

Abteilung Humangenetik

■ Direktor: Prof. Dr. med. Jörg Schmidtke

Forschungsprofil

Forschungsschwerpunkt des Instituts ist die molekulare Analyse genetischer Variabilität im Zusammenhang mit erblichen Erkrankungen, der Feststellung von Identität und Abstammung, der Evolution, der Entwicklung und dem Verhalten. Ein zentrales Forschungsthema ist die Analyse des Y-chromosomal Genlocus TSPY, dem eine Rolle im Zusammenhang mit männlicher Fertilität und der Entstehung gonadaler Tumoren zugeschrieben wird. Im Vordergrund der molekulargenetischen Analyse von erblichen Erkrankungen stehen das Marfan-Syndrom, das 22q-Deletionssyndrom, die familiäre Hämochromatose, das Tourette-Syndrom und der Morbus Osler. – Mehrere international koordinierte Projekte betreffen die Strukturierung und Qualitätssicherung der humangenetischen Krankenversorgung und der ärztlichen Fortbildung in Humangenetik.

Forschungsprojekte

Modellvorhaben Hämochromatose-Screening

Einleitung: Die Hämochromatose (HH) ist die häufigste autosomal-rezessiv vererbare Stoffwechselerkrankung in Bevölkerungen mitteleuropäischen Ursprungs. Die Disposition zu dieser Erkrankung beträgt etwa 1/400. In Deutschland sind fast 90% aller Hämochromatose-Patienten reinerbige Träger der Mutation C282Y im HFE-Gen. Bei den Betroffenen kann es durch eine erhöhte Aufnahme von Eisen aus der Nahrung mit zunehmendem Lebensalter zu Eisenablagerungen in verschiedenen Geweben wie der Leber, der Bauchspeicheldrüse und dem Herzen kommen. Unbehandelt können sich im Verlauf von Jahren Organschädigungen entwickeln wie z.B. eine Leberzirrhose und in der Folge ein Leberkarzinom, ein Diabetes mellitus sowie eine Herzschwäche bis hin zum Herzversagen. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist wichtig, da durch regelmäßige Aderlasstherapie die Symptomatik der HH vollständig verhindert werden kann. Sofern bei der Erstdiagnose der HH noch keine schweren Organschädigungen vorliegen, kann durch diese Form der Therapie eine normale Lebenserwartung erreicht werden.

Modellversuch Hämochromatose-Screening:

Aufgrund der Häufigkeit der HH, der einfachen Diagnostik und einer effizienten Behandlungsmöglichkeit haben wir 2001 gemeinsam mit der Kaufmännischen Krankenkasse KKH einen Modellversuch zum Bevölkerungsscreening der HH begonnen.

Ziele des Modellvorhabens:

Das Modellvorhaben hatte folgende Zielsetzungen:

- a.) Feststellung der Akzeptanz und der „uptake-rate“ eines molekulargenetischen Hämochromatose-Screenings.
- b.) Ermittlung der Validität der angewandten Testverfahren.
- c.) Evaluation der psycho-sozialen Auswirkungen des Screenings.
- d.) Feststellung der klinischen Relevanz des Testergebnisses.
- e.) Untersuchung der Screening-Kosten.

Ergebnisse:

5882 Versicherte der KKH haben Informationsmaterial von uns angefordert. 3961 dieser Personen (67,3%) haben durch den Arzt Blutproben zur Untersuchung schicken lassen. Es sind 3930 (99,2%) Befunde an die einsendenden Ärzte gegangen. Für 31 (0,8%) Teilnehmer konnte kein Ergebnis ermittelt werden (Testversager). Es wurden folgende Ergebnisse erhoben: 67 Versicherte waren homozygot und 485 heterozygot für die Mutation C282Y. 3378 Versicherte tragen die Mutation nicht. Aus einer durchschnittlichen Bevölkerungsgruppe wären etwa 10 homozygote und 393 heterozygote Testergebnisse zu erwarten, sowie 3527 ohne Mutation.

