

ABSCHLUSSBERICHT

Verbund „Zentrum für Genkartierung“:

Genotypisierungseinheit und Einheit für Bioinformatik und Labormanagement

Förderkennzeichen: 01KW9967

1. Aufgabenstellung

Die Identifizierung von krankheitsrelevanten Genen ist über ihre Kartierung im Genom auf der Grundlage des Vererbungsmusters der zugehörigen Phänotypen möglich. Dieses überaus bewährte Prinzip der positionellen Klonierung setzt die Möglichkeit der effizienten Genotypisierung von vielen Individuen voraus. Das Mikrosatellitenzentrum am MDC war ursprünglich dafür konzipiert, überschaubare Genotypisierungsleistungen zur Kartierung monogen bedingter Erkrankungen zu erbringen. Für die verstärkte Anwendung des gleichen Forschungsansatzes auf komplexe Erkrankungen war der Ausbau der Einrichtung zu einem leistungsfähigen Genkartierungszentrum mit entsprechend erweitertem Labordaten-Management vorzunehmen. Komplexe Erkrankungen machen die Untersuchung wesentlich größerer Studienkollektive erforderlich und setzen eine umfangreiche und qualifizierte Betreuung auf den Gebieten der genetische Epidemiologie und statistische Genetik voraus. Neben der Hochdurchsatz-Genotypisierung von Mikrosatelliten sollten Analyseverfahren für Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) eingeführt werden. Genomweite hochdichte Markersätze für das Humangenom und auch verschiedene Tiermodelle waren zu erstellen und in Kooperationsprojekten anzuwenden.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das Mikrosatellitenzentrum war bereits zu Beginn der Förderung eine gut funktionierende Struktureinheit, die ihre Kompetenz auf dem Gebiet der Genkartierung schon eindrucksvoll unter Beweis gestellt hatte. Allerdings war bis dahin vor allem die Analyse monogen bedingter Erkrankungen vorgenommen worden. Für die verstärkte Bearbeitung von Projekten, die die Analyse multi-

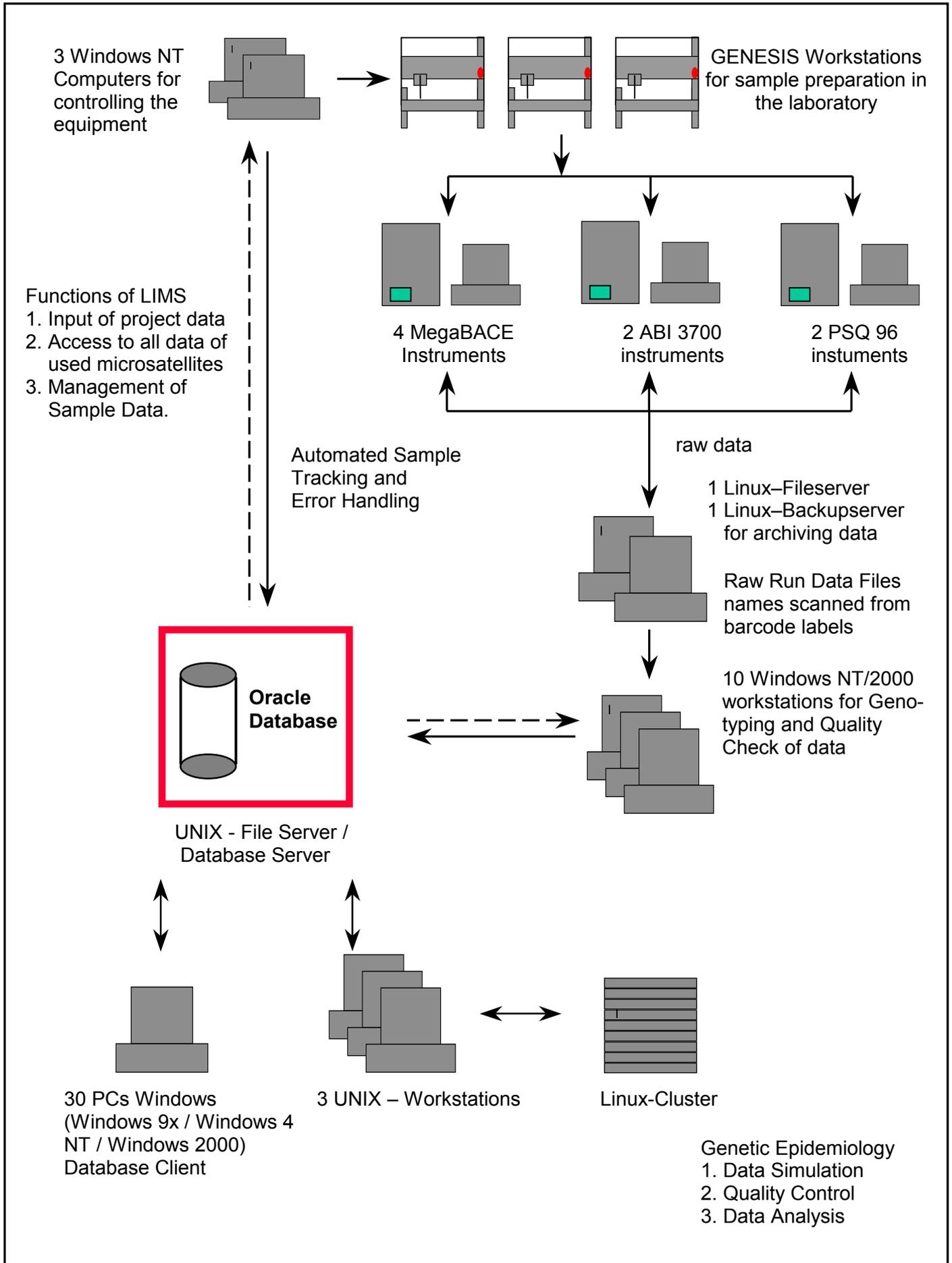
faktorieller Erkrankungen zum Inhalt hatten, war eine drastische Erweiterung der Genotypisierungskapazitäten sowie ein Einbeziehen von SNP-Markern in das Untersuchungsprogramm erforderlich. Die Diversifizierung und Erweiterung der Genotypisierung bei laufendem Betrieb stellte erheblich höhere Anforderungen an das Labordatenmanagement und den gesamten bioinformatischen Support als zuvor.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

