

Das Institut für Medizinische Biologie und Humangenetik an der Medizinischen Universität Graz

Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Speicher

Harrachgasse 21/8
A-8010 Graz, Österreich

Tel.: ++43 (316) 380-4110, -7524
Fax: ++43 (316) 380-9605

humangenetik@meduni-graz.at
www.meduni-graz.at/humangenetik



Institut für
Medizinische Biologie & Humangenetik

Medizinische Universität Graz

1. Einleitung

(Einbettung in Universität, in die Humangenetik in Österreich)

Die Medizinische Fakultät in Graz wurde im Jahr 1863 gegründet. Mit 1. Oktober 2002 trat das Universitätsgesetz 2002 in Kraft, wodurch in Österreich die Medizinischen Fakultäten in eigenständige Universitäten überführt wurden. Die Medizinische Universität Graz (MUG) besteht seit 1.1.2004. Das Institut gehört innerhalb der MUG zur Vorklinik, es ist aber ein zentrales Anliegen der Universität eine stärkere Vernetzung des Klinischen und des Nicht-Klinischen Bereiches zu erreichen. Deshalb sollen die derzeit voneinander getrennten Standorte an einem Campus in unmittelbarer Nachbarschaft zum LKH-Universitätsklinikum zusammengeführt werden: Der Baubeginn ist für Frühling 2007 vorgesehen. Unabhängig von der Realisierung dieses Campusvorhabens besteht bereits zum jetzigen Zeitpunkt eine enge Zusammenarbeit mit zahlreichen klinischen Instituten, sowohl bei der Patientenversorgung als auch bei Forschungsprojekten. Wie an vielen anderen Universitäten, wird auch an der MUG die Zusammenfassung von Instituten in Zentren angestrebt. Für unser Institut wird die Bildung eines Zentrums, zusammen mit dem Institut für Hygiene und dem Institut für Pharmakologie, diskutiert. Innerhalb dieses Zentrums werden die Institute als eigenständige Organisationseinheiten bestehen bleiben.

Den Instituten /Abteilungen für Medizinische Biologie und Humangenetik obliegen in Österreich die wissen-

schaftliche Forschung, die Lehre im Gesamtgebiet der Humangenetik und die Patientenversorgung. Das Grazer Institut nimmt als eines der 5 österreichischen humangenetischen Zentren (neben Graz sind dies Wien, Innsbruck, Linz und Salzburg) eine zentrale Position bei der Patientenversorgung ein. Das Einzugsgebiet umfasst Graz, die Steiermark, angrenzende Bundesländer sowie das benachbarte Ausland.

2. Geschichte

Das Institut für Medizinische Biologie wurde 1969 an der Medizinischen Fakultät der Karl-Franzens Universität Graz gegründet und der erste Lehrstuhlinhaber war Prof. Rosenkranz, der sich zu diesem Zeitpunkt bereits seit mehr als 10 Jahren mit Zytogenetik beschäftigt hatte. 1974 erfolgte die Eröffnung der ersten Genetischen Beratungsstelle in Österreich, gefördert vom Bundesministerium für Gesundheit und Umweltschutz. Die beiden Institutionen wurden 1977 im neu errichteten Vorklinikum auch räumlich zusammengeführt. Seit 1981 ist die Humangenetik auch im Pflichtcurriculum der Mediziner Ausbildung verankert. Nach dem überraschenden Tod von Prof. Rosenkranz im Jahr 1994 war Prof. Wagner als supplierender Leiter bis zur Neuberufung von Prof. Speicher am 1.1.2006 tätig. Die traditionell etablierten Bereiche der prä- und postnatalen zytogenetischen und molekulargenetischen Diagnostik werden im Anschluss erläutert, die bisherige und zukünftige Forschung wird weiter unten dargestellt.

3. Patientenversorgung/ Genetische Beratung

Von Februar 1974 bis Juni 2006 wurden rund 96.500 Patienten/innen und Ratsuchende registriert und entsprechend viele genetische Beratungen und Untersuchungen durchgeführt.

