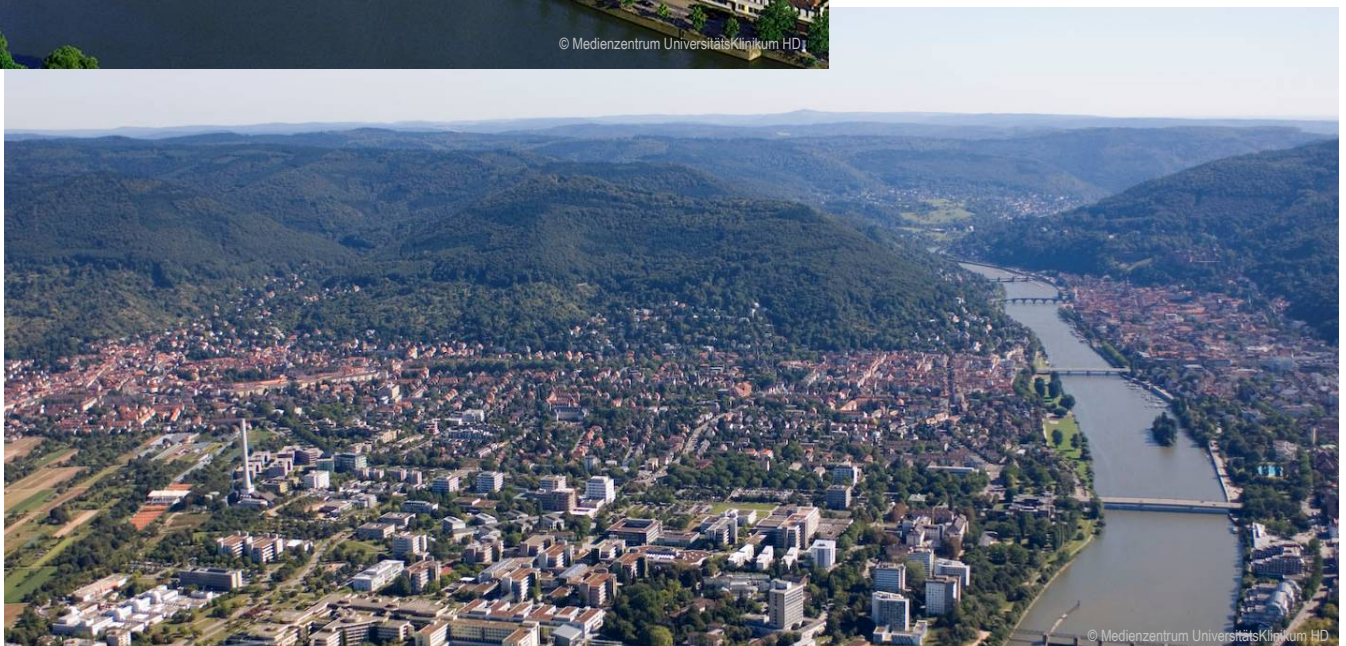


# Institut für Humangenetik

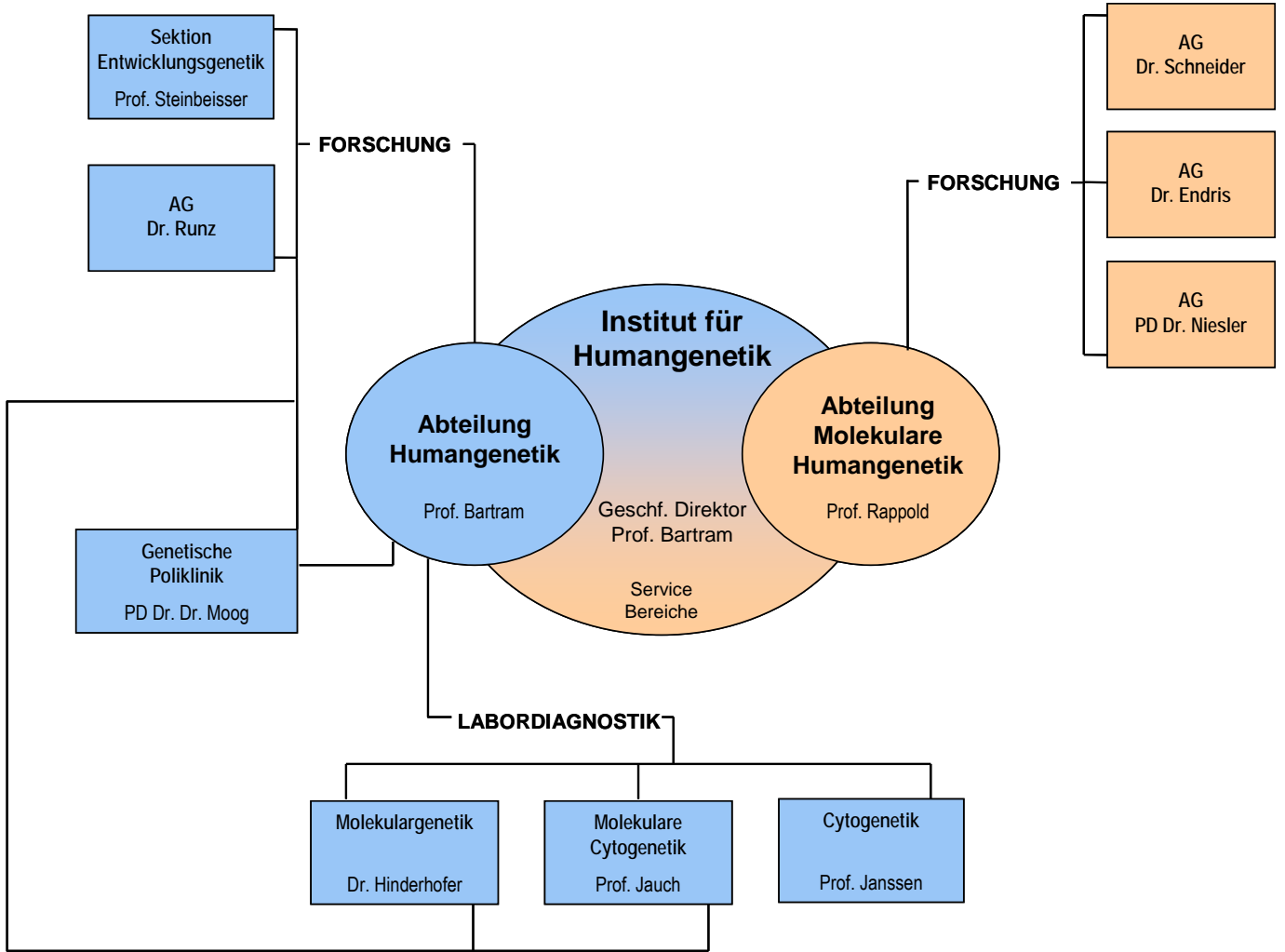
## Universitätsklinikum Heidelberg

Direktor: Prof. Dr. med. Claus R. Bartram

Im Neuenheimer Feld 366, 69120 HEIDELBERG



Organigramm



Die **Universität Heidelberg** ist die älteste Universität in Deutschland; zu ihren vier Gründungsfakultäten zählte 1386 die Medizin.



Über 600 Jahre Ausbildung und Forschung in der Medizin bedeuten einerseits Tradition und Erfahrung, andererseits Verpflichtung für die Bewältigung der enormen Anforderungen in der Medizin des 21. Jahrhunderts.

