

Schlussbericht

Nationales Genomforschungsnetz II

Systematisch-Methodische Plattform „DNA“ – Nationale Genotypisierungsplattform .1

Standort CCG (Köln)

Förderkennzeichen: 01GR0416
Teilprojekt PDN-S24T04
Projektleiter: Prof. Dr. Peter Nürnberg
Universitätsklinikum der Universität zu Köln
Cologne Center for Genomics (CCG)
Zülpicher Straße 47
50674 Kiel

I. Kurze Darstellung zu

1. Aufgabenstellung

Das Hauptziel der Plattform am Standort Köln lag in der Durchführung von Genomscans auf der Basis von Hochdurchsatz-Mikrosatellitentypisierungen und Affymetrix SNP Arrays für Kopplungsanalysen und Assoziationsstudien aus den Krankheitsnetzen.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Während der ersten Förderperiode des NGFN fungierte die Arbeitsgruppe von Prof. Nürnberg als Mikrosatelliten-Zentrum am MDC mit entsprechendem Hochdurchsatz. Ferner konnten erste methodische Erfahrungen bei der Einführung der Affymetrix SNP-Genotypisierungs-Arrays gesammelt werden. Mit dem Umzug nach Köln wurde die entsprechende Kompetenz und Kapazität am CCG neu etabliert.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Es erfolgte ein Ausbau der Infrastruktur auf der Grundlage von Berufungsmitteln und Strukturhilfemaßnahmen des Landes Nordrhein-Westfalen.

4. wissenschaftlichem und technischem Stand, an den angeknüpft wurde

Die Umstellung von genomweiten Kopplungsstudien auf Assoziationsstudien erforderte eine massive Erweiterung des Durchsatzes. Ursächlich hierfür war der ansteigende Bedarf an SNP-Typisierungen sowie die Ablösung familienbasierter Studien durch das Fall-Kontroll-Studiendesign mit hohen Fallzahlen. Gegen Ende der Laufzeit der ersten NGFN Förderperiode standen erste Sequenzier- (Sanger, 3730xl) und Genotypisierungsmethoden (Pyrosequencing, TaqMan) mit niedrigem Durchsatz zur Verfügung. Ein Grundgerüst für die Verwaltung und Auswertung der Daten war vorhanden. Im letzten Abschnitt der Förderperiode kamen die ersten SNP-Chips auf den Markt. Diese ermöglichten eine zeitgleiche Genotypisierung von mehr als 100,000SNPs.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Kooperationen mit: Projektleiter der krankheitsbezogenen Teilprojekte
M. Krawczak/M. Nothnagel (NUW S23T15) [Statistische und epidemiologische Beratung]
Popgen, KORA [Kontrollproben und -daten]
S. Sauer, MPIMG [Methodenentwicklung]
GEM Bonn (T. Wienker) [Qualitätskontrolle]
Diverse internationale Kooperationspartner, v.a. USA, UK, Niederlande, Italien, Dänemark, Türkei, Israel.

II. Eingehende Darstellung

1. der Verwendung der Zuwendung und des erzielten Ergebnisses im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele

Das Cologne Center for Genomics ist erst 2005 gegründet worden und hat sich in der kurzen Zeit seiner Existenz zu einem der führenden Genotypisierungszentren Deutschlands entwickelt. Das angebotene Methodenspektrum erlaubt die komplette Bearbeitung von Positionsklonierungsprojekten zur Aufklärung der genetischen Ursachen komplexer Erkrankungen. Neben den beiden wichtigsten Array-Technologien, Affymetrix und Illumina, werden diverse flexible SNP-Typisierungstechnologien, wie SNPstream, TaqMan und Pyrosequencing eingesetzt. Daneben ist das CCG als einziges Zentrum in der Lage, auch Mikrosatelliten-Scans insbesondere für Modellorganismen anzubieten. Die Produktivität und Leistungsfähigkeit des Zentrums spiegelt sich in den Zahlen für die prozessierten Arrays (>20.000), erstellten Genotypen (> 5 Milliarden) und Publikation wider, die mit wesentlicher Unterstützung des CCG seit 2005 erschienen sind. Hierunter befinden sich >10 Arbeiten in Nature Genetics und zahlreiche andere in Journalen mit einem Impact Factor > 10. Als Leitzentrum der Nationalen Genotypisierungsplattform ist das CCG gemeinsam mit dem GEM Bonn für die Durchführung der NGFN-Ringversuche zur Qualitätssicherung in der Genotypisierung verantwortlich. Kürzlich wurde die Sequenzierungsplattform um ein Gerät der neuen Sequenzierergeneration erweitert (Illumina GAI).

Die Genotypisierungs- und Sequenzierplattform des CCG wurden bzw. werden auch im Rahmen zahlreicher wissenschaftlicher, akademischer Kollaborationen außerhalb des NGFN genutzt. Dieses erfolgt sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene.

2. der wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Im Rahmen der Zuwendung wurde lediglich Geld für ein(e) Technische(n) MitarbeiterIn bereitgestellt, die/der in das Team (4 Mitarbeiter insgesamt) für den Betrieb der Hochdurchsatz-Affymetrix-Plattform integriert wurde.

Die bereitgestellten Verbrauchsmittel wurden für Etablierungs- und Optimierungsexperimente sowie zur Qualitätssicherung eingesetzt.

3. der Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Mit Hilfe der Plattform wurde die technischen Grundlagen zur Durchführung verschiedenster genetischer Hochdurchsatzexperimente gelegt. Damit wurde eine wesentliche Basis für die Erreichung der Antragsziele bereitgestellt.

4. des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans,

Im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans ist der Nutzen der erzielten Ergebnisse wie folgt zu bewerten:

- 1) Wichtiger Beitrag zur Durchführung komplexer genetischer Experimente für die Teilprojekte, z.B. Durchführung von genomweiten Assoziationsstudien (GWAS), komplette Nachverfolgung einer GWAS. Möglichkeit der Bearbeitung von Replikationsstudien, Feinkartierungen und Mutationsdetektionen im Hochdurchsatz-Maßstab.
- 2) Etablierung einer international sichtbaren „Core Facility“ (z.B. potenteste Affymetrix-Plattform in Europa)
- 3) Steigerung der Vernetzung: Durchführung zahlreicher Pilotprojekte mit (inter-)nationalen Kollaborationspartnern.
- 4) Entwicklung und Erweiterung technologischen/methodischen Know-Hows. Hierdurch Vereinfachung der Etablierung neuester state-of-the-art Technologien.

5. des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Die ursprüngliche Fokussierung auf „common variants“ bei der Erforschung der genetischen Ursachen komplexer Erkrankungen hat sich als zu kurz gegriffen erwiesen. Die Genotypisierungszentren haben daher neue methodische Ansätze neben der genomweiten SNP-Analyse in ihr Programm aufnehmen müssen. Diese umfassen die „copy

number“-Analyse zur Erfassung sogenannter „copy number variants“ (CNVs) als auch das ultraparallele „medical resequencing“ mit den Sequenziermethoden der neuen Generation, um auch die in bestimmten Genen gehäuft auftretenden seltenen Mutationen zu erfassen („mutational burden“).

6. der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses nach Nr. 6, wenn zur Wahrung berechtigter Interessen des ZE oder Dritter oder aus anderen sachlichen Gesichtspunkten bestimmte Einzelheiten aus dem Bericht vertraulich zu behandeln sind (z.B. zur Wahrung der Priorität bei Schutzrechtsanmeldungen), so hat der ZE den ZG ausdrücklich darauf hinzuweisen.

Der Abschlussbericht unterliegt keinen Geheimhaltungen

7. Publikationen

Als methodische Plattform ist das CCG an zahlreichen Projekten aus den Krankheitsnetzen beteiligt. Darüber hinaus wurden auch methodische Weiterentwicklungen und Bewertungen von Methoden in unabhängigen Fachartikeln veröffentlicht. Desweiteren wurden mehrere Softwareentwicklungen veröffentlicht und anderen Benutzern als „open source“ Projekte zur Verfügung gestellt:

1. Heinz-Erian P, Müller T, Krabichler B, Schranz M, Becker C, Rüschemdorf F, **Nürnberg P**, Rossier B, Vujic M, Booth IW, Holmberg C, Wijmenga C, Grigeliioniene G, Kneepkens CM, Rosipal S, Mistrik M, Kappler M, Michaud L, Dóczy LC, Siu VM, Krantz M, Zoller H, Utermann G, Janecke AR. (2009) Mutations in SPINT2 Cause a Syndromic Form of Congenital Sodium Diarrhea. *Am J Hum Genet.* 2009 Jan 28. [Epub ahead of print]
2. Hansen L, Mikkelsen A, **Nürnberg P**, Nürnberg G, Anjum I, Eiberg H, Rosenberg T. (2009) Comprehensive mutational screening in a cohort of Danish families with hereditary congenital cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Jan 31. [Epub ahead of print]
3. Chung BD, Kayserili H, Ai M, Freudenberg J, Uzümcü A, Uyguner O, Bartels CF, Höning S, Ramirez A, Hanisch FG, Nürnberg G, **Nürnberg P**, Warman ML, Wollnik B, Kubisch C, Netzer C. (2009) A mutation in the signal sequence of LRP5 in a family with an osteoporosis-pseudoglioma syndrome (OPPG)-like phenotype indicates a novel disease mechanism for trinucleotide repeats. *Hum Mutat.* 2009 Jan 28. [Epub ahead of print]
4. Hildebrandt F, Heeringa SF, Rüschemdorf F, Attanasio M, Nürnberg G, Becker C, Seelow D, Huebner N, Chernin G, Vlangos CN, Zhou W, O'Toole JF, Hoskins BE, Wolf MT, Hinkes BG, Chaib H, Ashraf S, Allen SJ, Vega-Warner V, Wise E, Harville HM, Lyons RH, Washburn J, Macdonald J, **Nürnberg P**, Otto EA. (2009) A systematic approach to mapping recessive disease genes in individuals from outbred populations. *PLoS Genet.* 2009 Jan;5(1):e1000353. Epub 2009 Jan 23.
5. Lu TT, Lao O, Nothnagel M, Junge O, Freitag-Wolf S, Caliebe A, Balascakova M, Bertranpetit J, Bindoff LA, Comas D, Holmlund G, Kouvatsi A, Macek M, Mollet I, Nielsen F, Parson W, Palo J, Ploski R, Sajantila A, Tagliabracci A, Gether U, Werge T, Rivadeneira F, Hofman A, Uitterlinden AG, Gieger C, Wichmann HE, Ruether A, Schreiber S, Becker C, **Nürnberg P**, Nelson MR, Kayser M, Krawczak M. (2009) An evaluation of the genetic-matched pair study design using genome-wide SNP data from the European population. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jan 21. [Epub ahead of print]
6. Todt U, Netzer C, Toliat M, Heinze A, Goebel I, **Nürnberg P**, Göbel H, Freudenberg J, Kubisch C. (2009) New genetic evidence for involvement of the dopamine system in migraine with aura. *Hum Genet.* 2009 Jan 17. [Epub ahead of print]
7. Vormfelde SV, Toliat MR, **Nürnberg P**, Brockmöller J. (2009) Atrial natriuretic peptide polymorphisms, hydrochlorothiazide and urinary potassium excretion. *Int J Cardiol.* 2009 Jan 11. [Epub ahead of print]
8. Rakovic A, Stiller B, Djarmati A, Flaquer A, Freudenberg J, Toliat MR, Linnebank M, Kostic V, Lohmann K, Paus S, **Nürnberg P**, Kubisch C, Klein C, Wüllner U, Ramirez A. (2009) Genetic association study of the P-type ATPase ATP13A2 in late-onset Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008 Dec 18. [Epub ahead of print]

9. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, Franke A, Muhle H, de Kovel C, Baker C, von Spiczak S, Kron KL, Steinich I, Kleefuß-Lie AA, Leu C, Gaus V, Schmitz B, Kein KM, Reif PS, Rosenow F, Weber Y, Lerche H, Zimprich F, Urak L, Fuchs K, Feucht M, Genton P, Thomas P, Visscher1 F, de Haan GJ, Møller RS, Hjalgrim H, Luciano D, Wittig M, Nothnagel M, Elger CE, **Nürnberg P**, Romano C, Malafosse A, Koeleman BPC, Lindhout D, Stephani U, Schreiber S, Eichler EE, Sander T (2009) 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nature Genetics* 41, 160-162.
10. Rutsch,F., Gailus,S., Miousse,I.R., Suormala,T., Sagné,C., Toliat,M.R., Nürnberg,G., Wittkampf,T., Buers,I., Sharifi,A., Stucki,M., Becker,C., Baumgartner,M., Robenek,H., Marquardt,T., Höhne,W., Gasnier,B., Rosenblatt,D.S., Fowler,B., **Nürnberg,P.** (2009) Identification of a putative lysosomal cobalamin exporter altered in the cblF defect of vitamin B(12) metabolism. *Nature Genetics* 41, 234-239.
11. Bergmann,C., Fliegau,M., Bruchle,N.O., Frank,V., Olbrich,H., Kirschner,J., Schermer,B., Schmedding,I., Kispert,A., Kranzlin,B., Nürnberg,G., Becker,C., Grimm,T., Girschick,G., Lynch,S.A., Kelehan,P., Senderek,J., Neuhaus,T.J., Stallmach,T., Zentgraf,H., **Nürnberg,P.**, Gretz,N., Lo,C., Lienkamp,S., Schafer,T., Walz,G., Benzing,T., Zerres,K., and Omran,H. (2008). Loss of nephrocystin-3 function can cause embryonic lethality, meckel-gruber-like syndrome, situs inversus, and renal-hepatic-pancreatic dysplasia. *American Journal of Human Genetics* 82, 959-970.
12. Boulouiz,R., Li,Y., Soualhine,H., Abidi,O., Chafik,A., Nürnberg,G., Becker,C., **Nürnberg,P.**, Kubisch,C., Wollnik,B., and Barakat,A. (2008). A novel mutation in the Espin gene causes autosomal recessive nonsyndromic hearing loss but no apparent vestibular dysfunction in a Moroccan family. *Am. J. Med. Genet. A* 146A, 3086-3089.
13. Budde,B.S., Namavar,Y., Barth,P.G., Poll-The,B., Nürnberg,G., Becker,C., van Ruissen,F., Weterman,M.A.J., Fluiter,K., Beek,E.T.T., Aronica,E., van der Knaap,M.S., Hohne,W., Toliat,M.R., Crow,Y.J., Steinlin,M., Voit,T., Roelens,F., Brussel,W., Brockmann,K., Kyllerman,M., Boltshauser,E., Hammersen,G., Willemsen,M., Basel-Vanagaite,L., Krageloh-Mann,I., de Vries,L.S., Sztriha,L., Muntoni,F., Ferrie,C.D., Battini,R., Hennekam,R.C.M., Grillo,E., Beemer,F.A., Stoets,L.M.E., Wollnik,B., **Nürnberg,P.**, and Baas,F. (2008). tRNA splicing endonuclease mutations cause pontocerebellar hypoplasia. *Nature Genetics* 40, 1113-1118.
14. Ebermann,I., Elsayed,S.M., bdel-Ghaffar,T.Y., Nürnberg,G., **Nürnberg,P.**, Elsobky,E., and Bolz,H.J. (2008). Double homozygosity for mutations of AGL and SCN9A mimicking neurohepatopathy syndrome. *Neurology* 70, 2343-2344.
15. Frank,V., den Hollander,A.I., Bruchle,N.O., Zonneveld,M.N., Nürnberg,G., Becker,C., Du Bois,G., Kendziorra,H., Roosing,S., Senderek,J., **Nürnberg,P.**, Cremers,F.P.M., Zerres,K., and Bergmann,C. (2008). Mutations of the CEP290 gene encoding a centrosomal protein cause Meckel-Gruber syndrome. *Human Mutation* 29, 45-52.
16. Franke,A., Fischer,A., Nothnagel,M., Becker,C., Grabe,N., Till,A., Lu,T., Muller-Quernheim,J., Wittig,M., Hermann,A., Balschun,T., Hofmann,S., Niemiec,R., Schulz,S., Hampe,J., Nikolaus,S., **Nürnberg,P.**, Krawczak,M., Schurmann,M., Rosenstiel,P., Nebel,A., and Schreiber,S. (2008). Genome-wide association analysis in sarcoidosis and Crohn's disease unravels a common susceptibility locus on 10p12.2. *Gastroenterology* 135, 1207-1215.
17. Geier,C., Gehmlich,K., Ehler,E., Hassfeld,S., Perrot,A., Hayess,K., Cardim,N., Wenzel,K., Erdmann,B., Krackhardt,F., Posch,M.G., Bublak,A., Nagele,H., Scheffold,T., Dietz,R., Chien,K.R., Spuler,S., Furst,D.O., **Nürnberg,P.**, and Ozelik,C. (2008). Beyond the sarcomere: CSRP3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy. *Hum. Mol. Genet.* 17, 2753-2765.
18. Hennies,H.C., Kornak,U., Zhang,H., Egerer,J., Zhang,X., Seifert,W., Kuhnisch,J., Budde,B., Natebus,M., Brancati,F., Wilcox,W.R., Muller,D., Kaplan,P.B., Rajab,A., Zampino,G., Fodale,V., Dallapiccola,B., Newman,W., Metcalfe,K., Clayton-Smith,J., Tassabehji,M., Steinmann,B., Barr,F.A., **Nürnberg,P.**, Wieacker,P., and Mundlos,S. (2008). Geroderma osteodysplastica is caused by mutations in SCYL1BP1, a Rab-6 interacting golgin. *Nat. Genet.* 40, 1410-1412.

