

**UNTERSUCHUNGEN ZUR IDENTIFIKATION DES URSÄCHLICHEN GENS IN EINER
KONSANGUINEN FAMILIE MIT ACHROMATOPSIE**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen**

**vorgelegt von Zuliani, Anna-Maria geb. Porzybot
aus Unna**

Giessen 2017

AUS DEM LABOR FÜR MOLEKULARE OPHTHALMOLOGIE

AN DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR AUGENHEILKUNDE

DER JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

DIREKTORIN: PROF. DR. MED. BIRGIT LORENZ

GUTACHTER: PD Dr. M. Preising

GUTACHTER: Prof. Dr. U. Müller

TAG DER DISPUTATION: 28.08.2017

Für Christophe und Ida-Josephine

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	7
1.1	Physiologie des Farbensehens	7
1.1.1	Das trichromatische Farbsehen.....	7
1.1.2	Die Retina und die neuronale Verarbeitung.....	7
1.1.3	Aufbau der Photorezeptoren	9
1.1.3.1	Absorptionseigenschaften der Photorezeptoren.....	9
1.1.3.2	Allgemeiner Aufbau der Photorezeptoren.....	9
1.1.3.3	Aufbau der Stäbchen.....	10
1.1.3.4	Aufbau der Zapfen	10
1.1.4	Molekulargenetik und Biochemie der Sehpigmente.....	10
1.1.4.1	Die Photorezeptoren	10
1.1.5	Phototransduktion	11
1.2	Progressive Zapfen- und Zapfen-Stäbchen-Dystrophien	13
1.3	Zapfendysfunktionen.....	14
1.3.1	Farbenblindheit versus Farbenfehlsichtigkeit.....	14
1.3.2	Blauzapfenmonochromasie	15
1.4	Achromatopsien (Stäbchenmonochromasie).....	16
1.4.1	Klinik	16
1.4.2	Molekulargenetik der Achromatopsie	16
1.4.3	Therapie der Achromatopsien	19
1.5	Erworbene (cerebrale) Achromatopsie	21
1.6	Aufgabenstellung	21
2.	Material und Methoden.....	22
2.1	Labormaterialien	22
2.2	Laborgeräte.....	25

2.3	Patientenkollektiv	26
2.4	Molekularbiologische Untersuchungsmethoden	27
2.4.1	Polymerasenkettenreaktion (PCR)	27
2.4.2	Real-Time PCR (qPCR) zur Quantifizierung von Copy Number Variationen (CNV)	28
2.4.3	Gelelektrophorese von Nukleinsäuren.....	30
2.4.3.1	Nukleinsäurefärbungen mit Ethidiumbromid in Agarosegelen.....	30
2.4.3.2	Agarosegelelektrophorese	31
2.4.4	Extraktion von DNA aus Agarosegelen	31
2.4.5	DNA-Sequenzierung	32
2.4.5	Hochdurchsatzsequenzierung – Exomsequenzierung	33
2.5.1	Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP).....	35
2.5.2	Mikrosatelliten	36
2.6	Kopplungsanalyse.....	36
2.6.1	Genetische Voraussetzungen	37
2.6.2.	Rekombinationswahrscheinlichkeit.....	38
2.6.3	Kopplungsanalyse mit MERLIN und ALOHOMORA	39
3.	Ergebnisse	41
3.1	Beschreibung der Familie 508 und der Vorarbeiten.....	41
3.2	Definition von Mikrosatellitenmarkern für die weitere Kopplungsanalyse.....	41
3.3	Mikrosatellitenanalyse	42
3.4	Potenzielle Kandidatengene auf Chromosom 2q31.1-33.3.....	43
3.5	Reevaluierung der SNP-Daten	45
3.6	Gesamtexomsequenzierung (WES) von Patient 508.08.....	50
3.7	Gesamtexomsequenzierung (WES) von Patient 508.05 – Bewertung bekannter Gene für Achromatopsie und erbliche Netzhautdegenerationen.....	53
3.8	Gesamtexomsequenzierung (WES) von Patient 508.05 – Identifikation neuer Kandidatengene.....	55
4.	Diskussion.....	59

4.1	Grenzen der Kopplungsanalyse in Familie 508	59
4.2	Bewertung der Kopplungsanalyse	60
4.3	Bewertung möglicher Kandidatengene.....	61
4.4	Bewertung der Gesamtexomsequenzierung (WES) von Patient 508.08.....	68
4.5	Bewertung der Gesamtexomsequenzierung (WES) von Patientin 508.05	69
4.6	Ausblick.....	70
5.	Zusammenfassung.....	72
5.1	Summary.....	73
6.	Abkürzungsverzeichnis	75
7.	Abbildungsverzeichnis:.....	89
7.1	Tabellenverzeichnis:	89
8.	Literaturverzeichnis	91
9.	Anhang	108
9.1.	Sequenzveränderungen bei Patient 508.05 in Genen bei denen in Patient 508.08 Sequenzveränderungen heterozygot vorliegen	108
9.2.	Sequenzveränderungen bei Patient 508.5 in bekannten Genen mit ursächlichen Sequenzveränderungen für erbliche Netzhauterkrankungen.....	141
10.	Ehrenwörtliche Erklärung	170
11.	Danksagung.....	171
12.	Lebenslauf	173

1. Einleitung

1. Einleitung

1.1 Physiologie des Farbensehens

1.1.1 Das trichromatische Farbsehen

Das sichtbare Licht besteht aus elektromagnetischer Strahlung in einem Wellenlängenbereich zwischen 380 nm (blau) und 780 nm (rot).

Weißes Licht entsteht durch die additive Mischung von Lichtquanten aus Wellenlängen des gesamten sichtbaren Spektrums. (v. Helmholtz 1867)

Durch die Überlagerung der spektralreinen Lichter entstehen unterschiedliche Farbtöne, die von dem menschlichen Auge erfasst werden können.

Im neunzehnten Jahrhundert wurde von Young, v. Helmholtz und Maxwell die so genannte Drei-Farben-Theorie entwickelt, die besagt, dass durch die additive Mischung von zwei der drei Grundfarben jede Farbe erzeugt werden kann und, dass die drei Grundfarben durch die Zapfenphotopigmente repräsentiert sind. (v. Helmholtz 1867, Welsch et al. 2012)

Um diese Farben wahrnehmen zu können enthält die menschliche Retina verschiedene Photorezeptoren. Dabei werden das Dämmerungssehen und die Kontraste durch die Stäbchen vermittelt. Zum anderen werden das Farbsehen und das Sehen bei Helligkeit durch die drei Arten von Zapfen analog zu den Grundfarben wahrgenommen. Die Anregung der Photorezeptoren durch elektromagnetische Strahlung löst photochemische Prozesse in der Retina aus, die einen elektrischen Impuls erzeugen, der über den Nervus opticus an das visuelle Zentrum in der Großhirnrinde weitergeleitet wird. (Deetjen et al. 2005)

1.1.2 Die Retina und die neuronale Verarbeitung

Die Retina besteht aus 4 Zellschichten (siehe Abbildung 1.). Die 1. Zellschicht wird als retinales Pigmentepithel bezeichnet. Das Stratum nervosum liegt dem retinalen Pigmentepithel von innen an und enthält als äußerste Zellschicht die Photorezeptorzellen. Das RPE ist u.a. für die Ernährung der Photorezeptorzellen zuständig und phagozytiert deren abgestoßene Photorezeptoraußensegmente, die histologisch mit den Mikrovilli des RPE verzahnt sind. Die anschließende äußere Körnerschicht besteht aus den Zellkörpern der Photorezeptorzellen mit den Zellkernen. In der äußeren plexiformen Schicht findet die erste retinale Verschaltung zwischen Photorezeptorzellen und den Dendriten der Bipolar- und Horizontalzellen statt. Die Zellkörper der Bipolar-, Amakrin- und Horizontalzellen mit deren Zellkernen liegen in der inneren Körnerschicht. Die zweite retinale Verschaltung erfolgt in der inneren plexiformen Schicht zwischen den Dendriten der Ganglienzellen und der Amakrinen- und Bipolarzellen. Die 3. Zellschicht bildet die äußere plexiforme Schicht, die innere Körnerschicht und die innere plexiforme Schicht. Die Ganglienzellen bilden im

1. Einleitung

Weiteren den Nervus opticus und sind als Ganglienzell- und Nervenfaserschicht in Abbildung 1 zu erkennen. Beide Schichten gehören zur 4. Zellschicht. (Trepel 2003, Grehn 2008)

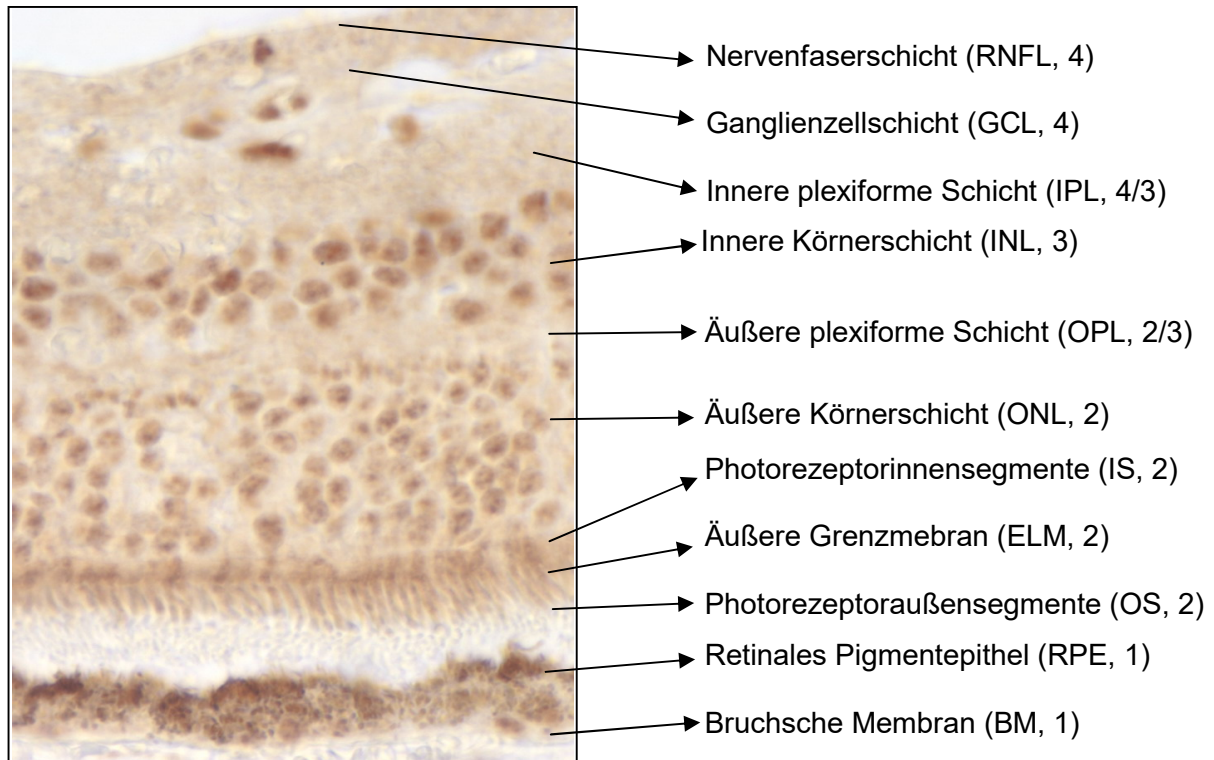


Abbildung 1: Querschnitt durch die humane Retina

Die Zahlen hinter den histologisch unterscheidbaren Schichten geben die zugeordnete Zellschicht an 1: Retinales Pigmentepithel, 2: Photorezeptoren, 3: bipolare, amakrine, horizontale Nervenzellen, 4: Zellen des Nervus opticus

An der Retina unterscheidet man zwei Bereiche die Papille (Austritt des N. opticus) und die Macula lutea (gelber Fleck). An der Papille befinden sich keine Photorezeptoren. Im Zentrum des gelben Fleckes befindet sich die Fovea centralis, der Ort der optimalsten Abbildung. Die drei Zapfentypen kommen in einer unterschiedlichen Häufigkeit vor und sind in der Makula konzentriert. Im Bereich der Fovea centralis befindet sich ein 1°-Areal indem keine Stäbchen lokalisiert sind, sowie keine Blauzapfen in einem 0,35°-Areal. (Curcio et al. 1991) Von den Blauzapfen liegen ungefähr 7% perifoveal vor. Sie sind zahlenmäßig seltener als die Rot- und Grünzapfen. (Dartnall et al. 1983)

Die Rot- und Grünzapfen kommen im Zentrum der Retina in einem Verhältnis von 1,5 - 2 zu 1 vor und werden zur Peripherie der Retina hin seltener. Die Rot- und Grünzapfen sind in der Makula zufällig verteilt. (Cicerone et Nerger 1989)

1. Einleitung

Dem gegenüber sind die Stäbchen am häufigsten 30° rings um die Fovea centralis herum lokalisiert. Ihre Dichte nimmt zur Peripherie der Retina hin kontinuierlich ab. (Silbernagl et al. 2003)

1.1.3 Aufbau der Photorezeptoren

1.1.3.1 Absorptionseigenschaften der Photorezeptoren

Die Photorezeptoren dienen der Umwandlung von Licht in elektrische Signale. Die Stäbchen sind für das Kontrastsehen beziehungsweise für das Dämmerungssehen zuständig. Das Dämmerungssehen wird auch als skotopisches Sehen bezeichnet. Das Sehen bei Tageslicht wird auch als photopisches Sehen bezeichnet. Die dafür zuständigen Photorezeptoren sind die Zapfen. Die Zapfen exprimieren drei verschiedene Sehpigmente. Diese werden nach den unterschiedlichen Wellenlängenbereichen unterteilt nach denen Sie besonders empfindlich sind. (v. Helmholtz 1867) Die humane Retina enthält ungefähr 120 Millionen Stäbchen und 6 Millionen Zapfen.

Es gibt zum einen die Blauzapfen (S-cones), deren Pigment kurzwelliges, blauviolettes Licht im Bereich von 420 nm absorbiert. Die Grünzapfen (M-cones) und die Rotzapfen (L-cones) exprimieren beide Photopigmente gleichzeitig, um mittelwelliges, blaugrünes bis gelbes Licht im Bereich von 535 nm und langwelliges, gelbes bis rotes Licht in einem Wellenlängenbereich von 565 nm zu absorbieren. (Silbernagl et al. 2003)

1.1.3.2 Allgemeiner Aufbau der Photorezeptoren

Der Aufbau der beiden Photorezeptorzelltypen Zapfen und Stäbchen ist ähnlich und stellt eine Besonderheit dar. Sie bestehen aus zwei unterschiedlichen morphologischen und funktionellen Teilen.

Dies sind zum einen das Innensegment, welches aus einem Zellkörper mit Axon und synaptischen Endfuß zusammengesetzt ist und zum anderen das Außensegment. Das Außen- und das Innensegment sind über ein Zilium miteinander verbunden. Das Innensegment ist das metabolische Zentrum der Photorezeptorzellen.

Das Außensegment bildet den Lichtsensor der Photorezeptorzellen. Es enthält das Sehpigment, welches in die Plasmamembran der Zapfen bzw. die Scheibchenmembran der Stäbchen eingebaut ist. Der grundlegende Unterschied zwischen Zapfen und Stäbchen ist das Sehpigment und der Aufbau der Außensegmente.

1. Einleitung

1.1.3.3 Aufbau der Stäbchen

Das Außensegment der Stäbchen besteht aus flach zusammengelegten Stapeln aus Membranscheiben und ist von einer separaten Plasmamembran umgeben. Das Rhodopsin ist das Sehpigment der Stäbchen, welches in der Diskmembran eingelagert ist. Einige Membranproteine der Phototransduktion sind nur in der Plasmamembran aber nicht in der Diskmembran vorhanden (z. B. Na/K/Ca-Austauscher, cGMP-abhängiger Ca^{2+} -Kanal). (Arikawa et al. 1992)

Die Photorezeptoraußensegmente werden laufend erneuert, sie wachsen proximal nach und werden intermittierend als ganze Pakete von Membranstapeln abgeworfen. Diese werden vom Pigmentepithel phagozytiert. (Silbernagel et al. 2003) Das Zilium ist im Vergleich mit dem Innen- und Außensegment sehr kurz und dient dem Transport der Proteine in die Außensegmente. Die Erneuerungsrate der Stäbchen ist im Vergleich zu den Zapfen ungewöhnlich schnell. (Mustafi et al. 2009)

1.1.3.4 Aufbau der Zapfen

Die äußere Struktur des Zapfenaußensegmentes besteht aus Einfältelungen der Plasmamembran (lamellenartige Invaginationen). Das konusförmige Zapfenaußensegment ist durchgehend mit der Plasmamembran des Ziliums verbunden. (Arikawa 1992)

Die Membranproteine für die Phototransduktion liegen bei den Zapfen in der Plasmamembran und sind größtenteils auf offenen Disks angeordnet. Dadurch können die Membranproteine zwischen den Zapfendisks diffundieren. Weiterhin bieten die offenen Zapfendisks eine größere Oberfläche durch die Einfältelungen der Plasmamembran für den Stoffaustausch zwischen Intrazellularraum und Extrazellularraum und für die räumliche Anordnung der Photopigmente. (Mustafi et al. 2009)

1.1.4 Molekulargenetik und Biochemie der Sehpigmente

Die Sehpigmente der Stäbchen und Zapfen enthalten den gleichen Chromophor (11-cis-Retinal). Sie unterscheiden sich nur im Apoprotein, dem Opsin.

1.1.4.1 Die Photorezeptoren

Das Photopigment der Stäbchen ist das Rhodopsin. Das Rhodopsin ist einer der am besten untersuchten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und hat im Verlauf der Zeit sehr viele Informationen über die Stäbchenfunktion geliefert. Das Rhodopsin ist in den Disks des Stäbchenaußensegmentes lokalisiert. Es besteht zum einen aus dem integralen Membranapoprotein Opsin und zum anderen aus dem Chromophor 11-cis-Retinal, welches

1. Einleitung

ein Derivat des Vitamin A ist. Das lichtempfindliche, instabile 11-cis-Retinal ist an das Opsin gebunden. Durch einen Lichtreiz erfolgt eine Isomerisierung des 11-cis-Retinal zu all-trans-Retinal, die in eine Konformitätsänderung des Apoproteins umgesetzt wird. Dadurch wird der Phototransduktionsprozess ausgelöst. Das Rhodopsin ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor mit sieben Transmembranhelices. Es besteht aus 348 Aminosäuren bei einem molekularen Gewicht von 40 kDa. Das Absorptionsmaximum liegt bei 495 nm. Das Rhodopsin-Gen ist auf Chromosom 3q21-q24 lokalisiert. (Nathans et Hogness 1984)

Die Sehpigmente der Zapfen sind strukturell ähnlich aufgebaut. Sie bestehen ebenfalls aus einem Opsin, welches für den jeweiligen Zapfentyp (Rot-, Blau- und Grünzapfen) spezifisch ist. (Hargrave et al. 1984)

Die unterschiedlichen Absorptionswellenlängen der Zapfen kommen dadurch zustande, dass die Opsine sich in ihrer Aminosäuresequenz minimal unterscheiden.

Die Absorptionsmaxima liegen für die Grünzapfen bei 530 nm und bei 560 nm für die Rotzapfen. Das Absorptionsmaximum der Blauzapfen liegt bei 420 nm. (Merbs et Nathans 1993, Neitz et Neitz 2000)

Lokalisiert sind die Gene für die Proteine der Zapfenphotorezeptoren auf unterschiedlichen Chromosomen. Das Rot- (*OPN1LW*) und das Grünzapfenpigment (*OPN1MW*) sind auf dem X-Chromosom an Position Xq28 lokalisiert. (Nathans et al. 1986)

Das Gen, das für das Blauzapfenopsin (*OPN1SW*) kodiert, ist auf dem Chromosom 7q31-35 lokalisiert. (Nathans et al. 1986, Fitzgibbon 1994)

1.1.5 Phototransduktion

Der Phototransduktionsprozess wird durch eine Konformitätsänderung des 11-cis-Retinals in die stabilere, stereoisomere Form des all-trans-Retinal eingeleitet.

Durch die Konformitätsänderung wird das Opsin aktiviert und löst eine Enzymkaskade aus. Opsin wird über mehrere Stufen zu Metaopsin II umgewandelt, welches Transducin bindet. (Silbernagl et al. 2003)

Das heterotrimere Transducin gehört in die Familie der GTP-bindenden Proteine und besteht aus alpha-, beta- und gamma-Untereinheiten (GNAT, GNB, GNG). Die katalytische alpha-Untereinheit (GNAT1) bindet Guanosintriphosphat (GTP) und spaltet dieses in Guanosindiphosphat (GDP) und inorganisches Phosphat (P_i).

Die Bindung von Metarhodopsin II und Transducin, bewirkt einen Austausch von GDP durch GTP an der alpha-Untereinheit des Transducins. Das aktivierte GTP-Transducinmolekül trennt sich von der beta- und gamma-Untereinheit und bewirkt dadurch eine Aktivierung einer Phosphodiesterase (PDE6). Die Phosphodiesterase katalysiert die Hydrolyse von zyklischem Guanosin-3',5'-monophosphat (cGMP) zu 5-Guanosinmonophosphat (5'-GMP). Das cGMP ist ein second messenger es entsteht unter Abspaltung von Pyrophosphat (PP_i)

1. Einleitung

aus GTP, cGMP hält die Natrium-Kalzium-Kanäle in der Scheibchenmembran der Außensegmente offen.

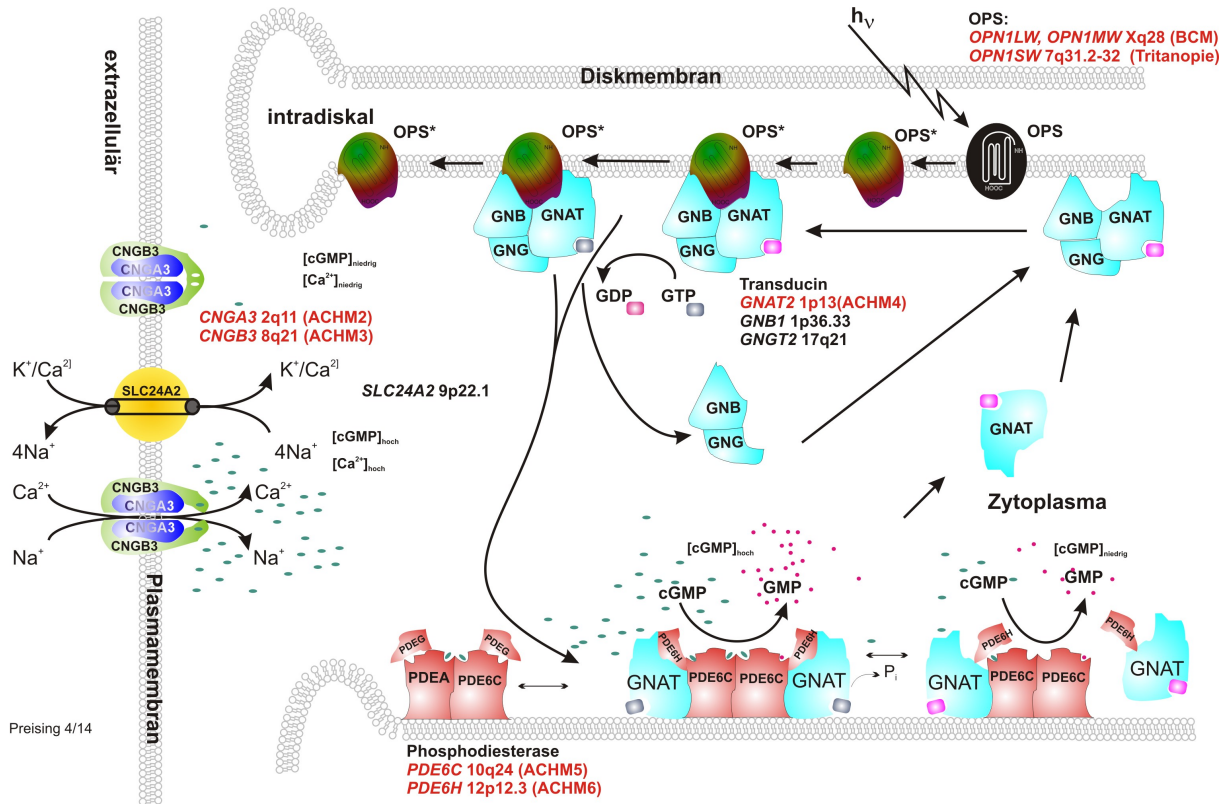


Abbildung 2: Phototransduktion der Zapfen mit Achromatopsie und Farbenfehlsichtigkeitsgenen (Gene sind rot markiert) (mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. M. Preising)

Die Plasmamembran der Photorezeptoren im Außensegment liegt in Ruhe in einem depolarisierten Zustand vor (bis -40 mV). In der Plasmamembran befinden sich Ionenkanäle (cyclic nucleotide-gated Cation Channel CNGC), welche durch die Bindung des cGMP in der Dunkelheit geöffnet sind. Dadurch können Natrium- und Kalziumionen in die Zelle einströmen, gleichzeitig strömen Kaliumionen aus dem Innensegment des Photorezeptors heraus. Das in das Außensegment des Photorezeptors einströmende Kalzium wird durch einen Natrium-Kalzium-Austauscher wieder aus der Zelle gepumpt, um die zytosolische Kalziumkonzentration nicht aus dem Gleichgewicht zu bringen. (Silbernagl et al. 2003)

Wie im oberen Abschnitt schon erwähnt führt ein Lichtreiz über eine Signalkaskade zu einem Abfall der intrazellulären cGMP-Konzentration. Dies bewirkt eine Schließung der Kationenkanäle und es kommt im weiteren Verlauf zu einer Hyperpolarisation der Zelle auf bis zu -70 mV. Diese Hyperpolarisation führt zu einer Hemmung der Freisetzung des

1. Einleitung

Neurotransmitters Glutamat am Fuß des Innensegments. Diese Potentialänderung in den Interneuronen der Retina generiert einen Nervenimpuls.