Klinische Relevanz:

Angaben über medizinische Daten stellten 61 der 67 homozygoten Versicherten zur Verfügung. Die Auswertungen ergaben, dass bei 26 homozygoten Personen (42,6%) die Diagnose Hämochromatose bereits vor Teilnahme am Modellversuch bekannt war und bereits eine Aderlasstherapie erfolgte. Diese Personen nutzten den Modellversuch im Wesentlichen zur unabhängigen Bestätigung der Diagnose, häufig verbunden mit dem Wunsch, mehr über die Erkrankung zu erfahren. 35 der homozygoten Personen (57,4%) gaben an, dass vor dem Modellversuch keine Hämochromatose diagnostiziert war, wobei in einem Fall bereits aufgrund einer Porphyria tarda eine Aderlasstherapie erfolgte. Bei 23 (67,6%) von 34 Personen mit homozygotem Genotyp ohne vorherige Aderlasstherapie lag eine Eisenüberladung vor. Bei 8 von diesen 23 Personen fanden sich zusätzlich klinische Symptome der Erkrankung und/oder Hinweise auf Organschädigungen. Damit bestand bei 8 von 34 (23,5%) neu diagnostizierten homozygoten Personen eine unmittelbare Indikation für eine Aderlassbehandlung zur Verhinderung irreversibler Organschäden.

Kosten:

Die direkten Testkosten (Portokosten, Personal und Material) für einen einmaligen Test pro Teilnehmer liegen unter den derzeitigen Bedingungen bei ca. 11,20 EURO bis 16,35 EURO, je nach eingesetzter Methode.

Validität:

Die Validität der Verfahren war insgesamt sehr gut. Bei Fehlerraten von 0 – 0,45% (je nach

Methode) betrug die analytische Spezifität der Test-Methoden bezogen auf die Identifizierung des C282Y homozygoten Genotyps 100% (7726 von 7726 nicht-homozygoten Testungen, 95% CI: 99,95-100%). Die analytische Sensitivität betrug 97% (130 von 134 homozygoten Testungen, 95% CI: 92,5-99,2%).

Akzeptanz:

Es wurden 8000 Fragebögen an erwachsene KKH-Mitglieder versandt, die mittels Zufalls-generators ausgewählt worden waren. 2141 Bögen (26%) kamen ausgefüllt zurück. Die weit überwiegende Anzahl der Befragten (59,1%) akzeptiert prädiktive Genteste mit medizinischem Nutzen und nur eine kleine Minderheit (3,7%) lehnt derartige Tests prinzipiell ab. Viele Personen wissen zuwenig über die Materie, um Antworten geben zu können.

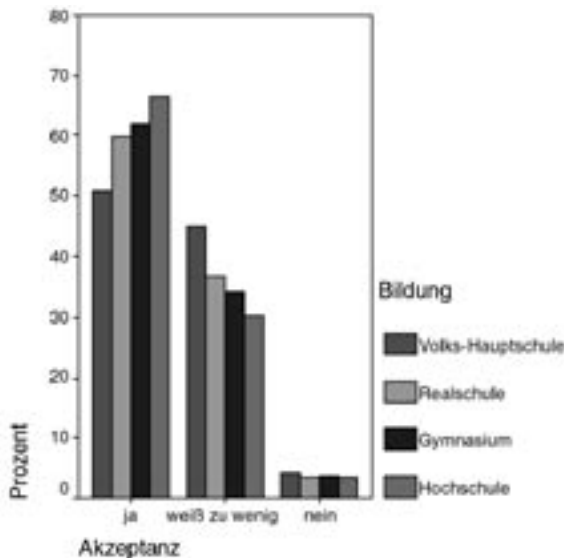


Abb.: Die Akzeptanz hängt praktisch linear vom Bildungsstand ab. Die Ablehnung ist unabhängig vom Bildungsstand.

Kenntnis über den Modellversuch:

283 Personen (13,2%) wussten, dass der Modellversuch stattfand. Trotz der Bekanntgabe des Modellversuchs im KKH-Journal und weiteren Medien hat die weit überwiegende Mehrzahl der KKH-Mitglieder nicht gewusst, dass der Modellversuch stattfindet. Nur 5% derjenigen, die vom Modellversuch wussten, haben an ihm teilgenommen. Es ist allerdings nicht so, dass die Nichtteilnehmer prädiktive Genteste nicht oder weniger akzeptieren würden als die Personen, die nicht vom Modellversuch wussten:

1059 von 1838 Personen (57,6%), die keine Kenntnis vom Modellversuch hatten, akzeptieren prädiktive Genteste, wohingegen die Akzeptanz lag bei den Nichtteilnehmern sogar bei 68,2% lag. Als Gründe für die Nichtteilnahme wurden am häufigsten genannt: keine Zeit (in 59 Fällen), brauche mehr Info (58), bin gesund (52), zu aufwendig (31).