In Zusammenarbeit mit diversen Universitäts-Kliniken und -Abteilungen wird von unseren Ärzten im Sinne von Konsiliartätigkeiten „klinische Genetik“ durchgeführt. Durch die derzeitige Dislokation unseres Institutes von den klinischen Einrichtungen erfordert dies entweder die Zuweisung in unser Haus oder unsere Ärzte führen Patientenbegutachtungen in den Räumlichkeiten der klinischen Abteilungen durch. Daraus resultieren verschiedene Syndromzuordnungen, zytogenetische, molekulazytogenetische und/oder molekulargenetische Untersuchungen, die zum Großteil in unserem Labor erfolgen können, oder auch in andere, meist ausländische Laboreinrichtungen versandt werden. Diese Ergebnisse fließen dann in die genetische Beratung des Betroffenen bzw. dessen Familie ein.

Seit Juli 1974 wurde in Zusammenarbeit mit der Universitäts-Frauenklinik Graz die invasive Pränataldiagnostik (PD) mittels Amniozentese und Fruchtwasserkultivierung sowie deren Auswertung bei uns etabliert. Die Proben stammen derzeit zu etwa 1/3 aus Punktionen der Universitäts-Frauenklinik Graz und zu 2/3 aus zugesandten PD-Proben aus unterschiedlichen gynäkologischen Abteilungen wie Landeskrankenhäusern, Privatspitä-

lern und Gynäkologen, aus allen Teilen Österreichs.

Meist wird im Vorfeld durch uns eine persönliche oder schriftliche genetische Beratung durchgeführt, wenn die Ratsuchenden dies wünschen. Seit 1988 wurde auch bei uns die Chorionzottenbiopsie (CVS) etabliert. Die Ergebnisse der genetischen Untersuchungen werden den Ratsuchenden, auf Wunsch auch den zuweisenden Ärzten, schriftlich in einem Beratungsbericht mitgeteilt. Bei einem auffälligen Befund einer PD wird das Paar zu einem Konsilium eingeladen, an dem der punktierende Gynäkologe, eine klinische Psychologin und ein Genetiker anwesend sind. Vom 1.7.1974 bis 30.6.2006 wurden 31.731 invasive Pränataldiagnosen bei uns ausgewertet. Davon waren 1.612 CVS, 576 FBS (fetal blood sampling).

Durch die Etablierung der nicht invasiven PD-Screeningmethoden (Combined-Test) verschiebt sich die Indikationsliste von der „reinen“ Altersindikation bei älteren Müttern zu Abklärung von Risikograviditäten.

4. Forschung

a. Klinische Genetik

Die Forschung im Bereich der Klinischen Genetik konzentriert sich auf bestimmte Krankheitsbilder, die eine enge Verzahnung mit unseren molekular- und zytogenetischen Bereichen erwirkt. Beispielsweise hat das Institut eine langjährige Tradition in der Ab- bzw. Aufklärung von Neuropathien oder bei Patienten mit unklaren Dismorphie- bzw. mentalen Retardierungssyndromen. Zusätzlich wird jetzt ein neuer Forschungsbereich für Patienten mit Verdacht auf eine hereditäre Tumorerkrankung aufgebaut. Ein Schwerpunkt sind hier Patienten, die aufgrund ihrer Familienanamnese eine Prädisposition für bestimmte maligne Erkrankungen haben müssten, die aber nicht einem der bereits bekannten hereditären Tumorsyndromen zugeordnet werden können. Darüber hinaus wird versucht, mit Hilfe der zentralen Infrastrukturen am LKH-Uni-



Foto: Michael André

versitätsklinikum Assoziationsstudien durchzuführen, um komplexe Erkrankungen oder Modifizierte Gene bei monogenen Erkrankungen zu identifizieren.

b. Molekulargenetik und angewandte Genomforschung

In der molekulargenetischen Forschung ist das Institut vor allem im Bereich der hereditären Neuropathien und im Formenkreis der neuropsychiatrischen Erkrankungen tätig. Nach



