch Trio-Exom- / Genom-Sequenzierung
- Krakheitsmodellierung mit Hilfe von in vitro und Tiermodellen
- Leitlinien-Entwicklung

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

---

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
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.

8. VERÖFFENTLICHUNGEN

BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFSÄTZE

Akgun-Dogan, Ozlem; Simsek-Kiper, Pelin O.; Taskiran, Ekim; Lißewski, Christina; Brinkmann, Julia; Schanze, Denny; Göçmen, Rahan; Cagdas, Deniz; Bilginer, Yelda; Utine, Gülen E.; Zenker, Martin; Ozen, Seza; Tezcan, Ilhan; Alikasifoglu, Mehmet; Bodurolu, Koray
ADA2 deficiency in a patient with Noonan syndromelike disorder with loose anagen hair - the cooccurrence of two rare syndromes
American journal of medical genetics - New York, NY : Wiley-Liss, Bd. 179.2019, 12, S. 2474-2480
[Imp.fact.: 2.197]

Albert, Christian; Kube, Johanna; Albert, Annemarie; Schanze, Denny; Zenker, Martin; Mertens, Peter Rene
Cubilin single nucleotide polymorphism variants are associated with macroangiopathy while a matrix metalloproteinase-9 single nucleotide polymorphism flip-flop may indicate susceptibility of diabetic nephropathy in type-2 diabetic patients
Nephron - Basel : Karger, Bd. 141.2019, 3, S. 156-165
[Imp.fact.: 2.085]

Baldassari, Sara; Picard, Fabienne; Verbeek, Nienke E.; Kempen, Marjan; Brilstra, Eva H.; Lesca, Gaetan; Conti, Valerio; Guerrini, Renzo; Bisulli, Francesca; Licchetta, Laura; Pippucci, Tommaso; Tinuper, Paolo; Hirsch, Edouard; Saint Martin, Anne; Chelly, Jamel; Rudolf, Gabrielle; Chipaux, Mathilde; Ferrand-Sorbets, Sarah; Dorfmüller, Georg; Sisodiya, Sanjay; Balestrini, Simona; Schoeler, Natasha; Hernandez-Hernandez, Laura; Krithika, Sundararaman; Oegema, Renske; Hagebeuk, Eveline; Gunning, Boudewijn; Deckers, Charles; Berghuis, Bianca; Wegner, Ilse; Niks, Erik; Jansen, Floor E.; Braun, Kees; Jong, Danielle; Rubboli, Guido; Talvik, Inga; Sander, Valentin; Uldall, Peter; Jacquemont, Marie-Line; Nava, Caroline; Leguern, Eric; Julia, Sophie; Gambardella, Antonio; d'Orsi, Giuseppe; Crichiutti, Giovanni; Faivre, Laurence; Darmency, Veronique; Benova, Barbora; Krsek, Pavel; Biraben, Arnaud; Lebre, Anne-Sophie; Jennesson, Mélanie; Sattar, Shifteh; Marchal, Cécile; Nordli, Douglas R. Jr.; Lindstrom, Kristin; Striano, Pasquale; Lomax, Lysa Boissé; Kiss, Courtney; Bartolomei, Fabrice; Lepine, Anne Fabienne; Schoonjans, An-Sofie; Stouffs, Katrien; Jansen, Anna; Panagiotakaki, Eleni; Ricard-Mousnier, Brigitte; Thevenon, Julien; Bellescize, Julitta; Catenoix, Hélène; Dorn, Thomas; Zenker, Martin; Müller-Schlüter, Karen; Brandt, Christian; Krey, Ilona; Polster, Tilman; Wolff, Markus; Balci, Meral; Rostasy, Kevin; Achaz, Guillaume; Zacher, Pia; Becher, Thomas; Cloppenborg, Thomas; Yuskaitis, Christopher J.; Weckhuysen, Sarah; Poduri, Annapurna; Lemke, Johannes Rudolph; MØller, Rikke S.; Baulac, Stéphanie
The landscape of epilepsy-related GATOR1 variants
Genetics in medicine - London, UK : Springer Nature, Bd. 21.2019, 2, S. 398-408
[Imp.fact.: 8.683]

Capri, Yline; Flex, Elisabetta; Krumbach, Oliver H. F.; Carpentieri, Giovanna; Cecchetti, Serena; Lißewski, Christina; Adariani, Soheila Rezaei; Schanze, Denny; Brinkmann, Julia; Piard, Juliette; Pantaleoni, Francesca; Lepri, Francesca R.; Goh, Elaine Suk-Ying; Chong, Karen; Stieglitz, Elliot; Meyer, Julia; Küchler, Alma; Brämswig, Nuria; Sacharow, Stephanie; Strullu, Marion; Vial, Yoann; Vignal, Cédric; Kensah, George; Cuturilo, Goran; Jasemi, Neda S. Kazemein; Dvorsky, Radovan; Monaghan, Kristin G.; Vincent, Lisa M.; Cavé, Hélène; Verloes, Alain; Ahmadian, Mohammad R.; Tartaglia, Marco; Zenker, Martin
Activating mutations of RRAS2 are a rare cause of Noonan syndrome
The American journal of human genetics - New York, NY [u.a.]: Cell Press, Bd. 104.2019, 6, S. 1223-1232
[Imp.fact.: 9.924]