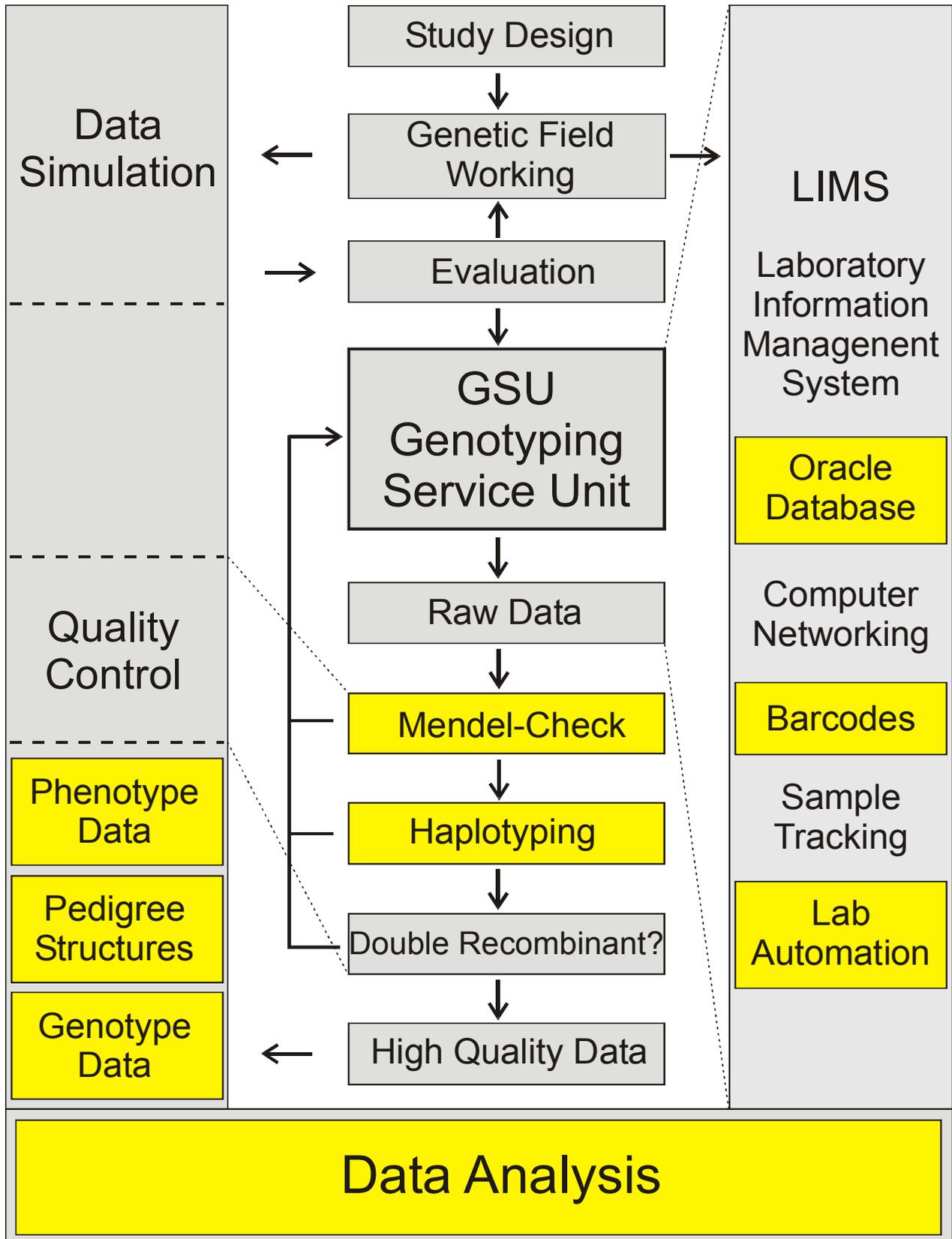
Zunächst galt es, die Kapazität und den Durchsatz der Genotypisierung für Mikrosatellitenmarker zu steigern. Die Typisierung von Mikrosatelliten-Markern wurde im Zeitraum der Förderung von Platten-Sequenzierautomaten komplett auf Kapillar-Sequenzierer umgestellt und damit eine erhebliche Steigerung der Arbeitsproduktivität erzielt. Ferner wurde die Kapazität der Plattform durch die Einführung des 384er Mikrotiterplatten-Formats sowohl auf der PCR- als auch auf der Pipettierroboterstrecke stark erweitert. Kleinere Projekte können nach wie vor parallel im 96er Format bearbeitet werden, wodurch die hohe Flexibilität der Plattform gewährleistet blieb. Neben der Erweiterung und Optimierung der Typisierung von Mikrosatelliten wurde die Typisierung von SNP-Markern im mittleren Durchsatz etabliert. Nach eingehender Testung verschiedener Verfahren wurden bevorzugt das Pyrosequencing™ und die 5'-Exonuklease-Methode mit Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (FRET) -Detektion (TaqMan™) eingesetzt. Diese Techniken bieten eine große Flexibilität beim Einsatz der SNP-Typisierung für unterschiedliche Fragestellungen, u.a. wurde eine neue Anwendung des Pyrosequencing™ zur Analyse von Methyl-SNPs ausgearbeitet.