## Institut für Humangenetik

Das Institut für Humangenetik nahm 1962 unter Leitung von Prof. Friedrich Vogel seine Tätigkeit auf. Es engagiert sich auf vielfältige Weise in der Lehre für Studierende der Medizin und Biologie in Heidelberg, sowie für ÄrztInnen und NaturwissenschaftlerInnen in der Ausbildung zum Facharzt für Humangenetik und Fachhumangenetiker.



Die Humangenetik gilt als Prototyp eines interdisziplinär angelegten Faches mit Brückenfunktion zwischen Grundlagenforschung und klinischen Gebieten der Medizin.

Da die genetische Basis von immer mehr Krankheiten in immer rascherer Folge aufgeklärt wird, ergeben sich Berührungspunkte mit nahezu allen medizinischen Fächern. Dem steigenden Bedarf an fachgerechter genetischer Beratung wurde durch die Einführung des Facharztes für Humangenetik Rechnung getragen.



Das Institut vertritt das Fach Humangenetik im Bereich der Krankenversorgung, Forschung und Lehre.

Zu den beiden Abteilungen des Institutes, **Humangenetik** und **Molekulare Humangenetik**, gehören verschiedene Forschungsgruppen



In der Forschung ergeben sich Schwerpunkte in der Tumorgenetik, Entwicklungsgenetik, funktionellen Genanalyse, Neurogenetik sowie in der Klinischen Genetik.



Genetische Beratungen und humangenetische Konsildienste der Abteilung Humangenetik werden durch die **Genetische Poliklinik** wahrgenommen.

Der klinische Bereich wird ergänzt durch die Labore für

**Cytogenetische Diagnostik**  
**Molekularcytogenetische Diagnostik**  
**Molekulargenetische Diagnostik**

## Kontakt

### Abt. Humangenetik:

Prof. Dr. med. Claus R. Bartram  
Im Neuenheimer Feld 366, 69120 Heidelberg  
Fon: +49 (0) 6221 56 51 51  
Fax: +49 (0) 6221 56 51 55  
[cr.bartram@med.uni-heidelberg.de](mailto:cr.bartram@med.uni-heidelberg.de)

### Genetische Poliklinik:

PD Dr. Dr. med. Ute Moog  
Im Neuenheimer Feld 344a, 69120 Heidelberg  
Fon: +49 (0) 6221 -56 5082 (direkt),  
-56 5087 (Sekretariat)  
Fax: +49 (0) 6221 56 5080  
[ute.moog@med.uni-heidelberg.de](mailto:ute.moog@med.uni-heidelberg.de)

### Abt. Molekulare Humangenetik:

Prof. Dr. rer. nat. Gudrun Rappold  
Im Neuenheimer Feld 366, 69120 Heidelberg  
Fon: +49 (0) 6221 -56 5059 (direkt),  
-56 5153 (Sekretariat)  
Fax: +49 (0) 6221 56 51 55  
[gudrun.rappold@med.uni-heidelberg.de](mailto:gudrun.rappold@med.uni-heidelberg.de)

## Qualitätssicherung

Leiterin:

Dr. U. Barth



Der hohe Standard unseres diagnostischen Angebotes soll erhalten und kontinuierlich ausgebaut werden. Wir haben daher in den diagnostischen Laboren ein umfassendes gemeinsames Qualitätsmanagement etabliert und sind seit April 2007 nach der für medizinische Diagnostikeinrichtungen gültigen Norm DIN EN ISO 15189 akkreditiert.



DAC-ML-0507-07-00

Durch regelmäßige interne und externe Audits (Begehungen), Arbeitsbesprechungen und Mitarbeiterschulungen überprüfen und sichern wir die Qualität unserer diagnostischen Leistungen. Die Teilnahme an nationalen und europäischen Qualitätsbewertungsprogrammen und Laborvergleichen ist uns ebenso selbstverständlich wie die Teilnahme an humangenetischen Kongressen und weiteren fachbezogenen Tagungen.

# Genetische Beratung und Labordiagnostik

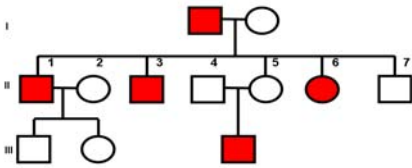
## Genetische Poliklinik

Leiterin:  
PD Dr. Dr. U. Moog



Die Genetische Poliklinik des Institutes für Humangenetik bietet Beratung und Diagnostik für Personen mit (potentiell) genetischen Erkrankungen. Das Angebot richtet sich sowohl an Patienten des Heidelberger Universitätsklinikums als auch an auswärtige Patienten aus dem regionalen und überregionalen Raum. In der Genetischen Poliklinik arbeiten mehrere Fachärzte für Humangenetik, Assistenzärzte in Weiterbildung, Sozialarbeiter und nicht-ärztliche Mitarbeiter.

Die Genetische Poliklinik steht allen Personen offen, die möglicherweise von einer genetischen Krankheit betroffen sind oder eine solche Erkrankung für ihre (zukünftigen) Kinder befürchten. Prinzipiell können sich Personen mit Fragen zu allen genetisch bedingten Krankheiten an die Genetische Poliklinik wenden.



Schwerpunkte und Gebiete spezieller klinischer Expertise sind hierbei

- Syndromdiagnostik und Dysmorphologie
- Erbliche Tumor-Syndrome, z.B. erblicher Brustkrebs und erblicher Darmkrebs
- Psychomotorische Entwicklungsstörungen / geistige Behinderung bei Kindern und Erwachsenen
- Angeborene Stoffwechselkrankheiten
- Neurologische Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter
- Prädiktive Diagnostik, z.B. bei neurodegenerativen Erkrankungen
- Reproduktionsmedizin
- Risiken in der Schwangerschaft und Pränataldiagnostik

Oft betrifft die Fragestellung sehr seltene Erkrankungen aus den verschiedensten Bereichen, etwa eine seltene Muskelerkrankung oder Stoffwechselkrankheit. Der Besuch der Genetischen Poliklinik dient der exakten Diagnosestellung mit Hilfe einer klinischen Untersuchung oder der Labordiagnostik, so-

wie der Vermittlung von Informationen zu der jeweiligen Erkrankung und zum Wiederholungsrisiko. Falls erforderlich, werden Kontakte zu Selbsthilfegruppen oder anderen Beratungsstellen hergestellt.

Da die Klinische Genetik in zunehmendem Maße interdisziplinär arbeitet, werden außer den Sprechstunden in der Genetischen Poliklinik interdisziplinäre Sprechstunden in der Kinderklinik und der Frauenklinik des Universitätsklinikums und mit verschiedenen Disziplinen auf dem Gebiet der erblichen Tumorerkrankungen wahrgenommen.

Darüberhinaus verrichten die Ärzte der Poliklinik Konsildienste im Universitätsklinikum.



Für die Medizinstudenten im klinischen Studienabschnitt wurde das innovative Seminarprogramm „Klinische Genetik“ entwickelt. Das Seminar und eine klinisch orientierte Hauptvorlesung vermitteln mit einem breiten Spektrum an Lehrmethoden ein fundiertes Basiswissen und die Bedeutung der Genetik in allen Bereichen einer modernen Medizin.