1.2 Progressive Zapfen- und Zapfen-Stäbchen-Dystrophien

Als Zapfen- (ZD) und Zapfen-Stäbchen-Dystrophien (ZSD) wird eine heterogene Gruppe von genetischbedingten Erkrankungen der Retina zusammengefasst, die mit einer Zapfen- oder Zapfen-Stäbchenfunktionsstörung einhergeht. (Kohl 2009)

Aufgrund ihres klinischen Verlaufs können diese Erkrankungen in stationäre und progressive Formen eingeteilt werden. Zu den stationären Zapfendystrophien zählen die kongenitale Achromatopsie (Stäbchenmonochromasie) und die Blauzapfenmonochromasie sowie die Oligocone-Trichromasie, diese Erkrankungen manifestieren sich meist innerhalb des ersten Lebensjahres. (Kohl 2009) Die Genmutationen der stationären Zapfendystrophien, die diesen Erkrankungen zugrunde liegen, werden in einem späteren Abschnitt näher beschrieben.

Aus den progressiven Zapfendystrophien entwickelt sich im Verlauf sehr häufig eine Stäbchenfunktionsstörung und es kommt dadurch zu einem Übergang zu den progressiven Zapfen-Stäbchen-Dystrophien. Die progressiven ZD entwickeln sich meist später in der Jugend oder im frühen Erwachsenenalter, zudem gehen sie mit einer schweren Sehbehinderung einher und gehen oft in die ZSD über. (Kohl 2009)

Den ZD und ZSD liegen unterschiedliche Erbgänge zugrunde (autosomal-dominant, autosomal-rezessiv, x-chromosomal). Genmutationen auf unterschiedlichen Chromosomen sind bekannt.

Für die autosomal-rezessiven Zapfen- und Zapfen-Stäbchen-Dystrophien sind bisher Mutationen in folgenden Genen identifiziert worden: *ABCA4* (Allikmets et al. 1997), *KCNV2* (Wissinger et al. 2008), *CACNA2D4* (Wycisk et al. 2006), *RPGRIP1* (Hameed et al. 2007) und für die x-chromosomale Form eine Mutation im *RPGR*. (Yang et al. 2002) Die Blauzapfenmonochromasie ist eine stationäre Zapfendystrophie, welche ebenfalls x-chromosomal vererbt wird, näheres wird im Abschnitt 1.3.2 beschrieben.

Bei der autosomal-dominanten Form sind ebenfalls Genmutationen beschrieben z.B. im *SEMA4A*- (Abid et al. 2006), im *GUCY2D*- (Payne et al. 2001, Kitiratschky et al. 2008) und im *GUCA1A*-Gen (Payne et al. 1998, Downes et al. 2001, Michaelides et al. 2005) Diese Genmutationen sind für 50% der Fälle mit genetischbedingter ZD und ZSD verantwortlich.

Die Manifestation der Erkrankung kann in allen Lebensabschnitten auftreten, beginnt allerdings am häufigsten in den ersten beiden Lebensdekaden. Die kongenitale

1. Einleitung

Achromatopsie (Stäbchenmonochromasie) kommt mit einer geschätzten Häufigkeit von 1:30.000 vor. (Francois 1961) Über die Häufigkeit der Zapfen- und Zapfen-Stäbchen-Dystrophien kann keine eindeutige Aussage getroffen werden, es wird von einer Prävalenz von 1:20.000 bis 1:40.000 ausgegangen. (Hamel 2007, Kohl 2009)

Die klinische Unterscheidung der o.a. Erkrankungen ist schwierig, da sie eine ähnliche Symptomatik in Form von Photophobie, Zentralskotomen, Visusminderung und Farbsinnstörung aufweisen. Zur differentialdiagnostischen Unterscheidung wird eine molekulargenetische Analyse empfohlen. (Grehn 2008, Kohl und Poloschek 2010)

1.3 Zapfendysfunktionen

1.3.1 Farbenblindheit versus Farbenfehlsichtigkeit

Der Begriff der Farbenblindheit wird oft mit der Farbenfehlsichtigkeit gleichgesetzt, dabei handelt es sich um unterschiedliche Funktionsstörungen bzw. Erkrankungen der Zapfen.

Die angeborenen Farbsinnstörungen sind den betroffenen Individuen nicht immer bewusst, da der Ausprägungsgrad der Dysfunktion sehr unterschiedlich sein kann. (Lang 2004) Eine häufigere Form der angeborenen Farbenfehlsichtigkeit (Farbenanomalie) ist die Dichromasie. Bei den Dichromasien (partielle Farbenblindheit) werden unterschiedliche Ausprägungsgrade unterschieden, den Individuen fehlt einer der drei Zapfentypen.

Am häufigsten tritt mit 5% der angeborenen Farbsinnstörungen die Deuteroanomalie (Grüschwäche) auf. Die Protanomalie (Rotschwäche) haben 1% der Betroffenen mit einer angeborenen Farbsinnstörung und die Tritanomalie (Blau-Gelb-Schwäche) ist noch seltener. Die Betroffenen nehmen die Farben in abgeschwächter Form wahr. Die Rot- oder Grünblindheit bzw. -schwäche werden x-chromosomal rezessiv vererbt. 8% der Männer und 0,4% der Frauen sind von diesen Erkrankungen betroffen. (Neitz und Neitz 2000)

Eine häufigere Form der angeborenen Farbsinnstörung ist die anomale Trichromasie, diese wird auch als Farbschwäche oder als Farbsinnanomalie bezeichnet. Insgesamt stellt die anomale Trichromasie nur eine geringe Einschränkung in der Wahrnehmungsfähigkeit der Farben dar. Bei diesen Formen sind die Zapfen funktionstüchtig, sie liegen allerdings durch Veränderungen in der Aminosäuresequenz auf Ebene der roten und grünen Photopigmente in veränderter Form vor. Durch die Substitution von Phenylalanin für Tyrosin an Position 277 und Alanin für Threonin an Position 285 kommt es zu einer Blauverschiebung von 7-14 nm. Weiterhin können Einzelsubstitutionen von Aminosäuren an den Positionen 65, 230, 233, 309 Spektralverschiebungen von 1 nm oder weniger erzeugen. Die Veränderung einzelner

1. Einleitung

Aminosäuren kann eine spektrale Verschiebung eines der drei Sehpigmente der Zapfen verursachen. (Merbs and Nathans 1993)

Die Gene für die langwelligeren und mittelwelligeren Zapfen liegen auf dem X-Chromosom an Position Xq28. Sie liegen unmittelbar hintereinander in einer head-to-tail-tandem-Anordnung. Das *OPN1LW*-Gen und das *OPN1MW*-Gen werden über eine locus control region (LCR) gesteuert. (Nathans et al. 1986, Vollrath et al. 1988) Nur wenn diese LCR einen stabilen Komplex mit einem Promoter eingeht können Gene in einem Zapfen exprimiert werden. (Winderickx et al. 1992)

OPN1LW (opsin 1 long wave) ist das Gen für das langwellige Zapfenpigment und das *OPN1MW* (opsin 1 middle wave) ist das Gen für das mittelwellige Zapfenpigment, 75% der Betroffenen mit Rot-Grün-Sehschwäche haben einen Gendefekt in Form einer Missense Mutation (Ser180Ala-Polymorphismus). Durch den Ser180Ala-Polymorphismus kann sich das Absorptionsmaximum des Opsins um 5 nm zum längerwelligeren Bereich verschieben. (Winderickx et al. 1992)

Durch strukturelle Umlagerungen der *OPN1LW*- und *OPN1MW*-Gene oder durch Entstehung von Hybridgenen kommt es zu weiteren Veränderungen der Absorptionseigenschaften. (Winderickx et al. 1992)

Die Tritanopie (Blau-Gelb-Schwäche bzw. –Blindheit) wird autosomal-dominant mit inkompletter Penetranz vererbt und ist sehr selten. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. (Weitz et al. 1992, Neitz und Neitz 2000) Das verantwortliche Gen ist das *OPN1SW* (opsin 1 short wave) auf dem langen Arm von Chromosom 7 zwischen 7q31.3 und 7q32. (Weitz et al. 1992, Fitzgibbon et al. 1994)

1.3.2 Blauzapfenmonochromasie

Bei einer Monochromasie (Zapfenmonochromasie) ganz allgemein fehlen zwei der drei Photopigmente, so dass die Farbwahrnehmung nur noch in einer Dimension möglich ist. Dies bedeutet, dass bei Blauzapfen-Monochromaten sowohl die Funktion der Rot- als auch der Grünzapfen fehlt. (Kohl 2009)

Die Blauzapfenmonochromasie (BCM) oder inkomplette Achromatopsie wird x-chromosomal rezessiv vererbt. Die Häufigkeit liegt bei 1:100.000. Männer sind wegen der Hemizygotie des Genclusters häufiger betroffen. Die kurzwelligen Blauzapfen und die Stäbchen sind die einzigen funktionsfähigen Photorezeptoren. Einzig in der Dämmerung ist eine eingeschränkte dichromatische Farbdiskriminierung möglich, bei Tageslicht ist eine Farbdiskriminierung nicht möglich. (Hess et al. 1989)

1. Einleitung

Ursächlich dafür sind Mutationen in den schon oben erwähnten *OPN1LW*- und *OPN1MW*-Genen. Die genetische Veränderung im *OPN1LW*- und *OPN1MW*-Gencluster (tandem-repeat-Anordnung) tritt in Form von Punktmutationen, Nonsense-, Missense-Mutationen und Deletionen variabler Größe auf. Die Locuskontrollregion (LCR) ist die Kontrollstation für die Genexpression des *OPN1LW*- und *OPN1MW*-Gens. Deletionen im *OPN1LW*- und *OPN1MW*-Gen sowie in der LCR führen zu einer Inaktivierung der Transkription dieser Gene. Die häufigste Missense-Mutation ist eine Aminosäuresubstitution mit einem Austausch von Cystein an der Position 203 zu Arginin (Cys203Arg). (Nathans, Davenport et al. 1989)

1.4 Achromatopsien (Stäbchenmonochromasie)

Die Achromatopsie wird auch als komplette oder totale Farbenblindheit bezeichnet. Bei dieser seltenen Erkrankung mit einer Häufigkeit von 1:30.000 haben die Zapfen aufgrund von Mutationen ihre Funktion verloren und es arbeiten nur die Stäbchen. (Kohl und Poloschek 2010)

Der Erbgang der Achromatopsie ist autosomal-rezessiv. Betroffene nehmen ihre Umwelt nur in Schwarz-Weiß-Kontrasten wahr und können keine Farben erkennen. Von der kompletten Achromatopsie ist die cerebrale Achromatopsie als erworbene Form durch einen kortikalen Defekt (Abschnitt 1.5) abzugrenzen. In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Ursachen näher beschrieben.

1.4.1 Klinik

Klinisch äußert sich die Erkrankung mit einer extremen Blendempfindlichkeit (Photophobie) bei Tageslicht, aufgrund der alleinigen Funktion der Stäbchen. Weiterhin leiden die Betroffenen an einem verminderten Visus, da sich in der Fovea centralis am Punkt des schärfsten Sehens keine funktionstüchtigen Zapfen befinden und das zentrale Sehen aufgrund eines Zentralskotoms meistens stark eingeschränkt ist. Eine Fixation ist nicht möglich und dadurch versucht das Auge dies durch einen Nystagmus auszugleichen, zudem leiden die Patienten meist an einer Myopie. Die Symptome entwickeln sich in den ersten Lebensmonaten. (Kohl und Poloschek 2010)

1.4.2 Molekulargenetik der Achromatopsie

Die Achromatopsie wird autosomal-rezessiv vererbt. Die Häufigkeit der an Achromatopsie erkrankten in Deutschland wird auf etwa 3 Achromaten auf 100.000 Einwohner geschätzt. (Kohl and Poloschek 2010)

1. Einleitung

Kausal für die komplette Achromatopsie sind Mutationen in derzeit 6 bekannten Genen. (Kohl und Poloschek 2010; Kohl 2012; Kohl et al. 2013) Damit werden etwa 80% der Achromatopsiepatienten erfasst. Die bekannten zugrundeliegenden Gene kodieren für zapfenspezifische Proteine der Sehkaskade. (Tabelle 1)

Die erste Mutation für die totale Farbenblindheit wurde durch Kohl et al. im *CNGA3*-Gen nachgewiesen. Das Gen liegt im ACHM2-Locus auf Chromosom 2q11 und kodiert für die alpha-Untereinheit des zapfenspezifischen cGMP-gesteuerten Kationenkanals. (Kohl et al. 1998) Die Funktion dieses Ionenkanals besteht in der Generierung von Nervenimpulsen in der Phototransduktion. Über 70 Mutationen (Missense-Mutationen) im *CNGA3*-Gen sind für 10 - 25% der Achromatopsiefälle verantwortlich. (Wissinger et al. 2001, Kohl und Poloschek 2010)

Mutationen im *CNGB3*-Gen sind im ACHM3-Locus auf Chromosom 8q21 lokalisiert. *CNGB3* kodiert für die beta-Untereinheit des cGMP-gesteuerten Ca^{2+} -Ionenkanals der Zapfen. (Kohl et al. 2000)

Über 40 Mutationen (Nonsense-Mutationen, Insertion, Deletion, Spleißmutationen) im *CNGB3*-Gen sind in 50% der Achromatopsiefälle beschrieben worden. Mit 70% die häufigste Mutation, die wie alle anderen Mutationen einen kompletten Funktionsverlust des CNG-Kanals hervorruft, ist eine Deletion (c.1148delC). (Kohl et al. 2005, Kohl und Poloschek 2010)

Kohl et al. konnten nachweisen, dass Mutationen im *GNAT2*-Gen welches auf dem ACHM4-Locus auf Chromosom 1p13 liegt eine Achromatopsie hervorrufen können. Das *GNAT2*-Gen kodiert für die alpha-Untereinheit des zapfenspezifischen G-Protein Transducin. Mutationen (Nonsense-, Missense-Mutation, Deletion, Insertion) im *GNAT2*-Gen sind für weniger als 2% der Achromatopsien verantwortlich. (Kohl et al. 2002, Kellner et al. 2004, Kohl und Poloschek 2010)

Das vierte bekannte Gen dessen Mutation eine Achromatopsie (ACHM5) hervorruft ist das *PDE6C*-Gen, das auf Chromosom 10q24 lokalisiert ist. (Grau et al. 2011, Kohl et al. 2011)

Das *PDE6C*-Gen kodiert für die katalytische alpha-Untereinheit der zapfenspezifischen Phosphodiesterase, welche für die Umwandlung von cGMP zu 5'-GMP verantwortlich ist. In einer Studie wurden 492 Familien untersucht, wobei 16 unterschiedliche Mutationen (Nonsense-, Missense-Mutation, Deletion, Insertion und Spleißmutationen) nachgewiesen wurden, die ursächlich für 1,4% der Achromatopsien sein können. (Thiadens et al. 2009, Chang et al. 2009, Grau et al. 2011)

1. Einleitung

Letztlich konnten Kohl et al. (2012) Mutationen im *PDE6H*-Gen auf Chromosom 12p12.3 als Ursache für eine Achromatopsie mit degenerativem Potenzial identifizieren. Das *PDE6H*-Gen kodiert für eine hemmende gamma-Untereinheit der zapfenspezifischen Phosphodiesterase. Die PDE6H ist ein kleines Protein, welches aus 83 Aminosäuren besteht. Kohl et al. untersuchten eine Kohorte von 197 Individuen mit der klinischen Diagnose einer Achromatopsie die negativ in den bisher bekannten Genmutationen der Achromatopsie waren. Es wurde eine homozygote Nonsense-Mutation c.35C>G (p.Ser12*) bei einer männlichen Person niederländischer Abstammung identifiziert. (Kohl et al. 2012) Bei der weiteren Untersuchung von 20 Individuen mit der klinischen Diagnose einer Achromatopsie und 394 Individuen mit der klinischen Diagnose einer Zapfendystrophie, wurden 2 Geschwister identifiziert die homozygot für die oben erwähnte Mutation waren. (Kohl et al. 2012)

Zusammenfassend konnten Kohl et al. 2011 in ihrer Studie bei bis zu 80% aller Achromatopsiefälle in einem Patientenkollektiv aus 492 Familien Genmutationen in einem der o.a. Gene nachweisen. Allerdings ist bei 10 – 20% der Achromaten die genetische Ätiologie weiterhin unbekannt und Forschungsgegenstand. (Grau et al. 2011)

Im Jahre 2015 wurden Mutationen in einem sechsten Gen (*ATF6*) identifiziert (Ansar et al. 2015, Kohl et al. 2015). Im Gegensatz zu den anderen bislang identifizierten Achromatopsiegenen ist das Genprodukt von *ATF6* kein Bestandteil der Zapfensehkaskade, sondern arbeitet im endoplasmatischen Retikulum (ER) der Neuroretina im Rahmen der Qualitätskontrolle der Proteinproduktion. ATF6 ist ein basischer Leucin-zipper (bZIP) Transkriptionsfaktor der als Schlüsselregulator für die Transkription der Proteine des unfolded protein reponse (UPR) zur Vermeidung von ER-Stress aufgrund intensiver Lichteinwirkung wirkt. ATF6 ist bei Mäusen in der gesamten Neuroretina exprimiert. Der Verlust seiner Funktion führt zu einer Apoptosereaktion aufgrund von Lichtschäden bei starker Beleuchtung. (Ansar et al. 2015, Kohl et al. 2015)

1. Einleitung

Tabelle 1: Bekannte Gene mit ursächlichen Mutationen für die Achromatopsie

Gene	Lokalisation	Protein
<i>CNGA3</i>	2q11	alpha-Untereinheit des zapfenspezifischen cGMP-gesteuerten Ca ²⁺ -Ionenkanal
<i>CNGB3</i>	8q21	beta-Untereinheit des zapfenspezifischen cGMP-gesteuerten Ca ²⁺ -Ionenkanals
<i>GNAT2</i>	1p13	alpha-Untereinheit des zapfenspezifischen G-Proteins Transducin
<i>PDE6C</i>	10q24	Katalytische alpha-Untereinheit der zapfenspezifischen Phosphodiesterase
<i>PDE6H</i>	12p12.3	Hemmende gamma-Untereinheit der zapfenspezifischen Phosphodiesterase
<i>ATF6</i>	1q23.3	activating transcription factor 6A, bZIP Transkriptionsfaktor, Schlüsselregulator der unfolded protein response (UPR) Qualitätsprüfung in der Proteinsynthese

1.4.3 Therapie der Achromatopsien

Eine Behandlung der Achromatopsie ist nach dem derzeitigen Forschungsstand nicht möglich. Eine Option ist die Gentherapie.

Die Diagnosestellung sollte so früh wie möglich durch eine molekulargenetische Untersuchung bestätigt werden, um eine optimale genetische Beratung und Differentialdiagnostik zu gewährleisten. (Kohl und Poloschek 2010)

Die derzeitige Therapie der Achromatopsien stellt primär eine Symptomlinderung dar.

Achromaten leiden unter einer Photophobie aufgrund der erhöhten Sensitivität der Stäbchen und an Refraktionsfehlern. Empfohlen wird daher ein optimaler Licht- und Blendschutz durch Kantenfiltergläser bzw. durch getönte Kontaktlinsen. Die getönten Kontaktlinsen können der Pupillengröße optimal angepasst werden. Achromaten bevorzugen eine rötliche Tönung, da die Stäbchen im längerwelligen Bereich relativ unempfindlich sind. Weitere Sehhilfen in Form von vergrößernden Lupen und Fernrohrbrillen sollten den Patienten zur Unterstützung angeboten werden. (Park et al. 2004, Schornack et al. 2007)

Ein weiterer Ansatz zur Therapie der Achromatopsie ist die Gentherapie. Das Ziel der Gentherapie ist die Korrektur eines genetischen Defektes. Mehrere Forschungsgruppen haben erfolgreich adeno-assoziierte Vektoren im Tierversuch verwendet und Transgene

1. Einleitung

durch subretinale Injektion übertragen. (Alexander et al. 2007, Komaromy et al. 2010, 2013, Michalakis et al. 2010)

Michalakis et al. haben in ihrer Studie rAAV5 Vektoren verwendet, welche als DNA-Sequenz den Promoter für das Blauzapfen-(S)-Opsin) enthielten. Damit wurde versucht die Zapfenfunktion in *CNGA3*^{-/-}-Mäusen wiederherzustellen. 10 Wochen nach der Behandlung konnten im ERG Zapfenantworten gemessen werden. In dieser Studie wurde gezeigt, dass es möglich ist die Funktion des CNG-Kanals an einem Punkt wiederherzustellen, wenn die Zapfendegeneration schon begonnen hat. Wichtig ist das die nachfolgenden Neurone und Bahnen ausgebildet sind.

Weiterhin wurde in einer Studie dokumentiert, dass das Alter der Tiere ausschlaggebend für den therapeutischen Effekt war. Diese Forschungsgruppe hat Versuche mit Hunden durchgeführt, welche eine Mutation im *CNG3B*-Gen hatten. Sie haben ebenfalls rAAV5 Vektoren verwendet. Im Verlauf von 33 Monaten zeigte sich im ERG, dass bei den jüngeren Tieren eher eine Erzeugung von optischen Signalen in den Zapfen stattfand als im Vergleich bei den älteren Tieren. (Komaromy et al. 2010)

Komaromy et al. haben in weiteren Untersuchungen einen neuen therapeutischen Ansatz entwickelt, bei welchem die Gentherapie mit der Gabe eines ciliären neurotrophen Faktor (CNTF) kombiniert wird. Durchgeführt wurden diese Versuche ebenfalls an Hunden mit einer Mutation im *CNG3B*-Gen. Das intravitreale CNTF verursacht eine Entdifferenzierung der Außensegmente der Photorezeptoren, diese werden unreif. Durch eine verminderte Funktion der Retina und der Genexpression wurde eine Regeneration der Zapfen bewirkt und eine anschließende normale Zapfenfunktion bei allen betroffenen Hunden in einem Alter von 14-42 Monaten dokumentiert. (Komaromy et al. 2013)

Für die kurative Behandlungsstrategie der Achromatopsie sind die gentherapeutischen Ansätze optional und eine potenzielle Behandlungsmöglichkeit

1. Einleitung

1.5 Erworbene (cerebrale) Achromatopsie

Von der kompletten Achromatopsie abzugrenzen ist die cerebrale Achromatopsie.

Bei dieser erworbenen Form der Achromatopsie liegt die Ursache in einem kortikalen Defekt aufgrund eines ischämischen Insultes, eines cerebralen Traumas oder neurologischer Erkrankungen die zum Verlust der Farbwahrnehmung führt. Die Zapfen der Retina haben keine eingeschränkte Funktion. Patienten mit einer cerebralen Achromatopsie können Farbtöne nicht mehr unterscheiden und nehmen sie als Grauabstufungen wahr. Eine Rückbildung der Störung der Farbwahrnehmung ist bisher in der Literatur noch nicht beschrieben aber nicht auszuschließen. (Karnath et al. 2005)

1.6 Aufgabenstellung

Die Grundlage für diese Dissertation war eine konsanguine Familie mit drei an Achromatopsie erkrankten Betroffenen. Anamnestisch waren bei den Patienten, die Ende der 1990er Jahren bekannten Genorte für Achromatopsie (*CNGA3*, *CNGB3* und *GNAT2*) durch Kopplungsanalyse ausgeschlossen worden. In einer dieser Arbeit vorrausgehenden Dissertation war ein Locus in dieser Familie auf Chromosom 2 mittels eines Single Nucleotide Polymorphism (SNP)-Arrayansatzes vermutet worden und über Short Sequence Repeat (SSR)-Marker eingegrenzt worden.

Die Aufgabe dieser Arbeit bestand darin den Kandidatenlocus über Kopplungsanalysen mit SSR-Markern weiter einzugrenzen und mögliche Kandidatengene als Ursache für die Erkrankung zu prüfen. Letztlich erfolgte eine Gesamtexomsequenzierung (WES) zur Identifizierung möglicher Kandidatengene.

2. Material und Methoden

2. Material und Methoden

2.1 Labormaterialien

Alle Chemikalien wurden in p.a. Qualität bezogen.