Foto: Michael André

der Identifizierung mehrerer Gene aus diesem Spektrum versuchen wir mit Hilfe von Tiermodellen in der funktionellen Forschung einen Beitrag zur Aufklärung der pathophysiologischen Mechanismen, die zur Ausprägung der Krankheitsbilder führen, zu leisten. Dazu arbeiten wir mit spezifischen „knock-out“ Mutanten homologer Gene in *Drosophila* und in der Maus. Die funktionellen Studien erstrecken sich über biochemische Assays zur Bestimmung der Proteinaktivität bis hin zur Beobachtung von lebenden Zellen mit Hilfe von Fluoreszenzmarkierungen in „live-cell-imaging“ Systemen.

c. Zytogenetik

Seit ihrer Gründung entwickelte sich die Zytogenetikeinheit des Institutes vom klassisch zytogenetischen Labor zu einer integralen diagnostischen und prognostischen „core-facility“, die in den unterschiedlichsten Bereichen der Medizin zum Einsatz kommt. Im Fokus der Forschungstätigkeiten stand dabei immer, die Auflösung der Chromosomenpräparationen zu verbessern. Handelte es sich früher um hochauflösende Chromosomenbänderungen, so wird nun mittels molekularzytogenetischer und molekulargenetischer Methoden versucht, auch mikroskopisch unsichtbare Chromosomenveränderungen nachzuweisen. Trotz der Erkenntnisse aus dem Humangenomprojekt und der damit verbundenen neuen diagnostischen Möglichkeiten steht die Zytogenetik bei uns in vielen Bereichen der humangenetischen Routinediagnostik außer Frage, wobei sich die unterschiedlichen Methoden perfekt ergänzen. So wird z.B. bei jeder pränatalen Untersuchung neben der klassischen Zytogenetik auch ein QF-PCR-Schnelltest durchgeführt.

Die derzeitige Zytogenetikeinheit des Institutes kann grundsätzlich in drei Unter-einheiten – eine pränatale Zytogenetik, eine postnatale und Reproduktionsmedizin-spezifische Zytogenetik und eine stark prosperierende Tumorzytogenetik – gegliedert werden. In den

letzten Monaten konnte bereits erfolgreich die Array-CGH etabliert werden, die bereits erste Beiträge bei der Abklärung unbekannter Syndrome leisten konnte. Darüber hinaus wird versucht, das Methodenspektrum kontinuierlich zu erweitern. Diese neuen molekularzytogenetischen Ansätze haben insbesondere für die Tumorzytogenetik und Pränataldiagnostik eine hohe Relevanz.

d. Tumorzytogenetik

Im diagnostischen Bereich beschäftigt sich das Institut präferenziell mit Leukämiediagnostik. Zum Einsatz kommen die neuesten Stimulationsverfahren, um Metaphasen präparie-

ren zu können, wie beispielsweise die Oligostimulierung bei der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) und FISH zur Abklärung komplexer Chromosomenaberrationen.

Im Forschungsbereich werden spezielle Einzelzellverfahren (Laser Capture Microdissection, Interphase-FISH, Einzelzell-Array-CGH) zur detaillierten Analyse von Mikrometastasen oder von Minimal Residual Disease eingesetzt. Ein anderer Schwerpunkt ist die Erforschung von Mechanismen, die zur chromosomalen Instabilität führen. Neben den genannten Einzelzellverfahren werden 3D-FISH, Genexpressionsanalysen und Zellkulturmodelle eingesetzt.

e. Pränataldiagnostik

Die bereits genannten Einzelzellverfahren werden derzeit auf Tauglichkeit für die Polkörperdiagnostik und für neue, nicht-invasive pränatale Chromosomenanalysen aus fetalen Zellen getestet. Insbesondere im Bereich der Polkörperdiagnostik gibt es vielversprechende erste Erfahrungen, um simultan alle Chromosomen in einem kurzen Zeitraum untersuchen zu können.

