

INSTITUT FÜR HUMANGENETIK

LEHRSTUHL FÜR HUMANGENETIK

UNIV.-PROF. DR. MED. KLAUS ZERRES

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 4

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 2,5 Wiss., 2 Nichtwiss.

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Molekulare Ursachen des SILVER-RUSSELL-Syndroms (T. Eggermann)

Molekularbiologie der Cystinurie (T. Eggermann)

Genetische Grundlagen der Präeklampsie und des HELLP-Syndroms (S. Rudnik-Schöneborn, K. Zerres)

Reproduktionsmedizinische Aspekte bei Frauen mit neuromuskulären Erkrankungen (S. Rudnik-Schöneborn)

Klinik und Genetik spinaler Muskelatrophien (S. Rudnik-Schöneborn, K. Zerres)

Zystische Nierenerkrankungen (C. Bergmann, K. Zerres)

Meckel-Gruber Syndrom (C. Bergmann, K. Zerres)

Molekularbiologie hereditärer motorisch-sensibler Neuropathien (J. Senderek)

Molekulare Genetik des Marinesco-Sjögren-Syndroms (J. Senderek)

Autosomal dominant erbliche distale Myopathien (J. Senderek)

Genetik und Umweltfaktoren (T. Eggermann, K. Zerres)

2. DRITTMITTEL

2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: Untersuchungen zur Bedeutung (epi)genetischer Veränderungen in 11p15 für das SRS

Projektleiter: T. Eggermann
 Förderer: Dr. Robert-Pfleger-Stiftung
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 12/05 – 11/06
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen?

P 2: Klinische und molekulargenetische Charakterisierung autosomal rezessiver Charcot-Marie-Tooth Neuropathien

Projektleiter: J. Senderek
 Förderer: START
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 01/03-01/05
 Kooperationen: V. Ramaekers, Kinderklinik
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen?

P 3: Molekulargenetische Untersuchungen der Kollagen I/III-Gene bei Patienten mit Leistenhernien

Projektleiter: C. Bergmann
 Förderer: START
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 06/03 – 06/06
 Kooperationen: U. Klinge, Chirurgische Klinik
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen?

P 4: Molekulare Charakterisierung der autosomal rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD)

Projektleiter: K. Zerres
 Förderer: DFG
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 07/03 – 06/06
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen?

P 5: Untersuchungen zur Molekularbiologie der Cystinurie und deren klinischer Variabilität

Projektleiter: T. Eggermann
 Förderer: Dr. Robert-Pfleger-Stiftung
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 08/03-02/06
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen?

P 6: Analysis of genetic factors in 11p15 contributing to SRS

Projektleiter: T. Eggermann
 Förderer: Novo Nordisk Pharma GmbH
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 01/05-12/07
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen?

P 7: Funktionelle und strukturelle Charakterisierung des PKHD1/ Polyductin-Proteins bei der Entstehung der Leberfibrose

Projektleiter: C. Bergmann
 Förderer: START
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 01/04 – 12/06
 Kooperationen: Forschungsschwerpunkt Fibrose
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen?

P 8: Charakterisierung des Spleißverhaltens und alternativer PKHD1-Mutationsmechanismen bei ARPKD

Projektleiter: C. Bergmann
 Förderer: Deutsche Nierenstiftung
 Art der Förderung: Forschungsstipendium
 Bewilligungszeitraum: 01.09.2004 bis 31.12.2008
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen?

P 9: Molecular genetic studies on heterogeneity of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) in the Israeli-Arab population

Projektleiter: C. Bergmann
 Förderer: German-Israeli Scientific Foundation (GIF)
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 10/03 – 08/05
 Kooperationen: Yacoov Frishberg, Jerusalem
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen?

P 10: Identifizierung und Charakterisierung des Gens für eine Form der autosomal dominanten distalen Myopathie

Projektleiter: J. Senderek
 Förderer: Dr. Robert-Pfleger-Stiftung
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 09/05 – 08/07
 Kooperationen: Charles E. Jackson, Temple, USA
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen?