Psycho-soziale Folgen:

Es wurden identische Fragebögen an alle 67 Homozygoten, alle 485 Heterozygoten und an 448 Teilnehmer ohne Mutation (Wildtyp) versandt. 631 Fragebögen kamen ausgefüllt zurück [54 Homozygote, (80,6%), 305 Heterozygote (62,9%), 272 Wildtyp (60,7%)].

Generell kann festgehalten werden, dass die positiven Gefühle (Beruhigung, Entspannung, Zufriedenheit, Erleichterung) bei den Homozygoten direkt nach Mitteilung des Testergebnisses am seltensten und beim Wildtyp am häufigsten genannt wurden, und dass im Laufe der Zeit (bis zur Befragung, die bis zu 24 Monaten nach der Mitteilung der Testergebnisse stattfand) eine stete Zunahme der positiven Gefühle zu verzeichnen war. Bei den negativen Gefühlen (Anspannung, Aufgeregtheit, Besorgnis, Angst) zeigt sich das gegenläufige Ergebnis. Hier ist zu beachten, dass zum Zeitpunkt der Befragung immer noch signifikant mehr Teilnehmern mit positiven Testergebnis als Personen mit Wildtyp meinten, sie seien besorgt. 69,9 % der getesteten Probanden waren der Ansicht, dass ihnen die Teilnahme an der Pilotstudie eher genutzt habe. 1 % der Probanden (fünf heterozygote Probanden und ein Proband mit dem Wildtyp) waren der Ansicht, dass ihnen die Teilnahme am Test eher geschadet habe. 94,6 % schätzten ihre Entscheidung, an der Pilotstudie teilgenommen zu haben, als richtig ein. 0,3 % (zwei heterozygote Probanden) empfanden die Entscheidung, daran teilgenommen zu haben, als eher falsch. Nur sehr wenige der getesteten Probanden ließen sich vor dem Test (ein Fall) oder nach dem Test (11 Fälle) genetisch beraten.

Fazit:

Viele Versicherte nutzten den Modellversuch zur Diagnosebestätigung. Erst das Testangebot führte dazu, dass eine medizinisch sinnvolle Untersuchung wahrgenommen wurde, die ansonsten in den meisten Fällen entweder unterblieben oder möglicherweise zu spät durchgeführt worden wäre. Insgesamt kann festgestellt werden, dass durch den Modellversuch ein deutlicher Anstieg der Aufmerksamkeit für das Krankheitsbild in der Ärzteschaft erfolgte. Der medizinische Nutzen ist evident. Die Akzeptanz bei den Versicherten ist sehr gut. Negative psycho-soziale Folgen sind selten und könnten wahrscheinlich vermieden werden, wenn die Probanden vor und nach dem Test auf angemessene Art und Weise informiert werden. Die Kosten liegen höher als ursprünglich kalkuliert, würden aber bei einem echten Massenscreening vermutlich noch sinken. Die molekulargenetischen Testmethoden liefern valide Ergebnisse.

■ Projektverantwortlich: Prof. Dr. med. Manfred Stuhmann-Spangenberg. Weitere beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. Jörg Schmidtke (Humangenetik MHH), PD Dr. Christian Strassburg (Gastroenterologie), Dr. Ludwig Hoy (Biometrie), Prof. Dr. Irmgard Nippert (Humangenetik Münster); Förderung: Kaufmännische Krankenkasse - KKH

Weitere Forschungsprojekte

22q11.2-Deletionen bei Patienten mit isolierter velopharyngealer Insuffizienz und/oder Gaumenspalte.

Gaumenspalten oder Veluminsuffizienz sind als Teilsymptom bei syndromalen Patienten mit Mikrodeletion 22 bekannt. Im Rahmen dieser Untersuchung soll das Vorliegen einer Mikrodeletion 22q11.2 bei isolierter velopharyngealer Beeinträchtigung mit Hilfe der Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung an Chromosomenpräparationen und Interphasekernen aus Mundschleimhautabstrichen geklärt werden.