Das „Laboratory Information Management System“ (LIMS) wurde schrittweise ausgebaut und an die steigenden Anforderungen angepasst. Zur Verbesserung der Auswertung wurden die neuesten Analyseprogramme implementiert und eigene Routinen zur Verbesserung des Datenflusses und zur Vereinfachung der Auswertung geschrieben. Parallel zur Etablierungs- und Optimierungsarbeit wurde die Bearbeitung von zahlreichen Projekten vorgenommen.

Laboratory Information Management System (LIMS) of the Gene Mapping Center (GMC)



Activities of the Statistical Service Unit at the Gene Mapping Center



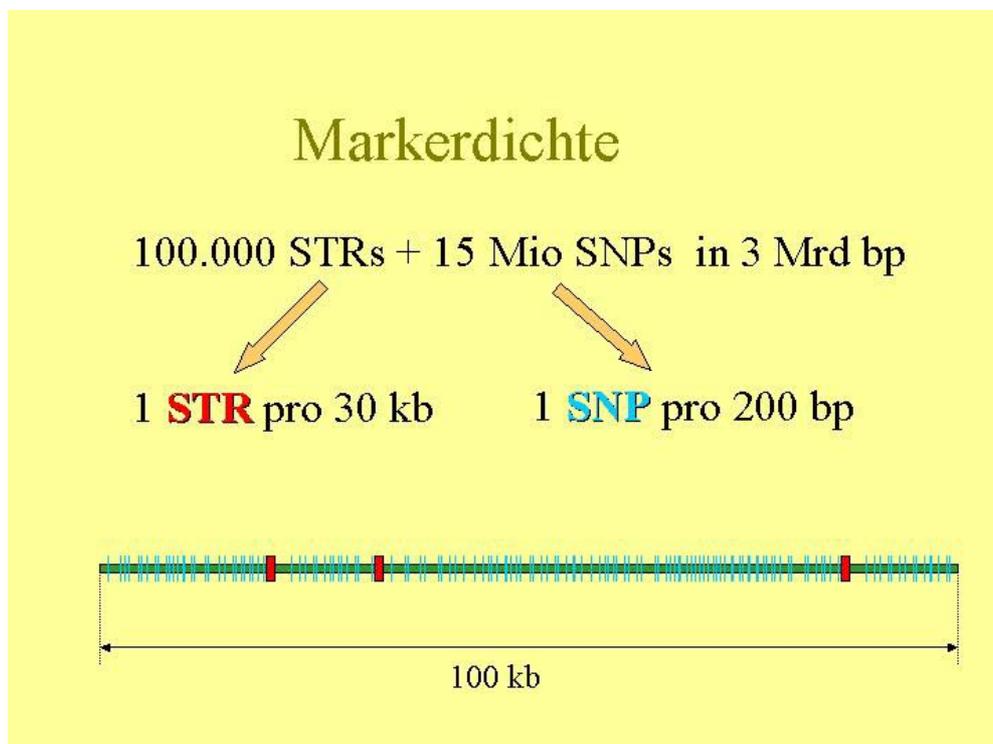
4. wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Mikrosatelliten-Marker-Panel lagen bereits von Généthon und CHLC (Marshfield) vor. Diese wurden in modifizierter Form etabliert und dabei an die speziellen Bedürfnisse des GMC angepasst. Ferner wurden Markersätze für das Maus- und Rattengenom etabliert.

Sets of microsatellite markers at GMC

- >1000 human markers, no gaps >5.5 cM
(GMC set + weber9 set + additional markers)
- >300 mouse markers
- >200 rat markers

Im Zusammenhang mit der Erforschung komplexer Erkrankungen sind die SNP-Marker ins Zentrum des Interesses gerückt. Sie sind wesentlich häufiger im Genom anzutreffen (1/200-600 bp) und lassen daher eine feinere Kartierung zu, mittels Kopplungsungleichgewichtskartierung (LD-Mapping).



SNPs konnten mit fortschreitender Projektdauer aus den öffentlichen Datenbanken extrahiert werden, mussten jedoch vielfach vor ihrer Anwendung experimentell validiert werden, um Marker mit ausreichender Allelfrequenz zu ermitteln. In einigen Fällen machte sich jedoch eine Resequenzierung von Kandidatengenomen erforderlich, um geeignete SNPs zu identifizieren. Zur Typisierung der SNPs wurde auf publizierte und kommerziell erhältliche Technologien zurückgegriffen und diese auf ihre Eignung für die Bearbeitung der Projekte unserer Partner geprüft.