Tabelle 2: Eingesetzte Enzyme

Enzym	Bestellnummer	Hersteller
GoTaq DNA Polymerase 5u/µl	M830B	Promega GmbH (Mannheim)
Restriktionsendonuklease Nla III	R0125S	New England Biolabs (Frankfurt a.M.)

Tabelle 3: Eingesetzte Chemikalien

Chemikalie	Summenformel	Bestellnummer	Hersteller
dATP (100mM)	$C_{10}H_{16}N_5O_{12}P_3$	R0142	MBI Fermentas (St. Leon-Rot)
dTTP (100mM)	$C_{10}H_{17}N_2O_{14}P_3$	R0172	MBI Fermentas (St. Leon-Rot)
dCTP (100mM)	$C_9H_{16}N_3O_{13}P_3$	R0152	MBI Fermentas (St. Leon-Rot)
dGTP (100mM)	$C_{10}H_{16}N_5O_{13}P_3$	R0162	MBI Fermentas (St. Leon-Rot)
LE Agarose	$C_{12}H_{18}O_9$	M3044.1000	Genaxxon Bioscience (Ulm)
Ethidiumbromid	$C_{21}H_{20}BrN_3$	1.11608	Merck KGaA (Darmstadt)
SYBR Green II			

Tabelle 4: Eingesetzte Marker

Marker	Bestellnummer	Hersteller
GeneRuler 100bp Plus DNA Ladder	00028312	MBI Fermentas (St. Leon-Rot)
EZ Load Molecular Rulers 20bp	#170-8351	Bio-Rad GmbH (München)

2. Material und Methoden

Tabelle 5: Eingesetzte Kits

Kit	Bestellnummer	Hersteller
NucleoSpin Gel Extract II (PCR Clean-up)	740609.50	Machery-Nagel (Düren)

Tabelle 6: Eingesetzte Primer zur Sequenzierung der Kandidatengene

Exon	Sequenz sense / antisense	bp
<i>MPP4</i>		
MPP4-2	CTGTGTGCCGTGTATTGA / GGTGATATTACTTTCTGGTC	190
MPP4-3	CTATCTGAGTTGCCTTTC / CATTCTACACACTCCC	255
MPP4-4	CTGGGGTGTCTTCTCT / GAACTAGCAATGTGGGGA	238
MPP5-5	CCTGGGTGAGGTTAAGTA / TCCTTCCCAACTTTGTCT	213
MPP4-6	GTTTGTGTTGTTGCTGTG / AAGGCTACTGCCCAAGTAA	327
MPP4-7	ATTGATTGAGGGAAGCCA / CTCTAGAAAGAAGCCTAAAC	229
MPP4-8	ATGCTTGGGTTAGTGAGT / AGTTCAGCCTTGGCATT	241
MPP4-9	CCTGCTAGCTCCATGATT / TTGCTGTTACTTGGGGATT	175
MPP4-10	CCTTCTGATAGCGTCATT / GTCCTCTTTATCTCATCTT	329
MPP4-11	TTCTGTTTGTCTGTTGCTC / CCAGCCTCACATCAATTA	250
MPP4-12	CCCTGCTTCAATCATTTGCT / GGAAGAGCTTAATAAATAGCTGAACTG	155
MPP4-13	GGCCGGGAATTTCTTTTT / CTTTGGACACCTCTGCTT	194
MPP4-14	GGTGGTGTATGGGCAGAA / GGGATACACGCAGTACTT	265
MPP4-15	CCGAGTTACCTTTTGCTA / GTAATATGAGGGGAAAACC	288
MPP4-16	CTTCTCGCTCTCACATATTCT / GAGGAACAGGTCTGGAAA	202
MPP4-17	CCATCTTCTAACTTCAGACA / CTACTTTCACCATTATTCCC	400
MPP4-18	GGGGTTCTTCCAATTTATG / TCCCTGGTGTGTATACTT	347
MPP4-19	CCAATTCAGGCTTCTTCT / CATTCTTGTCTAACTCCTC	376
MPP4-20	CTCTAGTGCAGTTTATCC / GTCTCAACTATAACCTACAG	281
MPP4-21	GTGACAGAGCAAGACCAT / AAAGGAGGAGGAGGACAA	315
MPP4-22	GCAAATTTTCGGACCTTAC / TTGCAACTATGGATCGCT	386
<i>PDE6D</i>		
PDE6-1	CGCCGACCAGAGTGAGAAA / CAGTCTCCTCAGTGAGCGG	158
PDE6-2	CCTAGAATACAAAGTGGGAGTCA / AGCCCTGTGTAGATAAAGGGT	182
PDE6-3	GCATCATAGTCCTGTGGTTTTCA / TATTGTTGCCTTTTGTCTGGTC	249
PDE5-5	GCCTAACATGCTCACTCTCTTTT / AAGTAAACAGTTTCTCCTCCCT	196
PDE6-4	GCCCTTAACTTTATACTGGGGC / ACTTCATAATTTCTGAGACCTGC	195
<i>C2ORF69</i>		
C2O69-1	TTTCCTTACGCACGCTGC / AGGGAAGAATCAGTGACCG	582
C2O69-2	AACATCCCTTCTCCACAA / CCCCCATACCCCAAACT	1040
C2O69-11	CGCCAACAGGAGCAATTC (mit C2O69-1 forward)	408
C2O69-12	AATCGGAAACGCCTCGTC (mit C2O69-1 reverse)	397
<i>CNGA3</i>		
CNGA3-1	ATCATCTGGGGGGCTAAA / GAAATGACCAGAGCCAGG	188
CNGA3-2	GGAGGTAGATGGGCTTGA / CTTCTTTCTGCAACAGTGTC	224
CNGA3-3	AAAGAGAGAGAGGGAAAGAC / AACAGGATGGAGCAAAG	344
CNGA3-4	GGCCCCAAGGAATGGAAA / TAAGGAGAGAGGCCAAGC	196
CNGA3-5	CAGCCTGAAATTGCCCTA / AACCGAGGCACAATAACTAA	344
CNGA3-6	TCCAGAAACACACGCACA / GGTCAAGGGTAGGTAATGT	250
CNGA3-7	TGTGATGCCCAATGACCT / AAGGGTGAGTAGAGCTGG	1560
CNGA3-7ia	GGTGGATGAGAAGGAGGTG (mit CNGA3-7 reverse)	850
CNGA3-7ib	CCTTCTTACGCGTGTCCA (mit CNGA3-7 forward)	799
<i>CNGB3</i>		
CNGB3-1	GCAAATCACCCAAGCAGAA / AAGATAAGCCCGACACAG	476
CNGB3-2	AGAAACACAGAATCCACAC / CATCAGACAGCACATTTCA	395
CNGB3-3	GCTAAAGGGGAGAGTGGA / ATAGCTGGGTCAAGAGTGT	271

2. Material und Methoden

CNGB3-4	CCACCAGCACTATTTCCA / TCCCCTCAGCACTTCTTT	372
CNGB3-5	TGCTTTGGGCCTTCTTTT / TGTTATCCCTCCCCTTGT	608
CNGB3-6	ATGCAGATAGCCAGTCAAA / CCAACCTCCCCAAACTAA	397
CNGB3-7	AAGGAACCAACCAAGAGA / GGTAATTATTGAGAGGCAGA	298
CNGB3-8	GGAGGTGGAAATGAAATATG / GATGGAGAAGAGTTTGGG	442
CNGB3-9	TTTTTTTTGAAGAGGGGGG / GTATGTTTTTGGAGAGTGTG	516
CNGB3-10	GGTTCGCTGGTGACTIONA / CCTTCAGTCCCATCCATT	399
CNGB3-11	CTAGTAAACACCCTCCTT / CTAATCACATCCTCCTTC	515
CNGB3-12	CAGGGCATTAGAAGGAAG / ATACCGAGCATCCAGAAG	504
CNGB3-13	GGAGGTCCAATAGAAGTAA / GCAAGAAGAGTCTGAAGAA	512
CNGB3-14	TTCACACCCAAGTCTATC / CTACCCACACTTCTATCC	532
CNGB3-15	CAAGGGAGGCAAACAGTA / TTGATAAATCTGAGCGGG	455
CNGB3-16	GTGGGTAAAGAGAGAAAAG / AGAGGTGAGAGTTAGAGA	597
CNGB3-17	GAAATGGAATTAGAGTGGG / ATTAGAGATGGATGGAGTTG	485
CNGB3-18	TCTGTCTTGGTGGTATCT / GGATTTGCCTTTCTTTCT	550
OR2M3		
OR2M3	AGGGGATGCTCAGAAGAAAA / AACTACCTGTTCTCCAAAA	1456
CTBP2		
CTBP2-11	TATCGTTGGGGAGTGAGG / ATCTTGGATGGGATGCTTT	919
CTBP2-12	ATCTTGGATGGGATGCTTT / AAATTCTACAACCCCGCAC	1113
CTBP2-9	GAAAAGGCCAGAAGTAGAAGA / TGCCCAAGGGACTGATAAA	570

bp: Produktgröße in Basenpaaren

Tabelle 7: Eingesetzte Mikrosatellitenmarker 2q31.1-33.3

Primer	UniSTS	refSNP	Sequenz sense / antisense	Fragment
D2S2262	12787	rs3223133	AGCAATGATAAACCACATCT/ AAGCCCCTCGTTTTCT	CA-Repeat
D2S389	87093	rs3221496	CCAGTTTGTAAACAGGGACA/ ACAGATGATCTTCCACTAGGC	CA-Repeat
G67906	225636	rs1914408	GGCTGCAAATCCATAGGTGT/ AGACTGCCATTGGTGGACTC	AG-Repeat
D2S2167	3269	rs3222208	AACTCAACCCCAGGCA / AATTATGGTTTCAGATCCACTG	CA-Repeat
D2S117	44151	rs3219622	GAGATCAGGTATTCAATCCAC / CAGAAAATGACAACTTTAGAGAG	CA-Repeat
D2S311	52299	rs3220631	GGATGAGAGAGTGAGACCTCA / AAAATCTCAGGGGATAGTTCC	CA-Repeat
D2S2318	8777	rs3223663	ACCACTGACTGTTGAAGCA / AAGGGCATAACCACTACCTG	CA-Repeat
D2S116	23507	rs3219621	CAATCTCCACAAGTTGCTCA / GGGATAGATAATTTAGGAGTGGG	CA-Repeat
G54443	140834	G54443	TCTATGATTTTTTCATGGAGGC / TTACAAAGGTGGTGTATGGGC	CA-Repeat
D2S2358	10890	rs3221722	ACTTGGCCTCCTAAAGCACTAAGAT / GGCTAAACACCCAACACTTGAC	CA-Repeat

2.x Stammlösungen:

10 × TBE-Puffer

2 mM EDTA-Na₂ 0,7 g

2. Material und Methoden

89 mM	TRIS	10,8 g
89 mM	Borsäure	5,5 g
ad 1 l Aqua dest.		

2.2 Laborgeräte

Mikropipetten:

Research Einkanalpipetten 2 – 20 µl	Eppendorf AG (Hamburg)
Research Einkanalpipetten 500 - 5000 µl	Eppendorf AG (Hamburg)
Reference Einkanalpipetten 0,5 - 10 µl	Eppendorf AG (Hamburg)
Reference Einkanalpipetten 2 – 20 µl	Eppendorf AG (Hamburg)
Reference Einkanalpipetten 10 - 100 µl	Eppendorf AG (Hamburg)
Reference Einkanalpipetten 100 – 1000 µl	Eppendorf AG (Hamburg)

Vortex-schüttler:

LAB Dancer S	VWR International GmbH (Darmstadt)
--------------	---------------------------------------

Zentrifugen:

4K15	Sigma GmbH (Osterode)
1-15PK	Sigma GmbH (Osterode)

PCR-Cycler:

T professional Basic Gradient	Biometra Whatman (Göttingen)
T personal	Biometra Whatman (Göttingen)
Realplex und Mastercycler ep gradient S	Eppendorf AG (Hamburg)

Feinwaage:

BP 1200	Sartorius (Göttingen)
---------	-----------------------

Agarosegelelektrophoresekammer:

Horizontal Electrophoresis System Compact XL	Biometra Whatman (Göttingen)
Horizontal Electrophoresis System Compact M	Biometra Whatman (Göttingen)
Horizontal Electrophoresis System Compact XS	Biometra Whatman (Göttingen)

Spannungsgeräte für die Gelelektrophorese:

Power Pack P25T	Biometra Whatman (Göttingen)
-----------------	------------------------------

2. Material und Methoden

UV-Licht-Bilddokumentation:

BioDoc Analyze (BDA)

Biometra Whatman (Göttingen)

Wasserbad:

TW12

Julabo Labortechnik GmbH
(Seelbach)

Blockthermostat:

TB2 Thermoblock

Biometra Whatman (Göttingen)

Photometer:

BioPhotometer

Eppendorf AG (Hamburg)

Kapillarelektrophorese:

QIAxcell

Qiagen GmbH (Hilden)

2.3 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus einer konsanguinen Familie. Der nachvollziehbare Stammbaum dieser Familie umfasst 149 Personen und erstreckt sich über 7 Generationen (Abbildung 3.). In dieser konsanguinen Familie leiden drei Angehörige an einer kongenitalen Achromatopsie. Dabei handelt es sich zum einen um eine Frau (508.5) und ihren Sohn (508.8) und zum anderen um die Tochter (508.16) eines Cousins der Frau. In Abbildung 3 findet sich zur Verdeutlichung der Stammbaum der Familie mit diversen Konsanguinitätsschleifen. Von den betroffenen drei Patienten und elf weiteren phänotypisch unauffälligen Familienangehörigen lag isolierte DNA vor. Die Patienten waren über die Untersuchung aufgeklärt worden und für jeden Patienten wurde zu diesem Zeitpunkt eine informierte Einverständniserklärung abgegeben.

Die Studie selbst wurde durch die Ethikkommissionen der medizinischen Fakultäten der Universität Regensburg (00/106) und der Justus-Liebig-Universität Giessen (149-07) befürwortet.

2. Material und Methoden

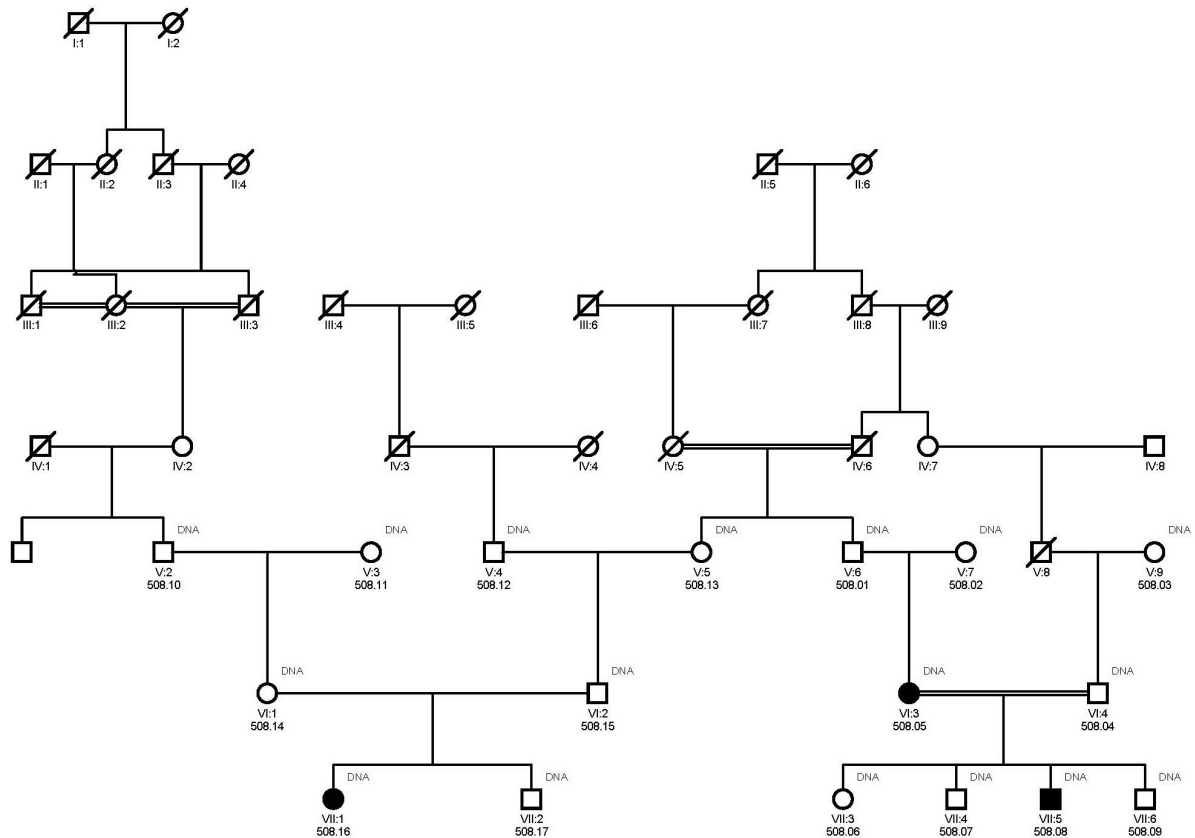


Abbildung 3: Stammbaum der Familie mit Konsanguinitätsschleifen

○ □ gesund, Frau / Mann ● ■ betroffen, Frau / Mann ⊘ ⊚ verstorben Frau / Mann,
DNA: DNA vorhanden

2.4 Molekularbiologische Untersuchungsmethoden

2.4.1 Polymerasenkettenreaktion (PCR)

Die Polymerasenkettenreaktion ist eine Methode zur in-vitro Vervielfältigung von DNA-Fragmenten. (Saiki et Mullis 1988) Die Amplifikation der DNA-Fragmente erfolgt durch eine Bindung der zu amplifizierenden Abschnitte mit Oligonukleotidprimern (18 – 25 bp) die komplementär zu den Enden des zu amplifizierenden DNA-Abschnittes sind. Der Reaktionsablauf ist zyklisch, dies wird durch eine thermostabile DNA-Polymerase ermöglicht. (Saiki et Mullis 1988)

Der erste Reaktionsschritt im Thermocycler ist die thermische Denaturierung der DNA. Die doppelsträngige DNA liegt danach als einzelsträngige DNA vor. Beim Annealing lagern sich die Oligonukleotid-Primer bei Temperaturen zwischen 50 – 65°C an die komplementären Sequenzen der einzelsträngigen Template-DNA-Moleküle an, die spezifisch für jedes Primerpaar sind. Bei der Extension lagern sich die freien Nukleotide (dNTPs) bei 72°C in 3'-Richtung an die Template-DNA an und werden durch die DNA-Polymerase zu einer Kopie

2. Material und Methoden

des komplementären DNA-Stranges verknüpft. Dieser Zyklus kann durch die automatische Steuerung der Thermocycler beliebig und individuell wiederholt werden.

Die Amplifikation der PCR-Produkte ist eine Voraussetzung für die weitere Untersuchung bzw. Darstellung der spezifischen Sequenzen in der Gelelektrophorese.

Standardansatz (25µl):

- 7,9 µl Aqua bidest
- 5 µl Puffer
- 4 µl dNTPs (1,25 mM)
- 2 µl MgCl₂ (25 mM)
- 1 µl je Primer (a&b) (10 pmol/µl)
- 5 µl DNA-Probe (20 ng/µl)
- 0,1 µl Taq-Polymerase (5 U/µl)

Herstellung dNTPs 1,25 mM:

- 950 µl Aqua bidest
- 12,5 µl 100 mM dATP
- 12,5 µl 100 mM dCTP
- 12,5 µl 100 mM dGTP
- 12,5 µl 100 mM dTTP

2.4.2 Real-Time PCR (qPCR) zur Quantifizierung von Copy Number Variationen (CNV)

Die qPCR ist eine Anwendung der PCR, die es erlaubt die Zunahme des PCR-Produktes im Verlauf der PCR zu quantifizieren und eine Aussage über die Kopienzahl des PCR-Produktes im Vergleich zu einem Vergleichsprodukt und oder einer Vergleichsprobe zu machen. Zur Visualisierung der Zunahme des PCR-Produktes im Verlauf des PCR-Programmes wird ein interkalierender Farbstoff im PCR-Ansatz benötigt, der über seine Fluoreszenz in speziellen Thermocyclern detektiert und quantifiziert wird. Für diesen Zweck haben sich die Farbstoffe SYBR Green und LC Green[®] als optimal erwiesen. Beide Farbstoffe interkalieren mit doppelsträngigen PCR-Produkten. Aufgrund der Interaktion mit dem doppelsträngigen PCR-Produkt fluoresziert der Farbstoff vergleichbar dem Ethidiumbromid (siehe 2.4.3.1). Mit zunehmender Kopienzahl des PCR-Produktes nimmt die Fluoreszenzintensität proportional zu. (Pfaffl 2006)

Die entstehende Amplifikationskurve ist sigmoid mit einer exponentiellen Phase und einem Plateau. Der Eintritt der Kurve in die exponentielle Phase wird zur Bewertung der Kopienzahl herangezogen. Dazu wird die Zahl der PCR-Zyklen (C_t-Wert) an diesem Punkt bestimmt und

2. Material und Methoden

über die $2^{-\Delta\Delta C_t}$ -Methode (Livak et al. 2001) mit einer Kontrollprobe verglichen. Die Kontrollprobe kann dabei entweder eine DNA-Probe mit definierter Anzahl Targetkopien enthalten oder eine definierte Menge genomischer DNA. Im ersteren Fall kann eine absolute Quantifizierung durchgeführt werden, im letzteren Fall ist die Quantifizierung nur relativ.

Die $2^{-\Delta\Delta C_t}$ -Methode berechnet dazu das Verhältnis einer DNA-Kontrollprobe zur DNA-Testprobe indem der C_t -Wert für das zu bewertende PCR-Testprodukt aus der Kontrollprobe und der Testprobe mit dem jeweiligen C_t -Wert für ein PCR-Kontrollprodukt normalisiert wird und dann über die Differenz der Testprobe zur Kontrollprobe deren Verhältnis bestimmt wird (Gleichung 1). Letzlich wird der Änderungsfaktor über die Exposition des $\Delta\Delta C_t$ -Wertes zur Basis 2 berechnet (Gleichung 2).

$$(1) \quad \Delta\Delta C_t = \Delta C_t(TG_{TP} - KG_{TP}) - \Delta C_t(TG_{KP} - KG_{KP})$$

$$(2) \quad \text{Änderungsfaktor: } 2^{-\Delta\Delta C_t}$$

TG: Testgen, KG: Kontrollgen, TP: Testprobe, KP: Kontrollprobe

Die $\Delta\Delta C_t$ -Methode wird vor allem zu Bestimmung von Expressionsveränderungen aus RNA-Präparationen verwendet. In der hier vorliegenden Arbeit wurde sie zur Quantifizierung der Genkopien in Patienten- und Kontroll-DNA-Proben zum Ausschluß von CNV genutzt.

Die PCR wurde wie unter 2.4.1 beschrieben durchgeführt. Der PCR-Ansatz enthielt zusätzlich SYBR-Green I als Farbstoff für die Quantifizierung im Realplex Mastercycler.

Standardansatz (15 μ l):

- 3,5 μ l Aqua bidest
- 3 μ l Puffer
- 2,4 μ l dNTPs (1,25 mM)
- 1,2 μ l $MgCl_2$ (25 mM)
- 0,6 μ l SYBR Green (1:10.000)
- 0,6 μ l je Primer (a & b) (10 pmol/ μ l)
- 3 μ l DNA-Probe (20 ng/ μ l)
- 0,1 μ l Taq-Polymerase (5 U/ μ l)

Die PCR-Ansätze wurden als zehnfach Mastermix (fünf Ansätze: Patientin, Mutter der Patienten, 2 Kontrollpersonen (männlich / weiblich), Leerwert; für je zwei PCR-Produkte: Testexon, Kontrollexon) angesetzt und jeder Ansatz wurde dreifach wiederholt. Für die Auswertung in der $2^{-\Delta\Delta C_t}$ -Methode wurde der mittlere C_t -Wert der Kontrollpersonen berechnet.

2. Material und Methoden

2.4.3 Gelelektrophorese von Nukleinsäuren

Die Gelelektrophorese ist eine Auftrennungsmethode von Molekülen nach ihrer Größe und elektrischen Ladung. Die Moleküle wandern durch ein elektrisches Feld. Aufgrund der Phosphatgruppen liegen die Nukleinsäuren als negativ geladene Teilchen vor und wandern mit den Elektronen durch das elektrische Feld. Das Gel stellt die Trägersubstanz dar und fungiert als Filter für die elektrisch geladenen Teilchen, welche sich durch die Gelporen zwängen. In Abhängigkeit von der Größe und der elektrischen Ladung wandern die elektrischen Teilchen unterschiedlich schnell durch das Gel. Die Wanderungsgeschwindigkeit ist außerdem von der Konformation der Moleküle abhängig.

Agarosegelelektrophoresen trennen über einen größeren Längenbereich DNA-Fragmente auf (0,1 - 15 kb). Bei größeren Molekülen (20 – 40 kb) tritt eine limitierte Beweglichkeit auf, der Siebeffekt des Gels geht verloren.

Die Polyacrylamidgelelektrophorese hat hingegen ein höheres Auflösungsvermögen und wird bei DNA-Fragmenten verwendet mit einer Größe von unter 1 kb.