■ Projektverantwortlich: K. Miller.

Bevölkerungsgeschichte Indonesiens

Ziel dieses Projektes ist die Klärung des Ursprungs der heutigen Bevölkerungen der kleinen Sunda-Inseln (Nusa Tenggara) und das Verhältnis von Abstammung und Clanstruktur, unter Verwendung polymorpher Marker des Y-Chromosoms, des mitochondrialen Genoms und der Autosomen.

■ Projektverantwortlich: J. Schmidtke.

Genetische Tests in der klinischen Praxis

Ziel dieser multizentrischen interdisziplinären Studie ist die Erforschung von Anwendungspotentialen und –problemen genetischer Testmöglichkeiten in der klinischen Praxis.

■ Projektverantwortlich: J. Schmidtke; Förderung: BMBF.

GenEd

Eine internationale Studie zur Erforschung des Bedarfs an Weiterbildung in klinischer Genetik bei Nicht-Genetikern.

■ Projektverantwortlich: J. Schmidtke; Förderung: EU.

Krebsrisiko in AT-Familien

Im Rahmen eines internationalen Konsortiums (International Molecular Epidemiology Consortium for AT, IMECAT) wird der Fragestellung nachgegangen, ob Menschen, die Träger einer Mutation im Gen der Ataxia teleangiectatica (ATM-Gen) sind, ein erhöhtes Krebsrisiko aufweisen. Ausgehend von Betroffenen der AT wurden weiterhin AT-Familien anamnestisch und molekulargenetisch von uns untersucht.

■ Projektverantwortlich: M. Stuhmann-Spangenberg; Förderung: NIH.

Marfan-Syndrom: Phänotyp-Genotyp-Korrelation

Patienten mit voller oder partieller Ausprägung des Marfan-Syndroms werden auf Mutationen im Fibrillin1-Gen untersucht. Ziel dieser langfristigen Studie ist es zur Klärung der Frage

beizutragen, ob der Ausprägungsgrad des Syndroms von der Art der ursächlichen Mutation abhängt und ob die Genetik damit in der Lage ist, zur Prognose und zur sekundären Prävention im Einzelfall beizutragen.

■ Projektverantwortlich: M. Arslan-Kirchner.

ORPHANET

ORPHANET ist die europäische Plattform seltener Krankheiten. Sie ist Internet-basierend und wendet sich insbesondere an primärversorgende Ärzte und die Betroffenen selbst. Sie enthält eine Enzyklopädie des biomedizinischen Wissens über seltene Krankheiten, Listen diagnostischer und therapeutischer Einrichtungen und relevanter Forschungsprojekte.

■ Projektverantwortlich: J. Schmidtke; Förderung: EU.

Cannabinoidrezeptoren bei neuro-psychiatrischen Erkrankungen

■ Projektverantwortlich: M. Stuhmann-Spangenberg.

Qualitäts- und Qualifikationssicherung im Rahmen genetischer Beratung und Diagnostik am Beispiel ausgesuchter Testverfahren

Mit dieser Untersuchung wird von einer interdisziplinären Forschergruppe beabsichtigt, nach dem Vorbild der „Confidential Enquiries“ der britischen National Health Services eine systematische Erhebung über die Initiierung und über Verlauf von genetischen Testverfahren an gesunden Personen mit positivem Befund durchzuführen.

■ Projektverantwortlich: J. Schmidtke; Förderung: BMBF.

Identifizierung eines neuen Genortes der familiären Thrombozytose.

■ Projektverantwortlich: M. Stuhmann-Spangenberg; Förderung: Alexander-von-Humboldt-Stiftung.

TSPY

TSPY kodiert das testis specific protein, Y-encoded und ist eine bei Säugetieren konservierte heterogene, Y-chromosomale Genfamilie, die ausschließlich im Testis exprimiert wird. Unsere Forschungen am TSPY-Locus umfassen: Untersuchung des onkogenen Potentials von TSPY in einem transgenen Mausmodell, Charakterisierung des TSPY-Promoters, Identifizierung von TSPY-Bindungspartnern. Darüber hinaus wird die molekulare Evolution dieses Genlocus bei verschiedenen Säugerspezies untersucht.