Chacon-Camacho, Oscar F.; Lopez-Moreno, Daniel; Morales-Sanchez, Martha A.; Hofmann, Enriqueta; Pacheco-Quito, Michelle; Wieland, Ilse; Cortes-Gonzalez, Vianney; Villanueva-Mendoza, Cristina; Zenker, Martin; Zenteno, Juan Carlos
Expansion of the phenotypic spectrum and description of molecular findings in a cohort of patients with oculocutaneous mosaic RASopathies
Molecular genetics & genomic medicine - Chichester [u.a.]: Wiley - Bd. 7.2019, 5, Art.-Nr. e625, insges. 12 S.
[Imp.fact.: 2.448]

Gurovich, Yaron; Hanani, Yair; Bar, Omri; Nadav, Guy; Fleischer, Nicole; Gelbman, Dekel; Basel-Salmon, Lina; Krawitz, Peter M.; Kamphausen, Susanne Barbara; Zenker, Martin; Bird, Lynne M.; Gripp, Karen W.
Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning
Nature medicine - New York, NY : Nature America Inc., Bd. 25.2019, 1, S. 60-64
[Imp.fact.: 30.641]

Hauer, Nadine N.; Popp, Bernt; Taher, Leila; Vogl, Carina; Dhandapany, Perundurai S.; Büttner, Christian; Uebe, Steffen; Sticht, Heinrich; Ferrazzi, Fulvia; Ekici, Arif Bülent; De Luca, Alessandro; Klinger, Patrizia; Kraus, Cornelia; Zweier, Christiane; Wiesener, Antje; Abou Jamra, Rami; Kunstmann, Erdmute; Rauch, Anita; Wieczorek, Dagmar; Jung, Anna-Marie; Rohrer, Tilman; Zenker, Martin; Dörr, Helmuth-Günther; Reis, André; Thiel, Christian T.
Evolutionary conserved networks of human height identify multiple Mendelian causes of short stature
The journal of biological chemistry - Bethesda, Md. : Soc., Bd. 27.2019, 7, S. 1061-1071
[Imp.fact.: 3.65]

Kaltenecker, Emanuel; Schleihauf, Julia; Meierhofer, Christian; Shehu, Nerejda; Mkrtchyan, Naira; Hager, Alfred; Kühn, Andreas; Cleuziou, Julie; Klingel, Karin; Seidel, Heide; Zenker, Martin; Ewert, Peter; Hessling, Gabriele; Wolf, Cordula Maria
Long-term outcomes of childhood onset Noonan compared to sarcomere hypertrophic cardiomyopathy
Cardiovascular Diagnosis and Therapy - Hangzhou - Bd.9.2019, Suppl. 2, S. S299-S309
[Imp.fact.: 2.006]

Kapogiannis, Dimitrios; Dobrowolny, Henrik; Tran, Joyce; Mustapic, Maja; Frodl, Thomas; Meyer-Lotz, Gabriela; Schiltz, Kolja; Schanze, Denny; Rietschel, Marcella; Bernstein, Hans-Gert; Steiner, Johann
Insulin-signaling abnormalities in drug-naive first-episode schizophrenia - transduction protein analyses in extracellular vesicles of putative neuronal origin
European psychiatry - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 62.2019, S. 124-129
[Imp.fact.: 3.941]

Karoglan, Ante; Schanze, Denny; Bär, Claudia; Muschke, Petra; Zenker, Martin; Schanze, Ina
A 2q24.2 microdeletion containing TANK as novel candidate gene for intellectual disability
American journal of medical genetics / A - New York, NY : Wiley-Liss, Bd. 179.2019, 5, S. 832-836
[Imp.fact.: 2.197]

Link, Jastin; Thon, Cosima; Schanze, Denny; Steponaitiene, Ruta; Kupinskas, Juozas; Zenker, Martin; Canbay, Ali E.; Malfertheiner, Peter; Link, Alexander
Food-derived xeno-microRNAs - influence of diet and detectability in gastrointestinal tract : proof-of-principle study
Molecular nutrition & food research - Weinheim : Wiley-VCH - Bd. 63.2019, 2, Art.-Nr. 1800076, insges. 11 S.
[Imp.fact.: 4.653]