Eine neuere, vollautomatische Form der Gelelektrophorese ist das QIAxcell-System. Der Vorteil ist eine hochauflösende Auftrennung der PCR-Produkte durch eine Kapillarelektrophorese mit einer Auflösung von drei bis fünf Basenpaaren für Fragmente kleiner als 500 Basenpaare. (Schade et al. 2010)

Die Auswertung der PCR-Produkte der Gelelektrophorese erfolgt digital und kann direkt verglichen werden. Wang et al. haben in einer Studie die Effektivität von Agarosegelelektrophorese, Polyacrylamidgelelektrophorese und der QIAxcel verglichen und festgestellt das man mit der vollautomatischen QIAxcel am effektivsten und schnellsten im Vergleich von SSR-Arrays arbeiten kann. (Wang et al. 2009)

2.4.3.1 Nukleinsäurefärbungen mit Ethidiumbromid in Agarosegelen

Zur Anfärbung von Nukleinsäuren in Agarosegelen wird unter anderem Ethidiumbromid (3,8-Diamino-5-ethyl- 6-phenyl-phenantridinium-bromid) verwendet. Ethidiumbromid ist ein roter Phenanthridin-Farbstoff mit einer heterocyclischen Strukturformel. Die interkalierende Eigenschaft des Ethidiumbromids bedeutet, dass dieses zwischen die Basen der Nukleinsäuren interkaliert und die Struktur der DNA verändert. Weiterhin kann es zur Störung der Replikation und Transkription kommen, weswegen Ethidiumbromid als hochgiftig eingestuft wird. Die Verarbeitung erfolgt mit Sicherheitsmaßnahmen (Handschuhe, etc.).

2. Material und Methoden

Durch die Interkalation des Ethidiumbromids in die Basen der DNA entwickelt dieses bei einer Wellenlänge von 302 nm eine sehr starke Eigenfluoreszenz auf dem UV-Licht-Kasten. Diese Eigenschaft nimmt um den Faktor 50 - 100 zu und zeigt nach der Anregung mit UV-Licht eine rötlichleuchtende Bande im sichtbaren Bereich. Aufgrund dessen wird Ethidiumbromid mit der Gelmatrix (2%iges Agarosegel) bei der Herstellung vermischt, um die PCR-Produkte im UV-Licht sichtbar zu machen und die Fragmentlänge zu dokumentieren.

2.4.3.2 Agarosegelelektrophorese

Agarosegelelektrophorese-Systeme werden verwendet wenn man große Poren für die Analyse von Molekülen benötigt. Agarosegelelektrophoresen werden deshalb für die Identifizierung, Trennung und Reinigung von linearen DNA-Sequenzen benutzt.

Es können DNA-Fragmente von 0,1 – 15 kb der Größe nach aufgetrennt werden.

Reagenzien:

Agarosegel 2%:

1 g Agarose	50 ml 1 ×TBE-Puffer	3,5 µl Ethidiumbromid (EtBr 1%)
2 g Agarose	100 ml 1 ×TBE-Puffer	7 µl Ethidiumbromid (EtBr 1%)
5 g Agarose	200 ml 1 ×TBE-Puffer	15 µl Ethidiumbromid (EtBr 1%)

Die Agarose ist ein Polysaccharid und wird aus roten Meeresalgen gewonnen. Das Ethidiumbromid ist ein roter Phenanthridin-Farbstoff, welcher sich in die DNA einbaut und zum qualitativen Nukleinsäurenachweis verwendet wird. In die erste und die letzte Geltasche eines Gels werden 2 µl eines DNA-Marker hinein pipettiert. Dieser Marker (0,1 - 1 kb) dient als Orientierungshilfe für die Größe der Fragmente. In die übrigen Geltaschen werden 5 µl PCR-Produkt hinein pipettiert. Die Elektrophorese wird mit einer elektrischen Spannung von 100 V für 30 – 60 Minuten je nach Größe des Gels durchgeführt. Nach erfolgter Elektrophorese werden die im Gel angefärbten Nukleinsäuremoleküle bzw. PCR-Produkte durch UV-Licht in einer digitalen Geldokumentationsanlage detektiert.

2.4.4 Extraktion von DNA aus Agarosegelen

Die Extraktion von DNA aus Agarosegelen erfolgt mit der Hilfe von Nucleo-Spin Extract II Kits (Machery & Nagel). Diese industriell hergestellten Kits ermöglichen die Aufreinigung der DNA aus den Agarosegelen und Konzentrierung der DNA mit einer Fragmentlänge von 0,1 - 10 kb und bis zu 10 µg DNA pro Säule.

2. Material und Methoden

Kitkomponenten (Nucleo-Spin Extract II):

Binding Puffer NT1

Waschpuffer NT3

Elutionspuffer NE (5 mM Tris/HCl pH = 8,5)

Spin-columns mit Silikatmembran

Aus dem zuvor im UV-Licht dokumentierten mit Ethidiumbromid gefärbten Agarosegel wurden die gewünschten PCR-Produkte mit einem Skalpell ausgeschnitten und in ein Reaktionsgefäß (1,5 ml) überführt. Dieses Reaktionsgefäß wurde mit 200 µl Binding Puffer NT1 versetzt und bei 50 °C im Thermoblock 5 - 10 Minuten inkubiert. Die Inkubation bewirkte eine Auflösung der Agarose in Anwesenheit von chaotropen Salzen. Ungefähr 400 µl der DNA-haltigen Suspension wurden gewonnen und in die mit Silikat befüllten Spin-columns überführt, die in einem Reaktionsgefäß standen. Die DNA band an die Silikatmembran und trennte in der anschließenden Zentrifugation für 1 Minute bei 11.000* g die DNA-Fragmente von der Flüssigkeit ab. Die an die Silikatmembran der Spin-columns gebundene DNA wurde mit 600 µl ethanolhaltigem Waschpuffer NT3 gewaschen und anschließend für 1 Minute bei 11.000 g zentrifugiert. Als nächstes wurden die Spin-columns in welchen die DNA an der Silikatmembran gebunden vorlag für 2 - 5 Minuten im Thermoblock bei 70 °C inkubiert. Wichtig bei diesem Schritt ist es das die Spin-Columns nicht eintrocknen, da dann die DNA nicht eluiert werden konnte. Als letzter Schritt wurde die DNA von der Silikatmembran der Spin-columns eluiert. Dies erfolgt durch Zugabe von 20 µl Elutionspuffer NE. Die Spin-columns wurden erneut in Reaktionsgefäße (1,5 ml) gestellt 20 µl Elutionspuffer NE wurden hinzugegeben und 1 Minute bei Raumtemperatur inkubiert. Die DNA wurde unter alkalischen Bedingungen von der Silikatsäule eluiert. Die Säule wurde anschließend für 1 Minute bei 10.000 g zentrifugiert und die DNA in das Reaktionsgefäß eluiert. Die Konzentration der DNA wurde im Anschluss photometrisch gemessen. Die gewonnene DNA wurde anschließend in ein externes Labor (Seqlab, Göttingen) zur Sequenzierung geschickt.

2.4.5 DNA-Sequenzierung

Durch die Sequenzierung der DNA kann die Abfolge der Basen bestimmt und auf Sequenzvariationen überprüft werden.

Die DNA-Sequenzierung wurde unter anderem von Sanger und Kollegen entwickelt (Sanger et al. 1977). Sie beruht auf der sogenannten Kettenabbruchsynthese und läuft im ersten Schritt wie eine PCR ab. Der Unterschied zur PCR besteht darin, dass in der PCR Desoxyribonukleosidtriphosphate (dNTPs) verwendet und in den entstehenden DNA-Strang eingebaut werden. Bei der Kettenabbruchmethode (Didesoxymethode) werden dNTPs und ein geringer Anteil Didesoxyribonukleosidtriphosphate (ddNTPs) eingebaut. Diese führen

2. Material und Methoden

zum Kettenabbruch, weil eine Hydroxylgruppe fehlt. Die ddNTPs bestehen aus den vier Basen der DNA - Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin - diese sind für die aktuell eingesetzten automatisierten Verfahren jeweils mit unterschiedlichen Farbstoffen gekoppelt. Durch die unterschiedliche Fluoreszenz der ddNTP, die in die DNA-Fragmente eingebaut werden, können diese mit UV-Licht angeregt und von einem Fluoreszenzdetektor erkannt werden. Dazu werden die PCR-Produkte nach der Sequenzierreaktion über eine Kapillarelektrophorese aufgetrennt und die fluoreszenzmarkierten ddNTPs, mittels Laserlicht angeregt und über eine Photodiode detektiert. Die Aufzeichnung erfolgt in einem Chromatogramm, worüber die DNA-Sequenzen ermittelt werden können.

Die Methode nach Sanger ist die bevorzugte Methode, weil diese leicht automatisierbar ist. Die Sequenzierung wurde durch einen kommerziellen Anbieter (Seqlab, Göttingen) mit dem BigDye[®] Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems[™]) auf einem ABI 3730XL Sequencer (Applied Biosystems[™]) durchgeführt und mit der CLC Main Workbench 7.0 ausgewertet.

2.4.5 Hochdurchsatzsequenzierung – Exomsequenzierung

Die Hochdurchsatzsequenzierung ist eine Entwicklung aus der Automatisierung im Rahmen des Human Genome Projects. Für die Hochdurchsatzsequenzierung werden inzwischen verschiedene Methoden angewendet. Ziel aller Methoden ist es in einer vordefinierten Auswahl von Sequenzfragmenten (Library) die Sequenzinformation zu bestimmen, diese mit bioinformatischen Methoden zusammenzufügen und gegen ein Referenzgenom abzugleichen. In diesem Zusammenhang sind für Arbeiten wie die hier vorgelegte drei Stufen für die Sequenzierung von Interesse.

1. Das Gen-Panel: Die Library besteht hier aus Sequenzfragmenten, die definierte Teile einzelner Gene anreichert und nur die Sequenzinformation für diese Gene auswertet. Diese Stufe wird häufig bei genetisch heterogenen Krankheitsbildern angewendet, bei denen eine Vielzahl verschiedener Gene einen hohen Aufwand in der Sequenzierung nach Sanger erzeugt.

2. Die Exomsequenzierung: Die Library besteht hier aus Sequenzfragmenten, die ein mehr oder minder vollständiges Abbild der kodierenden Bereiche des Genoms und der dazu gehörigen intronischen und nicht translatierten Bereiche darstellen können. Die Exomsequenzierung wird häufig zur Identifizierung neuer Gene eingesetzt, wenn die bekannten Gene für eine Erkrankung bereits ausgeschlossen wurden.

3. Die Genomsequenzierung: Die Library besteht hier aus Sequenzfragmenten, die ein mehr oder minder vollständiges Abbild des Genoms darstellen.

Bezüglich des Informationsgehaltes der drei Sequenzierungsstufen stellt sich mit zunehmenden Umfang der untersuchten Sequenzen auch eine Zunahme der Komplexität

2. Material und Methoden

der Informationen dar, die über bioinformatische Methoden aussortiert werden muss. Hinzu kommt, dass Libraries nicht alle Sequenzen gleich häufig abbilden können und daher vor allem in den Exom- und Genomsequenzierungen Teile der Zielsequenzen nicht erfasst werden und es Informationslücken gibt. Sehr häufig finden sich diese Informationslücken in Bereichen mit hochrepetitiven Sequenzen und Sequenzabschnitten in denen aufgrund der Nukleinbasenfolge die, für die Konstruktion der Library eingesetzten, Oligonukleotide nur unzureichend binden. Dadurch kommt es zu Lücken in der Sequenzauswertung in denen theoretisch ursächliche Veränderungen zu finden sind.

Für die Durchführung der Hochdurchsatzsequenzierung wird die Patienten-DNA zunächst in Fragmente zu 100 – 250 bp fragmentiert. Zur Aufreinigung und Anreicherung werden diese Fragmente mit Adaptoren versehen, über die dann eine Aufreinigung der markierten Fragmente erfolgt. Die aufgereinigten Fragmente werden über PCR in einer Flow Cell fixiert und in Clustern aus Kopien eines Ausgangsfragmentes vervielfältigt. In der Flow-Cell findet dann die eigentliche Sequenzierungsreaktion statt. Die Sequenzierreaktion verläuft nach dem sequence-by-synthesis Verfahren. Dabei werden in durch die Kettenverlängerung eines Sequenzierprimers Fluoreszenzsignale erzeugt, die clusterspezifisch detektiert werden und dann als Nucleinbaseabfolge ausgewertet werden können. Nach Bereinigung der Adaptersequenzen können die Clustersequenzen einem Referenzgenom zugeordnet werden.

Für diese Arbeit wurde mit der Patienten-DNA durch das Beijing Genomics Institute (BGI, Hongkong) eine Exomsequenzierung durchgeführt. Dazu wurde ein vom BGI entwickelter Anreicherungs kit (BGI Exome Enrichment Kit 59M) zur Library-Konstruktion eingesetzt.

Der Kit adressiert die folgenden kodierenden Sequenzen: Ensembl protein coding genes (vom 12.8.2012), RefSeq protein coding genes (vom 29.8.2012), NCBI Consensus CDS (CCDS 37.3), Human miRNAs (miRBase v19). Insgesamt sind dies 59 Mbp genomischer Sequenz in Fragmenten zu 100 bp Länge.

Die Library wurde mit der Illumina HiSeq-Methodik mit mindestens 50x Sequenztiefe sequenziert und die Sequenzdaten gegen das UCSC build Hg19 als Referenzgenom auf SNPs und Indels abgeglichen. Die beim Abgleich erhaltenen Sequenzveränderungen wurden gegen verschiedene Datenbanken (RefGene, ENSEMBLE, 1000 Genomes Project, NHLBI-ESP6500, dbSNP) und Vorhersageprogramme (SIFT, Polyphen2, GERP++, Mutationtaster, Clinvar) bezüglich ihres Einfluß auf das jeweilige Genprodukt bewertet.

2. Material und Methoden

2.5 Polymorphismen

Polymorphismus bedeutet im Allgemeinen eine Vielgestaltigkeit in der Natur. Auf Ebene der DNA bedeutet dieses ein Auftreten von Sequenz-Variationen. Diese sind in der Regel funktionell unauffällig, ohne die Funktion eines Genproduktes zu beeinträchtigen. Man bezeichnet dies als erfolgreiche Punktmutationen. (Murken et al. 2011)

Bei einer Punktmutation sind nur einzelne Nukleotide verändert. Formen von Punktmutationen sind Substitutionen (Austausch von einzelnen Nukleotiden), Deletionen (Verlust einzelner Nukleotide) sowie Insertionen (Zusatz einzelner Nukleotide). Der überwiegende Teil der Punktmutationen sind Substitutionen.

2.5.1 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP)

Als Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP = Single Nucleotide Polymorphism) werden Variationen des DNA-Stranges bezeichnet, bei denen ein Nukleotid durch ein anderes ersetzt wurde und diese definierte Punktmutation bei mindestens 1% der Bevölkerung auftritt. (Knippers 2006)

Im humanen Genom kommt auf alle 200 – 1000 bp ein SNP. Diese SNP entstehen durch einen Ablesefehler während der Replikation und unterscheiden sich durch die Abfolge von einzelnen Basenpaaren. Von den bisher bekannten SNPs wurden über 5 Millionen kartiert, wobei ungefähr 60.000 in kodierenden Bereichen liegen. (Murken et al. 2011) Auf www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/ sind die kartierten SNP einsehbar.

Die SNPs stehen aufgrund ihrer hohen genetischen Variabilität im Interesse der Forschung und dienen als biologische Marker, da diese stabile DNA-Segmente mit einer definierten physikalischen Position sind. Durch die bekannten Positionen der SNP auf den Chromosomen kann man die Gene in diesen Regionen näher untersuchen und mit bestimmten Erkrankungen assoziieren und gegebenenfalls eine Lokalisation eines ursächlichen Gens präzisieren. (Lander et al. 2011)

Wie im oberen Abschnitt erwähnt sind die SNPs in der freiverfügbaren Datenbank National Center for Biotechnology Information (www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/) katalogisiert. Um Krankheitsgene auffindig zu machen, erstellt man eine Genkarte mit Hilfe der SNP für den Bereich wo das ursächliche Gen vermutlich liegt. Diese sogenannte Kopplungskarte zeigt die relative Lage von SNPs die am häufigsten miteinander vererbt werden, diese liegen in der Regel auf einem Chromosom nahe beieinander. Eine weitere Vorgehensweise, um Krankheitsgene zu identifizieren, ist es ein Gen und eine SNP-Variante auf eine gemeinsame

2. Material und Methoden

gekoppelte Vererbung zu verfolgen. Ist eine Kopplung vorhanden muss das ursächliche Gen in der Nähe dieses SNP liegen. Um diese Vermutung zu verifizieren, führt man eine Sequenzanalyse durch (PCR, Gelelektrophorese, DNA-Sequenzierung) und kann auf eine Veränderung der Sequenz in Form von Mutationen treffen. Diese Kopplungsanalysen führt man bei Familien durch, wo bestimmte Krankheiten gehäuft auftreten. (Alberts et al. 2012)

Im Jahre 1990 wurde das Humangenomprojekt (HGP) gegründet mit dem Ziel das humane Genom zu entschlüsseln. Dieses Projekt wurde 2003 durch die komplette Sequenzierung des humanen Genoms erfolgreich abgeschlossen. Das ENCODE-Projekt (ENCyclopedia Of DNA Elements) ist das Nachfolgeprojekt mit dem Ziel alle funktionellen Elemente des humanen Genoms und des Transkriptoms zu identifizieren. (www.genome.gov/ENCODE)

Im Rahmen diesen Projektes wurde bisher festgestellt das mehr DNA im humanen Genom aktiv ist, als bislang angenommen wurde. Es werden 76% des humanen Genoms in mRNA transkribiert. Die Ergebnisse sind allerdings umstritten und das Projekt ist bislang noch nicht abgeschlossen. (Graur et al. 2013)

2.5.2 Mikrosatelliten

Mikrosatelliten sind eine weitere Form von polymorphen Sequenzvariationen im humanen Genom. Mikrosatelliten werden auch als Simple Sequence Repeats (SSR) oder als Short Tandem Repeats (STR) bezeichnet. Kennzeichnend für die Mikrosatelliten-Marker ist eine tandemartige Wiederholung einer einfachen, kurzen Sequenz in der Regel kleiner als 5 Basenpaare. Diese repetitiven Sequenzen machen 0,5% des humanen Genoms aus und sind über das gesamte Genom verteilt. Die häufigsten repetitiven Sequenzen sind die $(CA)_n$ -Dinukleotidwiederholungen. Einige dieser variablen Sequenzen sind ursächlich für genetisch bedingte Erkrankungen. Bei diesen nimmt die Anzahl der Wiederholungen der Grundsequenz von Generation zu Generation zu. (Murken et al. 2011)

Aufgrund der eindeutigen Lokalisation und der ausgeprägten Heterogenität eignen sich Di-, Tri- und Tetranucleotidrepeats als biologische Marker für Verwandtschaftsgradbestimmung, Kopplungsanalysen und Genomkartierungen. Diese können eine bestimmte Region im Genom bzw. direkt im Gen markieren und zu näheren Untersuchungen dieses Bereiches herangezogen werden wie oben bereits beschrieben.

2.6 Kopplungsanalyse

Kopplungsanalysen werden im Allgemeinen durchgeführt, um Erkrankungen bisher unbekanntem Genen zuzuordnen und den chromosomalen Genabschnitt auf dem sie

2. Material und Methoden

lokalisiert sind zu identifizieren. Das Ziel der Kopplungsanalyse ist die Verfolgung eines mutierten Allels über mehrere Generationen hinweg. Dazu müssen die im vorherigen Abschnitt beschriebenen regionalen Marker (SNP, Mikrosatelliten) bekannt sein. (Murken et al. 2011)

Im Allgemeinen lassen sich zwei Verfahren bei der Kopplungsanalyse unterscheiden. Zum einen die parametrischen Verfahren, die bei monogenen Erkrankungen angewandt werden. Parametrische Verfahren sind komplexer, weil erkrankungsrelevante Parameter im Vorfeld definiert werden müssen (Penetranz, Häufigkeit und Erbgang der Erkrankung). Das Krankheitsmodell muss bekannt sein und zum anderen die nichtparametrischen Verfahren. Bei diesen muss das Krankheitsmodell im Vorfeld nicht bekannt sein. Nicht-parametrische Verfahren suchen bei den Betroffenen nach gemeinsamen Allelen. (Müller-Myhsok 2003)

2.6.1 Genetische Voraussetzungen

Autosomal-rezessive Vererbung bedeutet, dass ein mutiertes Allel von jedem Elternteil zusammen treffen muss, damit die Erkrankung in den Kindern auftritt. Die Eltern sind heterozygot und phänotypisch gesund.

Nach dem 2. Mendelschen Gesetz liegt die Wahrscheinlichkeit zu erkranken für jedes Kind dieser Eltern bei 25%. Eine 50%ige Wahrscheinlichkeit besteht von einem der Eltern ein verändertes Allel zu erhalten und heterozygot für ein verändertes Allel zu sein, 25% tragen kein mutiertes Allel. Es besteht ein Verhältnis von 1:2:1. Heterozygote Anlageträger und die homozygoten Träger der unveränderten Allele sind phänotypisch gesund. (Buselmaier 2009)

Nach der 3. Mendel'schen Regel (Unabhängigkeitsregel) vererben sich Gene, die auf unterschiedlichen Chromosomen lokalisiert sind unabhängig voneinander. (Graw 2010)

Das humane Genom besteht aus 46 Chromosomen. In der genaueren Betrachtung ist das genetische Material auf 22 paarigen Autosomen und auf 2 Gonosomen (Geschlechtschromosomen, ♂ XY / ♀ XX) verteilt. Somit stammt bei jedem Individuum eine Hälfte des Chromosomensatzes von der Mutter und die andere Hälfte vom Vater. Das humane Genom besteht aus 3 Milliarden Basenpaaren, davon gehören nur ca. 2% zu den kodierenden Sequenzen (Exons) von den restlichen 98% ist die Funktion nahezu unbekannt. Die kodierenden Sequenzen im humanen Genom kodieren für 25.000 - 30.000 Gene, deren Funktionsmöglichkeiten durch Spleißvarianten und Modifikationen vervielfältigt wird. Der restliche, größere Teil des humanen Genoms besteht aus den nichtkodierenden Sequenzen (Introns) in diesen Bereichen sind überwiegend repetitive DNA-Sequenzen (Mikrosatelliten) vorhanden, die in den oberen Abschnitten schon beschrieben wurden. (Murken et al. 2011)

2. Material und Methoden

Während der Meiose (Reifeteilung) kommt es zum Austausch von genetischem Material zwischen den homologen Chromosomen. Durch die Ausbildung von Chiasmata wird genetisches Material rekombiniert. Diesen Vorgang bezeichnet man als Cross-Over. Durch das Cross-Over können Allele an benachbarten Genorten (Loci) voneinander getrennt und neu kombiniert werden. Wenn zwei Loci auf unterschiedlichen Chromosomen lokalisiert sind, werden diese unabhängig voneinander vererbt. Sind die Loci allerdings nah beieinander auf dem gleichen Chromosom lokalisiert werden diese gekoppelt vererbt. Diese enggekoppelten Loci auf einem Chromosom werden auch als Haplotyp bezeichnet, sie werden in der Regel als sogenannte Haplotypblöcke vererbt. (Murken et al. 2011)

2.6.2. Rekombinationswahrscheinlichkeit

Die Wahrscheinlichkeit des Gen-Austausches durch Rekombination ist von dem Abstand der Gene im Chromosom abhängig. Die Rekombinationshäufigkeit oder Rekombinationsfrequenz ist ein Maß für die Entfernung von 2 Loci auf einem Chromosom und wird mit der Einheit centiMorgan (cM) ausgedrückt. Eine Rekombinationsfrequenz von 1% wird 1 cM gleichgesetzt, dies bedeutet, dass in 100 Meiosen in einem Fall die Gene getrennt voneinander vererbt wurden. Gekoppelte Gene haben eine Rekombinationsfrequenz von <50%, Gene auf unterschiedlichen Chromosomen haben eine Rekombinationsfrequenz von 50%. (Strachan and Read 2004)

Die Rekombinationsfrequenz kann in den genetischen Abstand umgerechnet werden durch die Kartierungsfunktion nach Kosambi. (Murken et al. 2011)

$$D=0,25 \ln [(1+2 \Theta)/1-2 \Theta]$$

D = Kartenabstand in cM = centiMorgan

Θ = Rekombinationsrate

Um Kopplungsanalysen statistisch richtig bewerten zu können, muss man die Wahrscheinlichkeit von Kopplung zu Nicht-Kopplung ins Verhältnis setzen. Diese Kopplungswahrscheinlichkeit wird als LOD-Score (LOD = Log of the odds) bezeichnet und wird als negativer Logarithmus zur Basis 10 dargestellt. Bei einem LOD-Score von 3 oder größer wird eine Kopplung von 2 Loci als signifikant betrachtet. Dies entspricht einer Wahrscheinlichkeit von 1:1000. Ist der LOD-Score kleiner oder genau -2 spricht dies signifikant für eine Nicht-Kopplung zwischen 2 Genorten (Loci), eine Kopplung ist damit statistisch gesichert ausgeschlossen mit einer Wahrscheinlichkeit von 100:1.