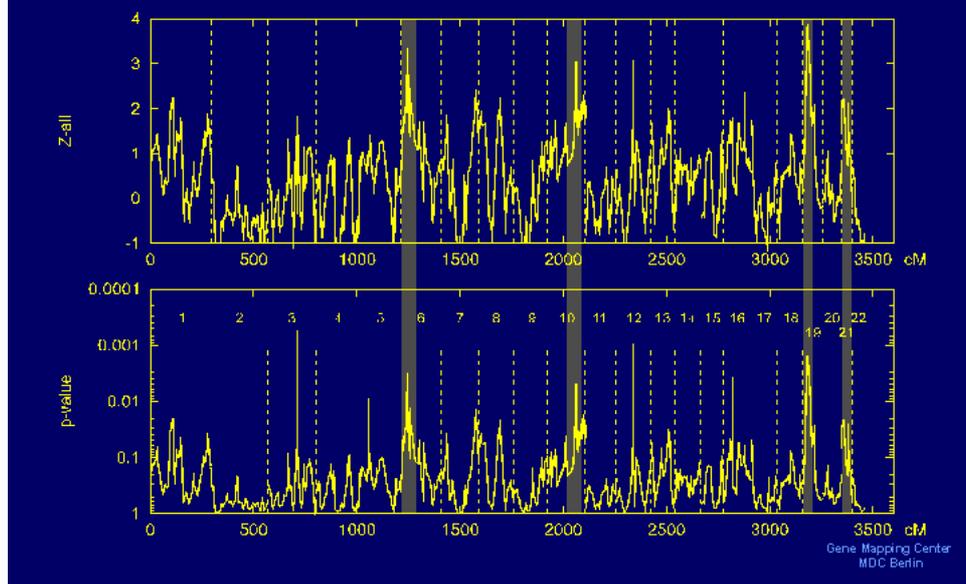
5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Das Genkartierungszentrum ist zentraler Ansprechpartner für genetischen Kartierungsprojekte in Deutschland mit europaweiter Ausstrahlung. Es liegt in der Natur der Arbeitsteilung zwischen diesem hochspezialisierten Labor und den klinischen Partnern, dass der Großteil der Projekte auf der Basis von umfangreichen Kooperationen bearbeitet wird. Eine enge Zusammenarbeit besteht weiterhin auf dem Sektor der genetisch epidemiologischen Datenanalyse mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn (Prof. Wienker) sowie den entsprechenden Partnern an der GSF (Prof. Wichmann) und dem DKFZ (PD Dr. Chan Claude). Seit Februar 2002 besteht zusätzlich eine intensive Kooperation im Rahmen der Genetisch-Epidemiologischen Methodenzentren des NGFN.

6. Erzielte Ergebnisse

Ein neues Mikrosatelliten-Marker-Panel wurde etabliert, das die Softwaregestützte Datenanalyse deutlich vereinfacht. Die vorhandenen Sätze wurden genutzt, um ein neues hochdichtes Marker-Panel zu implementieren mit einem durchschnittlich $<5\text{cM}$ betragenden Markerabstand. Mehrere Genom-Scans für multifaktorielle und monogene Erkrankungen wurden damit erfolgreich durchgeführt:

Genome scan in German psoriasis families



Phenotype

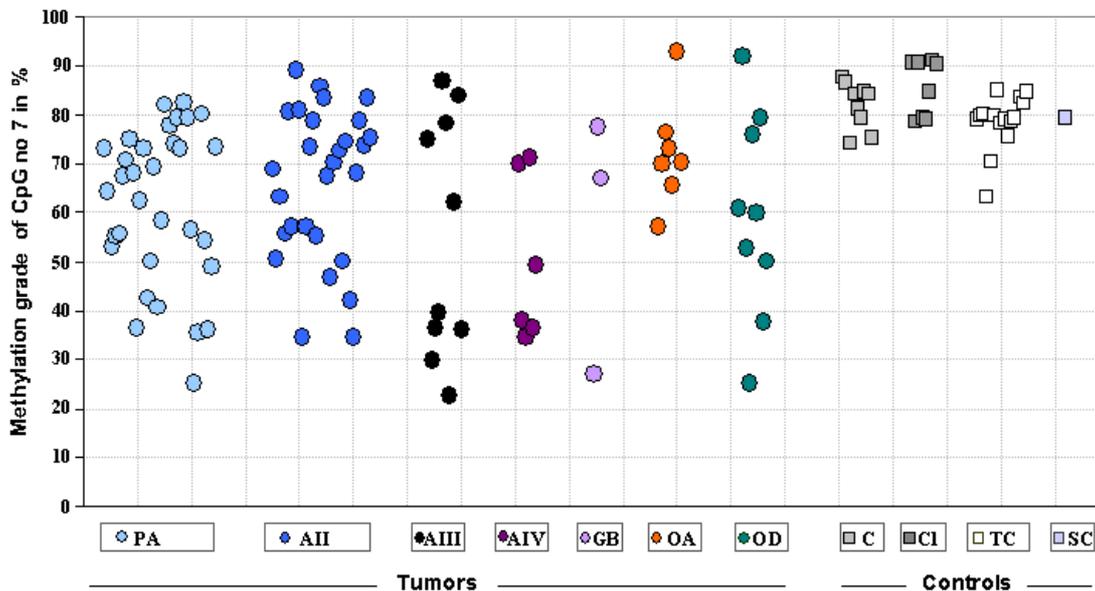
Collaboration

Publication

Asthma	Wjst, Wichmann, München	Wjst et al. 1999
Atopic dermatitis	Lee, Wahn, Berlin	Lee et al. 2000
	European consortium	
Idiopathic generalised epilepsy	Sander, Berlin	Sander et al. 1999
	European consortium	Sander et al. 2000
Mite sensitisation	Deichmann, Freiburg	Kurz et al. 2000
Obesity	Hebebrand, Marburg	Saar et al. 2003
Psoriasis	Schmitt-Egenolf, Berlin	Jacob et al. 1999
	Traupe, Münster	Lee et al. 2000
Schizophrenia	Stöber, Würzburg	Stöber et al. 2000b

Nach eingehender Testung verschiedener SNP-Typisierungsverfahren wurden bevorzugt das Pyrosequencing™ und die 5'-Exonuklease-Methode mit Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (FRET) -Detektion (TaqMan™) eingesetzt. Diese Techniken bieten eine große Flexibilität beim Einsatz der SNP-Typisierung für unterschiedliche Fragestellungen, u.a. wurde eine neue Anwendung des Pyrosequencing™ zur Analyse von Methyl-SNPs ausgearbeitet (Uhlmann et al. 2002).