## Labor für Cytogenetik

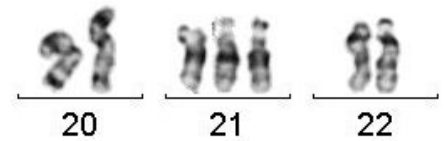
Leiter:  
Prof. Dr. J.W.G. Janssen



Die klassische Cytogenetik beschäftigt sich mit der Identifizierung von Störungen der Zahl und Struktur von Chromosomen in prä- und postnatalen Untersuchungsmaterialien und Tumoren (Leukämien).

Pro Jahr werden bei uns ~ 2000 unterschiedliche Patienten cytogenetisch untersucht.

Chromosomenanalysen werden durchgeführt an peripherem Blut, Fruchtwasserzellen, Chorionzotten-Biopsien, Nabelschnurblut, fetalen Zellen, Fibroblasten und Knochenmark.



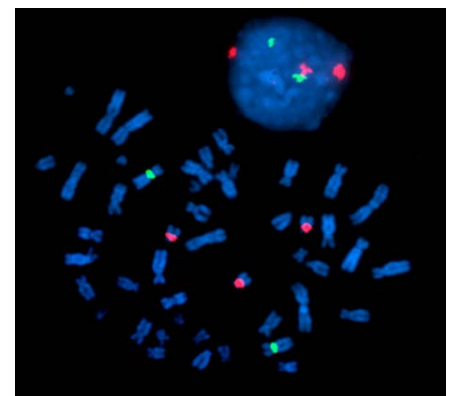
Außerdem werden spezielle Methoden angewendet, z.B. für Chromosomen-Bruch-Analysen (z.B. Fanconi Anämie und Blooms Syndrom) zur Etablierung von Zelllinien und für die Mikrodissektion von Chromosomen für eine anschließende DOP-PCR und FISH Analyse.

## Labor für Molekulare Cytogenetik

Leiterin:  
Prof. Dr. A. Jauch



Als Ergänzung zur klassischen Cytogenetik wird im molekular-cytogenetischen Labor die Fluoreszenz *in situ* Hybridisierungstechnik (FISH) zum Nachweis numerischer und struktureller Chromosomenveränderungen in der prä- und postnatalen sowie in der Tumordiagnostik eingesetzt. Die FISH-Methode ermöglicht eine farbige Darstellung ausgewählter Chromosomen und Chromosomenregionen im Fluoreszenz-Mikroskop. Ein wesentlicher Vorteil gegenüber der konventionellen Chromosomenanalyse liegt zum einen in dem wesentlich höheren Auflösungsvermögen (Nachweis von Mikrodeletionen) und zum anderen darin, dass eine gezielte Diagnostik direkt am Zellkern (Interphase-FISH) durchgeführt werden kann.



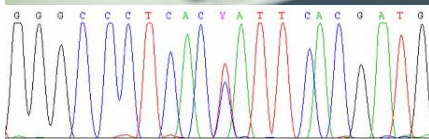
## Labor für Molekulargenetische Diagnostik

Leiterin:  
Dr. K. Hinderhofer

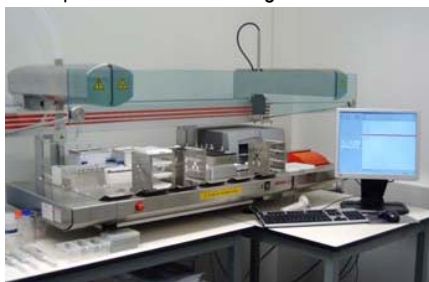


Bestimmte erbliche Erkrankungen werden durch Mutationen im Genom verursacht. Diese können mit molekulargenetischen Techniken nachgewiesen werden. Das Labor für Molekulargenetische Diagnostik des Institutes für Humangenetik bietet molekulargenetische Tests für zahlreiche Erkrankungen an. Zum Spektrum gehören u.a. angeborene Stoffwechselerkrankungen; neuropädiatrische Erkrankungen (z.B. Fragiles X Syndrom, Angelman/Prader-Willi Syndrom); onkogenetische Erkrankungen (z.B. erblicher Brust-, familiärer Darmkrebs); hereditäre Amyloidosen. Zusätzlich zu Untersuchungen bei erblichen Erkrankungen bieten wir auch molekulare Untersuchungen für häufige Translokationen und Mutationen leukämischer Erkrankungen an. Das Leistungsverzeichnis für die angebotenen Tests ist auf unserer Webseite verfügbar:

[www.klinikum.uni-heidelberg.de/Leistungsverzeichnis.112813.0.html?&L=de](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Leistungsverzeichnis.112813.0.html?&L=de)



In einer zentralen Sequenzier-Einrichtung (Leitung Dr. C. Sutter) werden hausintern und klinikumsweit Sequenz- oder Fragmentanalysen auf zwei 16-Kapillarsequenzierern angeboten. Außerdem werden Sanger-Sequenzierungen automatisiert im Hochdurchsatz mittels Pipettier-Roboter durchgeführt.



## Erbliche Tumorerkrankungen

Dr. Christian Sutter



Ungefähr 5% der Brust- und Ovarialkrebs-erkrankungen entstehen auf der Basis einer erblichen Veranlagung (erblicher Brust- und Eierstockkrebs). In bis zu 50% dieser Fälle liegt eine Genveränderung (Mutation) in den Hochrisikogenen *BRCA1* und *BRCA2* zugrunde (dominant vererbt). Seit 1996 bieten wir hierzu molekulargenetische Diagnostik an. Auch etwa 5-8% der Darmkrebs-erkrankungen entstehen aufgrund einer erblichen Veranlagung. In 2-5% der Fälle liegt ein HNPCC vor (Hereditäres Nichtpolypöses Colon Carcinom), in 0,5-1% der Fälle eine FAP (Familiäre Adenomatöse Polyposis). Beide Erkrankungen werden dominant vererbt. In etwa 0,3% der Fälle liegt eine MAP vor (*MUTYH*-assoziierte Polyposis). Hierbei handelt es sich um eine rezessiv vererbte Erkrankung. Bei weniger als 1% der Fälle liegt ein seltenes Tumor Prädispositions Syndrom vor wie Juvenile Polyposis, Peutz-Jeghers-Syndrom oder Cowden Syndrom.

Seit Ende 2002 bieten wir eine molekulargenetische Diagnostik zum Nachweis krankheitsursächlicher Veränderungen im *APC*-Gen (FAP), seit 2003 im *MUTYH* Gen (MAP) und seit 2008 in den *MLH1*- und *MSH2*-Genen (HNPCC) an. Eine seltene erbliche Tumorerkrankung ist die Tuberosöse Sklerose (TSC). Hierbei können oftmals schon im frühen Kindesalter multiple Organe von meist benignen Tumoren betroffen sein. Die molekulargenetische Diagnostik der zwei bei TSC betroffenen Gene *TSC1* und *TSC2* wird seit 1996 angeboten. Die Diagnostik seltener dominant erblicher endokriner Tumorerkrankungen (Multiple Endokrine Neoplasien) wird seit Ende 2006 angeboten (*MEN1*: *MEN1*-Gen und *MEN2*: *RET*-Gen).

## Leukämie, MRD (minimal residual disease)

Dr. Rolf Köhler



Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist mit einem Anteil von 30 - 35% die häufigste aller malignen Erkrankungen im Kindesalter.