2. Material und Methoden

$$\text{LOD-Score } (=Z[\Theta]) \quad Z(\Theta)=\log_{10}L_R$$

Um eine Aussage über die Einschätzung des genetischen Abstands zwischen zwei Genorten (Loci) treffen zu können, kann die Maximum-likelihood-Methode angewandt und dadurch der LOD-Score berechnet werden. Weiterhin kann dadurch die relative Wahrscheinlichkeit (L_R) der Kopplung innerhalb einer Familie beschrieben werden.

$$L_R(\Theta)=\frac{L(\text{Familie}\backslash\Theta)}{L(\text{Familie}\backslash\Theta=0,5)}$$

L_R = relative Wahrscheinlichkeit der Kopplung innerhalb der Familie

Θ = Rekombinationswahrscheinlichkeit

Die Maximum-likelihood-Methode beschreibt das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit einer Kopplung zwischen zwei Loci innerhalb einer Familie unter der Bedingung einer definierten Rekombinationswahrscheinlichkeit Θ (abhängige Vererbung der Allele, Penetranz, Form des Erbganges) im Nenner zu der Wahrscheinlichkeit einer Nicht-Kopplung zwischen zwei Loci innerhalb einer Familie unter der Bedingung einer Rekombinationswahrscheinlichkeit von 0,5 (unabhängige Vererbung) im Zähler. (Murken et al. 2011)

2.6.3 Kopplungsanalyse mit MERLIN und ALOHOMORA

Es gibt eine große Auswahl an zur Verfügung stehender Software für die Auswertung von Kopplungsanalysen. Diese Programme erleichtern die Auswertung von genetischen Karten und Stammbäumen. Die hier verwendeten Programme sind MERLIN und ALOHOMORA.

MERLIN ist ein Programm für parametrische Kopplungsanalysen. Es benutzt den Lander-Green Algorithmus, wobei eine Analyse von mehreren hundert Markern möglich ist. Die Anzahl der Meiosen sind für die exponentielle Zunahme der Berechnungszeiten und der Speicheranforderungen verantwortlich. MERLIN steht für Multipoint Engine for Rapid Likelihood Inference und ist eines der schnellsten Programme für Kopplungsanalysen. Die Arbeitsweise dieses Programmes ist die Vereinfachung der Evaluierung der Meiosen im jeweiligen Stammbaum und alle individuellen Meiosen werden auf einer neuen Ebene repräsentiert und für jeden Knotenpunkt werden die Wahrscheinlichkeiten (Likelihoods) neu berechnet. MERLIN ist das einzige Programm, welches eine Multipoint-Varianz-Analyse auf dem X-Chromosom durchführen kann. (Abecasis et al. 2001, Dudbridge 2003)

2. Material und Methoden

ALOHOMORA ist ein Software-Tool, um Kopplungsanalysen mit einer hohen SNP-Dichte (>10.000 Marker) durchzuführen und die Analyse von Chip-Daten zu erleichtern. Es wird verwendet, um state-of-the-art Verknüpfungen in großen und kleinen Familien durchzuführen und dies mit einem genetischen Modell darzustellen. ALOHOMORA ist ein Programm bei welchem Daten aus anderen Programmen (Affymetrix Gene Chip[®] Human Mapping 10K Array) importiert werden können. (Rüschendorf and Nürnberg 2004)

3. Ergebnisse

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Familie 508 und der Vorarbeiten

In dieser Arbeit wurde eine konsanguine Familie mit drei Betroffenen, die an Achromatopsie leiden untersucht. Die Familie wies Konsanguinitätsschleifen in mehreren Generationen auf. Hinsichtlich der bekannten Genorte für ACHM2 (*CNGA3*-Gen), ACHM3 (*CNGB3*-Gen) und ACHM4 (*GNAT2*-Gen) wurde in dieser Familie ein Ausschluss über Kopplungsanalysen berichtet. Weiterhin wurde das *CNGA3*-Gen durch eine Sequenzierung zusätzlich ausgeschlossen, da es an der Position 2q11.2 in der Nähe des Kandidatenlocus auf Chromosom 2 lokalisiert ist.

Der nachvollziehbare Stammbaum dieser Familie umfasst 149 Personen und erstreckt sich über 7 Generationen. Bei den Betroffenen handelt es sich zum einen um eine Frau (508.5) und ihren Sohn (508.8) und zum anderen um die Tochter (508.16) eines Cousins der Frau. In Abbildung 4 ist der Stammbaum der Familie mit den Konsanguinitätsschleifen dargestellt. Die drei Betroffenen waren zunächst mit dem Affymetrix Gene Chip[®] Human Mapping 10K Array Xba 142 – typisiert worden. Die Ergebnisse der Typisierung wurden auf zusammenhängende homozygote Bereiche zwischen den drei Betroffenen abgeglichen. Anschließend wurden die SNP-Daten mit dChip analysiert (DNA-Chip Analyzer, www.dchip.org). (Lin et al. 2004) Auf diese Art wurde ein Bereich auf Chromosom 2 in den Banden 2q23.2-24.3 über parametrische und nicht parametrische Kopplungsanalysen definiert. (Schreyer 2007)

3.2 Definition von Mikrosatellitenmarkern für die weitere Kopplungsanalyse

Nach einer Auswertung der SNP-Daten in EXCEL wurde eine Kopplungsuntersuchung mittels Mikrosatelliten auf den Bereich auf Chromosom 2q31.1-33.3 (51 Mb) ausgeweitet. Zuerst wurden die Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) aus dem Affymetrix Gene Chip[®] Human Mapping 10K Array Xba 142 in diesem lokalisierten Bereich mit der frei verfügbaren Gendatenbank <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/> für das Chromosom 2 abgeglichen. Über den Abgleich wurden geeignet lokalisierte Marker des Typs Short Sequence Repeat (SSR) definiert. Die Auswahlkriterien für geeignete Marker waren, die Anzahl der repetitiven Nukleotide (Di-, Tri- und Tetrarepeats) unter Bevorzugung höherer Repeats und mit einem Heterogenitätsindex größer oder gleich 0,7.

3. Ergebnisse

3.3 Mikrosatellitenanalyse

In der Abbildung 4 ist das Ergebnis der Genotypisierung der ausgewählten Mikrosatellitenmarker in der Familie 508 graphisch dargestellt.

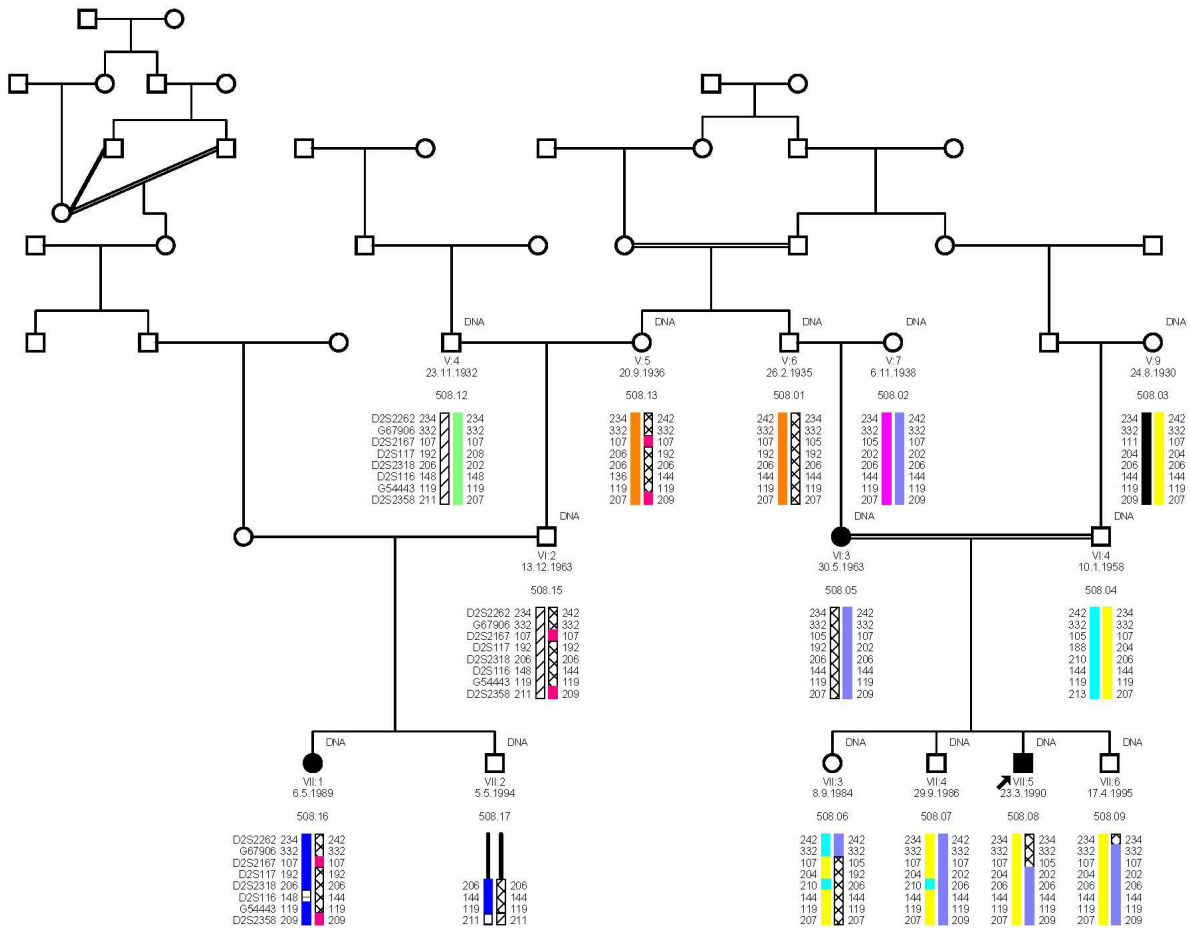


Abbildung 4: Mikrosatellitenanalyse der Familie 508

Die farbigen Balken stellen Allele gemeinsamen Ursprungs dar, die Zahlen zu jedem Marker geben die identifizierten PCR-Produktgrößen an. Allele deren Segregation nicht eindeutig gezeigt werden konnte, sind durch schwarze Balken dargestellt. DNA: DNA vorhanden

○ □ Gesund, Frau / Mann ● ■ betroffen, Frau / Mann ⊗ ⊘ verstorben Frau / Mann

Die ausgewählten Mikrosatellitenmarker und die Patienten-DNA wurden mit der PCR amplifiziert und anschließend wurden die PCR-Produkte mittels Agarosegelelektrophorese zur Qualitätskontrolle aufgetrennt. Anschließend wurden die PCR-Produkte auf dem QIAxcell-Kapillarelektrophoresesystem ihrer Größe nach aufgetrennt und den jeweiligen Allelen eines Markers zugeordnet. Die Allele wurden den untersuchten Familienangehörigen zugeordnet und im Stammbaum dargestellt. Die Verteilung der nachgewiesenen Markerallele

3. Ergebnisse

ergab keinen Hinweis auf eine Kopplung zwischen einem Marker und dem gesuchten Kandidatenlocus.

3.4 Potenzielle Kandidatengene auf Chromosom 2q31.1-33.3

Die Kandidatenregion auf Chromosom 2q31.1-33.3 wurde in den Datenbanken des National Center for Biotechnology (NCBI) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>) (Zugriff am 07.08.2009) und Retina Central (<http://www.retinacentral.org/>) (Zugriff am 09.08.2009) nach Genen ausgewertet die retinal exprimiert werden. Die Region 2q31.1-33.3 hat eine Größe von ungefähr 51 Mb. Hier sind 148 Gene lokalisiert. Die Kandidatengenregion enthält einen größeren homozygoten Bereich und wurde in Anbetracht der Annahme ausgewählt, dass sich hier ein Gen befindet, das Mutationen trägt, die ursächlich für die Achromatopsie in dieser Familie sind.

Um geeignete Kandidatengene auszufiltern, wurde aufgrund der Überlegung, welche Funktionen die einzelnen Gene besitzen, ihrer Gewebelokalisation und ihrem Vorkommen in Zellorganellen eine Vielzahl von Kandidatengenen direkt ausgeschlossen. Diejenigen, die retinal exprimiert werden und grundsätzlich als Kandidatengene in Frage kamen sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Diese Gene kodieren für Proteine mit unbekannter Funktion, den Membrantransport, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Kationenkanäle und für die Signaltransduktion. Die Funktionen einiger Genprodukte finden sich auch bei bereits bekannten Genen der Achromatopsie. Wie die Mutationen im *CNG3B*-Gen, das für die beta-Untereinheit des cGMP-gesteuerten zapfenspezifischen Kationenkanals kodiert und für 50% der Achromatopsiefälle in Europa verantwortlich ist. Sowie für die Mutation im *CNG3A*-Gen. Dieses kodiert für die alpha-Untereinheit des zapfenspezifischen Kationenkanals.

Die Kandidatengene *MPP4*, *PDE6D* und *C2orf69* wurden für eine direkte Sequenzierung nach Sanger ausgewählt. *MPP4* ist in Photorezeptorsynapsen lokalisiert und wurde bereits als Kandidatengen bei Retinitis pigmentosa ausgeschlossen. (Conte et al. 2002, Yang J et al. 2007) Die *PDE6D* ist ein Chaperon, das an der korrekten Bildung und Funktion des *PDE6*-Komplexes in Stäbchen beteiligt ist und im Zusammenhang mit dem Joubert-Syndrom bereits als ursächlich verändertes Gen identifiziert wurde. (Thomas et al. 2014)

C2orf69 wurde bislang nicht näher im Zusammenhang mit der Retina charakterisiert und stellt daher ebenfalls ein mögliches Kandidatengen dar.

In der Sanger-Sequenzierung konnten keine ursächlichen Mutationen in den Kandidatengenen *MPP4*, *PDE6D* und *C2orf69* nachgewiesen werden.

3. Ergebnisse

Tabelle 8: Retinal exprimierte Gene auf Chromosom 2q33.1-33.3

Gen	Gen ID	Locus	Funktion
FLJ20160 (MFSD6) (major facilitator superfamily domain containing 6)	54842	2q32.2	Membrantransport / Integralprotein
FLJ38973 (C2orf69) (chromosome 2 open reading frame 69)	205327	2q33.1	Unbekanntes Protein (UPF0565)
FLJ39502 (CCDC141) (coiled-coil domain containing 141)	285025	2q31.2	Unbekanntes Protein
GPR1 (G-Protein gekoppelter Rezeptor 1)	2825	2q33.3	G-Protein gekoppelter Rezeptor (Membranrezeptor)
GPR155 (G-Protein gekoppelter Rezeptor 155)	151556	2q31.1	G-Protein gekoppelter Rezeptor (Membranrezeptor)
KCTD18 (potassium channel tetramerisation domain containing 18)	130535	2q33.1	Kaliumkanal
LOC129881 (CCDC173) (coiled-coil domain containing 173)	129881	2q31.1	Unbekanntes Protein
MPP4 (membrane protein palmitoylated 4, Maguk p55 subfamily member 6)	58538	2q33.2	Membranprotein
PDE1A (Phosphodiesterase 1A, calmodulin-dependent))	5136	2q32.1	Signaltransduktion cGMP/cAMP
PLCL1 (Phospholipase C-like 1)	5334	2q33	Signaltransduktion; Calciumionenbindung; Phospholipidbindung
SDPR (Serum deprivation response)	8436	2q32-33	Calcium-abhängige Phospholipidbindung
STAT1 (Signaltransducer 1)	6772	2q32.2	Signaltransduktion
STAT4 (Signaltransducer 4)	6775	2q32.2- 32.3	Signaltransduktion
CCDC150	284992	2q33.1	Unbekanntes Protein

3. Ergebnisse

(coiled-coil domain containing 150)			
DYTN (Dystrotelin)	391475	2q33.3	Calciumionenbindung Zellmembran
PDE6D (Phosphodiesterase 6 Delta)	5147	2q35-36	cGMP-spezifisch, GTPase Inhibitor Aktivität, Sehkaskade
PLCD4 (Phospholipase C, Delta 4)	84812	2q35	Signaltransduktion; Calciumionenbindung; Phospholipidbindung

3.5 Reevaluierung der SNP-Daten

Nach Ausschluss einer signifikanten Kopplung auf Chromosom 2 und der Kandidatengene *MPP4*, *PDE6D* und *C2orf69* wurde eine Neubewertung der SNP-Daten des Affymetrix Gene Chip® Human Mapping 10K Array Xba 142 für die einzelnen Chromosomen durchgeführt. Unter der Annahme, dass alle drei Patienten aufgrund der Konsanguinität homozygot für dasselbe Allel sind, wurde die Größe der Chromosomenabschnitte bestimmt in denen diese Prämisse zutrif. Die entsprechenden Größen wurden den Positionen im Genom zugeordnet und mit den Positionen der Loci bekannter Achromatopsiegene verglichen. Das Ergebnis ist in Abbildung 5 dargestellt.

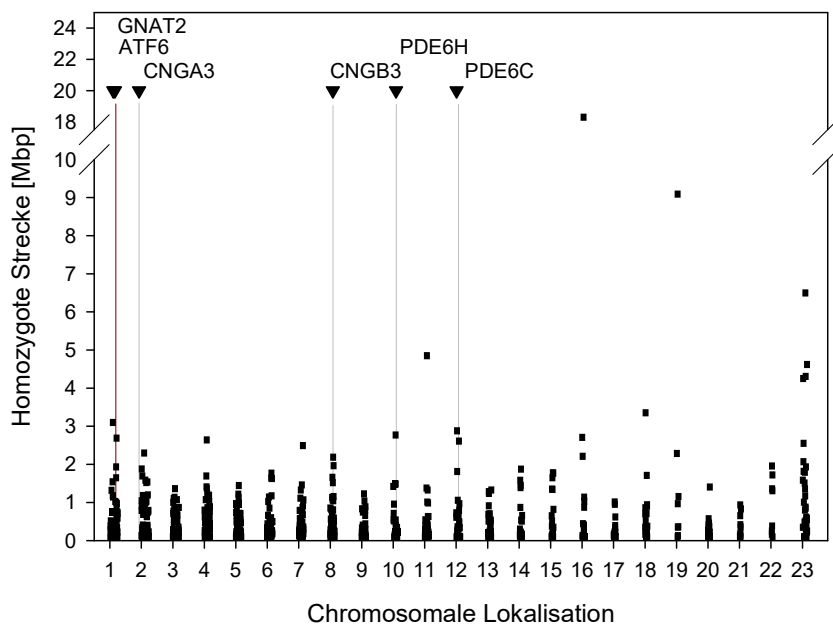


Abbildung 5: Größe der Bereiche, in denen ein identisches SNP-Markerallel für alle drei Patienten homozygot ist und deren Verteilung über die Chromosomen. (Chromosom 23 = X-Chromosom, für den männlichen Patienten 508.08 liegt hier nur Hemizygotie vor und erhöht

3. Ergebnisse

daher die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der Prämisse) Die Dreiecke und Linien bezeichnen die Lokalisation der bekannten Achromatopsiegene.

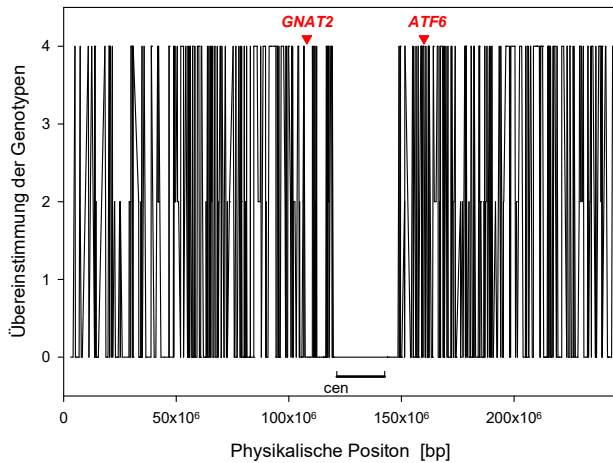
Diese Auswertung zeigt, dass die Größen der homozygoten Bereiche, in denen die drei Patienten das identische Allel tragen, trotz der vorliegenden hohen Konsanguinität in der Familie ungewöhnlich klein sind. Dadurch, dass der männlichen Patient 508.08 für das X-Chromosom durchgängig hemizygot ist, finden sich unter den Selektionskriterien auf dem X-Chromosom mehr und längere Bereiche gemeinsamer homozygoter Allele. Ein X-chromosomales Gen ist aufgrund des Erbganges in dieser Familie aber nicht zu erwarten.

Um die Bereiche auf Chromosom 11, 16 und 19, in denen die Patienten identische homozygote gekoppelte Allele tragen und, die eine Größe von 4 Mb und mehr aufweisen, näher zu bewerten und die Loci der bekannten Achromatopsiegene zu prüfen, wurden die entsprechenden Chromosomen nochmals separat dargestellt (Abb. 6). Der Wert 1 beschreibt, dass die Allele mindestens eines der Patienten für den SNP homozygot sind. Der Wert 2 beschreibt, dass die Allele der Mutter (508.05) oder des Sohnes (508.08) mit denen der entfernten Cousine (508.16) für dasselbe Allel des SNP homozygot sind. Der Wert 3 beschreibt, dass Mutter (508.05) und Sohn (508.08) für das gleiche Allel des SNP homozygot sind und nicht dasselbe Allel trage wie die entfernte Cousine (508.16). Der Wert 4 beschreibt, dass alle drei Patienten das identische Allel des SNP tragen und homozygot sind. Weiterhin sind die Achromatopsiegene in der Abbildung an der Position, an der sie im Genom lokalisiert sind eingezeichnet. Diese Gene (mit Ausnahme von *ATF6*) sind durch Kopplungsanalyse im Vorfeld ausgeschlossen worden. Die Auswertung der SNP-Marker in dieser Studie ergab keine Häufung zusammenhängender SNP-Marker an den bekannten Loci, was gegen die Beteiligung dieser Loci an der Ursache der Erkrankung sprach.

Auf Chromosom 11, 16 und 19 zeigten sich große homozygote Bereiche, in denen die ursächliche genetische Veränderung vermutet werden konnte. Die homozygoten Bereiche auf Chromosom 16 und 19 lagen alle in der markerarmen Centromerregion und auf Chromosom 11 war die zusammenhängende Region unzureichend mit SNP-Markern abgedeckt. Daher wurden diese Loci ausgeschlossen.

Entgegen der Erwartung aufgrund der Konsanguinität große zusammenhängende Bereiche homozygoter Allele als Zeichen von identity by descent (IBD) bei allen Patienten zu finden, finden sich nur kleine im Genom verteilte Loci gemeinsamer genetischer Herkunft. Dies spricht gegen eine allen drei Patienten gemeinsame homozygote Veränderung eines Gens als Ursache der Achromatopsie in dieser Familie.

3. Ergebnisse



Chromosom 1

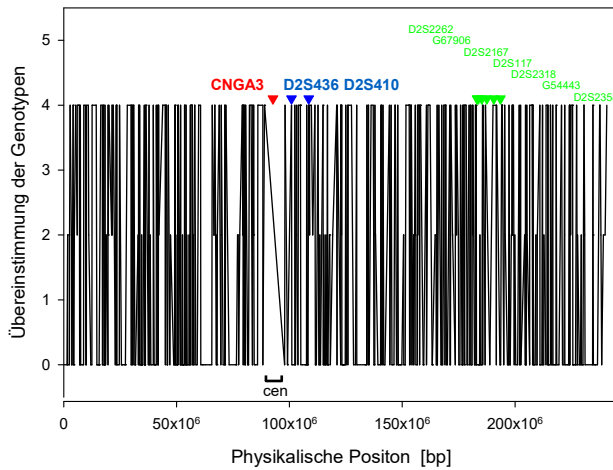
GNAT2-Gen 1p13.1

(durch Kopplungsanalyse vor dieser Studie ausgeschlossen)

ATF6-Gen 1q23.3

(nach dieser Studie publiziert)

Kein auffällig großer Bereich zusammenhängender gemeinsamer homozygoter Allele der Patienten an diesen Loci.