19. Huyghe,J.R., Van Laer,L., Hendrickx,J.J., Fransen,E., Demeester,K., Topsakal,V., Kunst,S., Manninen,M., Jensen,M., Bonaconsa,A., Mazzoli,M., Baur,M., Hannula,S., Maki-Torkko,E., Espeso,A., Van Eyken,E., Flaquer,A., Becker,C., Stephens,D., Sorri,M., Orzan,E., Bille,M., Parving,A., Pyykko,I., Cremers,C.W.R.J., Kremer,H., Van de Heyning,P.H., Wienker,T.E., **Nürnberg,P.**, Pfister,M., and Van Camp,G. (2008). Genome-wide SNP-based linkage scan identifies a locus on 8q24 for an age-related hearing impairment trait. *American Journal of Human Genetics* 83, 401-407.
20. Janke,D., Mehralivand,S., Strand,D., Gotel-Armbrust,U., Habermeier,A., Gradhand,U., Fischer,C., Toliat,M.R., Fritz,P., Zanger,U.M., Schwab,M., Fromm,M.F., **Nürnberg,P.**, Wojnowski,L., Closs,E.I., and Lang,T. (2008). 6-mercaptopurine and 9-(2-phosphonyl-methoxyethyl) adenine (PMEA) transport altered by two missense mutations in the drug transporter gene ABCB4. *Human Mutation* 29, 659-669.
21. Kayser,M., Lao,O., Saar,K., Brauer,S., Wang,X.Y., **Nürnberg,P.**, Trent,R.J., and Stoneking,M. (2008). Genomewide analysis indicates more Asian than melanesian ancestry of polynesians. *American Journal of Human Genetics* 82, 194-198.
22. Kloeckener-Gruissem,B., Vandekerckhove,K., Nürnberg,G., Neidhardt,J., Zeitz,C., **Nuernberg,P.**, Schipper,I., and Berger,W. (2008). Mutation of solute carrier SLC16A12 associates with a syndrome combining juvenile cataract with microcornea and renal glucosuria. *American Journal of Human Genetics* 82, 772-779.
23. Kornak,U., Reynders,E., Dimopoulou,A., van Reeuwijk,J., Fischer,B., Rajab,A., Budde,B., **Nürnberg,P.**, Foulquier,F., Lefeber,D., Urban,Z., Gruenewald,S., Annaert,W., Brunner,H.G., van Bokhoven,H., Wevers,R., Morava,E., Matthijs,G., Van Maldergem,L., and Mundlos,S. (2008). Impaired glycosylation and cutis laxa caused by mutations in the vesicular H⁺-ATPase subunit ATP6V0A2. *Nature Genetics* 40, 32-34.
24. Kuhl,A., Melberg,A., Meinel,E., Nürnberg,G., **Nürnberg,P.**, Kehrer-Sawatzki,H., and Jenne,D.E. (2008). Myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy 7: corroboration and narrowing of the critical region on 10q22.3. *European Journal of Human Genetics* 16, 367-373.
25. Lao,O., Lu,T.T., Nothnagel,M., Junge,O., Freitag-Wolf,S., Caliebe,A., Balaschakova,M., Bertranpetit,J., Bindoff,L.A., Comas,D., Holmlund,G., Kouvatsi,A., Macek,M., Mollet,I., Parson,W., Palo,J., Ploski,R., Sajantila,A., Tagliabracci,A., Gether,U., Werge,T., Rivadeneira,F., Hofman,A., Uitterlinden,A.G., Gieger,C., Wichmann,H.E., Ruther,A., Schreiber,S., Becker,C., **Nürnberg,P.**, Nelson,M.R., Krawczak,M., and Kayser,M. (2008). Correlation between Genetic and Geographic Structure in Europe. *Curr. Biol.* 18, 1241-1248.
26. Marschenz,S., Brinckmann,A., **Nuernberg,P.**, Kruger,D.H., Gunther,S., and Meisel,H. (2008). Co-replication analyses of naturally occurring defective hepatitis B virus variants with wild-type. *Virology* 372, 247-259.
27. Neidhardt,J., Glaus,E., Lorenz,B., Netzer,C., Li,Y., Schambeck,M., Wittmer,M., Feil,S., Kirschner-Schwabe,R., Rosenberg,T., Cremers,F.P.M., Bergen,A.A.B., Barthelmes,D., Baraki,H., Schmid,F., Tanner,G., Fleischhauer,J., Orth,U., Becker,C., Wegscheider,E., Nürnberg,G., **Nürnberg,P.**, Bolz,H.J., Gal,A., and Berger,W. (2008). Identification of novel mutations in X-linked retinitis pigmentosa families and implications for diagnostic testing. *Molecular Vision* 14, 1081-1093.
28. Netzer,C., Freudenberg,J., Toliat,M.R., Heinze,A., Heinze-Kuhn,K., Thiele,H., Goebel,I., **Nürnberg,P.**, Ptacek,L.J., Gobel,H., Todt,U., and Kubisch,C. (2008). Genetic association studies of the chromosome 15 GABA-A receptor cluster in migraine with aura. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 147B, 37-41.
29. Nürnberg,G., Jacobi,F.K., Broghammer,M., Becker,C., Blin,N., **Nürnberg,P.**, Stephani,U., and Pusch,C.M. (2008). Refinement of the MYP3 locus on human chromosome 12 in a German family with Mendelian autosomal dominant high-grade myopia by SNP array mapping. *International Journal of Molecular Medicine* 21, 429-438.
30. Pasternack,S.M., von Kugelgen,I., Al Aboud,K., Lee,Y.A., Ruschendorf,F., Voss,K., Hillmer,A.M., Molderings,G.J., Franz,T., Ramirez,A., **Nuernberg,P.**, Nothen,M.M., and Betz,R.C. (2008). G protein-coupled receptor P2Y5 and its ligand LPA are involved in maintenance of human hair growth. *Nature Genetics* 40, 329-334.

31. Puk,O., Loster,J., Dalke,C., Soewarto,D., Fuchs,H., Budde,B., **Nürnberg,P.**, Wolf,E., de Angelis,M.H., and Graw,J. (2008). Mutation in a novel connexin-like gene (Gjfl) in the mouse affects early lens development and causes a variable small-eye phenotype. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 49, 1525-1532.
32. Rajab,A., Kornak,U., Budde,B.S., Hoffmann,K., Jaeken,J., **Nürnberg,P.**, and Mundlos,S. (2008). Geroderma osteodysplasticum hereditaria and wrinkly skin syndrome in 22 patients from Oman. *American Journal of Medical Genetics Part A* 146A, 965-976.
33. Sanggaard,K.M., Kjaer,K.W., Eiberg,H., Nürnberg,G., **Nürnberg,P.**, Hoffman,K., Jensen,H., Sorum,C., Rendtorff,N.D., and Tranebjaerg,L. (2008). A novel nonsense mutation in MYO6 is associated with progressive nonsyndromic hearing loss in a Danish DFNA22 family. *American Journal of Medical Genetics Part A* 146A, 1017-1025.
34. Sauermann,U., Stahl-Hennig,C., Altmüller,J., **Nürnberg,P.**, Fritzer,E., Krawczak,M., Siddiqui,R., and Platzer,M. (2008). Chromosomal regions determine disease progression in simian immunodeficiency virus (SIV)-infected rhesus macaques: results from a genome wide screening study. *Tissue Antigens* 71, 275-276.
35. Sauermann,U., Siddiqui,R., Suh,Y.S., Platzer,M., Leuchte,N., Meyer,H., Matz-Rensing,K., Stoiber,H., **Nürnberg,P.**, Hunsmann,G., Stahl-Hennig,C., and Krawczak,M. (2008). Mhc class I haplotypes associated with survival time in simian immunodeficiency virus (SIV)-infected rhesus macaques. *Genes and Immunity* 9, 69-80.
36. Vormfelde,S.V., Toliat,M.R., Schirmer,M., Meineke,I., **Nürnberg,P.**, and Brockmoller,J. (2008). The polymorphisms Asn130Asp and Val174Ala in OATP1B1 and the CYP2C9 allele*3 independently affect tosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 83, 815-817.
37. Attanasio,M., Uhlenhaut,N.H., Sousa,V.H., O'Toole,J.F., Otto,E., Anlag,K., Klugmann,C., Treier,A.C., Helou,J., Sayer,J.A., Seelow,D., Nürnberg,G., Becker,C., Chudley,A.E., **Nürnberg,P.**, Hildebrandt,F., and Treier,M. (2007). Loss of GLIS2 causes nephronophthisis in humans and mice by increased apoptosis and fibrosis. *Nature Genetics* 39, 1018-1024.
38. Braicu,E.I., Mustea,A., Toliat,M.R., Pirvulescu,C., Konsgen,D., Sun,P., **Nürnberg,P.**, Lichtenegger,W., and Sehouli,J. (2007). Polymorphism of IL-1 alpha, IL-1 beta and IL-10 in patients with advanced ovarian cancer: Results of a prospective study with 147 patients. *Gynecologic Oncology* 104, 680-685.
39. Brinckmann,A., Mischung,C., Bassmann,I., Kuhnisch,J., Schuelke,M., Tinschert,S., and **Nürnberg,P.** (2007). Detection of novel NF1 mutations and rapid mutation prescreening with Pyrosequencing. *Electrophoresis* 28, 4295-4301.
40. Brinckmann,A., Ruther,K., Williamson,K., Lorenz,B., Lucke,B., **Nürnberg,P.**, Trijbels,F., Janssen,A., and Schuelke,M. (2007). De novo double mutation in PAX6 and mtDNA tRNA(Lys) associated with atypical aniridia and mitochondrial disease. *Journal of Molecular Medicine-Jmm* 85, 163-168.
41. Bruck,H., Schwerdtfeger,T., Toliat,M., Leineweber,K., Heusch,G., Philipp,T., **Nürnberg,P.**, and Brodde,O.E. (2007). Presynaptic alpha-2C adrenoceptor-mediated control of noradrenaline release in humans: Genotype- or age-dependent? *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 82, 525-530.
42. Buch,S., Schafmayer,C., Volzke,H., Becker,C., Franke,A., von Eller-Eberstein,H., Kluck,C., Bassmann,I., Brosch,M., Lammert,F., Miquel,J.F., Nervi,F., Wittig,M., Roskopf,D., Timm,B., Holl,C., Seeger,M., ElSharawy,A., Lu,T., Egberts,J., Fandrich,F., Folsch,U.R., Krawczak,M., Schreiber,S., **Nürnberg,P.**, Tepel,J., and Hampe,J. (2007). A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nature Genetics* 39, 995-999.
43. Budde,B.S., Binner,P., Waldmüller,S., Hohne,W., Blankenfeldt,W., Hassfeld,S., Bromsen,J., Dermintzoglou,A., Wiczorek,M., May,E., Kirst,E., Selignow,C., Rackebrandt,K., Müller,M., Goody,R.S., Vosberg,H.P., **Nürnberg,P.**, and Scheffold,T. (2007). Noncompaction of the ventricular myocardium is associated with a de novo mutation in the beta-myosin heavy chain gene. *PLoS. ONE.* 2, e1362.