■ Projektverantwortlich: S. Schubert, J. Schmidtke.

Verhaltensgenetik und Vaterschaftsanalysen beim Rhesusaffen

Polymorphismen in verhaltensrelevanten Genen, insbesondere denen des Neurotransmitterstoffwechsels werden auf Assoziationen mit Verhaltensmerkmalen männlicher Rhesusaffen untersucht. Dieses in Zusammenarbeit mit dem Caribbean Primate Research Center, Puerto

Rico, durchgeführte und mehrere tausend Tiere umfassende Projekt wird durch Vaterschaftsanalysen mit Hilfe des DNA-Fingerprinting ergänzt, mit deren Hilfe der reproduktive Erfolg jedes Tieres bestimmt wird.

■ Projektverantwortlich: J. Schmidtke; Förderung: NIH.

Orphanplattform. Bildung eines Informationssystems für die Koordination der Forschung an seltenen Krankheiten jedes Tieres bestimmt wird.

■ Projektverantwortlich: J. Schmidtke; Förderung: EU.

Genetik makulärer Drusen beim Rhesusaffen. Untersuchung genetischer Faktoren bei der Ausbildung des Leitsymptoms der altersabhängigen Makuladegeneration an einem Tiermodell

■ Projektverantwortlich: J. Schmidtke; Förderung: DFG.

STR- versus FISH-Analyse: Vergleich zweier Untersuchungsverfahren zur quantitativen Bestimmung des Chimärismus nach Stammzelltransplantation

■ Projektverantwortlich: B. Pabst, J. Schmidtke.

Originalpublikationen

Berding G, Müller-Vahl KR, Schneider U, Gielow P, Fitschen J, **Stuhrmann M**, Härke H, Buchert R, Donnerstag F, Hofmann M, Knoop BO, Brooks DJ, Emrich HM, Knapp WH. ¹²³I]AM281 single-photon emission computed tomography imaging of central cannabinoid CB₁ receptors before and after Δ⁹-tetrahydrocannabinol therapy and whole body scanning for assessment of radiation dose in Tourette patients. *Biol Psychiat* 2004; 55:904-15.

Flatz G, Sanguansermri T, Sengchanh S, Horst D, Horst J. The 'hot spot' of β 26(B8)Glu->Lys in Southeast Asia: β -globin anomalies in the Lao Theung population of southern Laos. *Hemoglobin* 2004;28(3): 197-204.

Gadzicki D, Müller-Vahl KR, **Heller D**, **Ossege S**, Nöthen MM, Hebebrand J, **Stuhrmann M**. Tourette syndrome is not caused by mutations in the central cannabinoid receptor (CNR1) gene. *Am J Med Genet* 2004; 127B:97-103.

Groman JD, Hefferon TW, Casals T, Bassas L, Estivill X, DesGeorges M, Guittard C, Koudova M, Daniele Fallin M, Nemeth K, Fekete G, Kadasi L, Friedman K, Schwarz M, Bombieri C, Pignatti PF, Kanavakis E, Tzetis M, Schwartz M, Novelli G, D'Apice MR, Sobczynska-Tomaszewska A, Bal J, **Stuhrmann M**, Macek M JR, Claustres M, Cutting GR. Variation in a repeat sequence determines whether a common variant of the cystic fibrosis transmembrane conductance

regulator gene is pathogenic or benign. *Am J Hum Genet* 2004; 74:176-9.

Grundmann K, Laubis-Herrmann U, Dressler D, Vollmer-Haase J, Bauer P, **Stuhrmann M**, Schulte T, Schöls L, Topka H, Riess O. Lack of mutations in the epsilon-sarcoglycan gene in patients with different subtypes of primary dystonias. *Mov Disord* 2004; 19:1294-7.

Grundmann K, Laubis-Herrmann U, Dressler D, Vollmer-Haase J, Bauer P, **Stuhrmann M**, Schulte T, Schöls L, Topka H, Riess O. Mutation at the SCA17 locus is not a common cause of primary dystonia. *J Neurol* 2004; 251:1232-4.