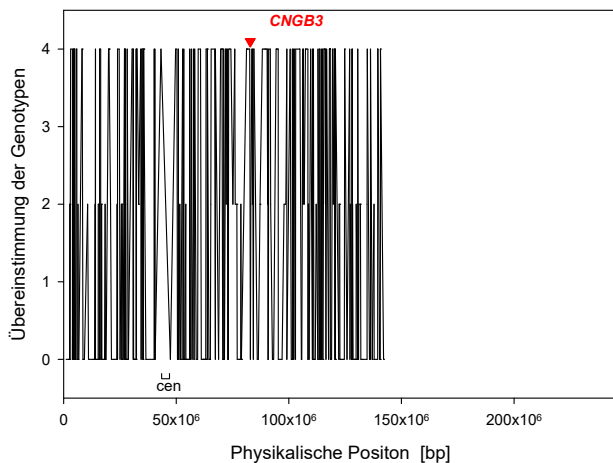


Chromosom 2

CNGA3-Gen 2q11.2 (Ausschluss durch

Kopplungsanalyse vor dieser Studie mittels D2S435 und D2S410; Ausschluss mittels Sequenzierung in dieser Studie bestätigt)

SSR-Marker (grün); genspezifische Marker für das *CNGA3*-Gen (blau)



Chromosom 8

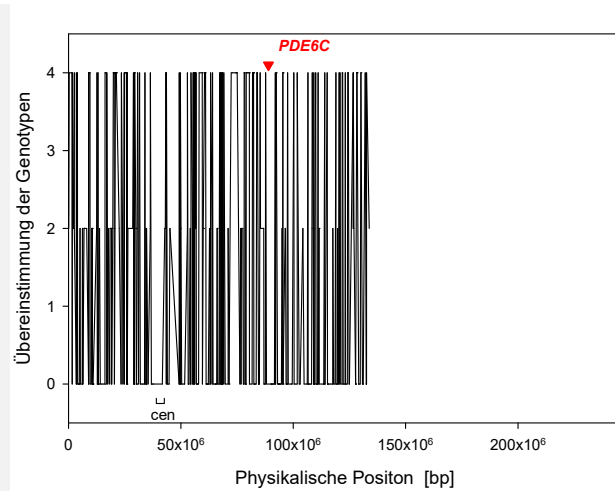
CNGB3-Gen 8q21.3

(durch Kopplungsanalyse vor dieser Studie ausgeschlossen)

Kein auffällig großer Bereich zusammenhängender gemeinsamer homozygoter Allele der Patienten an diesem Locus.

Abbildung 6: Reevaluierung der SNP-Daten anhand der Übereinstimmung homozygoter Allele bei den drei Patienten.

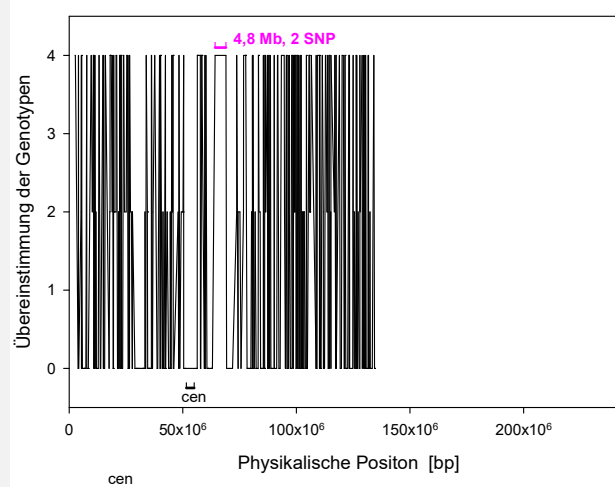
3. Ergebnisse



Chromosom 10

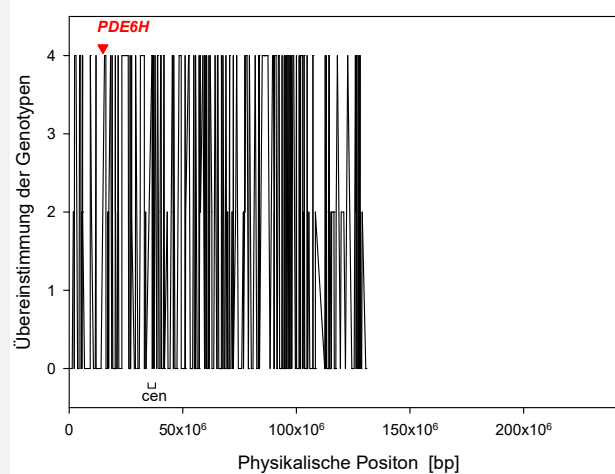
PDE6C-Gen 10q24

kein auffällig großer Bereich
zusammenhängender gemeinsamer
homozygoter Allele der Patienten an diesem
Locus



Chromosom 11

Bereich gemeinsamer homozygoter Allele
für 2 SNP, der chromosomale Bereich ist
nicht ausreichend mit SNP-Markern
abgedeckt



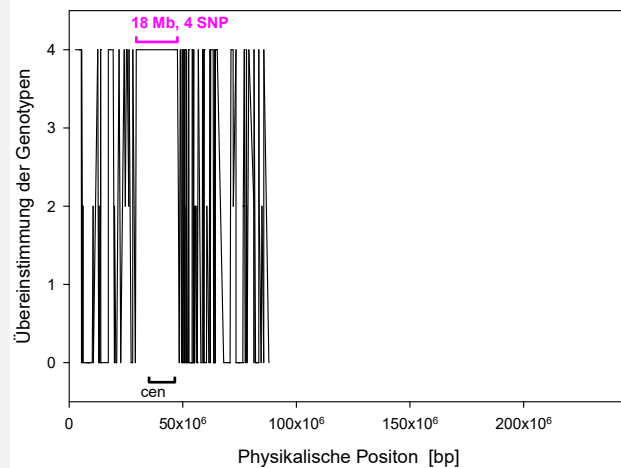
Chromosom 12

PDE6H-Gen 12p13

kein auffällig großer Bereich
zusammenhängender gemeinsamer
homozygoter Allele der Patienten an diesem
Locus

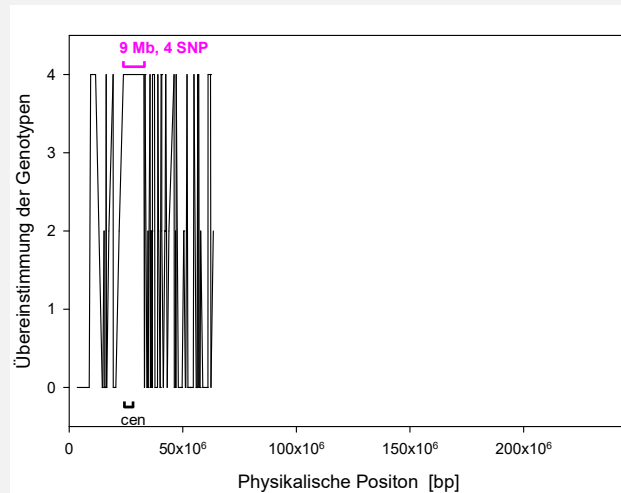
Abbildung 6: Fortsetzung

3. Ergebnisse



Chromosom 16

Bereich gemeinsamer homozygoter Allele für 4 SNP, die markerarme Centromerregion liegt im diesem Bereich



Chromosom 19

Bereich gemeinsamer homozygoter Allele für 4 SNP, die markerarme Centromerregion liegt im diesem Bereich

Abbildung 6: Fortsetzung

Die Skala auf der Ordinate entspricht folgenden Kriterien: 0: die Allele des SNP sind für keinen Probanden homozygot, 1: Einer der Probanden ist für den SNP homozygot, 2: Der Sohn (508.08) oder seine Mutter (508.05) haben gemeinsam mit der entfernte Cousine (508.16) ein homozygoten Allel für den SNP, 3: Die Allele der Mutter (508.05) und des Sohnes (508.08) sind für den SNP homozygot und nicht identisch mit dem homozygoten Allel der Cousine (508.16), 4: Die Allele aller Patienten sind für den SNP identisch homozygot

ACHM-Gene (rot), cen: Centromerregion, große homozygote Bereiche mit Angabe der Größe und der Anzahl der für alle drei Patienten homozygoten SNPs (magentarot), genspezifische Marker für den *CNGA3* Locus (blau), SSR-Marker dieser Studie (grün).

3. Ergebnisse

3.6 Gesamtexomsequenzierung (WES) von Patient 508.08

Nachdem durch die Kopplungsanalyse und die erneute Auswertung der SNP-Daten kein Hinweis auf den ursächlichen Genlocus gezeigt werden konnte, wurde eine WES von Patient 508.08 durchgeführt. Die WES wertete 145.889.355 bereinigte reads mit einer durchschnittlichen Länge von 89 bp aus. Damit wurden 94% der Sequenzen mit einer 20x Abdeckung (durchschnittlich 28x) erfasst. Es wurden 58.783.576 bp Sequenz mit 99,7% Abdeckung der Zielsequenz ausgelesen. Damit konnten 100.999 Sequenzveränderungen erfasst werden, von denen 98,28% in Sequenzdatenbanken zugeordnet werden konnten. Von den identifizierten Veränderungen, die sich auf die kodierenden Sequenzen auswirkten waren

- 248 Leserasterverschiebungen,
- 9558 missense Veränderungen,
- 119 Veränderungen des Stopcodons,
- 316 Veränderungen des Startcodons,
- 123 Splice site Mutationen.

Letztlich wurde die c.1148delC Mutation im *CNGB3*-Gen homozygot nachgewiesen. Weitere ursächliche Mutationen in den bekannten ursächlich veränderten Genen für Achromatopsie konnten nicht nachgewiesen werden (Tabelle 9).

In der Segregationsanalyse wurden alle drei Betroffenen und deren verfügbare Eltern mit einer Sequenzierung nach Sanger auf die c.1148delC Mutation untersucht. Dabei zeigte sich, dass die entfernt verwandten Patienten 508.08 und 508.16 homozygot für die c.1148delC Mutation im *CNGB3*-Gen waren. Für die betroffene Mutter 508.05 konnte die Mutation nur heterozygot nachgewiesen werden. Entsprechend wurde die c.1148delC Mutation bei der Mutter (508.02) von 508.05 nicht nachgewiesen. Alle weiteren untersuchten nicht betroffenen Familienangehörigen trugen die Mutation entweder heterozygot (508.01, 508.04, 508.09, 508.13, 508.15) oder gar nicht (508.03, 508.06, 508.07, 508.17),

Zum Ausschluss von Copy Number Variations (CNV) für einzelne Exons wurde eine quantitative und exonspezifische PCR mit der DNA-Probe von Patientin 508.05 für alle Exons des *CNGB3*-Gens durchgeführt. Die PCR wurde in drei unabhängigen Ansätzen durchgeführt und mit einer DNA-Probe eines weiblichen und eines männlichen Kontrollprobanden und der Mutter (508.02) von Patientin 508.05 verglichen. Es konnten keine CNV im *CNGB3*-Gen nachgewiesen werden.

3. Ergebnisse

Tabelle 9: Mutationen in bekannten ursächlichen Genen für Achromatopsie in der WES von Patient 508.08

Gen	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Allele
GNAT2	SILENT	NM_005272.3	p.Thr182Thr	c.546G>A	rs1799875	hom
ATF6	MISSENSE	NM_007348.3	p.Met67Val	c.199A>G	rs1058405	het
ATF6	Deep intronic	NM_007348.3		c.1434-55C>T	rs2340717	het
ATF6	Splice region	NM_007348.3		c.1434T>A	rs2257107	het
ATF6	Deep intronic	NM_007348.3		c.1533+85_1533+86insT	rs3215134	het
ATF6	Deep intronic	NM_007348.3		c.1605-154G>A	rs2340719	het
ATF6	Deep intronic	NM_007348.3		c.1605-146T>G	rs2340720	het
ATF6	Deep intronic	NM_007348.3		c.1804+158C>T	rs115117328	het
ATF6	SILENT	NM_007348.3	p.Ser632Ser	c.1896A>G	rs9482	het
ATF6	protein_coding	NM_007348.3		c.*124G>A	rs13401	het
CNGA3	Deep intronic	NM_001298.2		c.215+151T>C	rs937725	hom
CNGA3	Deep intronic	NM_001298.2		c.215+378G>A	rs4146045	het
CNGA3	Deep intronic	NM_001298.2		c.395+168A>T	rs2271039	het
CNGB3	Deep intronic	NM_019098.4		c.2104-161A>G	rs974279	hom
CNGB3	Deep intronic	NM_019098.4		c.1480+156delT	rs35103848	hom
CNGB3	protein_coding	NM_019098.4	p.Thr383fs	c.1148delC		hom
CNGB3	MISSENSE	NM_019098.4	p.Thr298Pro	c.892A>C	rs4961206	hom
CNGB3	MISSENSE	NM_019098.4	p.Cys234Trp	c.702T>G	rs6471482	hom
CNGB3	Deep intronic	NM_019098.4		c.643+135A>T	rs7815125	hom
CNGB3	Deep intronic	NM_019098.4		c.494-10_494-11insT	rs36008065	hom
CNGB3	Deep intronic	NM_019098.4		c.339-139G>A	rs1441242	hom

3. Ergebnisse

Gen	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Allele
CNGB3	Deep intronic	NM_019098.4		c.339-190T>A	rs1441241	hom
CNGB3	Deep intronic	NM_019098.4		c.211+34delA	rs78198409	het
PDE6C	SILENT	NM_006204.3	p.Leu84Leu	c.252G>A	rs1131978	het
PDE6C	Deep intronic	NM_006204.3		c.723+53G>A	rs1223306	het
PDE6C	Deep intronic	NM_006204.3		c.723+232G>A	rs2857293	het
PDE6C	MISSENSE	NM_006204.3	p.Ser270Thr	c.808T>A	rs701865	het
PDE6C	Deep intronic	NM_006204.3		c.1120-167T>C	rs2785144	hom
PDE6C	Deep intronic	NM_006204.3		c.1120-60T>C	rs1856563	hom
PDE6C	protein_coding	NM_006204.3		c.1270A>G	rs616522	hom
PDE6C	SILENT	NM_006204.3	p.Thr460Thr	c.1380C>G	rs3737228	het
PDE6C	Deep intronic	NM_006204.3		c.2208+108C>A	rs720298	hom
PDE6C	Deep intronic	NM_006204.3		c.2209-133G>C	rs111170607	het
PDE6H	Deep intronic	NM_006205.2		c.134+30T>C	rs75300825	het
PDE6H	Deep intronic	NM_006205.2		c.135-118C>A	rs2233623	hom
PDE6H	Deep intronic	NM_006205.2		c.176-239C>A	rs12422943	het
PDE6H	SILENT	NM_006205.2	p.Pro65Pro	c.195A>G	rs2230872	het

hom: homozygot, het: heterozygot, fett: ursächliche Sequenzveränderung

3. Ergebnisse

3.7 Gesamtexomsequenzierung (WES) von Patient 508.05 – Bewertung bekannter Gene für Achromatopsie und erbliche Netzhautdegenerationen

Durch den Ausschluß der c.1148delC-Sequenzveränderung im *CGNB3*-Gen als Ursache der Achromatopsie bei Patientin 508.05 musste die Suche nach der ursächlichen Sequenzveränderung fortgesetzt werden. Dazu bot sich erneut eine WES an. Die WES von Patientin 508.05 wertete 68.292.437 (6728,81 Mb) bereinigte reads aus. Damit wurden 95,3% der Sequenzen mit einer 10x Abdeckung (durchschnittlich 69,19x) erfasst. Insgesamt wurden 4080,08 Mbp Sequenz mit 99,78% Abdeckung der, durch den Anreicherungs kit vorgegebenen, Zielsequenz ausgelesen. Damit konnten 52.310 Sequenzveränderungen erfasst werden, von denen 706 SNPs und 555 Indels bislang nicht in Sequenzdatenbanken erfasst waren. Von den identifizierten Veränderungen, die sich auf die kodierenden Sequenzen auswirkten waren

- 282 Leserasterverschiebungen,
- 10.468 missense Veränderungen,
- 141 Veränderungen des Stopcodons,
- 28 Veränderungen des Startcodons,
- 52 Splice site Mutationen.

Die Veränderungen im kodierenden Bereich wurden zunächst gegen die bekannten Achromatopsiegene abgeglichen (Tabelle 1). Der Abgleich ergab keine Mutationskombination, die die Erkrankung von Patientin 508.05 erklärte.

Um weitere Gene mit bekannten ursächlichen Veränderungen bei erblichen Netzhauterkrankungen auszuschließen, wurden die in der WES identifizierten genetischen Veränderungen bei Patientin 508.05 gegen weitere bekannte Gene für erbliche Netzhauterkrankungen abgeglichen (Retnet <https://sph.uth.edu/RetNet/>, letzter Zugriff 3.4.2016, siehe Tabelle 9.2 im Anhang)

Es wurden insgesamt wurden 935 Veränderungen identifiziert.

7 lagen vor einem Gen

12 lagen im 5' nicht translatierten Bereich

16 lagen im 3' nicht translatierten Bereich

11 lagen hinter einem Gen

195 waren isokodierende Polymorphismen

451 waren intronisch und ohne eine erwartete Wirkung auf das Genprodukt

Diese wurden als nicht ursächlich ausgefiltert.

3. Ergebnisse

Tabelle 10: Mutationen bei Patientin 508.05 in bekannten Genen deren Veränderungen eine Achromatopsie verursachen

Gen	Funktion	Transkript	Nukleotid	erwarteter Effekt	dbSNP	Allel*	Global MAF
GNAT2	SILENT	NM_005272.3	c.546G>A	p.Thr182Thr	rs1799875	het	
GNAT2	MISSENSE	NM_005272.3	c.319C>A	p.Leu107Ile	rs3738766	het	T=0.0887/444
GNAT2	Deep intronic	NM_005272.3	c.161+66T>C		rs3738765	het	
ATF6	MISSENSE	NM_007348.3	c.199A>G	p.Met67Val	rs1058405	het	G=0.1669/836
ATF6	Deep intronic	NM_007348.3	c.1434-55C>T		rs2340717	het	
ATF6	Splice region	NM_007348.3	c.1434T>A		rs2257107	het	A=0.4010/2008
ATF6	SILENT	NM_007348.3	c.1896A>G	p.Ser632Ser	rs9482	het	
CNGB3	Frameshift	NM_019098.4	c.1148delC	p.Thr383fs	rs397515360	het	
CNGB3	MISSENSE	NM_019098.4	c.892A>C	p.Thr298Pro	rs4961206	hom	T=0.3203/1604
CNGB3	MISSENSE	NM_019098.4	c.702T>G	p.Cys234Trp	rs6471482	hom	A=0.0425/213
CNGB3	Deep intronic	NM_019098.4	c.494-10_494-11insT		rs36008065	het	
PDE6C	Deep intronic	NM_006204.3	c.723+53G>A		rs1223306	hom	
PDE6C	Deep intronic	NM_006204.3	c.1120-60T>C		rs1856563	hom	
PDE6C	Splice region	NM_006204.3	c.1270A>G		rs616522	hom	A=0.2712/1358
PDE6C	Deep intronic	NM_006204.3	c.1848-51_1848-50delTA		rs3831275	het	
PDE6C	Deep intronic	NM_006204.3	c.1935+10C>A		rs1409332	het	
PDE6H	Deep intronic	NM_006205.2	c.134+30T>C		rs75300825	het	
PDE6H	SILENT	NM_006205.2	c.195A>G	p.Pro65Pro	rs2230872	het	

*1: gemeinsames Allel mit dem Sohn 508.08, 2: Allel, das nicht an den Sohn weitergegeben wurde. Global MAF (Minor Allele Frequency):

Häufigkeit der Veränderungen gemäß Eintrag in dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>). G=0.249/542 entspricht einer Häufigkeit von 24.9% für das seltenere Allele 'G' in der 1000Genome Phase 1 Population. Dabei wurde 'G' in 542 der Vergleichspopulation von 1088 Probanden (= 2176 Chromosomen) identifiziert.

3. Ergebnisse

Damit blieben 243 Veränderungen übrig, die einen möglichen Einfluß auf das Genprodukt hatten.

185 waren Missense Mutationen mit moderater Wirkung

2 waren Leserastererhaltende Deletion

4 waren Leserastererhaltende Insertionen

4 waren Leserasterverändernde Mutationen mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Wirkung auf das Genprodukt

45 betrafen die splice-Region mit geringer Wahrscheinlichkeit eines Einflusses auf das Spleißverhalten

2 betrafen die Spleißakzeptorstelle.

1 betraf das Startcodon

Es lagen keine Nonsense-Mutationen vor.

Homozygote Mutationen wurden aufgrund der nicht nachgewiesenen Konsanguinität der Mutter der Patientin 508.05 als nicht ursächlich eingestuft. Zudem waren alle nachgewiesenen homozygoten Veränderungen als häufig in der dbSNP Database eingestuft. In keinem Gen lagen die heterozygoten Veränderungen so auf den Allelen verteilt vor, dass sie ursächlich zusammenwirken konnten. Damit wurden die als ursächlich veränderten bekannten Gene für erbliche Netzhauterkrankungen ausgeschlossen (Tabelle 9.2 im Anhang).

3.8 Gesamtexomsequenzierung (WES) von Patient 508.05 – Identifikation neuer Kandidatengene

Zur Identifikation ursächlicher Veränderungen in einem bislang noch nicht mit erblichen Netzhauterkrankungen assoziierten Gen wurden die Daten der WES von Patientin 508.05 und ihrem Sohn 508.08 in eine SQL-Datenbank (ACCESS, Microsoft) eingelesen und gegeneinander abgeglichen. Die Auswertung ergab 17542 gemeinsame genetische Veränderungen. Alle homozygoten Veränderungen bei Patient 508.08 und 505.05 wurden zunächst ausgefiltert. Für Patient 508.08 wurde dies vorgenommen, weil Patient 508.08 nicht aufgrund von Veränderungen im gesuchten Gen erkrankt ist und er von seiner Mutter nur ein Allel ererbt hat. Für Patientin 508.05 wurden alle homozygoten Veränderungen ausgefiltert, da für ihre Mutter keine nachvollziehbare Konsanguinität vorlag, was einen compound heterozygoten Zustand für das ursächliche Gen nahelegte.

Danach wurden von den gemeinsamen Veränderungen alle isokodierenden Veränderungen ausgeschlossen, da diese keinen Einfluß auf das Genprodukt des gesuchten Gens haben.

Die verbliebenen Veränderungen wurde weiterhin auf diejenigen reduziert, deren Populationsfrequenz in der 1000Genome Database unter 1% (per Definition Kriterium für

3. Ergebnisse

einen SNP) lag oder keine Angaben hatten. Nach dieser Filterung blieben 205 Gene mit gemeinsamen genetischen Veränderungen bei Patient 508.08 und Patientin 508.05 übrig.

Die Verteilung der genetischen Veränderungen in diesen Genen auf den beiden Allelen von Patientin 508.05 wurden bestimmt und auf diese Weise konnten 197 Gene ausgeschlossen werden, weil die genetischen Veränderungen, die in der Kombination zu einer Erkrankung führen konnten

1. entweder auf dem gleichen Allel lagen und sich so nicht komplementieren konnten oder
2. zu häufig in der Population vorlagen, um das 1% Kriterium für gutartige SNPs zu unterschreiten.

Letztlich wurden 7 Kandidatengene eingeschlossen (Tabelle 11).

Für keines der Kandidatengene war eine Verknüpfung mit einer Erkrankung in der OMIM Datenbank aufgeführt.

Die retinale Expression wurde für die sieben Kandidatengene in Retina Central und Ocular Tissue Database verglichen (letzter Zugriff 3.4.2016). *ZNRF3* und *CTBP2* wurden in Retina Central geführt. *CTBP2*, *DUSP27*, *SRMS*, *FANCM*, *ZNF474* und *OR2M3* waren in Ocular Tissue Database erfasst.

Lediglich *CTBP2* und *OR2M3* zeigten Mutationen, die offensichtlich zu einer funktionsbeeinträchtigenden Wirkung des Genproduktes führen (*CTBP2*: c.2922delA und c.524_525delAG (beide Leserasterverschiebungen, die zu frühzeitigen Translationstops führen), *OR2M3*: c.1A>G (Verlust des Startcodons) und c.937T>A (Verlust des Translationsstops)). Die anderen Kandidatengene zeigten seltene Missense-Mutationen.

OR2M3 ist ein G-Protein gekoppelter olfaktorischer Rezeptor, dessen Sequenzveränderungen bislang nicht mit einer Erkrankung korreliert wurden (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=127062> letzter Zugriff 3.4.2016).

3. Ergebnisse

Tabelle 11: In der WES identifizierte genetische Veränderungen in Kandidatengenomen bei Patientin 508.05.