44. Crisponi,L., Crisponi,G., Meloni,A., Toliat,M.R., Nürnberg,G., Usala,G., Uda,M., Masala,M., Hohne,W., Becker,C., Marongiu,M., Chiappe,F., Kleta,R., Rauch,A., Wollnik,B., Strasser,F., Reese,T., Jakobs,C., Kurlemann,G., Cao,A., **Nürnberg,P.**, and Rutsch,F. (2007). Crisponi syndrome is caused by mutations in the CRLF1 gene and is allelic to cold-induced sweating syndrome type 1. *American Journal of Human Genetics* 80, 971-981.
45. Debrah,A.Y., Mand,S., Toliat,M.R., Marfo-Debrekyei,Y., Batsa,L., **Nürnberg,P.**, Lawson,B., Adjei,O., Hoerauf,A., and Pfarr,K. (2007). Plasma vascular endothelial growth Factor-A (VEGF-A) and VEGF-A gene polymorphism are associated with hydrocele development in lymphatic filariasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 77, 601-608.
46. Detjen,A.K., Tinschert,S., Kaufmann,D., Algermissen,B., **Nürnberg,P.**, and Schuelke,M. (2007). Analysis of mitochondrial DNA in discordant monozygotic twins with neurofibromatosis type 1. *Twin Research and Human Genetics* 10, 486-495.
47. Ebermann,I., Walger,M., Scholl,H.P.N., Issa,P.C., Luke,C., Nürnberg,G., Lang-Roth,R., Becker,C., **Nürnberg,P.**, and Bolz,H.J. (2007). Truncating mutation of the DFNB59 gene causes cochlear hearing impairment and central vestibular dysfunction. *Human Mutation* 28, 571-577.
48. Franke,A., Hampe,J., Rosenstiel,P., Becker,C., Wagner,F., Hasler,R., Little,R.D., Huse,K., Ruether,A., Balschun,T., Wittig,M., ElSharawy,A., Mayr,G., Albrecht,M., Prescott,N.J., Onnie,C.M., Fournier,H., Keith,T., Radelof,U., Platzer,M., Mathew,C.G., Stoll,M., Krawczak,M., **Nürnberg,P.**, and Schreiber,S. (2007). Systematic association mapping identifies NELL1 as a novel IBD disease gene. *PLoS. ONE.* 2, e691.
49. Hoffmann,K., Mattheisen,M., Dahm,S., **Nürnberg,P.**, Roe,C., Johnson,J., Cox,N.J., Wichmann,H.E., Wienker,T.F., Schulze,J., Schwarz,P.E., and Lindner,T.H. (2007). A German genome-wide linkage scan for type 2 diabetes supports the existence of a metabolic syndrome locus on chromosome 1p36.13 and a type 2 diabetes locus on chromosome 16p12.2. *Diabetologia* 50, 1418-1422.
50. Hoyer,J., Dreweke,A., Becker,C., Gohring,I., Thiel,C.T., Peippo,M.M., Rauch,R., Hofbeck,M., Trautmann,U., Zweier,C., Zenker,M., Huffmeier,U., Kraus,C., Ekici,A.B., Ruschendorf,F., **Nürnberg,P.**, Reis,A., and Rauch,A. (2007). Molecular karyotyping in patients with mental retardation using 100K single-nucleotide polymorphism arrays. *Journal of Medical Genetics* 44, 629-636.
51. Ioana,B.E., Mustea,A., Toliat,M.R., Pirvulescu,C., Konsgen,D., Sun,P., **Nürnberg,P.**, Lichtenegger,W., and Sehoul,J. (2007). Polymorphism of IL-1alpha, IL-1beta and IL-10 in patients with advanced ovarian cancer: results of a prospective study with 147 patients. *Gynecol. Oncol.* 104, 680-685.
52. Jenkins,D., Seelow,D., Jehee,F.S., Peryn,C.A., Alonso,L.G., Bueno,D.F., Donnai,D., Josifiova,D., Mathijssen,I.M.J., Morton,J.E.V., Orstavik,K.H., Sweeney,E., Wall,S.A., Marsh,J.L., **Nürnberg,P.**, Passos-Bueno,M.R., and Wilkie,A.O.M. (2007). RAB23 mutations in carpenter syndrome imply an unexpected role for hedgehog signaling in cranial-suture development and obesity. *American Journal of Human Genetics* 80, 1162-1170.
53. Kalay,E., Uzumcu,A., Krieger,E., Caylan,R., Uyguner,O., Ulubil-Emiroglu,M., Erdol,H., Kayserili,H., Baserer,N., Heister,A.J.G.M., Hennies,H.C., **Nürnberg,P.**, Basaran,S., Brunner,H.G., Cremers,C.W.R.J., Karaguzel,A., Wollnik,B., and Kremer,H. (2007). MYO15A (DFNB3) mutations in Turkish hearing loss families and functional modeling of a novel motor domain mutation. *American Journal of Medical Genetics Part A* 143A, 2382-2389.
54. Knoll,R., Postel,R., Wang,J.M., Kratzner,R., Hennecke,G., Vacaru,A.M., Vakeel,P., Schubert,C., Murthy,K., Rana,B.K., Kube,D., Knoll,G., Schafer,K., Hayashi,T., Holm,T., Kimura,A., Schork,N., Toliat,M.R., **Nürnberg,P.**, Schultheiss,H.P., Schaper,W., Schaper,J., Bos,E., Den Hertog,J., van Eeden,F.J.M., Peters,P.J., Hasenfuss,G., Chien,K.R., and Bakkers,J. (2007). Laminin-alpha 4 and integrin-linked kinase mutations cause human cardiomyopathy via simultaneous defects in cardiomyocytes and endothelial cells. *Circulation* 116, 515-525.
55. Myles,S., Hradetzky,E., Engelken,J., Lao,O., **Nürnberg,P.**, Trent,R.J., Wang,X.Y., Kayser,M., and Stoneking,M. (2007). Identification of a candidate genetic variant for the high prevalence of type II diabetes in Polynesians. *European Journal of Human Genetics* 15, 584-589.