5. Lehre

Nach dem Inkrafttreten des Universitätsgesetzes 2002 und der damit verbundenen Gründung der Medizinischen Universität Graz wurde auch in der Lehre ein eigenständiger Weg beschritten. Bereits 2002 wurde ein neues und innovatives Curriculum für Human- und Zahnmedizin etabliert, das auf einem fächerübergreifenden Modulsystem beruht und ein vernetztes, themenspezifisches Lernen ermöglicht. Im Rahmen von Pflichtmodulen und speziellen Studienmodulen interagiert das Institut für Medizinische Biologie und Humangenetik nun vermehrt mit klinischen Abteilungen, um eine praxisnahe Ausbildung zu gewährleisten, die den derzeitigen Anforderungen in der Patientenversorgung und Forschung entspricht. Im Rahmen von Seminaren und Kleingruppenunterricht, die den Großteil unseres Lehrangebots ausmachen, legen wir neben der Vermittlung von Fachwissen großen Wert auf soziale Kompetenz und eine ethische Grundhaltung. Vor allem die Simulation von

Beratungsgesprächen und Fallbesprechungen aus der humangenetischen Praxis in Form von „problem based learning“ Lehreinheiten, stoßen sowohl bei den Studierenden als auch beim Lehrpersonal auf hohe Akzeptanz.

Darüber hinaus haben Medizinstudenten/-innen, die sich in den letzten Modulen ihres Studiums befinden, die Möglichkeit, in einem speziellen Studienmodul an laufenden Forschungsprojekten des Institutes mitzuarbeiten, um so an zukünftige Forschungsaufgaben herangeführt zu werden.

Ein weiterer Schwerpunkt der jungen Medizinischen Universität Graz ist der Bereich „Neue Medien in der Lehre“. In einem „Virtual Medical Campus“ werden die Studienangebote mit zahlreichen digitalen Lernobjekten begleitet und die Möglichkeit einer besseren Kommunikation zwischen Lehrenden und Studierenden geschaffen.

Zu den oben angeführten Lehraufgaben kommt die Betreuung zahlreicher Diplomarbeiten und Dissertationen, die vor allem von Studierenden naturwissenschaftlicher Studienrichtungen, mit denen ebenfalls eine enge Kooperation besteht, in Anspruch genommen werden.

6. Kooperationen mit anderen Instituten, Netzwerke, Industrie

Das Institut ist über das EU-geförderte Forschungsprojekt DISMAL (nähere Informationen auf der Webpage: www.dismal-project.eu) forschungsmäßig in ein europäisches Netzwerk eingebunden, in dem verschiedene Wissenschaftler/-innen gemeinsam versuchen, die Grundlagen der Metastasierungs zu erforschen. Zusätzlich besteht zum Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg eine enge Zusammenarbeit mit Prof. Lichter und Dr. Radlwimmer bezüglich der Array-CGH. Prof. Speicher ist weiterhin Projektleiter eines vom deutschen BMBF geförderten explorativen Projektes, bei dem die 3D-Genom-Organisation während der Tumorentwicklung und Alterung untersucht wird (www.ngfn.de), Projektpartner sind Prof. Cremer und Prof. Diebold (beide LMU, München), industrieller Partner

ist TILL Photonics. Für einzelne Forschungsprojekte haben alle MitarbeiterInnen zahlreiche Kooperationspartner im In- und Ausland, diese Partner werden in den jeweiligen Publikationen reflektiert.

Seit Oktober 2005 wäre als erweiterte klinische Kooperation eine von uns in Zusammenarbeit mit der KRAGES (Krankenanstaltsbetreiber im Burgenland) betreute Humangenetische Ambulanz am LKH Oberpullendorf zu nennen. In diesem Rahmen wird im Burgenland eine „vor Ort“ genetische Patientenversorgung gewährleistet.