Comparison of tumor subtypes (PyroMeth data)



Uhlmann et al. 2002, *Electrophoresis* 23:4072-4079

Das bisher ausschließlich auf Mikrosatelliten angelegte LIMS erfuhr eine umfangreiche Erweiterung. Es wurde bei laufendem Betrieb des GMC das Sichern- und Archivieren der Genotypdaten (jährlicher Zuwachs ueber 100 GB) über das netzbasierte Backup-System ARKEIA auf eine stabile Basis gestellt. Zur Verbesserung der Auswertung wurden die neuesten Analyseprogramme implementiert (ALLEGRO, ARLEQUIN, FBAT, GENEHUNTER, GRR, SIMCROSS/SIMWALK, TDT-PC u. a.) und eigene Routinen zur Verbesserung des Datenflusses und zur Vereinfachung der Auswertung geschrieben. Es wurden leistungsfähige Auswertestationen eingerichtet, auf denen die Anwendungen sowohl unter Unix als auch Windows/DOS32 nutzbar sind. Spezielle Programmentwicklungen wurden zur Abschätzung von Haplotypen vorgenommen. Bedingt durch die geringe Information einzelner SNP-Loci werden SNP-Haplotypen immer bedeutsamer. Diese können sich über recht grosse „Linkage Disequilibrium“-Blöcke erstrecken. Wir haben sowohl für genotypisierte Samples von Einzelindividuen als auch Kernfamilien Programme entwickelt, die ohne Kenntnis der Phaseninformation im Genotyp für Ein-

zelindividuen oder Kernfamilien Haplotypen und Haplotypfrequenzen abschätzen. Die so gewonnenen Haplotypen können genutzt werden, Assoziationsstudien von Haplotypen für dichotome oder quantitative Merkmale durchzuführen. Dabei können die Assoziationsstudien für die Maximum-Likelihood-Punktschätzungen der Haplotypen durchgeführt werden (vor allem anwendbar, wenn die wahrscheinlichste Haplotypschatzung weit von den nächstwahrscheinlichen entfernt ist), es kann aber auch, wenn es konkurrierende Haplotyp-Zerlegungen gibt, über die Anwendung des Metropolis-Hastings-Algorithmus ein Sampling über die verschiedenen Zustände durchgeführt werden. In Simulationen und ersten Anwendungen auf reale Daten (Knoblauch et al. 2002, Hum.Mol.Genetics 11:1477:85, Poster SNP2002, 2002 Reykjavik) wurde die Anwendbarkeit des Algorithmus demonstriert. Zusätzlich können die Programme zur Haplotyp-Schätzung benutzt werden, fehlerhafte Genotypen bzw. Rekombinationen zwischen eng benachbarten SNP aufzufinden, was umso wichtiger ist, als SNP-Mendelfehler an einem einzelnen Locus schwerer festzustellen sind als bei Mikrosatelliten.

7. voraussichtlicher Nutzen

Der Ausbau des Mikrosatellitenzentrums zum Gene Mapping Center führte zu einer erheblichen Verbesserung der Infrastruktur und Leistungsfähigkeit des Zentrums. Die Einrichtung wurde dadurch in den Stand gesetzt, als zentrale Genotypisierungsplattform im NGFN in Erscheinung zu treten und die Genomforschung in Deutschland international wettbewerbsfähig zu gestalten.

Bei den meisten Projekten handelt es sich um Grundlagenforschung mit der Zielsetzung des besseren Verständnisses der Ursachen und Molekularpathomechanismen komplexer Erkrankungen. Es bedarf eines längeren Anlaufs bis zur Umsetzung derartiger Resultate in wirtschaftliche Erfolge. Über die Eingrenzung der Lokalisation relevanter Gene im Genom lassen sich jedoch Kandidatengene identifizieren, deren Varianten in den pathologischen Prozess involviert sein können. Die Erkennung derartiger Varianten erlaubt die Erkennung eines Risikopotentials sowie Hinweise auf mögliche therapeutische Angriffspunkte.

Kandidatengene mit ihren Varianten sowie daraus ableitbare Therapiekonzepte lassen sich gegebenenfalls patentrechtlich schützen. Die Aufklärung der Rolle eines Gens führt zu neuen Hypothesen über die Verwicklung weiterer Gene desselben „Pathways“. Genetische Varianten von Interaktionspartnern sind gute Kandidaten für die anderen involvierten Gene. Es werden eine Fülle von Hypothesen für fortführende funktionelle und zellbiologische Studien generiert.

Die erfolgte Patentanmeldung für PyroMeth (Uhlmann et al. 2002), einer Methode zur effizienten Quantifizierung des Methylierungsgrades von Cytosinen verspricht eine potentielle Anwendung in der Testung von Biomarkern im Zusammenhang mit einem Krankheitsgeschehen, beispielweise in der Krebsdiagnostik und -therapiekontrolle.

8. während des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt an anderen Stellen

Das Genkartierungszentrum ist eine für Deutschland einmalige Einrichtung mit hoher strategischer Bedeutung für die nationale Genomforschung. International gibt es vergleichbare akademische Einrichtungen nur in den USA, Frankreich und Großbritannien.

9. erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

- Al-Kateb, H., Bähring, S., Hoffmann, K., Strauch, K., Busjahn, A., Nürnberg, G., Jouma, M., Bautz, E.K.F., Dresel, H.A., Luft, F.C. (2002). Mutation in the ARH gene and a chromosome 13q locus influence cholesterol levels in a new form of digenic-recessive familial hypercholesterolemia. **Circ. Res.** 90(9), 951-958.
- Betz, R.C., Schoser, B.G.H., Kasper, D., Ricker, K., Ramirez, A., Stein, V., Torbergesen, T., Lee, Y.A., Nothen, M.M., Wienker, T.F., Malin, J.P., Propping, P., Reis, A., Mortier, W., Jentsch, T.J., Vorgerd, M., and Kubisch, C. (2001). Mutations in CAV3 cause mechanical hyperirritability of skeletal muscle in rippling muscle disease. **Nat. Genet.** 28, 218-219.
- Broeckel, U., Hengstenberg, C., Mayer, B., Holmer, S., Martin, L.J., Comuzie, A.G., Blangero, J., Nürnberg, P., Reis, A., Riegger, G.A.J., Jacob, H.J., and Schunkert, H. (2002). A comprehensive linkage analysis for myocardial infarction and its related risk factors. **Nat. Genet.** 30, 210-214.
- de Angelis, M.H., Flaswinkel, H., Fuchs, H., Rathkolb, B., Soewarto, D., Marschall, S., Heffner, S., Pargent, W., Wuensch, K., Jung, M., Reis, A., Richter, T., Alessandrini, F., Jakob, T., Fuchs, E., Kolb, H., Kremmer, E.,

- Schaeble,K., Rollinski,B., Roscher,A., Peters,C., Meitinger,T., Strom,T., Steckler,T., Holsboer,F., Klopstock,T., Gekeler,F., Schindewolf,C., Jung,T., Avraham,K., Behrendt,H., Ring,J., Zimmer,A., Schughart,K., Pfeffer,K., Wolf,E., and Balling,R. (2000). Genome-wide, large-scale production of mutant mice by ENU mutagenesis. **Nat. Genet.** 25, 444-447.
- Duetsch G, Illig T, Loesgen S, Rohde K, Klopp N, Herbon N, Gohlke H, Altmueller J, Wjst M. (2002) STAT6 as an asthma candidate gene: polymorphism-screening, association and haplotype analysis in a Caucasian sib-pair study. **Hum Mol Genet.** 11, 613-621.
- Gong M, Zhang H, Schulz H, Lee Y-A, Sun K, Bähring S, Luft FC, Nürnberg P, Reis A, Rohde K, Ganten D, Hui R, Hübner N (2003) Human essential hypertension maps to chromosome 12p. **Hum Mol Genet** 12, 1273-1277.
- Graefe S E B, Meyer B S, Müller-Myhsok B, Drost C, Laue T, Steeg C, Nürnberg P, Fleischer B (2003) Murine susceptibility to Chagas' disease maps to chromosomes 5 and 17. **Genes Immun** 4, 321-325.
- Graw,J., Löster,J., Soewarto,D., Fuchs,H., Reis,A., Wolf,E., Balling,R., and de Angelis,M.H. (2002). V76D mutation in a conserved gD-crystallin region leads to dominant cataracts in mice. **Mamm. Genome** 13, 452-455.
- Graw,J., Löster,J., Soewarto,D., Fuchs,H., Meyer,B., Reis,A., Wolf,E., Balling,R., and de Angelis,M.H. (2001). Characterization of a new, dominant V124E mutation in the mouse aA-crystallin-encoding gene. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 42, 2909-2915.
- Graw,J., Klopp,N., Löster,J., Soewarto,D., Fuchs,H., Becker-Follmann,J., Reis,A., Wolf,E., Balling,R., and de Angelis,M.H. (2001). Ethylnitrosourea-induced mutation in mice leads to the expression of a novel protein in the eye and to dominant cataracts. **Genetics** 157, 1313-1320.
- Graw,J., Loster,J., Soewarto,D., Fuchs,H., Meyer,B., Reis,A., Wolf,E., Balling,R., and de Angelis,M.H. (2001). Characterization of a mutation in the lens-specific MP70 encoding gene of the mouse leading to a dominant cataract. **Exp. Eye Res.** 73, 867-876.
- Graw,J., Löster,J., Soewarto,D., Fuchs,H., Reis,A., Wolf,E., Balling,R., and de Angelis,M.H. (2001). Aey2, a new mutation in the bB2-crystallin-encoding gene of the mouse. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 42, 1574-1580.
- Grohmann,K., Schuelke,M., Diers,A., Hoffmann,K., Lucke,B., Adams,C., Bertini,E., Leonhardt-Horti,H., Muntoni,F., Ouvrier,R., Pfeufer,A., Rossi,R., Van Maldergem,L., Wilmschurst,J.M., Wienker,T.R., Sendtner,M., Rudnik-Schöneborn,S., Zerres,K., and Hübner,C. (2001). Mutations in the gene encoding immunoglobulin mu-binding protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. **Nat. Genet.** 29, 75-77.
- Hampe,J., Wienker,T., Nürnberg,P., Schreiber,S. (2000). Mapping genes for polygenic disorders: considerations for study design in the complex trait of inflammatory bowel disease. **Human Heredity** 50, 91-101.
- Hampe,J., Frenzel,H., Mirza,M.M., Croucher,P.J., Cuthbert,A., Mascheretti,S., Huse,K., Platzer,M., Bridger,S., Meyer,B., Nürnberg,P., Stokkers,P., Krawczak,M., Mathew,C.G., Curran,M., and Schreiber,S. (2002). Evidence for a NOD2-independent susceptibility locus for inflammatory bowel disease on chromosome 16p. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 99, 321-326.
- Hoehe MR, Kopke K, Wendel B, Rohde K, Flachmeier C, Kidd KK, Berrettini WH, Church GM (2000) Sequence variability and candidate gene analysis