56. Pasutto,F., Sticht,H., Hammersen,G., Gillessen-Kaesbach,G., FitzPatrick,D.R., Nürnberg,G., Brasch,F., Schirmer-Zimmermann,H., Tolmie,J.L., Chitayat,D., Houge,G., Fernandez-Martinez,L., Keating,S., Mortier,G., Hennekam,R.C.M., von der Wense,A., Slavotinek,A., Meinecke,P., Bitoun,P., Becker,C., **Nürnberg,P.**, Reis,A., and Rauch,A. (2007). Mutations in STRA6 cause a broad spectrum of malformations including anophthalmia, congenital heart defects, diaphragmatic hernia, alveolar capillary dysplasia, lung hypoplasia, and mental retardation. *American Journal of Human Genetics* 80, 550-560.
57. Ruf,N., Bähring,S., Galetzka,D., Pliushch,G., Luft,F.C., **Nürnberg,P.**, Haaf,T., Kelsey,G., and Zechner,U. (2007). Sequence-based bioinformatic prediction and QUASEP identify genomic imprinting of the KCNK9 potassium channel gene in mouse and human. *Human Molecular Genetics* 16, 2591-2599.
58. Schirmer,M., Rosenberger,A., Klein,K., Kulle,B., Toliat,M.R., **Nürnberg,P.**, Zanger,U.M., and Wojnowski,L. (2007). Sex-dependent genetic markers of CYP3A4 expression and activity in human liver microsomes. *Pharmacogenomics* 8, 443-453.
59. Timmann,C., Evans,J.A., König,I.R., Kleensang,A., Ruschendorf,F., Lenzen,J., Sievertsen,J., Becker,C., Enuameh,Y., Kwakye,K.O., Opoku,E., Browne,E.N.L., Ziegler,A., **Nürnberg,P.**, and Horstmann,R.D. (2007). Genome-wide linkage analysis of malaria infection intensity and mild disease. *Plos Genetics* 3, 393-400.
60. Uyguner,O., Kayserili,H., Li,Y., Karaman,B., Nürnberg,G., Hennies,H.C., Becker,C., **Nürnberg,P.**, Basaran,S., Apak,M.Y., and Wollnik,B. (2007). A new locus for autosomal recessive non-syndromic mental retardation maps to 1p21.1-p13.3. *Clinical Genetics* 71, 212-219.
61. Vormfelde,S.V., Sehrt,D., Toliat,M.R., Schirmer,M., Meineke,I., Tzvetkov,M., **Nürnberg,P.**, and Brockmoller,J. (2007). Genetic variation in the renal sodium transporters NKCC2, NCC, and ENaC in relation to the effects of loop diuretic drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 82, 300-309.
62. Vormfelde,S.V., Schirmer,M., Toliat,M.R., Meineke,I., Kirchheiner,J., **Nürnberg,P.**, and Brockmoller,J. (2007). Genetic variation at the CYP2C locus and its association with torsemide biotransformation. *Pharmacogenomics Journal* 7, 200-211.
63. Wollstein,A., Herrmann,A., Wittig,M., Nothnagel,M., Franke,A., **Nürnberg,P.**, Schreiber,S., Krawczak,M., and Hampe,J. (2007). Efficacy assessment of SNP sets for genome-wide disease association studies. *Nucleic Acids Research* 35(17):e113. Epub 2007 Aug 28.
64. Zweier,C., Peippo,M.M., Hoyer,J., Sousa,S., Bottani,A., Clayton-Smith,J., Reardon,W., Saraiva,J., Cabral,A., Gohring,I., Devriendt,K., de Ravel,T., Bijlsma,E.K., Hennekam,R.C.M., Orrico,A., Cohen,M., Dreweke,A., Reis,A., **Nürnberg,P.**, and Rauch,A. (2007). Haploinsufficiency of TCF4 causes syndromal mental retardation with intermittent hyperventilation (Pitt-Hopkins syndrome). *American Journal of Human Genetics* 80, 994-1001.
65. Aydin,A., Toliat,M.R., Bähring,S., Becker,C., and **Nürnberg,P.** (2006). New universal primers facilitate Pyrosequencing (TM). *Electrophoresis* 27, 394-397.
66. Bauerfeind,A., Knoblauch,H., Costanza,M.C., Luganskaja,T., Toliat,M.R., **Nürnberg,P.**, Luft,F.C., Reich,J.G., and Morabia,A. (2006). Concordant association of lipid gene variation with a combined HDL/LDL-cholesterol phenotype in two European populations. *Human Heredity* 61, 123-131.
67. Bergmann,C., Senderek,J., Anhof,D., Thiel,C.T., Ekici,A.B., Poblete-Gutierrez,P., van Steensel,M., Seelow,D., Nürnberg,G., Schild,H.H., **Nürnberg,P.**, Reis,A., Frank,J., and Zerres,K. (2006). Mutations in the gene encoding the Wnt-signaling component R-spondin 4 (RSPO4) cause autosomal recessive anonychia. *American Journal of Human Genetics* 79, 1105-1109.
68. Dempfle,A., Wudy,S.A., Saar,K., Hagemann,S., Friedel,S., Scherag,A., Berthold,L.D., Alzen,G., Gortner,L., Blum,W.F., Hinney,A., **Nürnberg,P.**, Schafer,H., and Hebebrand,J. (2006). Evidence for involvement of the vitamin D receptor gene in idiopathic short stature via a genome-wide linkage study and subsequent association studies. *Human Molecular Genetics* 15, 2772-2783.

69. ElSharawy,A., Manaster,C., Teuberl,M., Rosenstiel,P., Kwiatkowski,R., Huse,K., Platzer,M., Becker,A., **Nürnberg,P.**, Schreiber,S., and Hampe,J. (2006). SNPSplicer: Systematic analysis of SNP-dependent splicing in genotyped cDNAs. *Human Mutation* 27, 1129-1134.
70. Entz,P., Blaumeiser,B., Betz,R.C., Lambert,J., Seymons,K., Eigelshoven,S., Hanneken,S., Kruse,R., **Nürnberg,P.**, Nagy,M., and Nothen,M.M. (2006). Investigation of the HLA-DRB1 locus in alopecia areata. *European Journal of Dermatology* 16, 363-367.
71. Franke,A., Wollstein,A., Teuber,M., Wittig,M., Lu,T., Hoffmann,K., **Nürnberg,P.**, Krawczak,M., Schreiber,S., and Hampe,J. (2006). GENOMIZER: An integrated analysis system for genome-wide association data. *Human Mutation* 27, 583-588.
72. Garshasbi,M., Motazacker,M.M., Kahrizi,K., Behjati,F., Abedini,S.S., Nieh,S.E., Firouzabadi,S.G., Becker,C., Ruschendorf,F., **Nürnberg,P.**, Tzschach,A., Vazifehmand,R., Erdogan,F., Ullmann,R., Lenzner,S., Kuss,A.W., Ropers,H.H., and Najmabadi,H. (2006). SNP array-based homozygosity mapping reveals MCPH1 deletion in family with autosomal recessive mental retardation and mild microcephaly. *Human Genetics* 118, 708-715.
73. Graefe,S.E., Streichert,T., Budde,B.S., **Nürnberg,P.**, Steeg,C., Muller-Myhsok,B., and Fleischer,B. (2006). Genes from Chagas susceptibility loci that are differentially expressed in T. cruzi-resistant mice are candidates accounting for impaired immunity. *PLoS ONE* 1, e57.
74. Hannan,F., Ho,I., Tong,J.J.Y., Zhu,Y.H., **Nürnberg,P.**, and Zhong,Y. (2006). Effect of neurofibromatosis type I mutations on a novel pathway for adenylyl cyclase activation requiring neurofibromin and Ras. *Human Molecular Genetics* 15, 1087-1098.
75. Hasselbacher,K., Wiggins,R.C., Matejas,V., Hinkes,B.G., Mucha,B., Hoskins,B.E., Ozaltin,F., Nürnberg,G., Becker,C., Hangan,D., Pohl,M., Kuwertz-Broking,E., Griebel,M., Schumacher,V., Royer-Pokora,B., Bakkaloglu,A., **Nürnberg,P.**, Zenker,M., and Hildebrandt,F. (2006). Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorders. *Kidney International* 70, 1008-1012.
76. Hebebrand,J., Dempfle,A., Saar,K., Thiele,H., Herpertz-Dahlmann,B., Linder,M., Kiefl,H., Remschmidt,H., Hemminger,U., Warnke,A., Knolker,U., Heiser,P., Friedel,S., Hinney,A., Schafer,H., **Nürnberg,P.**, and Konrad,K. (2006). A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Molecular Psychiatry* 11, 196-205.
77. Hempelmann,A., Taylor,K.P., Heils,A., Lorenz,S., Prud'Homme,J.F., Nabbout,R., Dulac,O., Rudolf,G., Zara,F., Bianchi,A., Robinson,R., Gardiner,R.M., Covanis,A., Lindhout,D., Stephani,U., Elger,C.E., Weber,Y.G., Lerche,H., **Nürnberg,P.**, Kron,K.L., Scheffer,I.E., Mulley,J.C., Berkovic,S.F., and Sander,T. (2006). Exploration of the genetic architecture of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 47, 1682-1690.
78. Hinkes,B., Wiggins,R.C., Gbadegesin,R., Vlangos,C.N., Seelow,D., Nürnberg,G., Garg,P., Verma,R., Chaib,H., Hoskins,B.E., Ashraf,S., Becker,C., Hennies,H.C., Goyal,M., Wharram,B.L., Schachter,A.D., Mudumana,S., Drummond,I., Kerjaschki,D., Waldherr,R., Dietrich,A., Ozaltin,F., Bakkaloglu,A., Cleper,R., Basel-Vanagaite,L., Pohl,M., Griebel,M., Tsygin,A.N., Soylyu,A., Muller,D., Sorli,C.S., Bunney,T.D., Katan,M., Liu,J.H., Attanasio,M., O'Toole,J.F., Hasselbacher,K., Mucha,B., Otto,E.A., Airik,R., Kispert,A., Kelley,G.G., Smrcka,A.V., Gudermann,T., Holzman,L.B., **Nürnberg,P.**, and Hildebrandt,F. (2006). Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nature Genetics* 38, 1397-1405.
79. Kalay,E., Li,Y., Uzumcu,A., Uyguner,O., Collin,R.W., Caylan,R., Ulubil-Emiroglu,M., Kersten,F.F.J., Hafiz,G., van Wijk,E., Kayserili,H., Rohmann,E., Wagenstaller,J., Hoefsloot,L.H., Strom,T.M., Nürnberg,G., Baserer,N., den Hollander,A.I., Cremers,F.P.M., Cremers,C.W.R.J., Becker,C., Brunner,H.G., **Nürnberg,P.**, Karaguzel,A., Basaran,S., Kubisch,C., Kremer,H., and Wollnik,B. (2006). Mutations in the lipoma HMGIC fusion partner-like 5 (LHFPL5) gene cause autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *Human Mutation* 27, 633-639.
80. Konrad,M., Schaller,A., Seelow,D., Pandey,A.V., Waldegger,S., Lesslauer,A., Vitzthum,H., Suzuki,Y., Luk,J.M., Becker,C., Schlingmann,K.P., Schmid,M., Rodriguez-Soriano,J., Ariceta,G., Cano,F., Enriquez,R., Juppner,H., Bakkaloglu,S.A., Hediger,M.A., Gallati,S., Neuhauss,S.C.F., Nürnberg,P., and Weber,S. (2006). Mutations in the

tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *American Journal of Human Genetics* 79, 949-957.

81. Loeffler, J., Michael, S., Arlt, E.M., Toliat, M.R., Mezger, M., Suk, A., Wienker, T.F., Hebart, H., **Nürnberg, P.**, Boeckh, M., Ljungman, P., Trensche, R., and Einsele, H. (2006). Polymorphisms in the genes encoding chemokine receptor 5, interleukin-10, and monocyte chemoattractant protein 1 contribute to cytomegalovirus reactivation and disease after allogeneic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Microbiology* 44, 1847-1850.
82. Marschenz, S., Endres, A.S., Brinckmann, A., Heise, T., Kristiansen, G., **Nürnberg, P.**, Kruger, D.H., Gunther, S., and Meisel, H. (2006). Functional analysis of complex hepatitis B virus variants associated with development of liver cirrhosis. *Gastroenterology* 131, 765-780.
83. Rauch, A., Hoyer, J., Guth, S., Zweier, C., Kraus, C., Becker, C., Zenker, M., Huffmeier, U., Thiel, C., Ruschendorf, F., **Nürnberg, P.**, Reis, A., and Trautmann, U. (2006). Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *American Journal of Medical Genetics Part A* 140A, 2063-2074.
84. Rohmann, E., Brunner, H.G., Kayserili, H., Uyguner, O., Nürnberg, G., Lew, E.D., Dobbie, A., Eswarakumar, V.P., Uzumcu, A., Ulubil-Emeroglu, M., Leroy, J.G., Li, Y., Becker, C., Lehnerdt, K., Cremers, C.W.R.J., Yuksel-Apak, M., **Nürnberg, P.**, Kubisch, C., Schlessinger, J., van Bokhoven, H., and Wollnik, B. (2006). Mutations in different components of FGF signaling in LADD syndrome. *Nature Genetics* 38, 414-417.
85. Ruf, N., Dunzinger, U., Brinckmann, A., Haaf, T., **Nürnberg, P.**, and Zechner, U. (2006). Expression profiling of uniparental mouse embryos is inefficient in identifying novel imprinted genes. *Genomics* 87, 509-519.
86. Sayer, J.A., Otto, E.A., O'Toole, J.F., Nürnberg, G., Kennedy, M.A., Becker, C., Hennies, H.C., Helou, J., Attanasio, M., Fausett, B.V., Utsch, B., Khanna, H., Liu, Y., Drummond, I., Kawakami, I., Kusakabe, T., Tsuda, M., Ma, L., Lee, H., Larson, R.G., Allen, S.J., Wilkinson, C.J., Nigg, E.A., Shou, C.C., Lillo, C., Williams, D.S., Hoppe, B., Kemper, M.J., Neuhaus, T., Parisi, M.A., Glass, I.A., Petry, M., Kispert, A., Gloy, J., Ganner, A., Walz, G., Zhu, X.L., Goldman, D., **Nürnberg, P.**, Swaroop, A., Leroux, M.R., and Hildebrandt, F. (2006). The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nature Genetics* 38, 674-681.
87. Steffens, M., Lamina, C., Illig, T., Bettecken, T., Vogler, R., Entz, P., Suk, E.K., Toliat, M.R., Klopp, N., Caliebe, A., König, I.R., Kohler, K., Ludemann, J., Lacava, A.D., Fimmers, R., Lichtner, P., Ziegler, A., Wolf, A., Krawczak, M., **Nürnberg, P.**, Hampe, J., Schreiber, S., Meitinger, T., Wichmann, H.E., Roeder, K., Wienker, T.F., and Baur, M.P. (2006). SNP-based analysis of genetic substructure in the German population. *Human Heredity* 62, 20-29.
88. Vanita, V., Hennies, H.C., Singh, D., **Nürnberg, P.**, Sperling, K., and Singh, J.R. (2006). A novel mutation in GJA8 associated with autosomal dominant congenital cataract in a family of Indian origin. *Molecular Vision* 12, 1217-1222.
89. Vanita, V., Singh, J.R., Hejtmancik, J.F., **Nürnberg, P.**, Hennies, H.C., Singh, D., and Sperling, K. (2006). A novel fan-shaped cataract-microcornea syndrome caused by a mutation of CRYAA in an Indian family. *Molecular Vision* 12, 518-522.
90. Vanita, V., Hejtmancik, J.F., Hennies, H.C., Guleria, K., **Nürnberg, P.**, Singh, D., Sperling, K., and Singh, J.R. (2006). Sutural cataract associated with a mutation in the ferritin light chain gene (FTL) in a family of Indian origin. *Molecular Vision* 12, 93-99.
91. Vormfelde, S.V., Schirmer, M., Hagos, Y., Toliat, M.R., Engelhardt, S., Meineke, I., Burckhardt, G., **Nürnberg, P.**, and Brockmoller, J. (2006). Toremide renal clearance and genetic variation in luminal and basolateral organic anion transporters. *British Journal of Clinical Pharmacology* 62, 323-335.
92. Wycisk, K.A., Budde, B., Feil, S., Skosyrski, S., Buzzi, F., Neidhardt, J., Glaus, E., **Nürnberg, P.**, Ruether, K., and Berger, W. (2006). Structural and functional abnormalities of retinal ribbon synapses due to Cacna2d4 mutation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 47, 3523-3530.