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Allele
<i>DUSP27</i>	MISSENSE	NM_001080426.1	<i>p.Lys872Glu</i>	c.2614A>G	<i>rs138472448</i>	het
<i>DUSP27</i>	MISSENSE	NM_001080426.1	<i>p.Arg901His</i>	c.2702G>A	<i>rs61748781</i>	het
<i>OR2M3</i>	MISSENSE	NM_001004689.1	<i>p.Met1?</i>	c.1A>G	<i>rs148365126</i>	het
<i>OR2M3</i>	SILENT	NM_001004689.1	<i>p.Glu111Glu</i>	c.333G>A	<i>rs4916112</i>	het
<i>OR2M3</i>	MISSENSE	NM_001004689.1	<i>p.Ter313Argext*?</i>	c.937T>A	<i>rs41304018</i>	het
<i>ZNF474</i>	MISSENSE	NM_207317.1	p.Arg95Gln	c.284G>A	rs72786994	het
<i>ZNF474</i>	MISSENSE	NM_207317.1	<i>p.Glu155Lys</i>	c.463G>A	<i>rs114002354</i>	het
<i>CTBP2</i>	<i>protein_coding</i>	NM_022802.2	<i>p.Lys974fs</i>	<i>c.2922delA</i>	<i>rs140913543</i>	het
<i>CTBP2</i>	<u>MISSENSE</u>	<u>NM_022802.2</u>	<u>p.Thr973Ser</u>	<u>c.2917A>T</u>		<u>het</u>
<i>CTBP2</i>	<u>MISSENSE</u>	<u>NM_022802.2</u>	<u>p.Asn956Lys</u>	<u>c.2868C>A</u>		<u>het</u>
<i>CTBP2</i>	SILENT	NM_022802.2	<i>p.His955His</i>	c.2865C>T		het
<i>CTBP2</i>	SILENT	NM_022802.2	<i>p.Pro952Pro</i>	c.2856A>G		het
<i>CTBP2</i>	<u>MISSENSE</u>	<u>NM_022802.2</u>	<u>p.Pro952Leu</u>	<u>c.2855C>T</u>		<u>het</u>
<i>CTBP2</i>	<u>MISSENSE</u>	<u>NM_022802.2</u>	<u>p.Gly950Asp</u>	<u>c.2849G>A</u>		<u>het</u>
<i>CTBP2</i>	<i>protein_coding</i>	NM_022802.2		c.2777+45C>G	<i>rs3213907</i>	hom
<i>CTBP2</i>	<i>protein_coding</i>	NM_022802.2		<i>c.1679-2045C>T</i>	<i>rs201342709</i>	het
<i>CTBP2</i>	MISSENSE	NM_022802.2	p.Gln539Glu	c.1615C>G	rs2946994	het
<i>CTBP2</i>	MISSENSE	NM_022802.2	p.Tyr455His	c.1363T>C	rs3012075	het
<i>CTBP2</i>	MISSENSE	NM_022802.2	<i>p.Leu392Pro</i>	c.1175T>C	<i>rs3781412</i>	het
<i>CTBP2</i>	MISSENSE	NM_022802.2	<i>p.Val234Met</i>	c.700G>A	<i>rs3781409</i>	het
<i>CTBP2</i>	<i>protein_coding</i>	NM_022802.2	p.Gln175fs	c.524_525delAG	rs141864737	het
<i>CTBP2</i>	<i>protein_coding</i>	NM_022802.2		c.-18G>A	<i>rs2938006</i>	het
<i>CTBP2</i>	<i>protein_coding</i>	NM_001083914.1		c.58+6125G>T	<i>rs2839737</i>	het
<i>FANCM</i>	MISSENSE	NM_020937.2	<i>p.Asn1253Ser</i>	c.3758A>G	<i>rs386490262</i>	het
<i>FANCM</i>	MISSENSE	NM_020937.2	p.Thr1600Ile	c.4799C>T	rs61746943	het
<i>FANCM</i>	MISSENSE	NM_020937.2	<i>p.Asn1876Ser</i>	c.5627A>G	<i>rs45557033</i>	het
<i>SRMS</i>	SILENT	NM_080823.3	<i>p.Phe473Phe</i>	c.1419C>T	<i>rs6122130</i>	het
<i>SRMS</i>	MISSENSE	NM_080823.3	p.Ser465Thr	c.1394G>C	rs33933649	het
<i>SRMS</i>	<i>protein_coding</i>	NM_080823.3		c.947-56T>C	<i>rs310656</i>	hom
<i>SRMS</i>	SILENT	NM_080823.3	<i>p.Ile300Ile</i>	c.900C>A	<i>rs56130722</i>	het
<i>SRMS</i>	MISSENSE	NM_080823.3	<i>p.Val222Met</i>	c.664G>A	<i>rs117606095</i>	het
<i>SRMS</i>	SILENT	NM_080823.3	<i>p.Tyr196Tyr</i>	c.588C>T	<i>rs4809309</i>	het
<i>ZNRF3</i>	SILENT	NM_001206998.1	<i>p.Leu428Leu</i>	c.1282C>T		het
<i>ZNRF3</i>	MISSENSE	NM_001206998.1	p.Gly503Ser	c.1507G>A	rs184228325	het
<i>ZNRF3</i>	SILENT	NM_001206998.1	<i>p.Pro814Pro</i>	c.2442A>C	<i>rs5997435</i>	het
<i>ZNRF3</i>	protein_coding	NM_001206998.1		c.2767+39T>C	rs6005967	het

fett: gemeinsame Veränderung mit Patient 508.08, kursiv: Häufigkeit unter 1% in der 1000Genome Database, unterstrichen: kein Eintrag zur Häufigkeit der Veränderung in der dbSNP-Datenbank

CTBP2 (OMIM 602619) ist ein Protein, das u.a. in der Entwicklung von neuronalen Stammzellen und in der retinalen Entwicklung eine Rolle spielt. Zudem ist es am Aufbau der Synapsenstruktur von Ribbon-Synapsen beteiligt. Bislang wurde kein direkter Bezug von

3. Ergebnisse

Sequenzveränderungen im *CTBP2*-Gen zu einer Erkrankung beschrieben. (Regus-Leidig et al. 2009; 2010, Zhao et al. 2006, Bergmann et al 2006, Karaca et al. 2015, Chen et al. 2013) Im Weiteren wurden die Sequenzveränderungen im *CTBP2*-Gen und *OR2M3*-Gen einer Segregationsanalyse unterzogen. Über die Segregationsanalyse konnte keines der beiden Gene ausgeschlossen werden, da nur Patientin 0508.5 compound heterozygot für diese Sequenzveränderungen war. Die Kinder von Patientin 508.5 waren einfach heterozygot für jeweils eine Sequenzveränderung in beiden Genen. Gleiches gilt für die Eltern der Patientin und die untersuchbaren Verwandten der väterlichen Linie.

4. Diskussion

4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die Identifikation des ursächlichen Gens für eine kongenitale Achromatopsie in einer konsanguinen Familie mit 3 Betroffenen. Für die bisher beschriebenen ursächlichen Gene der Achromatopsie war in der Familie durch Kopplungsanalyse im Vorfeld ein Ausschluß durchgeführt worden und eine Einzelnukleotidpolymorphismus (SNP)-Genotypisierung mit dem Affymetrix Gene Chip[®] Human Mapping 10K Array Xba 142 hatte einen Kandidatenlocus auf Chromosom 2q31.1-33.3 nach Allele Sharing Analyse mit dCHIP erwarten lassen (Schreyer 2007).

4.1 Grenzen der Kopplungsanalyse in Familie 508

Der Bereich 2q31.1-2q33.3 auf Chromosom 2 wurde als Kandidatenlocus identifiziert, weil das Ergebnis der Allele Sharing Analyse mit den SNP-Markern einen ca. 51 Mb großen Bereich indizierte, in dem das Kandidatengen erwartet wurde (Schreyer 2007).

Der Vererbungsmodus der Achromatopsie ist autosomal-rezessiv und entsprach dem Erbgang in Familie 508. Der Aufbau des Stammbaums mit den verschiedenen Konsanguinitätsschleifen und der möglichen Pseudodominanz bei den Patienten 508.05. und 508.08 legten eine gemeinsame homozygote ursächliche Mutation im Sinne einer Identity-by-descent (IBD) nahe. Im Familienzweig von Patientin 508.16 konnte diese Konsanguinität nicht dargestellt werden, obwohl die Familie davon berichtete. Für die Mutter von Patientin 508.05 lagen keine näheren Daten zur Konsanguinität mit der restlichen Familie vor, so dass zunächst von einer gemeinsamen Erblinie in beiden Fällen ausgegangen wurde. Aufgrund der angenommenen gemeinsamen Abstammung durch die Konsanguinität der Familie 508 war somit ein überdurchschnittlich großer gemeinsamer Genpool mit geringerer Variabilität im Sinne der IBD am Kandidatenlocus anzunehmen. Eine Kopplungsanalyse im chromosomalen Abschnitt 2q31.1-2q33.3 mit Mikrosatellitenmarkern (Short Sequence Repeat (SSR)-Marker) zeigte sich, dass die Heterogenität des Genpools in der Familie 508 in der untersuchten chromosomalen Region wie erwartet eingeschränkt war. Ein großer zusammenhängender homozygoter Bereiche aber nicht gezeigt werden konnte. Dies war unter der Hypothese des IBD ungewöhnlich, erklärte sich aber letztlich durch die abweichende genetische Ursache der Erkrankung bei der betroffenen Mutter von Patient 508.08. (508.05). Aufgrund der nicht segregierenden Markerallele mußte der Kandidatenlocus ausgeschlossen werden. Die Betrachtung eines einzelnen Kandidatenlocus, wie hier auf Chromosom 2, konnte nur den Ausschluß des untersuchten einzelnen Locus leisten. Entsprechendes war bereits im Vorfeld bei der Kopplungsanalyse auf die bekannten Achromatopsieloci gezeigt worden, die aufgrund der unterschiedlichen genetischen Ursachen bei Patientin 508.05 im Vergleich zu 508.08 und 508.16, initial zu

4. Diskussion

einem frühzeitigen Ausschluss des letztendlich nachgewiesenen ursächlich veränderten Gens in der Haupterblinie dieser Familie führte.

4.2 Bewertung der Kopplungsanalyse

Eine umfassende Kopplungsanalyse mit mehreren Personen eines Stammbaums ist unter der Voraussetzung, daß ein klassischer mendelscher Erbgang vorliegt, nach wie vor ein Mittel der Wahl. Unter speziellen genetischen Bedingungen wie in der hier untersuchten Familie, bei der von Identity-by-descent (IBD) ausgegangen werden konnte, bestand sogar die Möglichkeit, aufgrund der zu erwartenden Homozygotie für die ursächlichen Mutationen, die untersuchten Personen in einem ersten Schritt auf die Betroffenen zu reduzieren und erst im zweiten Schritt die Ergebnisse durch eine locusbezogene Kopplungsanalyse mit der restlichen Familie zu bestätigen und so eine Feinkartierung durchzuführen.

Eine Kopplungsanalyse im chromosomalen Abschnitt 2q31.1-2q33.3 mit Mikrosatellitenmarkern (Short Sequence Repeat (SSR)-Marker), die in diesem Bereich lokalisierten und aus der frei verfügbaren Markerdatenbank des National Center for Biotechnology Information (NCBI) www.ncbi.nlm.nih.gov/snp zusammengestellt wurden, war unter der Annahme, daß die Familie nur eine ursächliche Sequenzveränderung in einem Gen segregierte, durchgeführt worden. Die Konsanguinität der Familie machte es notwendig bei dem hier verwendeten IBD-Verfahren Marker einzusetzen, die vielfältige Zustandsformen hatten und damit auch unter konsanguinen Bedingungen noch informativ sein konnten. Obwohl die SNP-Marker häufiger im Genom vorkamen und über die Markerdichte mehr Information liefern konnten, führten die zwei maximal möglichen Zustandsformen, die SNP-Marker annehmen können, zu einer Einschränkung der Information in der Feinkartierung dieser konsanguinen Familie. Dieses Konzept ist aufgegangen und hat zu einem abschließenden Ausschluß der Kandidatenregion geführt, auch wenn einige der SSR-Marker nicht informativ waren (Abbildung 4).

Aufgrund des Ausschlußes des Kandidatenlocus auf Chromosom 2 wurde eine erneute genomweite Auswertung der Affymetrix Gene Chip[®] Human Mapping 10K Array Xba 142 Analyse auf gemeinsame homozygoten Bereichen für alle drei Betroffenen durchgeführt. Dabei konnten größere zusammenhängende homozygote Bereiche nur auf Chromosom 11, 16 und 19 (Abbildung 6) gezeigt werden. Diese homozygoten Bereiche lagen auf allen drei Chromosomen in der Centromerregion, in der eine geringe Markerdichte zu einem scheinbar großen zusammenhängenden homozygoten Bereich führte, der nur deshalb groß erschien, weil der Bereich aufgrund der geringen Markerdichte nicht ausreichend differenziert untersucht werden konnte (Abbildung 6).

Die Gene, bei denen Veränderungen als Ursache der Achromatopsie bekannt waren, liegen auf Chromosom 1 (*GNAT2*-Gen 1p13.1, *ATF6*-Gen 1q23.3), Chromosom 2 (*CNGA3*-Gen

4. Diskussion

2q11.2), Chromosom 8 (*CNGB3*-Gen 8q21.3), Chromosom 10 (*PDE6C*-Gen 10q24) und Chromosom 12 (*PDE6H*-Gen 12p13) und korrelierten nicht mit den Orten erhöhter gemeinsamer Homozygotie (Abbildung 6). Dies schloß die bekannten Gene als ursächlich aus, was durch die Ergebnisse der Voruntersuchungen bestätigt wurde

Die Größe gemeinsamer zusammenhängender Bereiche homozygoter identischer Allele war für die drei Patienten sehr klein. Die ist ungewöhnlich für eine Familie dieser Größe mit einer konsanguinen Erblinie und stand im Gegensatz zur Hypothese, dass in dieser Familie alle drei Patienten ursächliche Veränderungen im gleichen Gen haben. Dies ließ letztlich Zweifel an der Geschlossenheit der Erblinie aufkommen. Unter diesen Bedingungen war letztlich die Kopplungsanalyse über alle drei Patienten kein sinnvolles Vorgehen mehr und eine WES bot sich als Methode der Wahl in der weiteren Analyse von Patient 508.08 als Indexpatient an. Einerseits weil er als Sohn einer Betroffenen in der jüngsten Generation der Familie stand und als Kind einer konsanguinen Verbindung höchstwahrscheinlich homozygot für die ursächliche Sequenzveränderung war. Mit der WES konnte ein Überblick über die funktionell relevanten Veränderungen der kodierenden Sequenzen erhalten werden.

4.3 Bewertung möglicher Kandidatengene

Kandidatengene wurden in zwei Arbeitsschritten dieser Arbeit auf ihre retinale Expression bewertet. Zum einen wurde im Rahmen der Feinkartierung auf Chromosom 2 (Kap.3.5) eine Auswahl möglicher Kandidatengene zusammengestellt, die in der Kandidatenregion lokalisierten. Zum anderen wurden die Gene mit möglichen ursächlichen genetischen Veränderungen aus der WES von Patientin 508.05 (Tabelle 11) auf ihre retinale Expression hin evaluiert.

Zu diesem Zweck wurden zwei Datenbanken verwendet in denen die Gene gelistet sind, für die eine retinale Expression berichtet wurde. Dies ist zum einen Retina Central, die sich auf Literaturdaten histologischer Experimente stützt und zum anderen Ocular Tissue Database, die über mRNA-Arrays die Wahrscheinlichkeit der Expression in retinalen Geweben und Zelllinien bewertet. Beide Datenbanken haben ihre Schwächen, was sowohl die Vollständigkeit der retinal exprimierten Gene, als auch den Nachweis der Genprodukte in den Geweben angeht. So kann Retina Central keine Vollständigkeit beanspruchen, weil nicht für alle Gene ein histologischer Nachweis der Genprodukte vorliegt. Für die Ocular Tissue Database wiederum ist der Nachweis eines Transkriptes in einem Gewebe oder einer Zelllinie nicht zwingend mit der Expression des Genproduktes gleichzusetzen. Darüber hinaus wurden die Nachweise an Geweben verschiedener Species durchgeführt. Die Expression von Genprodukten kann dabei zwischen zwei Species deutlich unterschiedlich sein. Leider liegen nicht für alle humanen Gene entsprechende Nachweise vor.

4. Diskussion

Der Bereich 2q31.1-33.3 wurde mit Hilfe der online Datenbanken GenBank (National Center for Biotechnology Information (NCBI)) und Retina Central (09.08.2009) näher betrachtet.

Laut Retina Central (09.08.2009) waren auf Chromosom 2 965 Gene lokalisiert die retinal exprimiert werden. Speziell in der Kandidatenregion 2q31.1-33.3 lagen 148 Gene, die als potentielle Kandidatengene für die Achromatopsie in Frage kamen. Alle in diesem Bereich lokalisierten Gene die retinal exprimiert werden, wurden als potentielle Kandidatengene für die Achromatopsie in Betracht gezogen. Die Gene wurden nach ihrer Funktion, Gewebelokalisation und ihrem Vorkommen in den Zellorganellen bewertet. In erster Linie wurde darauf geachtet, dass die Gene in Photorezeptoren exprimiert werden. Es wurden Proteine identifiziert, die Funktionen in der Sehkaskade oder als Membranrezeptor oder Ionenkanal haben könnten. Weiterhin wurde verglichen ob in diesem Bereich Gene lokalisieren, deren Genprodukte eine ähnliche Funktion haben wie die schon bekannten Gene, deren Mutationen eine Achromatopsie verursachen. Dadurch wurde eine Vielzahl dieser Gene als ursächliches Gen für die Achromatopsie direkt ausgeschlossen.

Ein Grund dafür war, dass viele Gene in diesem Bereich für Funktionen im Zellzyklus kodieren oder an der Aufrechterhaltung der Zellgrundfunktionen, wie z.B. der Atmungskette beteiligt sind (Housekeeping Genes). Weitere Gene kodieren für Proteine, die ubiquitär in den Geweben des Körpers exprimiert werden. Eine ursächliche Mutation in einem dieser Gene als Ursache für die Achromatopsie ist eher unwahrscheinlich, auch wenn die ubiquitäre Expression kein grundsätzliches Ausschlusskriterium ist. So werden mehrere Gene, die ursächlich für erbliche Netzhautdegenerationen sind ubiquitär exprimiert. Ein Beispiel hierfür ist das *RPGR*-Gen (Retinitis pigmentosa GTPase Regler), welches auf dem X-Chromosom (Xp21.1) lokalisiert ist und ursächlich für eine Form der Retinitis pigmentosa (RP), einer erblichen Stäbchen-Zapfendegeneration ist. (Hosch et al. 2011) Dieses Gen wird in Zilien exprimiert. Das Gen bildet verschiedene Spleißvarianten, die alle eine gemeinsame N-terminale Domäne besitzen. Mutationen reduzieren die Austauschaktivität von GDP zu GTP. Murga-Zamalloa et al. (2010) berichten, dass *RPGR* mit der GTPase Rab8a interagiert. Eine reduzierte Expression des *RPGR*-Gens führt u.a. über Rab8a zu einer Verkürzung der Zilien. Die Verkürzung der Zilien führt zur Degeneration der Photorezeptoren in der Retina. Zilien sind ebenfalls in der Cochlea und in den Atemwegen verkürzt. Dieses Housekeeping-Gen verursacht Defekte der Zilien und zeigt, dass obwohl nicht nur die Photorezeptoren betroffen sind, diese die genetische Veränderung am wenigsten tolerieren können.

Ein weiteres Beispiel ist das *CHM*-Gen. Mutationen in diesem Gen rufen eine Chorioideremie hervor, die sich als Degeneration der Photorezeptoren, des retinalen Pigmentepithels und der Aderhaut darstellt. Das *CHM*-Gen kodiert für das Rab Escort Protein 1 (REP1), welches in die Familie der GTP-bindenden Proteine gehört. Nach einer Geranylierung verschiedener Rab-Proteine begleitet REP1 die Rab-Proteine an die Membran der Zielorganelle. Diese

4. Diskussion

Markierung steuert den intrazellulären Transport der Zellorganelle. Nachdem die Rab-Proteine ihr Ziel erreicht haben, werden sie von REP1 wieder freigegeben, um den Vorgang zu wiederholen. (Preising 2004) Das REP1 Protein wird in allen Zellen des Körpers exprimiert. Es zeigt aber sehr unterschiedliche Affinitäten zu den verschiedenen Rab-Proteinen, welche zusätzlich noch zelltypspezifisch exprimiert werden. Dadurch erklärt sich der netzhautspezifische Phänotyp bei Menschen.

Bei den Betroffenen der Familie 508 sind aufgrund der Anamnese keine weiteren Organsysteme betroffen, was gegen ein Housekeeping-Gen spricht. Allerdings wurden keine spezifischen Untersuchungen zu extraokulären Veränderungen durchgeführt, so dass minimale Veränderungen wie bei *RPGR* und *CHM*-Mutationen nicht aufgefallen wären.

Ein Teil der in der Kandidatenregion lokalisierten Gene wurde mit kongenitalen Syndromen mit cerebraler Beteiligung verknüpft. Einige dieser Syndrome gehen mit einer geringen Lebenserwartung und einer geistigen Retardierung einher und wurden daher als Ursache für die Achromatopsie direkt ausgeschlossen. Das *BBS5*-Gen ist eines der ursächlichen Gene für das Bardet-Biedl-Syndrom, welches sich u.a. durch eine geistige Retardierung und eine Netzhautdystrophie, bei der Stäbchen und Zapfen betroffen sein können äußert. Da für die Patienten der Familie 508 keine Symptome bekannt sind, die auf ein Bardet-Biedl-Syndrom hindeuten, wurde das *BBS5* Gen ebenfalls als Ursache für die Achromatopsie ausgeschlossen.

Tabelle 12: Ausschlußkriterien der Kandidatengene

Funktion	Ausgeschlossene Gene
Zellzyklus	<i>ADAM13, ABI2AB12, ANKRD44, ATT2, ATP5G3, B2W1, CDCA7, CHN1, CLK1, CYBRD1, DLX2, DNAPTP6, DRB1, FLJ13096, FLJ13448, FLJ13984, FLJ20309, FLJ21901, FLJ22833, TZD7, GTF3C3, GULP1, HAT1, HIBCH, HNRPA3, HOXD1, HOXD13, HOXD4, HOXD9, IDH1, INPP1, KIAA0971, KIAA1604, KLF7, KLHL23, LANCL1, LCRCP04, LOC151273, MAP1D, MARS2, MDH1B, METTL5, NCKAP1, NDUFB3, NDUFS1, NFC2L2, ORC2L, OSBPL6, OSGEPL1, PDK1, PGAP1, PPP1R1C, PRKRA, RAPGEF4, SATB, SCR3, SF3B1, SGOL2, SP3, TLK1, WDR12, WDR75</i>
Gene die für bekannte erbliche	<i>AGPS, ALS2, ALS2CR13, ALS2CR15, ALSCR19,</i>

4. Diskussion

Erkrankungen kodieren	<i>ALS2CR2, ALS2CR3, ALS2CR7;AOX1, BBS5, BCS12, CCRKL, CTLA4, GAD1, CALTN3, CDF8, HSPD1, ITGA6, LOC151194, NAB1, NEUROD1, PMS1, RPE, SLC40A1, SSB, TTN</i>
Thrombozyten/Blutgerinnung	<i>GLS, KIAA1715, NRP2, TFPI, WASPIP</i>
Zellorganellen/Proteine	<i>C2orf10, C2orf11, CALCRL, COL3A1DKFZp434P055, DNAH7, DNC12, FLJ13946, FLJ30990, FLJ37953, GORASP2, HCCW2, HSPC1, ITGA4, ITGAV, KBTBD10, KIAA1571, KIAA1946, LOC285011, LOC401019, LRP2, MGC39518, MTX2, MYL1, NOP5/NOP58, NUP35, PLEKHA3, PPIG, PPIL3, PRC13, PTD004, PTHR2, RAPH1, SCN1A, SCSTD1, SUM01, TMEFF2, UBE2E3, ZNF533, ZNF650</i>

In Tabelle 12 sind die Gene aufgeführt die als Ursache der Achromatopsie ausgeschlossen wurden, da sie für schon bekannte neurodegenerative Erkrankungen kodieren und in keinem Zusammenhang mit der Symptomatik der Achromatopsie stehen. Die Gene in Tabelle 12 tragen zum Teil Mutationen, die zu bereits bekannten neurodegenerativen Erkrankungen wie der amyotrophen Lateralsklerose führen oder neurodegenerativen Syndromen ohne eine Symptomatik die der Achromatopsie ähnelt. Weiterhin sind dort Gene aufgeführt die durch ihre ubiquitäre Funktion im Zellzyklus oder durch ihr Vorkommen in Zellorganellen eher nicht in Verbindung mit der Achromatopsie stehen, obwohl alle diese Gene retinal exprimiert werden.

Von den 148 Genen der Kandidatenregion wurden letztlich 14 als potenzielle Kandidatengene in die nähere Betrachtung genommen. Ein weiteres potenzielles Kandidatengen (*PDE6D*) lag außerhalb des Kandidatenbereiches (Tabelle 8). Drei der 14 Gene wurden einer Sequenzierung unterzogen. Im Folgenden sind die Überlegungen für diesen Schritt zusammengefaßt.

Das *C2orf69*-Gen (chromosome 2 open reading frame 69) kodiert für ein nicht näher charakterisiertes Genprodukt (UPF0565) mit unbekannter Funktion und stammt aus einer nicht charakterisierten Proteinfamilie, welche u.a. retinal exprimiert wird. Mit ORF (open reading frame) ganz allgemein werden Gene bezeichnet, deren Genprodukt bislang keiner Funktion zugeordnet wurde. Über 10.000 Gene im Genom kodieren für derlei Genprodukte. (Lamesch et al. 2007) Das *C2orf69*-Gen hat 2 Exone und kodiert für 385 Aminosäuren. Das Genprodukt stellt soweit bekannt eine extrazelluläre Komponente dar. Auf GeneCards

4. Diskussion

(<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=C2orf69>) (11.6.2014) ist eine Interaktion mit dem *CBX1*-Gen (Chromobox Homolog 1) beschrieben. Das *CBX1*-Gen kodiert für ein Nonhiston-Protein, welches im Heterochromatin angereichert und mit dem Centromer verbunden ist. Wie der funktionelle Zusammenhang von *C2orf69* und *CBX1* genau aussieht ist nicht beschrieben. Das *C2orf69*-Gen ist auf Chromosom 2q33.1 lokalisiert. (Lamesch et al. 2007) Da das *C2orf69*-Gen über die Funktion nicht ausgeschlossen werden konnte, kam es als mögliches Kandidatengen in der Familie 508 in Frage, wurde aber in weiterführenden Untersuchungen durch direkte Sequenzierung ausgeschlossen.