Der Einsatz intensiver Polychemotherapie nach zeitlich festgelegten Schemata führt bei ~ 98 % der betroffenen Kinder bereits nach 4 Wochen zu einer kompletten klinischen Remission, d. h. die Leukämie-Zellzahlen fallen unter die Nachweisgrenzen konventioneller diagnostischer Verfahren (< 1-5 % maligne Zellen im Knochenmark). Ausgehend von einer malignen Zellpopulation bei Diagnose von  $10^{12}$  Zellen bedeutet jedoch eine Reduktion der malignen Zellen um ca. zwei Zehnerpotenzen ( $10^{-2}$ ), dass noch ein erheblicher Anteil residueller Leukämiezellen im Patienten vorhanden sein kann, der mit gängigen Nachweismethoden (Morphologie, Immunphänotypisierung, Cytogenetik und Southern-Blot-Analyse) nicht identifiziert wird.

Der Einsatz der „Real-Time“ quantitativen PCR-Technologie (RQ-PCR) ermöglicht eine sehr viel sensitivere Erfassung minimaler residueller Leukämiezellen (Detektion minimaler Resterkrankung = minimal residual disease, MRD). Durch die Analyse geeigneter DNA-Marker, die den genetischen Fingerabdruck der Leukämiezellen repräsentieren, kann in der Regel eine Leukämiezelle unter zehntausend ( $10^{-4}$ ) oder gar unter einer Million ( $10^{-6}$ ) normaler Lymphozyten detektiert werden.

Als Markersystem werden Klon-spezifische Immunglobulin (Ig)- und T-Zell-Rezeptor (TCR) Genrearrangements verwendet, deren eigens designte patienten-/klonspezifische Sonden im Idealfall eine Nachweisgrenze von  $\leq 10^{-4}$  aufweisen.



Bild: RQ-PCR-Experiment eines Genrearrangements (mittels Sonde) mit einer Nachweisgrenze von  $10^{-5}$  und der Messung zweier +Therapiezeitpunkte (R1 und R2); MNC (mononuklearer Zellhintergrund).

Der hochsensitive molekulardiagnostische Nachweis minimaler Resterkrankung mittels RQ-PCR (siehe Abbildung) im Verlauf der ALL-Therapie ist derzeit der wichtigste Prognoseparameter, um eine präzise Abschätzung des individuellen Rezidivrisikos vornehmen zu können und auf dieser Grundlage eine bessere risikoadaptierte Behandlung des Patienten zu ermöglichen.

## Abteilung Molekulare Humangenetik

Direktorin:  
Prof. Dr. G. Rappold



Schwerpunkt unserer wissenschaftlichen Arbeit ist die Erforschung genetischer Erkrankungen, insbesondere solcher mit Wachstums- und neuronalen Störungen. Die Verwendung verschiedener Zellkultur- und Tiermodelle und differenzierter embryonaler Stammzellen erlaubt uns Einblicke in die zugrundeliegenden Mechanismen dieser Erkrankungen. Wir möchten verstehen, auf welche Weise Mutationen zu Krankheiten führen, wie Gene reguliert werden und wie sie zur Differenzierung und Entwicklung beitragen. Durch die Integration der verfügbaren Informationen aus genetischen, molekularen, biochemischen und zellbiologischen Ansätzen kann ein grundlegendes Verständnis für die Funktion eines Proteins und für seine spezielle Rolle in dem relevanten Netzwerk erlangt werden.



### Forschungsprojekte:

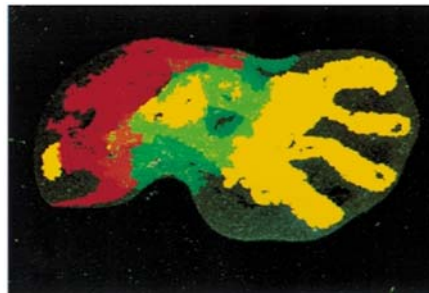
#### Entwicklungsgene und Wachstumsfaktoren

Projektleiterin:  
Prof. Dr. G. Rappold

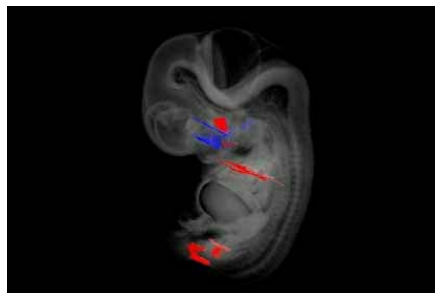
Kleinwuchs ist eine Wachstumsstörung, deren genetische Ursachen oft unbekannt sind. Defekte in frühen Entwicklungsgenen können dafür verantwortlich sein.

Die bisher häufigste Ursache für den idiopathischen Kleinwuchs betrifft das in der Abteilung isolierte und charakterisierte Gen SHOX.

Gendefekte des Homöobox-Transkriptionsfaktors SHOX findet man bei syndromalem (Léri-Weill-, Langer- und Turner-Syndrom) und nicht-syndromalem (idiopathischen) Kleinwuchs. Um die Funktion von SHOX bei der Knochenentwicklung und die Erschließung des molekularen Signalweges genauer zu verstehen, werden gegenwärtig Untersuchungen in verschiedenen Zellsystemen und Tiermodellen (Maus, Frosch, Huhn) durchgeführt. Die Charakterisierung regulatorischer Prozesse sowie die Identifizierung verschiedener, von SHOX aktivierter Zielgene mittels si-RNA, Microarray- und ChIP- Methoden sind Gegenstand intensiver Forschung und sollen helfen, die SHOX-abhängigen frühen entwicklungsbiologischen Prozesse zu verstehen.



Wie bei einem von uns begleiteten internationalen klinischen Trial der Firma Eli Lilly gezeigt werden konnte, handelt es sich bei der SHOX-Defizienz um eine gut therapierbare Form des Kleinwuchses, die den Orphan drug Status in den USA erhielt. Eine zentrale SHOX-Datenbank wurde am Institut erstellt. Weitere neue Kandidatengene für das kindliche Wachstum werden in der Arbeitsgruppe untersucht und durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt.



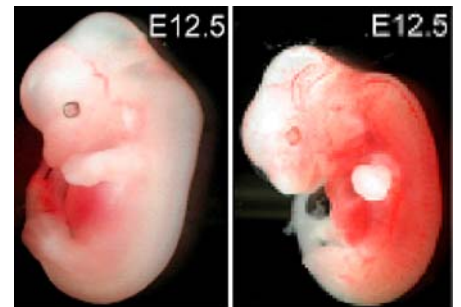
#### Das Entwicklungsgen SHOX 2

Projektleiterin:  
Dr. K. Schneider



Das mit SHOX nah verwandte Gen SHOX2 gehört zu einer kleinen Gruppe von Transkriptionsfaktoren, die essentielle Funktionen während der frühen Embryonalentwicklung der Gliedmaßen, des Herzens und des Gehirns ausüben. Durch die Kombination verschiedener Tiermodelle (transgene und Knock-out Mäuse, Frosch, Zebrafisch und Huhn) und Zellkultur (Maus embryonale Stammzellen, primäre Chondrozyten und Fibroblasten) soll die grundlegende Rolle von SHOX2 in den verschiedenen entwicklungsbiologischen Prozessen bestimmt werden.

Erkenntnisse aus dem Knock-out Mausmodell können unter anderem dazu beitragen, Herzrhythmusstörungen beim Menschen besser zu verstehen.



Darüberhinaus werden mit Hilfe zellbiologischer, molekularbiologischer und biochemischer Ansätze die von SHOX2 abhängigen Signalkaskaden identifiziert und charakterisiert.

Basierend auf der großen Homologie zu SHOX ist für uns die Ermittlung von Ähnlichkeiten, Interaktionen und Redundanzen sowie Unterschiede der beiden Transkriptionsfaktoren durch hochspezifische Faktoren und Regulationsmechanismen während der frühen Entwicklung von besonderem Interesse.