In Zusammenarbeit mit Prof. Häusler von der Univ. Frauenklinik Graz wird seit 1986 das „Steirische Fehlbildungsregister“ als Multicenter-Studie erstellt, in der Fehlbildungen an geborenen Kindern, auffällige Schwangerschaften, IFT, aus der ganzen Steiermark dokumentiert werden.

7. Ausblick: Erfordernisse im Zusammenhang mit dem Gentechnikgesetz in Österreich; Neue Weiterbildungsbildungsordnung in Österreich)

Das Gentechnikgesetz wurde zuletzt im November 2005 geändert. Das Gesetz regelt die Vorgehensweise zur Durchführung von genetischen Analysen und Beratungen sowie zu deren Einwilligung. Laut Gesetz dürfen die meisten genetischen Analysen „nur nach Vorliegen einer schriftlichen Bestätigung der zu untersuchenden Person durchgeführt werden, dass sie zuvor durch einen in Humangenetik/medizinische Genetik ausgebildeten Facharzt oder einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt über deren Wesen, Tragweite und Aussagekraft aufgeklärt worden ist.“ Durch diese Gesetzgebung wurde die Rolle des genetischen Beratungsgesprächs und die der Fachärzte deutlich gestärkt. Entsprechende neue Einverständniserklärungen wurden unter Mithilfe der ÖGH entwickelt, um ihnen österreichweit ein einheitliches Erscheinungsbild zu verleihen.

In Österreich gibt es den „Facharzt für Medizinische Biologie“, der ab 1.2.2007 in den „Facharzt für Medizinische Genetik“ umgewandelt wird. Die Ausbildung beinhaltet praktisch-

methodische Fertigkeiten und ihre Anwendung in der Grundlagenforschung und der angewandten Forschung, in allgemeiner und klinischer Genetik, einschließlich klinischer Zytogenetik, Populationsgenetik, Mutationsforschung, Teratologie und Immunbiologie samt Begutachtungen. Die Ausbildung im Hauptfach dauert 4 Jahre. Dazu kommen 18 Monate Pflichtnebenfächer (davon mindestens 6 Monate Innere Medizin) und 6 Monate Wahlnebenfächer.

Das nach der bisherigen Ausbildungsordnung bestehende Zusatzfach Humangenetik mit Mindestdauer von zwei Jahren auf dem Gebiet der Humangenetik an Universitätsinstituten und von einem Jahr auf einem oder mehreren der Gebiete Haut- und Geschlechtskrankheiten, Kinder- und Jugendheilkunde, Neurologie oder Psychiatrie, läuft aus. Als Zusatzqualifikation im Bereich der Humangenetik wird für alle anderen Sonderfächer von der österreichischen Ärztekammer ein ÄK-Diplom Humangenetik angeboten. Unser Institut ist neben Innsbruck und Wien einzig zugelassene Ausbildungsstelle zum Facharzt für Medizinische (Biologie) Genetik in Österreich.