- in complex disease: association of mu opioid receptor gene variation with substance dependence. **Hum Mol Genet.** 9, 2895-2908.
- Hoffmann,K., Dreger,C.K., Olins,A.L., Olins,D.E., Shultz,L.D., Lucke,B., Karl,H., Kaps,R., Müller,D., Vaya,A., Aznar,J., Ware,R.E., Cruz,N.S., Lindner,T.H., Herrmann,H., Reis,A., and Sperling,K. (2002). Mutations in the gene encoding the lamin B receptor produce an altered nuclear morphology in granulocytes (Pelger-Huet anomaly). **Nat. Genet.** 31, 410-414.
- Hoffmann,K., Stassen,H.H., Reis,A. (2000). Genkartierung in Isolatpopulationen. **Medgen** 12, 428-437.
- Immervoll,T., Loesgen,S., Dutsch,G., Gohlke,H., Herbon,N., Klugbauer,S., Dempfle,A., Bickeboller,H., Becker-Follmann,J., Rüschen-dorf,F., Saar,K., Reis,A., Wichmann,H.E., and Wjst,M. (2001). Fine mapping and single nucleotide polymorphism association results of candidate genes for asthma and related phenotypes. *Hum. Mutat.* 18, 327-336.
- Knoblauch H, Bauerfeind A, Krahenbuhl C, Daury A, Rohde K, Bejanin S, Essioux L, Schuster H, Luft FC, Reich JG (2002) Common haplotypes in five genes influence genetic variance of LDL and HDL cholesterol in the general population. **Hum. Mol. Genet.** 11, 1477-1485.
- Kurz,T., Strauch,K., Heinzmann,A., Braun,S., Jung,M., Rüschen-dorf,F., Moffatt,M.F., Cookson,W.O.C.M., Inacio,F., Ruffilli,A., Nordskov-Hansen,G., Peltre,G., Forster,J., Kuehr,J., Reis,A., Wienker,T.F., and Deichmann,K.A. (2000). A European study on the genetics of mite sensitization. **J. Allergy Clin. Immunol.** 106, 925-932.
- Langen,H., von Kietzell,D., Byrd,D., Arslan-Kirchner,M., Vester,U., Stuhmann,M., Dörk,T., Saar,K., Reis,A., Schmidtke,J., and Brodehl,J. (2000). Renal polyamine excretion, tubular amino acid reabsorption and molecular genetics in cystinuria. **Pediatr. Nephrol.** 14, 376-384.
- Lee,Y.A., Rüschen-dorf,F., Windemuth,C., Schmitt-Egenolf,M., Stadelmann,A., Nürnberg,G., Ständer,M., Wienker,T.F., Reis,A., and Traupe,H. (2000). Genomewide scan in German families reveals evidence for a novel psoriasis-susceptibility locus on chromosome 19p13. **Am. J. Hum. Genet.** 67, 1020-1024.
- Lee,Y.A., Wahn,U., Kehrt,R., Tarani,L., Businco,L., Gustafsson,D., Andersson,F., Oranje,A.P., Wolkertstorfer,A., von Berg,A., Hoffmann,U., Küster,W., Wienker,T.F., Rüschen-dorf,F., and Reis,A. (2000). A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. **Nat. Genet.** 26, 470-473.
- Nothnagel M, Furst R, Rohde K (2002) Entropy as a measure for linkage disequilibrium over multilocus haplotype blocks. **Hum Hered.** 54, 186-198.
- Nürnberg,P., Thiele,H., Chandler,D., Höhne,W., Cunningham,M.L., Ritter,H., Leschik,G., Uhlmann,K., Mischung,C., Harrop,K., Goldblatt,J., Boro-chowitz,Z.U., Kotzot,D., Westermann,F., Mundlos,S., Braun,H.S., Laing,N., and Tinschert,S. (2001). Heterozygous mutations in ANKH, the human ortholog of the mouse progressive ankylosis gene, result in craniometaphyseal dysplasia. **Nat. Genet.** 28, 37-41.
- Rohde,K and Fuerst, R (2001) Haplotyping and estimation of haplotype frequencies for closely linked biallelic multilocus genetic phenotypes including nuclear family information. **Hum. Mutation** 17, 289-295.
- Saar,K., Geller,F., Rüschen-dorf,F., Reis,A., Friedel,S., Schäuble,N., Nürnberg,P., Siegfried,W., Goldschmidt,H.-P., Schäfer,H., Ziegler,A.,