Diese Forschungsarbeiten werden durch die DFG und das Eliteprogramm für Postdocs der Landesstiftung Baden-Württemberg unterstützt.

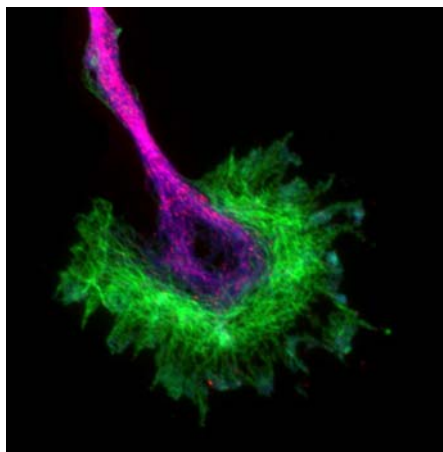
## Genetische Ursachen geistiger Behinderung

Projektleiter:  
Dr. V. Endris

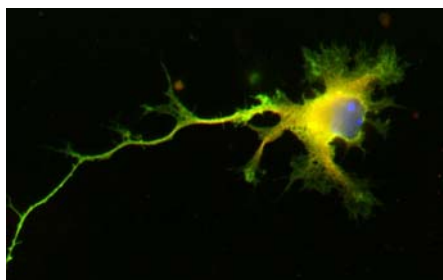


In den vergangenen Jahren wurden bei der Erforschung der genetischen Ursachen von geistiger Retardierung große Fortschritte erzielt. Unter einer mentalen Retardierung versteht man die Verzögerung der geistigen Entwicklung, die sich in einem Rückstand von kognitiven, sprachlichen und sozialen Fähigkeiten äußert. Sie betrifft etwa 3% der Bevölkerung in unterschiedlichen Schweregraden und kann durch Bestimmung des Intelligenzquotienten gemessen werden.

Unser Ziel ist die Bestimmung und Charakterisierung von Genen, deren Defekte zu einer geistigen Behinderung führen.



Zur Identifizierung neuer ursächlicher Gene führen wir im Rahmen des vom BMBF geförderten German Mental Retardation Networks (MRNET) genomweite SNP-chip Analysen durch, um DNA Verluste und Gewinne bei Patienten mit geistiger Behinderung zu bestimmen. Eines dieser Gene, das in mutierter Form zu einer gestörten Verbindung von Gehirnzellen (Neuronen) führt, ist das ‚Mental disorder-associated GAP‘ Protein, MEGAP.



Funktionelle Analysen haben gezeigt, dass MEGAP eine wichtige Rolle bei der Ausbildung und Fortbewegung von Neuronen ausübt.

Neben molekulargenetischen und neurobiologischen Techniken haben wir ein Tiermodell in Zusammenarbeit mit dem ZI Mannheim entwickelt, das eine beim Menschen gefundene Genmutation in der Maus simuliert. Mit Hilfe dieses Modells wollen wir die genauen Mechanismen bestimmen, die zu mentaler Retardierung bei Betroffenen mit diesem Gendefekt führen. Diese Arbeiten werden im Rahmen des Exzellenzclusters „CellNetworks“ und durch den DFG geförderten Sonderforschungsbereich 488 unterstützt.

## Neurogastrointestinale und psychiatrische Erkrankungen

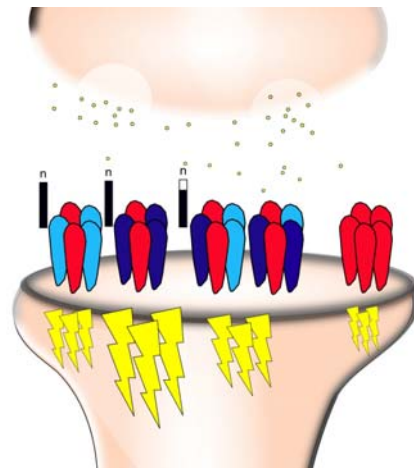
AG Leiterin:  
PD Dr. B. Niesler



Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) spielt eine Schlüsselrolle in der Kommunikation zwischen Gehirn und Darm (*Brain-Gut-Achse*) und ist in die Regulation von Kognition, Stimmungslage, Emesis und gastrointestinaler Funktionen involviert. Obwohl Störungen im serotonergen System bei funktionellen Gastrointestinalerkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom (RDS) und von Essstörungen beschrieben wurden, ist deren Rolle im Pathomechanismus dieser Erkrankungen weitgehend ungeklärt. Oft leiden diese Patienten zusätzlich an Angststörungen und Depression. Interessanterweise wirken 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Blocker sehr gut in der Therapie dieser Störungen, aber nicht alle Patienten sprechen zufriedenstellend auf diese Medikamente an. Dies legt die Hypothese nahe, dass 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Varianten die Signalübertragung in der *Brain-Gut-Achse* beeinflussen und somit zur Prädisposition neurogastrointestinaler wie auch psychiatrischer Erkrankungen beitragen.

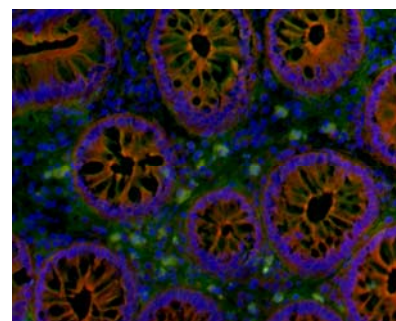
Unsere Hauptinteresse galt in den letzten Jahren den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren. Wir sind daran interessiert, die molekularen Grundlagen der Rezeptordiversität und deren Rolle in diesen komplexen Erkrankungen aufzuklären. Im Zuge dessen gelang uns die Klonierung und

Charakterisierung von drei neuen 5-HT<sub>3</sub> (*HTR3*) Genen. Des Weiteren haben wir *HTR3*-Varianten identifiziert, die in Depression und Angststörungen sowie Anorexie und RDS wie auch individueller Medikamentenwirkung (insbesondere Übelkeit und Erbrechen in der Chemotherapie) involviert zu sein scheinen. Diese Varianten könnten in Zukunft als pharmakogenetische und Biomarker Anwendung finden.



Vor kurzem haben wir das Deutsche Reizdarmnetzwerk RDSNet gegründet, in dem fünf Zentren Patienten-Proben zur genetischen Ursachenforschung von RDS rekrutieren.

Wir arbeiten derzeit an der Charakterisierung der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorzusammensetzung und -Funktion im menschlichen Gastrointestinaltrakt sowie dem Gehirn, mit dem Ziel, gewebespezifische Rezeptorsubtypen zu identifizieren. Diese wollen wir als potentielle therapeutische Ziele für mikroRNAs (Transkripte-bene) und/oder spezifischen Substanzen oder Antikörpern (Proteinebene) weiter erforschen, um neue Behandlungsstrategien für neurogastrointestinale und psychiatrische Erkrankungen zu erarbeiten.



Unsere Arbeiten werden momentan durch die Dr. Karl und Gerhard Schiller Stiftung, die Deutsche Krebshilfe, die Deutsche Forschungsgemeinschaft, sowie die Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg finanziert.