9. Publikationsliste der Mitarbeiter (Auswahl)

- Geigl JB, Langer S, Barwisch S, Pflöghaar K, Lederer G, Speicher MR (2004) Analysis of gene expression patterns and chromosomal changes associated with aging. *Cancer Res.* 64(23):8550-7
- Thalhammer S, Langer S, Speicher MR, Heckl WM, Geigl JB (2004) Generation of chromosome painting probes from single chromosomes by laser microdissection and linker-adaptor PCR. *Chromosome Res.*;12, 337-343 .
- Langer S, Geigl JB, Gangnus R, Speicher MR (2005) Sequential application of interphase-FISH and CGH to single cells. *Lab Invest.*;85(4):582-92
- Solakoglu O, Maierhofer C, Lahr G, Breit E, Scheunemann P, Heumos I, Pichlmeier U, Schlimok G, Oberneder R, Kollermann MW, Kollermann J, Speicher MR, Pantel K (2002) Heterogeneous proliferative potential of occult metastatic cells in bone marrow of patients with solid epithelial tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:2246-2251
- Eggan K, Rode A, Jentsch I, Samuel C, Hennek T, Tintrup H, Zevnik B, Erwin J, Loring J, Jackson-Grusby L, Speicher MR, Kuehn R, Jaenisch R (2002) Male and female mice derived from the same embryonic stem cell clone by tetraploid embryo complementation. *Nat Biotechnol* 20:455-459
- Wang TL, Maierhofer C, Speicher MR, Lengauer C, Vogelstein B, Kinzler KW, Velculescu VE (2002) Digital karyotyping. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:16156-16161
- Kraus J, Pantel K, Pinkel D, Albertson DG, Speicher MR (2003) High-resolution genomic profiling of occult micrometastatic tumor cells. *Genes Chrom Cancer* 36:159-166
- Cremer M, Küpper K, Wagler B, Wizelman L, v. Hase J, Weiland Y, Kreka L, Diebold J, Speicher MR, Cremer T (2003) Inheritance of gene-density related higher order chromatin arrangements in normal and tumor cell nuclei. *J Cell Bio* 162:809-820
- Bolzer A, Kreth G, Solovei I, Koehler D, Saracoglu K, Fauth C, Müller S, Eils R, Cremer C, Speicher MR, Cremer T (2005) Three-dimensional maps of all chromosome positions indicate a probabilistic order in human male fibroblast nuclei and prometaphase rosettes. *PLoS Biol* 3:e157
- Pflöghaar K, Heubes S, Cox J, Stemmann O, Speicher MR (2005) Securin is not required for chromosomal stability in human cells. *PLoS Biol* 3:e416
- Mayr C, Speicher MR, Kofler DM, Buhmann R, Strehl J, Busch R, Hallek M, Wendtner CM (2006) Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 107:742-751
- Fauth C, Gribble SM, Porter KM, Codina-Pascual M, Ng BL, Kraus J, Uhrig S, Leifheit J, Haaf T, Fiegler H, Carter NP, Speicher MR (2006) Microarray analyses decipher exceptional complex familial chromosomal rearrangement. *Hum Genet* 119:145-153
- Geigl JB, Uhrig S, Speicher MR (2006) Multiplex-FISH (M-FISH) for karyotyping of chromosomes. *Nat Protocols*, in press
- Lundin C, Nordstrom R, Wagner K, Windpassinger C, Andersson H, von Heijne G, Nilsson I. (2006) Membrane topology of the human seipin protein. *FEBS Lett.* 2006 Apr 17; 580(9):2281-4. Epub 2006 Mar 27
- Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J, Patel H, Petek E, Horl G, Malli R, Reed JA, Dierick I, Verpoorten N, Warner TT, Proukakis C, Van den Bergh P, Verellen C, Van Maldergem L, Merlini L, De Jonghe P, Timmerman V, Crosby AH, Wagner K. (2004) Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver Syndrome. *Nat Genet.* 2004 Mar; 36(3):271-6. Epub 2004 Feb 22