P 11: Strukturelle und funktionelle Charakterisierung des KIAA1985-Proteins (autosomal rezessive Charcot-Marie-Tooth Neuropathie Typ 4C)

Projektleiter: J. Senderek
 Förderer: START
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 07/05 – 06/07
 Kooperationen: Fred Schaper, Biochemie
 Sind Probanden/ Nein
 Patienten einbezogen?

P 12: Untersuchung der Assoziation von Polymorphismen mit frühzeitiger koronarer Herz-erkrankung

Projektleiter: K. Zerres
 Förderer: Campus Lübeck
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 09/04 – 08/05
 Kooperationen: PD Dr. J. Ortlepp
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen?

P 13: Einflüsse genetischer Prädispositionen und Umweltfaktoren auf Erkrankungen (TP7)

Projektleiter: T. Eggermann
 Förderer: START (SP „Hygiene“)
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 03/02 – 08/05
 Kooperationen: Verbundprojekt
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen?

3. PUBLIKATIONEN**3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: im Web of Science gelistet**

- [1] Altug-Teber O, Dufke A, Poths S, Mau-Holzmann UA, Bastepe M, Colleaux L, Cormier-Daire V, Eggermann T, Gillessen-Kaesbach G, Bonin M, Riess O A rapid microarray based whole genome analysis for detection of uniparental disomy. **Hum Mutat.** **2005;26(2): 153-9** (Impact(2004)=6.845)
- [2] Bergmann C, Küpper F, Dornia C, Schneider F, Senderek J, Zerres K Algorithm for efficient PKHD1 mutation screening in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). **Hum Mutat.** **2005;25(3): 225-31** (Impact(2004)=6.845)
- [3] Bergmann C, Küpper F, Schmitt CP, Vester U, Neuhaus TJ, Senderek J, Zerres K Multi-exon deletions of the PKHD1 gene cause autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). **J Med Genet.** **2005;42(10): e63** (Impact(2004)=4.112)
- [4] Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Küpper F, Middeldorf I, Schneider F, Dornia C, Rudnik-Schöneborn S, Konrad M, Schmitt CP, Seeman T, Neuhaus TJ, Vester U, Kirfel J, Büttner R, Zerres K Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). **Kidney Int.** **2005;67(3): 829-48** (Impact(2004)=4.79)
- [5] Brauers E, Vester U, Zerres K, Eggermann T Search for mutations in SLC1A5 (19q13) in cystinuria patients. **J Inher Metab Dis.** **2005;28(6): 1169-71** (Impact(2004)=1.586)