## Abteilung Humangenetik

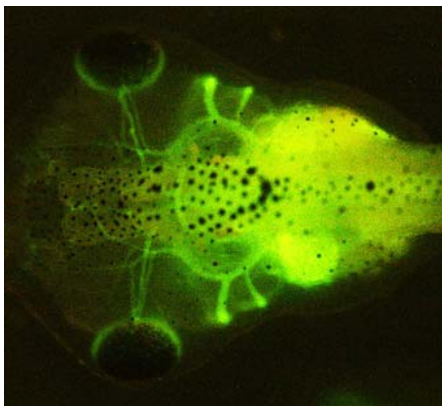
### Sektion Entwicklungsgenetik

Leiter:  
Prof. Dr. H. Steinbeisser



Die humangenetische Forschung benötigt Modellsysteme, welche eine experimentelle Analyse von Genen bzw. Genprodukten ermöglichen. Solche funktionellen und mechanistischen Untersuchungen sind aber im humanen System nur sehr begrenzt möglich.

Die Sektion Entwicklungsgenetik benutzt Amphibienembryonen als experimentelles Modell um die Funktion von Genen zu untersuchen, die sowohl die Embryogenese steuern als auch für erbliche Krankheiten des Menschen verantwortlich sind. Das bevorzugte Embryomodelle ist der Krallenfrosch *Xenopus laevis*, dessen Embryonen in großer Zahl gewonnen werden können und welche auf Grund ihrer Größe experimentell leicht manipulierbar sind.

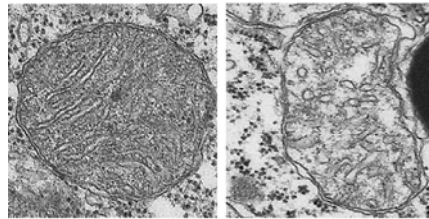


Den Schwerpunkt der Forschung bildet die Analyse von Signaltransduktionsnetzwerken, die Zelldifferenzierung und Zellbewegungen steuern. Das Ziel ist zum einen, neue Komponenten der Signalkaskaden zu beschreiben und zum anderen, mutierte humane Proteine, die in Patienten identifiziert wurden, funktionell zu untersuchen.

Im Zentrum unserer Untersuchungen stehen die Wnt-Signalwege und deren Einfluss auf die Zelladhäsion und Zellbewegung. Wnt-vermittelte Signale sind zur Ausbildung der embryonalen Körperachse notwendig und die Störung dieses Signalwegs ist die Ursache für eine Vielzahl von Tumoren, insbesondere der des Darmtraktes.

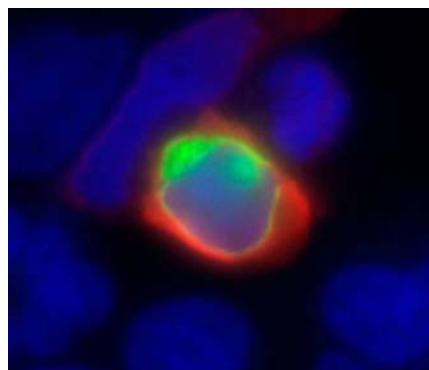
Ein Teilprojekt der Wnt-Signalregulation wird im Rahmen der von der DFG geförderten Forschergruppe (FOR 1036) "Mechanisms, functions and evolution of Wnt-signaling pathways" bearbeitet.

An diesem Forschungsverbund sind Arbeitsgruppen aus Medizin und Biologie der Universitäten Heidelberg und Karlsruhe beteiligt.



Eine weitere wichtige Gruppe von Signalmolekülen mit denen wir uns befassen, sind die *Insulin-like growth factor binding proteins* (IGFBPs), welche nicht nur den IGF-Signalweg modulieren sondern auch mit anderen regulatorischen Modulen in der Zelle interagieren. Diese Interaktionen der Wnt- und IGF Signalwege werden im Kontext der Embryogenese und bei der Differenzierung pluri-potenter Zellen untersucht.

Dieses Projekt ist Teil des DFG Sonderforschungsbereiches (SFB 873) „Maintenance and Differentiation of Stem Cells in Development and Disease.“

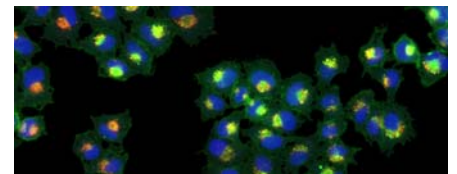


### AG Molekulare Stoffwechselgenetik

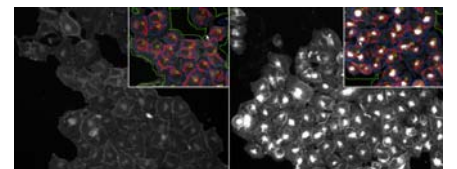
Leiter:  
Dr. H. Runz



Veränderungen des Cholesterinspiegels im Blutplasma sind ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Arteriosklerose, koronarer Herzkrankheit, sowie weiteren Erkrankungen von hoher medizinischer und sozio-ökonomischer Relevanz. Der Cholesteringehalt im Blut unterliegt der Kontrolle durch den Cholesterinhaushalt der Körperzellen. Mit unserer Forschung möchten wir dazu beitragen, die molekularen Grundlagen besser zu verstehen, wie Zellen den Cholesterinhaushalt regulieren. Langfristig soll dies der Entwicklung neuer Ansätze zur Diagnostik und Therapie von Cholesterinstoffwechselstörungen dienen.

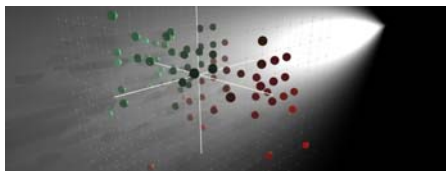


Ein besonderer Schwerpunkt unserer Arbeitsgruppe liegt in der Identifikation und funktionellen Charakterisierung neuer krankheitsrelevanter Regulationsfaktoren des zellulären Cholesterin-Haushalts. Dazu erfolgen (i) Genexpressionsanalysen in krankheitsrelevanten Zellmodellen, (ii) zellbiologische Untersuchungen, die eine Einordnung neu identifizierter Kandidatengene in das molekulare Netzwerk des zellulären Lipidhaushalts ermöglichen, sowie (iii) Mutationsanalysen in Patientenproben.



Zur Identifikation neuer Kandidatengene verwenden wir im Rahmen der Molecular Medicine Partnership Unit (MMPU), einer Kooperationseinheit zwischen Universitätsklinikum und EMBL zur klinisch orientierten Grundlagenforschung, um neue Methoden zur zellbasierten funktionellen Genomanalyse wie automatisierte Hochdurchsatzmikroskopie und RNA-Interferenz (RNAi)-Screening mittels

Zellarrays, die die funktionelle Analyse vieler Gene gleichzeitig und mit hohem Durchsatz ermöglichen.

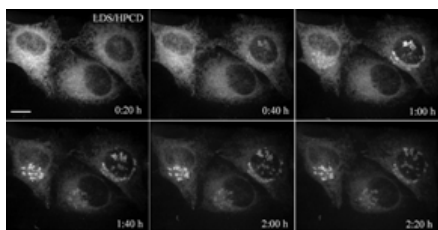


Identifizierte Kandidatengene werden dann mit weiterführenden Methoden gezielt auf eine mögliche direkte Beteiligung an Cholesterin-regulierenden zellulären Prozessen und ausgewählten Krankheitsbildern hin untersucht.