- Chen YZ, Bennett CL, Huynh HM, Blair IP, Puls I, Irobi J, Dierick I, Abel A, Kennerson ML, Rabin BA, Nicholson GA, Auer-Grumbach M, Wagner K, De Jonghe P, Griffin JW, Fischbeck KH, Timmerman V, Cornblath DR, Chance PF (2004) DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am J Hum Genet.* 2004 Jun; 74(6):1128-35. Epub 2004 Apr 21
- Evgrafov OV, Mersiyanova I, Irobi J, Van Den Bosch L, Dierick I, Leung CL, Schagina O, Verpoorten N, Van Impe K, Fedotov V, Dadali E, Auer-Grumbach M, Windpassinger C, Wagner K, Mitrovic Z, Hilton-Jones D, Talbot K, Martin JJ, Vasserman N, Tverskaya S, Polyakov A, Liem RK, Gettemans J, Robberecht W, DeJonghe P, Timmerman V (2004) Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. *Nat Genet.* 2004 Jun; 36(6):602-6. Epub 2004 May 2
- Verhoeven K, De Jonghe P, Coen K, Verpoorten N, Auer-Grumbach M, Kwon JM, FitzPatrick D, Schmedding E, De Vriendt E, Jacobs A, Van Gerwen V, Wagner K, Härtung HP, Timmerman V (2003) Mutations in the small GTP-ase late endosomal protein RAB7 cause Charcot-Marie-Tooth type 2B neuropathy. *Am J Hum Genet.* 2003 Mar; 72(3):722-7. Epub 2003 Jan 21
- El-Maarri O, Buiting K, Peery EG, Kroisel PM, Balaban B, Wagner K, Urman B, Heyd J, Lich C, Brannan CI, Walter J, Horsthemke B (2001) Maternal methylation imprints on human chromosome 15 are established during or after fertilization. *Nat Genet.* 2001 Mar; 27(3):341-4.
- Schwarzbraun T, Vincent JB, Schumacher A, Geschwind DH, Oliveira J, Windpassinger C, Ofner L, Ledinegg MK, Kroisel PM, Wagner K, Petek E (2004) Cloning, genomic structure, and expression profiles of TULIP1 (GARNL1), a brain-expressed candidate gene for 14q13-linked neurological phenotypes, and its murine homologue. *Genomics.* 2004 Sep;84(3):577-86.
- Petek E, Jenne DE, Smolle J, Binder B, Lasinger W, Windpassinger C, Wagner K, Kroisel PM, Kehrer-Sawatzki H (2003) Mitotic recombination mediated by the JAZZF1 (KIAA0160) gene causing somatic mosaicism and a new type of constitutional NF1 microdeletion in two children of a mosaic female with only few manifestations. *J Med Genet.* 2003 Jul;40(7):520-5.
- Scherer SW, Cheung J, MacDonald JR, Osborne LR, Nakabayashi K, Herbrick JA, Carson AR, Parker-Katirae L, Skaug J, Khaja R, Zhang J, Hudek AK, Li M, Haddad M, Duggan GE, Fernandez BA, Kanematsu E, Gentles S, Christopoulos CC, Choufani S, Kwasnicka D, Zheng XH, Lai Z, Nusskern D, Zhang Q, Gu Z, Lu F, Zeesman S, Nowaczyk MJ, Teshima I, Chitayat D, Shuman C, Weksberg R, Zackai EH, Grebe TA, Cox SR, Kirkpatrick SJ, Rahman N, Friedman JM, Heng HH, Pelicci PG, Lo-Coco F, Belloni E, Shaffer LG, Pober B, Morton CC, Gusella JF, Bruns GA, Korf BR, Quade BJ, Ligon AH, Ferguson H, Higgins AW, Leach NT, Herrick SR, Lemyre E, Farra CG, Kim HG, Summers AM, Gripp KW, Roberts W, Szatmari P, Winsor EJ, Grzeschik KH, Teebi A, Minassian BA, Kere J, Armengol L, Pujana MA, Estivill X, Wilson MD, Koop BF, Tosi S, Moore GE, Bricht AP, Zlotorynski E, Kerem B, Kroisel PM, Petek E, Oscier DG, Mould SJ, Dohner H, Dohner K, Rommens JM, Vincent JB, Venter JC, Li PW, Mural RJ, Adams MD, Tsui LC (2003) Human chromosome 7: DNA sequence and biology. *Science.* 2003 May 2;300(5620):767-72.
- Petek E, Windpassinger C, Vincent JB, Cheung J, Bricht AP, Scherer SW, Kroisel PM, Wagner K (2001) Disruption of a novel gene (IMPP2L) by a breakpoint in 7q31 associated with Tourette syndrome. *Am J Hum Genet.* 2001 Apr; 68(4): 848-58.

Dieses Manuskript wurde gemeinsam mit den wissenschaftlichen Mitarbeitern des Institutes erstellt. Eine exakte Mitarbeiterliste kann auf unserer Homepage abgerufen werden. ■