93. Zheng,W., Rosenstiel,P., Huse,K., Sina,C., Valentonyte,R., Mah,N., Zeitlmann,L., Grosse,J., Ruf,N., **Nürnberg,P.**, Costello,C.M., Onnie,C., Mathew,C., Platzer,M., Platzer,M., Schreiber,S., and Hampe,J. (2006). Evaluation of AGR2 and AGR3 as candidate genes for inflammatory bowel disease. *Genes and Immunity* 7, 11-18.
94. Altmüller,J., Seidel,C., Lee,Y.A., Loesgen,S., Bulle,D., Friedrichs,F., Jellouschek,H., Kelber,J., Keller,A., Schuster,A., Silbermann,M., Wahlen,W., Wolff,P., Schlenvoigt,G., Ruschendorf,F., **Nürnberg,P.**, and Wjst,M. (2005). Phenotypic and genetic heterogeneity in a genome-wide linkage study of asthma families. *BMC. Pulm. Med.* 5, 1.
95. Cirak,S., von Deimling,F., Hinderlich,S., Sandri,M., Boennemann,C., Hoffmann,K., Lindner,T., Stembrecher,A., Herrmann,R., **Nürnberg,P.**, and Voit,T. (2005). A Kelch protein is mutated in a novel autosomal dominant distal myopathy. *Neuromuscular Disorders* 15, 717.
96. Entz,P., Toliat,M.R., Hampe,J., Valentonyte,R., Jenisch,S., **Nürnberg,P.**, and Nagy,M. (2005). New strategies for efficient typing of HLA class-II loci DQB1 and DRB1 by using Pyrosequencing (TM). *Tissue Antigens* 65, 67-80.
97. Godde,R., Rohde,K., Becker,C., Toliat,M.R., Entz,P., Suk,A., Müller,N., Sindern,E., Haupts,M., Schimrigk,S., **Nürnberg,P.**, and Epplen,J.T. (2005). Association of the HLA region with multiple sclerosis as confirmed by a genome screen using >10,000 SNPs on DNA chips. *J. Mol. Med.* 83, 486-494.
98. Graw,J., Loster,J., Puk,O., Münster,D., Haubst,N., Soewarto,D., Fuchs,H., Meyer,B., **Nürnberg,P.**, Pretsch,W., Selby,P., Favor,J., Wolf,E., and de Angelis,M.H. (2005). Three novel Pax6 alleles in the mouse leading to the same small-eye phenotype caused by different consequences at target promoters. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 46, 4671-4683.
99. Jenne,D.E., Kley,R.A., Vorgerd,M., Schröder,J.M., Weis,J., Reimann,H., Albrecht,B., **Nürnberg,P.**, Thiele,H., Müller,C.R., Meng,G., Witt,C.C., and Labeit,S. (2005). Limb girdle muscular dystrophy in a sibling pair with a homozygous Ser606Leu mutation in the alternatively spliced IS2 region of calpain 3. *Biological Chemistry* 386, 61-67.
100. Krawczak,M., Trefilov,A., Berard,J., Bercovitch,F., Kessler,M., Sauermann,U., Croucher,P., **Nürnberg,P.**, Widdig,A., and Schmidtke,J. (2005). Male reproductive timing in rhesus Macaques is influenced by the 5HTTLPR promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *Biology of Reproduction* 72, 1109-1113.
101. Kulle,B., Schirmer,M., Toliat,M.R., Suk,A., Becker,C., Tzvetkov,M.V., Brockmoller,J., Bickeboller,H., Hasenfuss,G., **Nürnberg,P.**, and Wojnowski,L. (2005). Application of genomewide SNP arrays for detection of simulated susceptibility loci. *Human Mutation* 25, 557-565.
102. Kurz,T., Altmüller,J., Strauch,K., Ruschendorf,F., Heinzmann,A., Moffatt,M.F., Cookson,W.O.C.M., Inacio,F., **Nürnberg,P.**, Stassen,H.H., and Deichmann,K.A. (2005). A genome-wide screen on the genetics of atopy in a multiethnic European population reveals a major atopy locus on chromosome 3q21.3. *Allergy* 60, 192-199.
103. Malkin,I., Dahm,S., Suk,A., Kobylansky,E., Toliat,M., Ruf,N., Livshits,G., and **Nürnberg,P.** (2005). Association of ANKH gene polymorphisms with radiographic hand bone size and geometry in a Chuvasha population. *Bone* 36, 365-373.
104. Metherell,L.A., Chapple,J.P., Cooray,S., David,A., Becker,C., Ruschendorf,F., Naville,D., Begeot,M., Khoo,B., **Nürnberg,P.**, Huebner,A., Cheetham,M.E., and Clark,A.J.L. (2005). Mutations in MRAP, encoding a new interacting partner of the ACTH receptor, cause familial glucocorticoid deficiency type 2. *Nature Genetics* 37, 166-170.
105. Reinhard,C., Meyer,B., Fuchs,H., Stoeger,T., Eder,G., Ruschendorf,F., Heyder,J., **Nürnberg,P.**, de Angelis,M.H., and Schulz,H. (2005). Genomewide linkage analysis identifies novel genetic loci for lung function in mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 171, 880-888.

106. Ruf,N., Uhlenberg,B., Terkeltaub,R., **Nürnberg,P.**, and Rutsch,F. (2005). The mutational spectrum of ENPP1 as arising after the analysis of 23 unrelated patients with generalized arterial calcification of infancy (GACI). *Hum. Mutat.* 25, 98.
107. Ruschendorf,F. and **Nürnberg,P.** (2005). ALOHOMORA: a tool for linkage analysis using 10K SNP array data. *Bioinformatics* 21, 2123-2125.
108. Schirmer,M., Toliat,M.R., Haberl,M., Suk,A., Kamdem,L.K., Klein,K., Brockmoller,J., **Nürnberg,P.**, Zanger,U.M., and Wojnowski,L. (2005). Genetic signature consistent with selection against the CYP3A4*1B allele in non-African populations. *European Journal of Clinical Pharmacology* 61, 718-719.
109. Schumacher,J., Kaneva,R., bou Jamra,R., Diaz,G.O., Ohlraun,S., Milanova,V., Lee,Y.A., Rivas,F., Mayoral,F., Fuerst,R., Flaquer,A., Windemuth,C., Gay,E., Sanz,S., Gonzalez,M.J., Gil,S., Cabaleiro,F., del Rio,F., Perez,F., Haro,J., Kostov,C., Chorbov,V., Nikolova-Hill,A., Stoyanova,V., Onchev,G., Kremensky,I., Strauch,K., Schulze,T.G., **Nürnberg,P.**, Gaebel,W., Klimke,A., Auburger,G., Wienker,T.F., Kalaydjieva,L., Propping,P., Cichon,S., Jablensky,A., Rietschel,M., and Nothen,M.M. (2005). Genomewide scan and fine-mapping linkage studies in four European samples with bipolar affective disorder suggest a new susceptibility locus on chromosome 1p35-p36 and provides further evidence of loci on chromosome 4q31 and 6q24. *American Journal of Human Genetics* 77, 1102-1111.
110. Straussberg,R., Basel-Vanagaite,L., Kivity,S., Dabby,R., Cirak,S., **Nürnberg,P.**, Voit,T., Mahajnah,M., Inbar,D., Saifi,G.M., Lupski,J.R., Delague,V., Megarbane,A., Richter,A., Leshinsky,E., and Berkovic,S.F. (2005). An autosomal recessive cerebellar ataxia syndrome with upward gaze palsy, neuropathy, and seizures. *Neurology* 64, 142-144.
111. Suk,E.K., Malkin,I., Dahm,S., Kalichman,L., Ruf,N., Kobylansky,E., Toliat,M., Rutsch,F., **Nürnberg,P.**, and Livshits,G. (2005). Association of ENPP1 gene polymorphisms with hand osteoarthritis in a Chuvasha population. *Arthritis Research & Therapy* 7, R1082-R1090.
112. Tauer,U., Lorenz,S., Lenzen,K.P., Heils,A., Muhle,H., Gresch,M., Neubauer,B.A., Waltz,S., Rudolf,G., Mattheisen,M., Strauch,K., **Nürnberg,P.**, Schmitz,B., Stephani,U., and Sander,T. (2005). Genetic dissection of photosensitivity and its relation to idiopathic generalized epilepsy. *Annals of Neurology* 57, 866-873.
113. Thiele,H. and **Nürnberg,P.** (2005). HaploPainter: a tool for drawing pedigrees with complex haplotypes. *Bioinformatics* 21, 1730-1732.
114. Tukul,T., Uzumcu,A., Gezer,A., Kayserili,H., Apak,M.Y., Uyguner,O., Gultekin,S.H., Hennies,H.C., **Nürnberg,P.**, Desnick,R.J., and Wollnik,B. (2005). A new syndrome, congenital extraocular muscle fibrosis with ulnar hand anomalies, maps to chromosome 21qter. *Journal of Medical Genetics* 42, 408-415.
115. Tzvetkov,M.V., Becker,C., Kulle,B., **Nürnberg,P.**, Brockmoller,J., and Wojnowski,L. (2005). Genome-wide single-nucleotide polymorphism arrays demonstrate high fidelity of multiple displacement-based whole-genome amplification. *Electrophoresis* 26, 710-715.
116. Weber,S., Mir,S., Schlingmann,K.P., Nürnberg,G., Becker,C., Kara,P.E., Ozkayin,N., Konrad,M., **Nürnberg,P.**, and Schaefer,F. (2005). Gene locus ambiguity in posterior urethral valves/prune-belly syndrome. *Pediatric Nephrology* 20, 1036-1042.
117. Wojnowski,L., Kulle,B., Schirmer,M., Schluter,G., Schmidt,A., Rosenberger,A., Vonhof,S., Bickeboller,H., Toliat,M.R., Suk,E.K., Tzvetkov,M., Kruger,A., Seifert,S., Kloess,M., Hahn,H., Loeffler,M., **Nürnberg,P.**, Pfreundschuh,M., Trumper,L., Brockmoller,J., and Hasenfuss,G. (2005). NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 112, 3754-3762.
118. Wolf,M.T.F., Zalewski,I., Martin,F.C., Ruf,R., Muller,D., Hennies,H.C., Schwarz,S., Panther,F., Attanasio,M., Acosta,H.G., Imm,A., Lucke,B., Utsch,B., Otto,E., **Nürnberg,P.**, Nieto,V.G., and Hildebrandt,F. (2005). Mapping

a new suggestive gene locus for autosomal dominant nephrolithiasis to chromosome 9q33.2-q34.2 by total genome search for linkage. *Nephrology Dialysis Transplantation* 20, 909-914.

119. zur Stadt,U., Schmidt,S., Diler,A.S., Henter,J.I., Kabisch,H., Schneppenheim,R., Nürnberg,P., Janka,G., and Hennies,H.C. (2005). Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Human Molecular Genetics* 14, 827-834.