- [6] Clemen CS, Fischer D, Roth U, Simon S, Vicart P, Kato K, Kaminska AM, Vorgerd M, Goldfarb LG, Eymard B, Romero NB, Goudeau B, Eggermann T, Zerres K, Noegel AA, Schröder R Hsp27-2D-gel electrophoresis is a diagnostic tool to differentiate primary desminopathies from myofibrillar myopathies. **FEBS Lett.** **2005;579(17): 3777-82** (Impact(2004)=3.843)
- [7] Eggermann K, Bergmann C, Heil I, Eggermann T, Zerres K, Schüler HM Rare proximal interstitial deletion of chromosome 4q, del(4)(q13.2q21.22): New case and comparison with the literature. **Am J Med Genet A.** **2005;134(2): 226-8** (Impact(2004)=0.815)
- [8] Eggermann T, Gamerding U, Bosse K, Heidrich-Kaul C, Raff R, Meyer E, Heil I, Schüler H, Korsch E, Schwanitz G Mosaic tetrasomy 14pter-q13 due to a supernumerary isodicentric derivate of proximal chromosome 14q. **Am J Med Genet A.** **2005;134(3): 305-8** (Impact(2004)=0.815)
- [9] Eggermann T, Meyer E, Obermann C, Heil I, Schüler H, Ranke MB, Eggermann K, Wollmann HA Is maternal duplication of 11p15 associated with Silver-Russell syndrome? **J Med Genet.** **2005;42(5): e26** (Impact(2004)=4.112)
- [10] Eggermann T, Meyer E, Ranke MB, Holder M, Spranger S, Zerres K, Wollmann HA Diagnostic proceeding in silver-russell syndrome. **Mol Diagn.** **2005;9(4): 205-9** (Impact(2004)=0)
- [11] Eggermann T, Prager S, Binder G, Ranke MB, Wollmann HA Genetics of Silver-Russell Syndrome. Current knowledge and application in diagnostic testings **Monatsschr Kinderheilkd.** **2005;153(3): 264** (Impact(2004)=0.199)
- [12] Eggermann T, Schönherr N, Meyer E, Obermann C, Mavany M, Eggermann K, Ranke MB, Wollmann HA Epigenetic mutations in 11p15 in Silver-Russell syndrome are restricted to the telomeric imprinting domain. **J Med Genet.** **2005;** (Impact(2004)=4.112)
- [13] Eggermann T, Zerres K, Anhuf D, Kotzot D, Fauth C, Rudnik-Schöneborn S Somatic mosaicism for a heterozygous deletion of the survival motor neuron (SMN1) gene. **Eur J Hum Genet.** **2005;13(3): 309-13** (Impact(2004)=2.741)
- [14] Häusler M, Anhuf D, Schüler H, Ramaekers VT, Thron A, Zerres K, Möller-Hartmann W White-matter disease in 18q deletion (18q-) syndrome: magnetic resonance spectroscopy indicates demyelination or increased myelin turnover rather than dysmyelination. **Neuroradiology.** **2005;47(1): 83-6** (Impact(2004)=1.515)
- [15] Hermanns-Sachweh B, Senderek J, Alfer J, Klosterhalfen B, Büttner R, Füzesi L, Weber M Vascular changes in the periosteum of congenital pseudoarthrosis of the tibia. **Pathol Res Pract.** **2005;201(4): 305-12** (Impact(2004)=0.681)
- [16] Hermanns-Sachweh B, Stemper A, Klosterhalfen B, Senderek J, Büttner R, Weber M Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural findings in congenital fibular aplasia or hypoplasia (FAH). **Pediatr Dev Pathol.** **2005;8(4): 474-82** (Impact(2004)=1.217)
- [17] Hübner CA, Senning A, Orth U, Zerres K, Urbach H, Gal A, Rudnik-Schöneborn S Mild Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a point mutation affecting correct splicing of PLP1 mRNA. **Neuroscience.** **2005;132(3): 697-701** (Impact(2004)=3.456)
- [18] Kroes HY, Nievelstein RJ, Barth PG, Nikkels PG, Bergmann C, Gooskens RH, Visser G, van Amstel HK, Beemer FA Cerebral, cerebellar, and colobomatous anomalies in three related males: Sex-linked inheritance in a newly recognized syndrome with features overlapping with Joubert syndrome. **Am J Med Genet A.** **2005;135(3): 297-301** (Impact(2004)=0.815)
- [19] Moser M, Matthiesen S, Kirfel J, Schorle H, Bergmann C, Senderek J, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Buettner R A mouse model for cystic biliary dysgenesis in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). **Hepatology.** **2005;41(5): 1113-21** (Impact(2004)=10.416)
- [20] Ortlepp JR, Krantz C, Kimmel M, von Korff A, Vesper K, Schmitz F, Mevisen V, Janssens U, Franke A, Hanrath P, Zerres K, Hoffmann R Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin-6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years. **Int J Cardiol.** **2005;105(1): 90-5** (Impact(2004)=2.095)
- [21] Rudnik-Schöneborn S, Anhuf D, Koscielniak E, Zerres K Alveolar rhabdomyosarcoma in infantile spinal muscular atrophy: coincidence or predisposition? **Neuromuscul Disord.** **2005;15(1): 45-7** (Impact(2004)=3.042)
- [22] Schena FP, Cerullo G, Torres DD, Scolari F, Foramitti M, Amoroso A, Pirulli D, Floege J, Mertens PR, Zerres K, Alexopoulos E, Kirmizis D, Zelante L, Bisceglia L, Ghiggeri GM, Frasca GM The IgA nephropathy Biobank. An important starting point for the genetic dissection of a complex trait. **BMC Nephrol.** **2005;6: 14** (Impact(2004)=0)
- [23] Schmidt C, Lahme S, Zerres K, Eggermann T Functional analysis of a new splice site mutation, c.605-3C>A, in the cystinuria gene SLC7A9 leading to exon skipping. **Mol Genet Metab.** **2005;84(2): 172-5** (Impact(2004)=2.502)