Ein besonderes Anliegen der Arbeitsgruppe ist die Identifikation krankheitsmodifizierender Faktoren der Niemann-Pick Typ C (NPC) Erkrankung. Dabei handelt es sich um eine seltene autosomal-rezessive Speicherkrankheit, die durch Mutationen in den Genen *NPC1* und *NPC2* hervorgerufen wird und häufig bereits im Kindesalter zu einem zunehmenden Funktionsverlust des Zentralen Nervensystems und innerer Organe führt. Auf zellulärer Ebene äußert sich die Erkrankung durch eine Anreicherung von Cholesterin in Lysosomen.

Mit unserer Forschung möchten wir verstehen, wie Veränderungen auf genetischer und zellulärer Ebene mit dem sehr heterogenen klinischen Bild der NPC-Erkrankung korrelieren. Darüber hinaus untersuchen wir, ob der siRNA-vermittelte *knock-down* ausgewählter Kandidatengene zu einer Cholesterinverteilung führt, die dem zellulären NPC-Phänotyp ähnelt, ihn verbessert oder verstärkt.



## Molekulare Cytogenetik

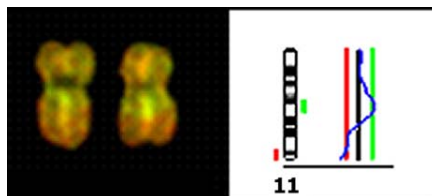


Prof. Dr. A. Jauch

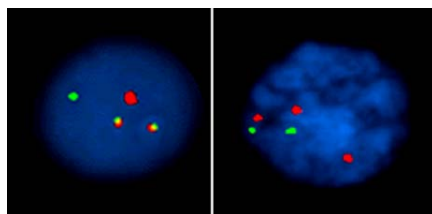
Forschungsschwerpunkte der Arbeitsgruppe liegen in der Anwendung molekular-cytogenetischer Methoden (FISH, CGH und M-FISH) zur Identifizierung chromosomaler Veränderungen, die zur Entstehung und Progression verschiedener Tumoren beitragen.

Aktuelle Forschungsprojekte:

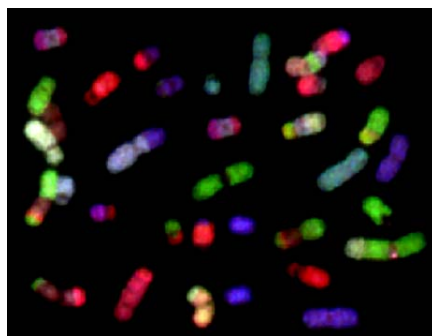
- Identifizierung einer für die Hautkarzinogene neuen und relevanten genetischen Aberration, dem Zugewinn von Chromosom 11q, und deren potentieller Entstehungsmechanismus.



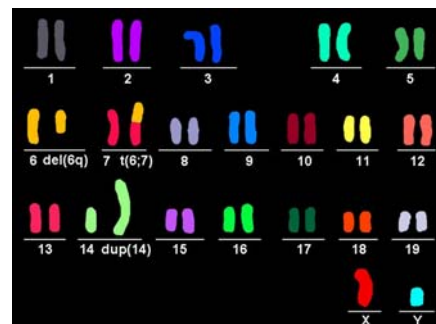
- Bedeutung chromosomaler und zentrosomaler Aberrationen für die Prognose und Pathogenese des Multiplen Myeloms.



- Charakterisierung chromosomaler Instabilität in malignen hämatopoetischen Stammzellen: Pathogenetische Bedeutung und prognostische Relevanz.



- Nachweis chromosomaler Instabilität in transgenen Mäusen und embryonalen Stammzellen der Maus.



## Tumorgenetik



Prof. Dr. C.R. Bartram

Eingebunden in nationale und internationale Verbundprojekte bearbeitet diese Arbeitsgruppe zwei Themenbereiche.

Mit Hilfe von genomweiten SNP-Chip Analysen (SNP = single nucleotide polymorphism) werden bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie Gewinne und Verluste von genetischem Material in malignen Zellen nachgewiesen, kausal für die Leukämieentwicklung relevante Gene identifiziert, sowie genetische Daten mit klinischen Befunden korreliert. Parallel hierzu wird diese Hochdurchsatzmethode dazu benutzt, Sequenzvarianten bzw. Gene zu identifizieren, die zur Entwicklung einer Leukämie prädisponieren.

Ein zweites Arbeitsgebiet bedient sich eines ähnlichen Methodenspektrums, um Gene oder DNA Marker zu isolieren, die an der erblichen Disposition für Brustkrebs beteiligt sind. Neben den bekannten Genen BRCA1 und 2, die wesentlichen Einfluss auf die Entstehung von Tumoren in etwa 30% der Familien mit erblichem Brustkrebs haben (Analytik im Rahmen der Routinediagnostik), werden in diesem Projekt insbesondere Gene identifiziert, die für sich genommen nur einen kleineren Beitrag zur Tumordisposition liefern, in der Summe aber wesentliche Erkenntnisse zur Tumorentstehung und klinischen Relevanz ermöglichen.

## Klinische Genetik



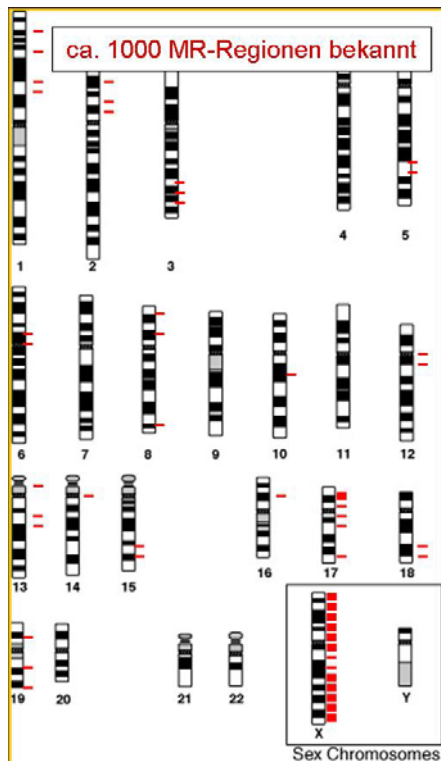
PD Dr. Dr. U. Moog

Als Brückenschlag zwischen der Patientenversorgung und der molekularen Grundlagenforschung richten sich die Forschungsaktivitäten der Klinischen Genetik auf die Identifikation der genetischen Basis verschiedener Erkrankungen und ihrer funktionellen Charakterisierung.

Voraussetzung ist generell, dass klinisch gut charakterisierte Patientenkohorten erstellt werden. Dies setzt eine standardisierte Untersuchung nach vereinbarten klinischen Kriterien, oft unter Berücksichtigung von Dysmorphiezeichen, und die systematische Erfassung der Daten voraus. Aufmerksamkeit verdienen hierbei die Aufklärung und das Einverständnis der Patienten.

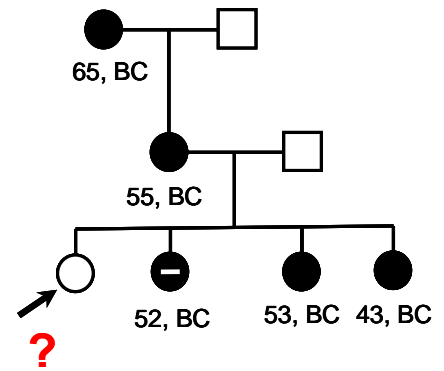


Besonderes Interesse bei den Forschungsarbeiten der Klinischen Genetik haben Krankheiten, die Ursache psychomotorischer Entwicklungsstörungen bei Kindern sein können. Dies schließt eine Gruppe angeborener Stoffwechselerkrankungen und seltener Syndrome mit ein.