- Remschmidt,H., Hinney,A., Hebebrand,J. (2003). Genome-Wide Scan for Childhood and Adolescent Obesity Genes in German Families. **Pediatrics** 111, 321-327.
- Sander,T., Toliat,M.R., Heils,A., Becker,C., and Nürnberg,P. (2002). Failure to replicate an allelic association between an exon 8 polymorphism of the human α_1A calcium channel gene and common syndromes of idiopathic generalized epilepsy. **Epilepsy Res.** 49, 173-177.
- Sander,T., Toliat,M.R., Heils,A., Leschik,G., Becker,C., Rüschen-dorf,F., Rohde,K., Mundlos,S., Nürnberg,P. (2002). Association of the 867A_{sp} variant of the human anion exchanger 3 gene with common subtypes of idiopathic generalized epilepsy. **Epilepsy Res.** 51(3), 249-55.
- Sander,T., Toliat,M.R., Heils,A., Leschik,G., Becker,C., Rüschen-dorf,F., Rohde,K., Mundlos,S., Nürnberg,P. (2002). Mutation analysis of the human anion exchanger 3 gene in patients with familial idiopathic generalized epilepsy. **Epilepsy Res.** 51, 249-255.
- Sander,T., Windemuth,C., Schulz,H., Saar,K., Gennaro,E., Bianchi,A., Zara,F., Bul-teau,C., Kaminska,A., Ville,D., Cieuta,C., Prud'homme,J.F., Dulac,O., Bate,L., Gardiner,R.M., de Haan,G.J., Janssen,G.A.M.A., Witte,J., Halley,D.J.J., Lindhout,D., Wienker,T.F., and Janz,D. (2002). No evidence for a susceptibility locus for idiopathic generalized epilepsy on chromosome 18q21.1. **Am. J. Med. Genet.** 114, 673-678.
- Sander,T., Windemuth,C., Schulz,H., Saar,K., Gennaro,E., Riggio,C., Bianchi,A., Zara,F., Rudolf,G., Picard,F., Bul-teau,C., Kaminska,A., Cieuta,C., Prud'homme,J.-F., Dulac,O., Bate,L., Robinson,R., Gardiner,Rm., Covanis,A., De Haan,G.-J., Janssen,Amaj, Van Erp, Mg., Boezeman,Ehfj, Lindhout,D., Heils,A., Nürnberg,P., Janz,D. (2003). Exploration of a putative susceptibility locus for idiopathic generalized epilepsy on chromosome 8p12. **Epilepsia** 44, 32-39.
- Sander,T., Schulz,H., Saar,K., Gennaro,E., Riggio,M.C., Bianchi,A., Zara,F., Luna,D., Bul-teau,C., Kaminska,A., Ville,D., Cieuta,C., Picard,F., Prud'homme,J.F., Bate,L., Sundquist,A., Gardiner,R.M., Janssen,G.A.M.A., de Haan,G.J., Kasteleijn-Nolst-Trenite,D.G.A., Bader,A., Lindhout,D., Riess,O., Wienker,T.F., Janz,D., and Reis,A. (2000). Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies. **Hum. Mol. Genet.** 9, 1465-1472.
- Schmitt-Egenolf,M., Windemuth,C., Hennies,H.C., Albis-Camps,M., von Engelhardt,B., Wienker,T., Reis,A., Traupe,H., and Blasczyk,R. (2001). Comparative association analysis reveals that corneodesmosin is more closely associated with psoriasis than HLA-Cw*0602-B*5701 in German families. **Tissue Antigens** 57, 440-446.
- Stöber,G., Meyer,J., Nanda,I., Wienker,T.F., Saar,K., Knapp,M., Jatzke,S., Schmid,M., Lesch,K.P., and Beckmann,H. (2000). Linkage and family-based association study of schizophrenia and the synapsin III locus that maps to chromosome 22q13. **Am. J. Med. Genet.** 96, 392-397.
- Stöber,G., Saar,K., Rüschen-dorf,F., Meyer,J., Nürnberg,G., Jatzke,S., Fran-zek,E., Reis,A., Lesch,K.P., Wienker,T.F., and Beckmann,H. (2000). Splitting schizophrenia: Periodic catatonia-susceptibility locus on chromosome 15q15. **Am. J. Hum. Genet.** 67, 1201-1207.
- Stöber,G., Meyer,J., Nanda,I., Wienker,T.F., Saar,K., Jatzke,S., Schmid,M., Lesch,K.P., and Beckmann,H. (2000). hKCNN3 which maps to chromo-

- some 1q21 is not the causative gene in periodic catatonia, a familial subtype of schizophrenia. **Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.** 250, 163-168.
- Stöber,G., Pfuhlmann,B., Nürnberg,G., Schmidtke,A., Reis,A., Franzek,E., and Wienker,T.F. (2001). Towards the genetic basis of periodic catatonia: pedigree sample for genome scan I and II. **Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.** 251 Suppl. 1, 125-130.
- Uhlmann,K., Brinckmann,A., Toliat,M.R., Ritter,H., Nürnberg,P. (2002). Evaluation of a potential epigenetic biomarker by quantitative MethyISNP analysis. **Electrophoresis** 23, 4072-4079.
- Uhlmann K, Rohde K, Zeller C, Szymas J, Vogel S, Marczynek K, Thiel G, Nürnberg P, Laird P W (2003) Distinct Methylation Profiles of Glioma Subtypes. **Int J Cancer** 106, 52-59.
- Widdig,A., Nürnberg,P., Krawczak,M., Streich,W.J., and Bercovitch,F.B. (2001). Paternal relatedness and age proximity regulate social relationships among adult female rhesus macaques. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 98, 13769-13773.
- Windemuth,C., Schulz,H., Saar,K., Gennaro,E., Riggio,C., Bianchi,A., Zara,F., Luna,D., Bulteau,C., Kaminska,A., Ville,D., Cieuta,C., Prud'homme,J.-F., Dulac,O., Bate,L., Gardiner,R.M., Covanis,A., Lindhout,D., Wienker,T.F., Janz,D., Sander,T. (2002). No evidence for a susceptibility locus for idiopathic generalized epilepsy on chromosome 5 in families with typical absence seizures. **Epilepsy Res.** 5, 23-29.
- Witt,H., Luck,W., Hennies,H.C., Classen,M., Kage,A., Lass,U., Landt,O., and Becker,M. (2000). Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. **Nat. Genet.** 25, 213-216.