- [24] Senderek J, Krieger M, Stendel C, Bergmann C, Moser M, Breitbach-Faller N, Rudnik-Schöneborn S, Blaschek A, Wolf NI, Harting I, North K, Smith J, Muntoni F, Brockington M, Quijano-Roy S, Renault F, Herrmann R, Hendershot LM, Schröder JM, Lochmüller H, Topaloglu H, Voit T, Weis J, Ebinger F, Zerres K Mutations in SIL1 cause Marinesco-Sjögren syndrome, a cerebellar ataxia with cataract and myopathy. **Nat Genet.** **2005;37(12): 1312-4** (Impact(2004)=24.695)
- [25] Wimmer K, Decker M, Mayatepek E, Beiglböck H, Eggermann T, Kehrner-Sawatzki H, Fonatsch C, Rosenbaum T Silver-Russell syndrome-like features in a patient carrying a novel NF1 mutation. **Pediatr Res.** **2005;58(6): 1265-8** (Impact(2004)=2.875)
- [26] Zenker M, Mayerle J, Lerch MM, Tagariello A, Zerres K, Durie PR, Beier M, Hülskamp G, Guzman C, Rehder H, Beemer FA, Hamel B, Vanlieferinghen P, Gershoni-Baruch R, Vieira MW, Dumic M, Auslender R, Gil-da-Silva-Lopes VL, Steinlicht S, Rauh M, Shalev SA, Thiel C, Winterpacht A, Kwon YT, Varshavsky A, Reis A Deficiency of UBR1, a ubiquitin ligase of the N-end rule pathway, causes pancreatic dysfunction, malformations and mental retardation (Johanson-Blizzard syndrome). **Nat Genet.** **2005;37(12): 1345-50** (Impact(2004)=24.695)

3.2 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: NICHT im Web of Science gelistet

- [1] Korinthenberg R, **Zerres K, Rudnik-Schöneborn S** (2005) Spinale Muskelatrophie. Management of Neuromuscular Diseases, letter31, Arcis-Verlag, S. 1-12
- [2] **Rudnik-Schöneborn S, Senderek J, Bergmann C, Eggermann T, Zerres K** (2005) Diagnostik der Charcot-Marie-Tooth- Neuropathien. *Medgen* 17: 444-452.
- [3] **Zerres K, Grimm T, Rudnik-Schöneborn S** (2005) Modifikation des Phänotyps der proximalen spinalen Muskelatrophie (SMA) durch die SMN2-Genkopie. *Medgen* 17: 161-165.

3.3 Beiträge in Lehr-/Handbüchern, Monographien

- [1] Grimm T, Kreß W, Müller CR, Klab S, **Rudnik-Schöneborn S, Zerres K**. Neuromuskuläre Erkrankungen: Erbgang, Genort, Genprodukt, molekular-genetische Diagnostik (2005). In: Pongratz D, Fischer W. Jahrbuch der neuromuskulären Erkrankungen 2004. Arcis Verlag, München, S. 231-246. ISBN 3-89075-167-9
- [2] Korinthenberg R, **Zerres K, Rudnik-Schöneborn S** (2005) Spinale Muskelatrophie. In: Bundesärztekammer. Fortschritt und Fortbildung in der Medizin. Bd. 28 (2004/2005). Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S. 17-26. ISSN 0170-3331

- [3] **Rudnik-Schöneborn S, Senderek J, Bergmann C, Eggermann T, Zerres K** (2005) Hereditäre Neuropathien des Kindesalters. In: Steinlin M, Kaufmann F, Fuhrer K, Strozzi S. Aktuelle Neuropädiatrie 2004. Novartis Pharma Verl., Nürnberg, S. 176-188. ISBN 3-933185-64-5
- [4] **Zerres K**. Altern aus Sicht der Humangenetik (2005). In: Schumpelick V, Vogel B. Alter als Last und Chance. Herder-Verlag, Freiburg, S. 67-74. ISBN 3-451-25952-4

3.4 Diplomarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften

Diplomarbeiten:

- [1] Nadine Schönherr: Bedeutung genomischer Veränderungen in 11p15 beim Silver-Russell-Syndrom und verwandten Wachstumsstörungen. Diplomarbeit Biologie
- [2] Eva Brauers: Molekularbiologische Analysen zu genetischen Varianten renaler Aminosäuretransporter und ihre Bedeutung für die Cystinurie. Diplomarbeit Biologie, Aachen
- [3] Valeska Frank: Charakterisierung des PKHD1-Spleißverhaltens bei autosomal rezessiver polyzystischer Nierenerkrankung mittels Minigen-Konstrukten. Diplomarbeit Biologie, Aachen
- [4] Andreas Roos: Subtelomerscreening als Ergänzungsmethode zur konventionellen Chromosomenanalyse. Diplomarbeit Biologie, Aachen

Dissertationen:

- [1] Caiteirona Obermann: Untersuchungen zur Rolle genetischer Veränderungen in der chromosomalen Region 11p15 bei der Entstehung des Silver-Russell-Syndroms. Dissertation Medizin, Aachen
- [2] Elke Knyrim: Kandidatengenanalyse des Angiotensinogens bei Präeklampsiepatientinnen. Dissertation Medizin, Aachen
- [3] Lazaros Vlachoupolos: Mutationsanalyse der Gene PIGF und FLT1 bei Patientinnen mit IUGR und ARED-Flow im Doppler der A. umbilicalis. Dissertation Medizin, Aachen
- [4] Christian Dornia: Detektion von Sequenzvarianten mittels DHPLC: Etablierung als automatisiertes Verfahren zur direkten Mutationsanalyse bei autosomal-rezessiver polyzystischer Nierenerkrankung. Dissertation Medizin, Aachen

4. SONSTIGES

4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

K. Zerres:

- DFG
- DAAD
- Krebshilfe
- Foundation Bettencourt Schueller
- German Israeli Foundation
- Prinses Beatrix Fonds (NL)

T. Eggermann:

- DAAD
- DFG

4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

S. Rudnik-Schöneborn:

- Am J Med Genet
- J Comp Neurol
- Neuromusc Disord
- Eur J Pediatr
- Neuropediatr
- Pediatr Nephrol
- Pedatric Rehabil
- Acta Pediatr
- Medscape Ob/Gyn & Women's Health

K. Eggermann:

- Eur J Med Genet

T. Eggermann:

- Am J Med Genet
- Ann Hum Genet
- Birth Defects Res A
- Eur J Hum Genet
- JASN
- Mol Genet Metabol

J. Senderek

- J Med Genet
- Brain
- Hum Mol Genet

C. Bergmann

- American Journal of Kidney Disease
- Biochemical Journal
- BMC Cell Biology
- BMC Medical Genetics
- Brain
- Human Genetics
- Human Mutation
- Journal of Molecular Medicine
- Journal of Medical Genetics
- Journal of the American Society of Nephrology
- Nature Reviews Genetics

K. Zerres

- Acta Paediatrica
- Acta Neuropathologica
- DMW
- Euro J Obstet Gynaecol
- Eur J Neurol
- Eur J Hum Genet
- Geburtshilfe und Frauenheilkunde
- Hepatology
- Hum Genet
- Hum Mol Genet
- J Am Soc Nephrol
- J Neurol Neurosurg Psychiat
- Klin Pädiatrie
- Mol Genet Metabol
- Nephrol Dialysis Transplantation
- Nervenarzt
- Neuropediatrics
- Neuromusc Disord
- Pediatr Nephrol
- Prenatal Diagnosis
- Zeitschr Geburtsh Neonatol

4.3 Herausgeber/Mitherausgeber von Zeitschriften

K. Zerres:

- Medizinische Genetik

4.4 Mitgliedschaften in einem Editorial Board

K. Zerres:

- Acta Myologica
- Clinical Nephrology

5. METHODEN

- Molekulargenetik: Nukleinsäure-Isolation, PCR, Blottingverfahren, Fragmentlängenanalytik, Sequenzierung, Restriktionsassays, cDNA-Analytik, Real-Time-PCR, Expressionsanalytik, EBV-Transformation.
- Chromosomenanalyse: Lymphozyten-Kurzzeitkultur, GTG-, QFQ-, CBG- und NOR-Chromosomenbänderung, Fluoreszenz-insitu-Hybridisierung-FISH
- Genetische Beratung