### Forschungsprojekte und Studien

- Identifikation autosomaler Ursachen psychosomatischer Entwicklungsstörungen im Rahmen von MRNET (German Mental Retardation Network)
- Studie zur Prävalenz angeborener Stoffwechselerkrankungen als Ursache psychomotorischer Entwicklungsstörungen
- Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Mukopolysaccharidose IIIB
- Pathogenese seltener neurokutaner Syndrome (Enzephalo-Cranio-Cutane Lipomatose, Oculo-Cerebro-Cutanes Syndrom)



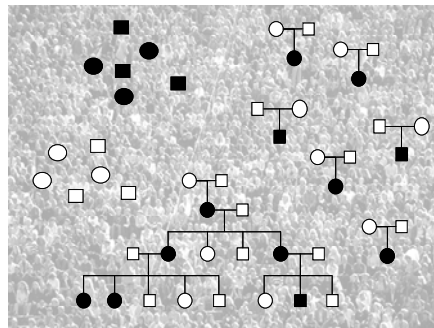
Darüberhinaus ist das Thema Risikoberechnung in Familien ein Schwerpunkt. In der genetischen Beratung fragen Mitglieder aus Familien zum Beispiel nach dem Risiko für das Auftreten von Brustkrebs. Wenn in den Hochrisikogenen BRCA1 und BRCA2 molekulargenetisch keine Mutation gefunden wird, lässt sich anhand des Alters von erkrankten und nicht erkrankten Familienmitgliedern, anderen Krebserkrankungen und nichtgenetischen Risikofaktoren eine Erkrankungswahrscheinlichkeit für Ratsuchende berechnen. Dabei spielt die biologisch-statistische Modellbildung eine wichtige Rolle. Das Ergebnis der Berechnungen beeinflusst unmittelbar die medizinische Versorgung der Ratsuchenden. Durch die Erkrankungswahrscheinlichkeit werden Hochrisikogruppen definiert, die gut von einem intensiveren Screeningprogramm oder von prophylaktischen Operationen profitieren könnten.

## Genetische Epidemiologie



Dr. C. Fischer

In der Genetischen Epidemiologie wird die Rolle genetischer und nichtgenetischer Risikofaktoren und deren Zusammenwirken bei der Entstehung und dem Verlauf von Krankheiten mit statistischen Methoden systematisch untersucht. Die Studien basieren auf Familien, in denen eine bestimmte Krankheit vererbt wird oder auf großen Stichproben mit nicht verwandten Erkrankten und gesunden Kontrollpersonen.



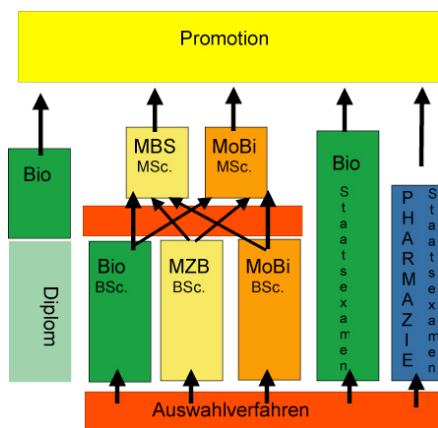
In der Arbeitsgruppe werden Kopplungsanalysen und Assoziationsanalysen statistisch betreut. Dies reicht von der Planung mit Fallzahlberechnungen bis zur Auswertung der Daten und der Interpretation der Ergebnisse.



Das Institut für Humangenetik engagiert sich auf vielfältige Weise in der Lehre für Studierende der Medizin und Biologie, für ÄrztInnen in der Ausbildung zum Facharzt für Humangenetik, für die Nachwuchskräfte im Institut, und in der Ausbildung für Postgraduierte in genetischer Epidemiologie.

Neben dem umfangreichen Unterricht für Medizinstudierende in Heidelberg besteht ein Lehrexport in die Fakultät für Biowissenschaften, in der die Professoren Bartram, Buselmaier und Steinbeisser kooptierte Mitglieder sind.

Studiengänge der Fakultät für Biowissenschaften:



Im Rahmen der Brückenschläge zwischen Lebens- und Geisteswissenschaften werden über das „Marsilius Kolleg“ bzw. „Interdisziplinäre Forum für Biomedizin und Kulturwissenschaften“ interfakultäre Doktorarbeiten betreut.



### Lehre für Medizinstudenten

Die Humangenetik hat innerhalb der Medizin eine zweifache Brückenfunktion. Zum einen zu den Grundlagenfächern der Lebenswissenschaften, zum anderen zu den klinischen Disziplinen. Insofern ist die Humangenetik auch eines der wenigen Fächer, die sowohl in der Vorklinik als auch im klinischen Curriculum von HeiCuMed verankert ist.



Zusammen mit der Zellbiologie gestaltet die Humangenetik eine Unterrichtseinheit, die früher als "Biologie für Mediziner" bezeichnet wurde. Hierzu zählen eine Vorlesung zu den "Grundlagen der Humangenetik" sowie ein Praktikum, in dem jeder Student drei ganztägige Versuche in Kleingruppen durchführt. Auf klinisch relevante Aspekte wird ausführlich hingewiesen. Der Humangenetikanteil in der integrierten Klausur wird von der sehr großen Mehrheit der Studenten auf Anhieb geschafft und auch später, im Physikum sind die Heidelberger Studenten seit vielen Jahren im bundesweiten Vergleich Spitze auf diesem Gebiet.

Im letzten klinischen Studienjahr kommt das Fach Humangenetik nochmals vor als Pflichtfach mit Note im Staatsexamenszeugnis. Hier stehen Fragen der genetischen Beratung sowie der molekulargenetischen und cytogenetischen Diagnostik im Zentrum. Ausführlich werden auch ethische Aspekte etwa der pränatalen Diagnostik und der Abklärung von Krankheitsdispositionen bei (noch) Gesunden (prädiktive Diagnostik) besprochen.

Ein wesentlicher Teil der Vorlesung zur "Klinischen Genetik" sind die Patientenvorstellungen, bei denen verdeutlicht werden soll, dass wir es in der Medizin "mit kranken Menschen, nicht mit Krankheiten" (L. Krehl) zu tun haben. Die wesentlichen Lehrinhalte werden im Modul Humangenetik in Kleingruppenarbeit über jeweils zwei Wochen intensiv behandelt.

### Lehre für Biologiestudenten

Das Institut für Humangenetik hat traditionell gute Verbindungen zur Fakultät für Biowissenschaften. Zur Zeit fertigen 16 naturwissenschaftliche Doktoranden der Fakultät für Biowissenschaften ihre Arbeit im Institut an.

Die Arbeitsgruppen des Instituts beteiligen sich mit Seminaren, Vorlesungen und Praktika an den Curricula der Bachelor-, Master- und Diplomstudiengänge in der Biologie. Angeboten werden Veranstaltungen zu aktuellen Themen aus Humangenetik, molekularer Genetik und Entwicklungsgenetik, sowie ein dreiwöchiges Biologenpraktikum mit intensiver Betreuung, in welchem mehrere Abteilungen des Institutes engagiert Wissen in Theorie und Praxis vermitteln.

Im Rahmen der Internationalen Hoffmann-Berling Graduiertenschule (HBIGS) beteiligt sich das Institut an der strukturierten Doktorandenausbildung.