III. siehe Anlage Erfolgskontrollbericht

IV. siehe Anlage Berichtsblatt / Document Control Sheet

ERFOLGSKONTROLLBERICHT

Forschungsvorhaben:

Systematisch-Methodische Plattform „DNA“, Nationale Genotypisierungs-Plattform, Standort CCG (Köln)

Förderkennzeichen: 01GR0416

1. Beitrag der Ergebnisse zu den förderpolitischen Zielen des Förderprogramms

Das NGFN soll einen Beitrag zur Aufklärung der genetischen Ursachen komplexgenetischer Erkrankungen, sogenannter Volkskrankheiten, liefern. Da in sehr vielen Projekten ein Positionsklonierungsansatz zur Identifizierung der involvierten Genomregionen gewählt worden ist, der umfangreiche Genotypisierungsarbeiten erforderlich macht, die nur in entsprechend spezialisierten Labors bewältigen können, wurde die Nationale Genotypisierungsplattform aus der Taufe gehoben. Dieser Verbund von Hochdurchsatz-Genotypisierungszentren unterstützt(e) die NGFN-Partner aus den Krankheitsnetzen bei der Umsetzung ihrer Projekte zur Identifizierung krankheitsrelevanter Gene mit einem breiten Angebot unterschiedlicher Genotypisierungstechnologien. Der Kölner Standort trägt insbesondere die Verantwortung für die Durchführung genomweiter Scans mittels Affymetrix SNP-Arrays und Mikrosatelliten. Die Ergebnisse der zahlreichen kooperativen Projekte sind in einschlägigen Fachjournalen publiziert worden (Nat. Genet., Am J Hum Genet u.v.a.m.)

2. Das wissenschaftlich-technische Ergebnis des Vorhabens, die erreichten Nebenergebnisse und die gesammelten wesentlichen Erfahrungen

Innerhalb der Förderperiode wurden auf der Kölner Affymetrix Plattform über 20.000 SNP Arrays prozessiert. Nach der anfänglichen Durchführung von genomweiten Kopplungsanalysen mit dem 10K Array wurden zunehmend 100K, 500K, SNP 5.0 und SNP 6.0 Arrays prozessiert. Genomweite Assoziationsscans stehen jetzt im Mittelpunkt der Aktivitäten. Eine entsprechende Infrastruktur zur schnellen Verarbeitung von großen Stückzahlen sowie bioinformatische Tools zur Verarbeitung der großen Datenmengen sind implementiert worden. Mehr als 5 Milliarden Genotypen wurden bereits erstellt. Die Daten bilden die Grundlage für zahlreiche gemeinsame Publikationen mit diversen Projektpartnern. Der Neuaufbau der Plattformen für Hochdurchsatz-STR- und SNP-Typisierung wurde am neuen Standort in 2006 mit der Implementierung der Illumina- und SNPstream-Technologie abgeschlossen. Es stehen Marker-Sets für Mensch, Maus, Rhesusaffe und Ratte zur Verfügung. Als neuer Schwerpunkt in der Verlängerungsphase wurden neue hochdichte SNP-Arrays (1000K) eingeführt und zusätzlich Copy Number-Variationen (CNV) analysiert. Für den Follow-up von CNV-Assoziationssignalen wurden neue Technologien erprobt, die die punktgenaue quantitative Analyse flexibel mit skalierbarer Plexrate erlauben. Die technische Ausstattung wurde unlängst um ein Gerät für das Next Generation Sequencing erweitert (GA II von Illumina).

Die Plattform ist in verschiedene nationale und internationale Verbundprojekte integriert (DFG-SPP Nikotinabhängigkeit, Kompetenznetz Demenz, EPICURE) und fungiert auch wieder als Genotypisierungszentrum in mehreren NGFNplus-Projekten.

3. die Fortschreibung des Verwertungsplans.

Die Fortschreibung des Verwertungsplans ergibt sich aus den jeweiligen Inhaltsprojekten der partner aus den Krankheitsnetzen

4. Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben

Entfällt.

5. Präsentationsmöglichkeiten für mögliche Nutzer

Entfällt.

6. Die Einhaltung der Ausgaben-/Kosten- und Zeitplanung

Die bei Beginn des Projektes vorgegebenen Ziele und Zeitpläne konnten eingehalten und teilweise übertroffen werden. Die Ausgaben überstiegen bei weitem die Zuwendung und wurden insbesondere durch Mittel des Landes Nordrhein-Westfalen und der Universität zu Köln getragen.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN geplant	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlußbericht
3. Titel Systematisch-Methodische Plattform „DNA“, Nationale Genotypisierungs-Plattform, Standort CCG (Köln)	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Nürnberg, Peter	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.05.2008
	6. Veröffentlichungsdatum geplant
	7. Form der Publikation Fachzeitschriften
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Cologne Center for Genomics (CCG) Zülpicher Straße 47 D-50674 Köln Germany	9. Ber. Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 01GR0416
	11. Seitenzahl
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben
	14. Tabellen
	15. Abbildungen
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)	
18. Kurzfassung Die Identifikation von krankheitsrelevanten genetischen Faktoren beginnt in den meisten Fällen mit genomweiten Kopplungsanalysen und/oder Assoziationsstudien. Die Nationale Genotypisierungsplattform unterstützt die NGFN-Partner aus den Krankheitsnetzen bei der Umsetzung ihrer Projekte zur Identifizierung krankheitsrelevanter Gene mit einem breiten Angebot unterschiedlicher Genotypisierungstechnologien. Der Kölner Standort trägt insbesondere die Verantwortung für die Durchführung genomweiter Scans mittels SNP-Arrays und Mikrosatelliten. Es werden zusätzlich Kandidatengenstudien mittels flexibler SNP-Typisierungstechnologien durchgeführt. Es stehen Marker-Sets für Mensch, Maus, Rhesusaffe und Ratte zur Verfügung. Die biostatistische Auswertung der Daten zur Ermittlung von Kopplungs- und Assoziationssignalen erfolgt in Zusammenarbeit mit den zuständigen GEMs. Als neuer Schwerpunkt in der Verlängerungsphase wurden neue hochdichte SNP-Arrays (1000K) eingeführt und zusätzlich Copy Number-Variationen (CNV) analysiert. Für den Follow-up von CNV-Assoziationssignalen wurden neue Technologien erprobt, die die punktgenaue quantitative Analyse flexibel mit skalierbarer Plexrate erlauben. Das Hauptziel der hier beschriebenen methodischen Plattform, die sowohl in zeitlicher als auch finanzieller Hinsicht optimierte Durchführung komplexer Genotypisierungs- und Sequenziervorhaben, die durch die krankheitsbezogenen Projekte aus den kliniknahen NGFN-Strukturen definiert werden, aber von diesen in dem erforderlichen Umfang methodisch nicht geleistet werden können, ist in vollem Umfang erreicht und zahlreiche krankheitsrelevante genetische Faktoren sind identifiziert worden.	
19. Schlagwörter Genomweite Kopplungsanalysen, Genomweite Assoziationsstudie (GWAS), SNP, STR, Genotypisierung, Hochdurchsatz	
20. Verlag	21. Preis

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN planned	2. type of document (e.g. report, publication) Final report
3. title Systematic-Methodic Platform „DNA“, National Genotyping-Platform, Site CCG (Cologne)	
4. author(s) (family name, first name(s)) Nürnberg, Peter	5. end of project May 31st, 2008
	6. publication date planned
	7. form of publication Journals
8. performing organization(s) (name, address) Cologne Center for Genomics (CCG) Zülpicher Straße 47 D-50674 Köln Germany	9. originator's report no.
	10. reference no. 01GR0412
	11. no. of pages
12. sponsoring agency (name, address) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. no. of references
	14. no. of tables
	15. no. of figures
16. supplementary notes	
17. presented at (title, place, date)	
18. abstract The identification of genetic factors relevant for diseases usually starts with genome-wide linkage and /or association studies to pinpoint genomic regions harboring these genes. The National Genotyping Platform is supporting all NGFN partners from the disease-oriented networks to accomplish their projects dealing with the identification of disease-related genes by offering a large spectrum of different technologies for genotyping. In particular the platform in Cologne is dedicated to perform genome-wide scans using SNP arrays and microsatellite markers. In addition candidate genes identified by the current GWAS within the clinical subprojects are followed-up by flexible, customdefined SNP typing methods. Marker sets for human, mouse, rhesus macaque, and rat are available. The biostatistical data analysis to identify signals of linkage or association is done in close collaboration with the responsible GEMs. The main focus in the prolongation phase of the project was directed at the introduction of the new high-density SNP arrays (1000K). In addition the analysis of copy number variations (CNVs) was promoted. For the follow-up of CNV association signals we tested new technologies that allow a site-specific quantitative analysis in a highly flexible manner at a scalable plex rate The primary goal of the described platform, to manage high-throughput methodologies for a cost- and time-efficient way to perform genetic studies in collaboration with the clinical subproject, has been achieved and numerous disease factors could be identified.	
19. keywords Genome-wide linkage analysis, Genome-wide association study (GWAS), SNP, STR, genotyping, high-throughput	
20. publisher	21. price