Hartmann H, Uyanik G, Gross C, Hehr U, Lucke T, **Arslan-Kirchner M**, Antosch B, Das AM, Winkler J. Agenesis of the corpus callosum, abnormal genitalia and intractable epilepsy due to a novel familial mutation in the Aristaless-related homeobox gene. *Neuropediatrics* 2004; 35: 157-60.

Sanguanserm Sri T, Sengchanh S, Horst D, Eigel A, **Flatz G**, Horst J. The Southeast Asian 12.5 kb (delta-beta)^o-deletion: a common β -thalassemia in Mon-Khmer groups (Lao Theung) of South Laos. *Haematologica* 2004;89(8):ECR29.

Stuhrmann M, Bukhari I, **El-Harith EA**. Naxos disease in an Arab family is not caused by the Pk2157del2 mutation. Evidence for exclusion of the plakoglobin gene. *Saudi Med J* 2004; 25:1449-52.

Stuhrmann M, Strassburg C, **Schmidtke J**. Genotype-based screening for hereditary haemochromatosis. I: Technical performance, costs and clinical relevance of a German pilot study. *Eur J Hum Genet* 2005; 13:69-78.

Teber OA, Gillesen-Kaesbach G, Fischer S, Bohringer S, Albrecht B, Albert A, **Arslan-Kirchner M**, Haan E, Hagedorn-Greiwe M, Hammans C, Henn W, Hinkel GK, König R, Kunstmann E, Kunze J, Neumann LM, Prott EC, Rauch A, Rott HD, Seidel H, Spranger S, Sprengel M, Zoll B, Lohmann DR, Wiczorek D. Genotyping in 46 patients with tentative diagnosis of Treacher Collins syndrome revealed unexpected phenotypic variation. *Eur J Hum Genet* 2004; 12:1-12.

Schmidtke J, **Kühnau W**, Wand D, Edelmann J, Szibor R, Krawczak M. Prenatal exclusion, without involving the putative fathers, of an incestuous father-daughter parenthood. *Prenat Diagn* 2004; 24:662-664.

Übersichten in begutachteten Zeitschriften

Stuhrmann M. Hämochromatose. Welchen Stellenwert haben genetische Testverfahren? *Medgen* 2004; 16:284-91.

Buchbeiträge, Monographien , Herausgeberschaften

Miller K, Rieder H. Zytogenetische Untersuchungen (Humangenetik). In: Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG), Bonn, editor. *Medizinisches Labor - Qualitätsmanagement und Akkreditierung*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2004.

Schmidtke J. Die Konsequenzen des Humangenomprojektes für die Medizin. In: *Gentherapie statt Psychotherapie? – Kein Abschied vom Sozialen!* B. Scholten Hrsgb. DGVT-Verlag; 2004. S. 39-55.

Schmidtke J. Pränataldiagnostik (Vorgeburtliche Diagnostik). In: Knaurs Handbuch Familie. W. E. Fthenakis, M. Textor, Hrsgb., Droemertsche Verlagsanstalt, München; 2004. S. 39-41.

Schmidtke J. „Health Purposes“ vs. Informationelle Selbstbestimmung. The point of view of the geneticist. In: Prädiktive Gentests. M. Fuchs, D. Lanzerath und M. C. Schmidt, Hrsg. IWE Forschungsbeiträge, Reihe A, Band 2, Bonn; 2004.

Abstracts

2004 wurden 8 Abstracts publiziert

Promotionen

Elligsen D (Dipl.-Biol.): Suche nach Deletionen und Rearrangements des FBN1-Gens bei Marfan-Patienten.

Hübener J (Dipl.-Biol.): Molekular-genetische Untersuchung an einem neuen Genort für familiäre Thrombocytose.

Kühl H (Dr. med.): Untersuchungen zur molekularen Ursache des Morbus Osler.

Shouman N. (Dr. med.): Search for Deletion 22q11.2 in Interphase Nuclei of Buccal Mucosa of Patients Ascertained by Isolated Cleft Palate: A New Diagnostic Approach.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Miller K, editor: European Cytogeneticists Association Newsletter, Schmidtke J, Hrsgb: Medizinrecht. Springer-Verlag; advisory board: Human Genetics. Springer-Verlag; advisory board: Molecular and Cellular Probes. Elsevier Science.