Motta, Marialetizia; Fidan, Miray; Bellacchio, Emanuele; Pantaleoni, Francesca; Schneider-Heieck, Konstantin; Coppola, Simona; Borck, Guntram; Salviati, Leonardo; Zenker, Martin; Cirstea, Ion Cristian; Tartaglia, Marco
Dominant Noonan syndrome-causing LZTR1 mutations specifically affect the Kelch domain substrate-recognition surface and enhance RAS-MAPK signaling
Human molecular genetics - Oxford : Oxford Univ. Press, Bd. 28.2019, 6, S. 1007-1022
[Imp.fact.: 4.544]

Rupp, Stefan; Felimban, Moataz; Schänzer, Anne; Schranz, Dietmar; Marschall, Christoph; Zenker, Martin; Logeswaran, Thushiha; Neuhäuser, Christoph; Thul, Josef; Jux, Christian; Hahn, Andreas
Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in children
Clinical research in cardiology - Berlin : Springer, Bd. 108.2019, 3, S. 282-289
[Imp.fact.: 4.907]

Schröder, Kim C.; Duman, Duygu; Tekin, Mustafa; Schanze, Denny; Sukalo, Maja; Meester, Josephina; Wuyts, Wim; Zenker, Martin
Adams-Oliver syndrome caused by mutations of the EOGT gene
American journal of medical genetics - New York, NY : Wiley-Liss, Bd. 179.2019, 11, S. 2246-2251
[Imp.fact.: 2.197]

Sezer, Abdullah; Kayhan, Gulsum; Zenker, Martin; Percin, Emriye Ferda
Hypopigmented patches in Roberts/SC phocomelia syndrome occur via aneuploidy susceptibility
European journal of medical genetics - New York, NY [u.a.]: Elsevier - Bd.62.2019, Art.-Nr. 103608
[Imp.fact.: 2.022]

Smith, Adam J; Lavoie, Geneviève; Walsh, Kyle M.; Aujla, Sumeet; Evans, Erica; Hansen, Helen M.; Smirnov, Ivan; Kang, Alice Y.; Zenker, Martin; Ceremsak, John J.; Stieglitz, Elliot; Muskens, Ivo S.; Roberts, William; McKean-Cowdin, Roberta; Metayer, Catherine; Roux, Philippe P.; Wiemels, Joseph L.
Predisposing germline mutations in high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia in children
Genes, chromosomes & cancer - New York, NY : Wiley-Liss, Bd. 58.2019, 10, S. 723-730
[Imp.fact.: 2.94]

Steinbusch, Mandy M. F.; Caron, Marjolein M. J.; Surtel, Don A. M.; Akker, Guus G. H.; Dijk, Paul J.; Friedrich, Franziska; Zabel, Bernhard; Rhijn, Lodewijk W.; Peffers, Mandy J.; Welting, Tim J. M.
The anti-viral protein viperin regulates chondrogenic differentiation via CXCL10 protein secretion
The journal of biological chemistry - Bethesda, Md. : Soc., Bd. 294.2019, 13, S. 5121-5136
[Imp.fact.: 4.106]

Ulrich, Maximilian; Tinschert, Sigrid; Siebert, Eberhard; Franke, Ingolf; Tüting, Thomas; Ulrich, Jens; Schanze, Denny; Wieland, Ilse; Zenker, Martin
Detection of a multilineage mosaic NRAS mutation c.181C>A (p.Gln61Lys) in an individual with a complex congenital nevus syndrome. Letter to the editor
Pigment cell & melanoma research - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, Bd. 32.2019, 3, S. 470-473
[Imp.fact.: 4.172]

Wengert, Eric R.; Tronhjem, Cathrine E.; Wagnon, Jacy L.; Johannesen, Katrine M.; Petit, Hayley; Krey, Ilona; Saga, Anusha U.; Panchal, Payal S.; Strohm, Samantha M.; Lange, Jörn; Kamphausen, Susanne Barbara; Rubboli, Guido; Lemke, Johannes Rudolph; Gardella, Elena; Patel, Manoj K.; Meisler, Miriam H.; MØller, Rikke S.
Biallelic inherited SCN8A variants, a rare cause of SCN8Arelated developmental and epileptic encephalopathy
Epilepsia - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, Bd. 60.2019, 11, S. 2277-2285
[Imp.fact.: 5.562]

ABSTRACTS

Empting, Susann; Mohnike, Konrad; Barthlen, Winfried; Michel, Peter; Wieland, Ilse; Zenker, Martin; Mohnike, Wolfgang; Mohnike, Klaus
^{18}F-DOPA-PET/MRI or /CT in children with congenital hyperinsulinism
Hormone research in paediatrics - Basel : Karger , 2010 - Bd. 91.2019, Suppl. 1, FC9.6, S. 49
[Imp.fact.: 2.324]

DISSERTATIONEN

Karoglan, Ante; Wieland, Ilse [ErwähnteR]; Ramra, Rami Abou [ErwähnteR]
Das TANK-Gen und seine mögliche Rolle bei mentaler Retardierung
Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2018, Dissertation Universität Magdeburg 2019, 91 Blätter, Illustrationen, Diagramme