Das *MPP4*-Gen (MMP=membrane protein palmitoylated 4, Maguk p55 subfamily member 4) kodiert für ein Mitglied der membranassoziierten Guanylatkinase (Maguk) Proteinfamilie mit einer N-terminalen POZ-Domäne, einer zentralen SH3-Region und einer C-terminalen Guanylatkinase-like-Domäne (GUK). Das Protein besteht aus 637 Aminosäuren und ist auf der äußeren Grenzmembran (OLM) der Retina lokalisiert. Die äußere Grenzmembran wird durch die Ausläufer der Müllerschen Zellen und der Zelladhäsionsverbindungen (Junctions) mit den Photorezeptorzellen gebildet. Transkriptvarianten sind beschrieben worden aber ihre biologische Bedeutung ist noch unklar. Das *MPP4* ist eine Komponente der Synapsen der Photorezeptoren und ist an unterschiedlichen Zell-Zell-Kontakten in der Retina lokalisiert. (Stöhr et Weber 2001, Stöhr 2005) Yang et al. (2007) zeigten, dass das *MPP4* in der Photorezeptorschicht lokalisiert ist. In Mäusemodellen in denen kein *MPP4* exprimiert wurde, zeigte die Retina eine enorme Lichtempfindlichkeit. Histologische Untersuchungen der Retinae dieser Mäuse haben gezeigt, dass die Größe, Dichte und Form der Stäbchen normal waren, allerdings war der synaptische Spalt vergrößert und die Konzentration von Kalzium erhöht. Weiterhin zeigten Westernblot-Analysen eine verringerte Expression des Rhodopsins (Rho) der Rhodopsin-Kinase (GRK1) und des Recoverin (RCV1). Die Retina, *MPP4*-negativer Mäuse, zeigte auch eine erhöhte Expression von SERCA2 (sarco/endoplasmatisches Retikulum Ca^{2+} -ATPase 2) wodurch die gestörte Ca^{2+} -Homöostase bedingt war. Ebenfalls ging die Lokalisierung der Plasmamembran- Ca^{2+} -ATPase (PMCA) verloren. Yang et al. (2007) haben festgestellt, dass das *MPP4* eine Rolle bei der Lokalisierung von PMCAs auf der Plasmamembran, in der Ca^{2+} -Homöostase und für die synaptische Reizweiterleitung in den Stäbchen spielt. Conte et al. (2002) haben das *MPP4* als potentielles Kandidatengen für die RP26 untersucht. Die Mutationsanalyse des *MPP4* zeigten in deren RP26-Familie keine pathologischen Veränderungen. Darüber hinaus untersuchten Conte et al. (2002) ein Panel von 300 nicht-verwandten Patienten mit RP, bei diesen Patienten wurde ebenfalls keine Mutation identifiziert. Aufgrund ihrer Lokalisierung in der äußeren Grenzmembran der Retina – in der Photorezeptorschicht - kam das *MPP4* als

4. Diskussion

potenzielles Kandidatengen für die Achromatopsie in Frage. In weiterführenden Untersuchungen wurde es dann durch direkte Sequenzierung ausgeschlossen.

Die PDE6D (humane Phosphodiesterase 6 delta-Untereinheit der Stäbchen) ist ebenfalls ein funktioneller Bestandteil der Sehkaskade und der Signaltransduktion und ist auf dem Chromosom 2q35-36 lokalisiert. Das cGMP ist ein zellulärer second Messenger und ein funktioneller Bestandteil der Sehkaskade in den Stäbchen und Zapfen. Die cGMP-spezifische PDE wird durch Transducin aktiviert und spaltet cGMP zu 5`-GMP, das Absinken der cGMP-Konzentration in der Zelle führt zu einem Verschluss der cGMP-regulierten Kationenkanäle und darüberhinaus zur Hyperpolarisation der Zelle. Die PDE6 besteht aus einem heterodimeren Komplex. Im Einzelnen besteht die PDE6 aus einem katalytischen Kern, dieser wird durch ein membran-assoziiertes-alpha-beta-Dimer gebildet. Weiterhin enthält sie eine hemmende gamma-Untereinheit, diese ermöglicht es dem aktivierten Transducin die katalytischen Untereinheiten zu regulieren. (Florio et al. 1996) Lorenz et al. (1998) berichten über eine stäbchenspezifische cGMP-PDE6 und brachten Mutationen in der katalytischen Untereinheit mit degenerativen Netzhauterkrankungen in Verbindung. Veränderungen des *PDE6D*-Gens als Ursache erblicher Netzhauterkrankungen konnten allerdings nicht bestätigt werden. (Lorenz et al. 1998) Die PDE6 ist in der Scheibchenmembran der Stäbchen lokalisiert und normalerweise membranständig. Die bovine delta-Untereinheit kann die PDE6 aus der Membran lösen, sodass in Verbindung mit der delta-Untereinheit diese cytoplasmatisch in Stäbchen und in Zapfen transportiert werden kann. (Li et al. 1998, Wang et al. 1999) Bei den bisher bekannten Gen-Mutationen die für die Achromatopsie verantwortlich sind, wurden Mutationen in zwei PDE-Genen (*PDE6C* und *PDE6H*) beschrieben. Das *PDE6D*-Gen ist auf Chromosom 2q35-36 lokalisiert und kommt in den Photorezeptoren der Retina vor. Somit kommt es als mögliches Kandidatengen für die Achromatopsie in Frage. Die PDE6D ist außerhalb des definierten Bereiches lokalisiert. Wenn man sich die Region allerdings näher betrachtet, befinden sich die Genorte für die Phosphodiesterasen, welche eine Funktion im Phototransduktionsprozess beinhalten in diesem physikalischen Bereich. Die PDE6D, die in Zapfen als auch in Stäbchen exprimiert wird erschien als potentielles Kandidatengen, wurde aber ebenfalls durch Sequenzierung ausgeschlossen.

Im Gegensatz zur Identifizierung von möglichen Kandidatengenen an einem Kandidatenlocus, wurden im zweiten Abschnitt dieser Studie Kandidatengene aus einer Gruppe von Genen ausgewählt, die potenziell ursächliche Sequenzveränderungen bei Patientin 508.05 trugen. Die Auswahl erfolgte erneut über Retina Central (3.4.2016) und zusätzlich über Ocular Tissue Database (3.4.2016). Unter der eingangs dieses Kapitels erwähnten Vorsicht bei der

4. Diskussion

Übernahme der Expressionsdaten wurden sieben Gene identifiziert, die Kombinationen genetischer Veränderungen trugen, die potenziell ursächlich für die Achromatopsie von Patientin 508.05 sein konnten. Die Sequenzveränderungen in fünf dieser Gene waren Missense-Mutationen, die Häufigkeit der Sequenzveränderung war allerdings nicht selten genug gemäß Exac-Datenbank, um die Kombinationen der Missense-Mutationen in einem der Gene als ursächlich anzusehen. Für zwei der Gene (*OR2M3* und *CTBP2*) hatten die Sequenzveränderungen in der Vorhersage einen klaren Einfluß auf die Expression des jeweiligen Gens. Die ergab sich durch den Verlust von Start- und Stop-Codon auf jeweils einem Allel (*OR2M3*) oder verschiedene Leserasterverschiebungen auf beiden Allelen bei dem zweiten Gen (*CTBP2*).

Im Folgenden sind die bekannten Daten zu beiden Genen zusammengefaßt.

OR2M3 ist ein G-Protein gekoppelter olfaktorischer Rezeptor (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=127062>; 03.04.2016). Zu diesem Gen sind bislang keine spezifischen Daten veröffentlicht worden, so daß sich Informationen zu diesem Gen und seinem Genprodukt auf Untersuchungen an der Genfamilie beschränken. Sequenzveränderungen die mit einer Erkrankung korrelieren wurden bislang nicht identifiziert. Obwohl die Segregationsanalyse eine Segregation der genetischen Sequenzveränderungen mit der Erkrankung unterstützt, ist der Zusammenhang von *OR2M3* Sequenzveränderungen nicht ausreichend belegt.

CTBP2 (OMIM 602619) ist ein Protein, das in zwei alternativen Transkripten auftritt. Die eine Isoform wirkt als Transkriptionsrepressor u.a. in der Entwicklung von neuronalen Stammzellen und in der retinalen Entwicklung (Takayama et al. 2014, Kitamura et al. 2010). Die zweite Isoform ist ein Hauptbestandteil von Ribbon-Synapsen. Dort ist es am Aufbau der Synapsenstruktur beteiligt. Bislang wurde kein direkter Bezug von Sequenzveränderungen im *CTBP2*-Gen zu einer Erkrankung beschrieben und auch ein Zusammenhang zwischen einer zapfenspezifischen Netzhauterkrankung und *CTBP2*-Sequenzveränderungen ist aufgrund der vorhandenen histologischen Daten derzeit nicht offensichtlich. An dieser Stelle ist allerdings anzumerken, daß die vorliegenden histologischen Daten nur für Mäuse und Ratten vorliegen und bislang keine humanen Daten publiziert wurden. Die Tatsache, daß *CTBP2* ein integraler Bestandteil von Ribbon-Synapsen in Photorezeptoren und Bipolaren ist und, daß die beiden Mutationen das Genprodukt in seiner Größe deutlich verkürzen spricht dafür, daß *CTBP2* das ursächlich veränderte Gen bei Patientin 508.05 ist.

4. Diskussion

4.4 Bewertung der Gesamtexomsequenzierung (WES) von Patient 508.08

Die bekannten Achromatopsiegene wurden durch Kopplungsanalyse in den Vorarbeiten ausgeschlossen. Die von Schreyer identifizierten Bereiche mit Assoziationen auf Chromosom 1,2,3,7,14 und auf dem X-Chromosom sind, mit Ausnahme einzelner Bereiche auf dem X-Chromosom, die sich aus der Hemizygotie des männlichen Patienten ergeben und aufgrund des hier vorliegenden Erbgangs nicht in Frage kamen, sehr klein. Durch den Ausschluß des größten Bereiches aus der Allele Sharing Analyse durch die Mikrosatellitenanalyse für den Bereich 2q31.1-2q33.3 und den Ausschluß des bekannten Achromatopsiegens *CNGA3* durch Sequenzierung nach Sanger musste die Kopplungsanalyse unter den angewandten Analyseparametern als nicht zielführend abgeschlossen werden.

Aufgrund der nicht richtungweisenden Ergebnisse wurde daraufhin eine WES von Patient 508.08 (Sohn von Patientin 508.05) durchgeführt. Die WES als Anwendung der Hochdurchsatzsequenzierung hat sich neben der Sequenzierung erkrankungsspezifischer Genpanels als Mittel der Wahl bei der Identifikation der ursächlichen Veränderungen erblicher Netzhauterkrankungen bis hinein in die diagnostische Anwendung etabliert (Eisenberger et al. 2013, Kohl et al. 2015 and Patel et al. 2016). Dabei hat die Nutzung der Technologie in den letzten Jahren zu einer Anpassung der Kosten geführt, die die Anwendung auf eine breitere Basis stellt.

Eine 20-fache Abdeckung bei 94% der ausgewerteten Sequenzfragmente erlaubte eine valide Aussage. Ein ständiges Problem der Hochdurchsatzsequenzierung ist der Nachweis von einzelnen Veränderungen im Genom, die sich aufgrund ihrer Struktur oder Interaktion mit den eingesetzten Anreicherungs sonden nicht gut darstellen. Bei einer Nachweisrate von 99,7% der Zielsequenz konnte das Exom umfassend, wenn auch nicht vollständig optimal abgedeckt werden. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß keiner der verfügbaren Anreicherungskits eine vollständige Abdeckung des gesamten Exoms leistet und der hier eingesetzte BGI ExomeEnrichment Kit (59M) mit 59 Mbp Sequenzdaten mehr Informationen liefert als vergleichbare Agilent Kits.

Die Ursachen relevante Veränderungen nicht zu finden liegen vor allem in strukturellen Problemen der Sequenzen. Im Fall der WES von Patient 508.08 war dieses Problem tolerierbar, da durch den homozygoten Nachweis der c.1148delC Mutation im *CNGB3*-Gen ein eindeutiges Ergebnis erhalten werden konnte.

In der weiterführenden Sequenzierung nach Sanger wurden die Segregation der Mutation in den Betroffenen und deren Eltern soweit verfügbar gegengeprüft. Es wurde festgestellt, dass die Betroffenen 508.08 und 508.16 homozygot für die c.1148delC Mutation im *CNGB3*-Gen waren. Dieses Ergebnis war nicht auszuschließen, zumal c.1148del in *CNGB3* die häufigste

4. Diskussion

Mutation bei Achromatopsiepatienten darstellt. Im Allgemeinen sind Mutationen im *CNGB3*-Gen für 40-50% aller Achromatopsiefälle verantwortlich und *CNGB3* ist eines der wichtigsten Achromatopsiegene. Es sind über 40 verschiedene Mutationen beschrieben, die häufigste ist die c.1148delC Mutation wie in dieser Studie und macht 75% aller veränderten *CNGB3*-Allele aus. (Kohl et al. 2005, Kohl und Poloschek 2010). Durch die Konsanguinität in der Familie 508 war ebenfalls eine Homozygotie der genetischen Veränderung in den Patienten beider Zweige der Familie zu erwarten. Unerwartet war allerdings, dass die Betroffene 508.05 (Mutter von Patient 508.08) heterozygot für die c.1148delC Mutation im *CNGB3*-Gen war. Dass eine Konsanguinität der Mutter der Patientin 508.05 nicht bekannt war, war kein ausreichendes Ausschlusskriterium. Für Patientin 508.16 konnte die Konsanguinitätsschleife in der sonst hochkonsanguinen Familie mit den vorhandenen Stammbaumdaten ebenfalls nicht geschlossen werden. Der Phänotyp der Patientin 508.16 ließ darüber hinaus keine andere genetische Ursache erwarten. Der Ausschluss, der c.1148del Mutation als Ursache der Achromatopsie bei Patientin 508.05 und der Ausschluss kleiner Deletionen einzelner Exons im *CNGB3*-Gen, sowie weiterer ursächlicher Veränderungen der anderen Gene, die bei Achromatopsie ursächlich verändert sind, läßt den Schluss zu, dass die genetische Ursache für die Achromatopsie bei Patientin 508.05 in einem bislang nicht beschriebenen Gen zu suchen ist.

4.5 Bewertung der Gesamtexomsequenzierung (WES) von Patientin 508.05

Wie in Kapitel 4.4 bereits für den Sohn der Patientin 508.05 diskutiert hat sich die WES als Mittel der Wahl etabliert, um über erkrankungsspezifische Gen-Panels hinaus einen guten Überblick über die funktionell relevanten Sequenzveränderungen eines Patienten zu erhalten. Mit diesem Ziel wurde nach dem Ausschluß der c.1148del Mutation im *CNGB3*-Gen als Ursache bei Patientin 508.05, für diese Patientin eine WES durchgeführt. Die WES hatte eine etwas geringere Qualität als die WES für Patient 508.08 (10x Abdeckung für 95,3% der Sequenz) und 31% weniger zugeordnete Sequenzinformation. Welche Sequenzen dies betraf und ob damit potenzielle Kandidatengene übergangen wurden, war mit der vorhandenen Information nicht darstellbar. In Anbetracht der Tatsache, dass das die ersten Versionen des humanen Genoms mit einer Abdeckung von 8x-10x erarbeitet wurden scheint dies tolerabel (Sims et al. 2014). Wo die Gründe für die geringere Abdeckung lagen ist auch nicht klar, aber möglicherweise war dies ein Problem der DNA-Probenqualität. Mit Hilfe der WES Daten konnte ein Abgleich der identifizierten Sequenzveränderungen zwischen Patient 508.08 und Patientin 508.05 durchgeführt und diejenigen Gene identifiziert werden, die ursächliche Mutationen bei beiden Patienten aufwiesen bzw. diejenigen Gene ausgeschlossen werden, deren Mutationen auf dem selben Allel lagen. Für die Gene mit

4. Diskussion

Sequenzveränderungen, die als ursächlich für erbliche Netzhauterkrankungen bekannten waren, lagen Daten vor, über die diese Gene ausgeschlossen werden konnten.

Von den retinal exprimierten Genen konnten in sieben Genen Sequenzveränderungen identifiziert werden, deren Sequenzveränderungen im Zusammenspiel ursächlich hätten sein können (s. Tabelle 10). Letztlich hielt aber nur die Kombination von Mutationen im *CTBP2*-Gen einer Segregationsanalyse und einer funktionellen Bewertung stand. Dabei stand neben der Bewertung der Häufigkeit der Mutation vor allem ihr vorhergesagter Effekt im Vordergrund. Dadurch konnten die Missense-Mutationen vorab aussortiert werden. Die Mutationen im *OR2M3*-Gen betrafen das Start- und das Stopcodon des Gens und waren gute Kandidaten. Da für das *OR2M3*-Gen kein histologischer Nachweis für eine Expression in der Netzhaut vorlag, sondern nur Daten aus RT-PCR Experimenten, kristallisierte sich das *CTBP2*-Gen mit zwei Leserasterverschiebungen als bester Kandidat heraus. Es ist bekannt, dass es in Ribbon-Synapsen der Photorezeptoren und der Bipolarzellen lokalisiert ist. In welchem funktionellen Zusammenhang das *CTBP2* mit Fehlfunktionen der Zapfen steht bleibt zu klären. Dies gilt besonders für die Frage nach der Expression in der humanen Netzhaut und der dortigen Funktionen und deren Zusammenhang mit der Achromatopsie.

Aufgrund der Struktur von Familie 508 kann die Ursächlichkeit der identifizierten Sequenzveränderungen im *CTBP2*-Gen nicht abschließend bestätigt werden, da lediglich der Nachweis geführt werden kann, daß die Mutation nicht auszuschließen ist. Die Gegenprobe über weitere Betroffene, wie für die c.1148del Mutation im *CNGB3*-Gen ist leider nicht möglich.

4.6 Ausblick

Die Gesamtgenomsequenzierung (WES) hat sich in dieser Familie als wertvolle Methode gezeigt, weil sich die ursprünglichen Annahme, daß alle drei Patienten, dieselbe genetische Veränderung trugen, als falsch herausgestellt hat. Aufgrund von zwei verschiedenen genetischen Ursachen konnte die Kopplungsanalyse, die eigentlich eine sehr zuverlässlich Technik zur Lokalisation ursächlicher Gene in großen konsanguinen Familien ist, nicht erfolgreich durchgeführt werden.

Für zukünftige Studien in konsanguinen Familien ist daher eine WES als Einstieg ein sinnvolles Mittel der Wahl, das allerdings erst durch die Untersuchung mehrerer betroffener Familienmitglieder die notwendige Aussagekraft erhält. Damit ist die WES im Rahmen einer Homozygotiekartierung aussagekräftiger und damit zu bevorzugen.

Nach der Identifizierung der *CTBP2*-Mutationen als mögliche Ursache der Achromatopsie bei Patientin 508.05 ist es nun notwendig diesen Zusammenhang zu bestätigen. Über die

4. Diskussion

Familie 508 kann dies nicht geschehen, da es keinen Familienzweig gibt in dem die Segregation der Mutationen auf einen ursächlichen Zusammenhang geprüft werden kann. Für diesen Nachweis müssen weitere Familien und Patienten untersucht werden, bei denen die bekannten ursächlichen Gene ausgeschlossen wurden.

Desweiteren muß der funktionelle Zusammenhang des CTBP2 mit der Funktion der Zapfen dargestellt werden, was z.B. über histologische Studien an humanen Netzhautpräparaten möglich ist. Ob in diesem Zusammenhang Ratten- oder Mausmodelle eingesetzt werden können ist fraglich, da CTBP2 dort nicht spezifisch mit der Funktion der Zapfen verknüpft ist. (Takayama et al. 2015, Regus-Leidig et al. 2009; 2010, Zhao et al. 2006, Bergmann et al 2006, Karaca et al. 2015, Chen et al. 2013) Ein Zusammenhang der für den Menschen so nicht gelten muß.

In diesem Zusammenhang ist auch zu prüfen, ob die Mutationen spezielle phänotypische und funktionelle Veränderungen erzeugen, die zu einer Vorauswahl geeigneter Patienten führen kann. Dabei könnten, wie im Zusammenhang mit Mutationen im *KCNV2*-Gen, auch progrediente Zapfendystrophien Ausdruck von Sequenzveränderungen im *CTBP2*-Gen sein. (Friedburg et al. 2011)

5. Zusammenfassung

5. Zusammenfassung

Das reguläre Farbsehen wird als Trichromasie bezeichnet. Dies bedeutet, dass in drei unterschiedlichen Zapfentypen Photopigmente für kurz-, mittel- und langwelliges Licht funktionstüchtig sind und dadurch das Farbsehen ermöglichen. Als Dichromasie wird eine Form der angeborenen Farbenblindheit bezeichnet, bei welcher zwei der drei Zapfentypen funktionieren. Die Betroffenen können nicht alle Farbempfindungen differenzieren, man unterscheidet die Protanopie/Protanomalie, die Deuteranopsie/Deuteranomalie und die Tritanopie/Tritanomalie. Bei der Blauzapfenmonochromasie (BCM) funktionieren nur noch die kurzwelligen Blauzapfen und die Stäbchen. Die BCM wird deshalb auch als inkomplette Achromatopsie bezeichnet.

Bei der kompletten, kongenitalen Achromatopsie besteht aufgrund genetischer Defekte, welche autosomal-rezessiv vererbt werden, keine Wahrnehmung durch die Zapfen. Die Stäbchen sind die einzigen Photorezeptoren, die bei Patienten mit kompletter Achromatopsie ordnungsgemäß arbeiten. Ursächliche Mutationen sind bisher in sechs Genen beschrieben worden: *CNGA3*-Gen, *CNG3B*-Gen, *GNAT2*-Gen, *PDE6C*-Gen, *PDE6H*-Gen und im *ATF6*-Gen. Mit diesen sechs Genen konnten lediglich etwa 80% der Achromatopsiepatienten beschrieben werden.

Ziel dieser Dissertation war es in einer konsanguinen Familie mit drei Betroffenen die an einer kongenitalen Achromatopsie litten die ursächliche Mutation zu identifizieren. Die bis dahin bekannten Genorte für die Achromatopsie waren für die Familie durch Kopplungsanalysen ausgeschlossen worden.

Die drei Betroffenen waren im Vorfeld mit dem Affymetrix Gene Chip® Human Mapping 10K Array Xba 142 typisiert worden, woraus sich eine Assoziation mit einem Genort auf Chromosom 2q23.2-24.3 ergab.

Zur weiteren Eingrenzung des Kandidatenlocus wurde eine parametrische Kopplungsanalyse mittels Short Sequence Repeat (SSR) Markern durchgeführt, die auf den angrenzenden chromosomalen Bereich 2q31.1-2q33.3 ausgedehnt wurde. In der parametrischen Kopplungsanalyse konnte keine weitere Eingrenzung des Kandidatenlocus durchgeführt werden.

Daher wurde in frei verfügbaren Gendatenbanken nach potentiellen Kandidatengenen im Bereich von Chromosom 2q31.1-2q33.3 gesucht, die retinal exprimiert werden. Insgesamt waren 148 Gene in dem Bereich lokalisiert, wovon 14 retinal exprimiert waren. Drei Kandidatengene (*C2orf69*, *PDE6D*, *MPP4*) wurden als potentielle Kandidatengene durch Sequenzierung untersucht und ausgeschlossen. Zur Untersuchung des Kandidatenbereiches wurde eine Exomsequenzierung des Patienten 508.08 als schnellste technisch verfügbare Methode durchgeführt. Diese erbrachten den homozygoten Nachweis der c.1148delC Mutation im *CNGB3*-Gen. Die Mutation wurde bei der betroffenen Cousine 2ten Grades

5. Zusammenfassung

508.16 ebenfalls homozygot nachgewiesen. Die betroffene Mutter 508.05 des Patienten 508.08 war hingegen heterozygot für die Mutation. Durch diesen Bruch in der Verwandtschaftslinie erklären sich die Ergebnisse der Kopplungsuntersuchungen, die von einer gemeinsamen ursächlichen genetischen Veränderung bei allen drei Patienten ausgegangen waren. Im weiteren Verlauf musste nun die genetische Ursache für die Achromatopsie der Betroffenen 508.05 identifiziert werden. Nach einer Exomsequenzierung der DNA der Betroffenen 508.05 wurden die Daten mit den WES Daten des Betroffenen 508.08 gegen abgeglichen und auf gemeinsame Sequenzveränderungen überprüft. Der Abgleich der identifizierten Sequenzveränderungen zwischen den Betroffenen 508.05 und 508.08 ergab mögliche ursächliche Mutationen in 7 Genen die retinal exprimiert wurden. In die nähere Auswahl kamen Mutationen im *OR2M3*-Gen – welche ein Start- und Stopcodon betrafen – und Mutationen im *CTBP2*-Gen. Letzlich hielt aber nur die Kombination im *CTBP2*-Gen einer Segregationsanalyse und einer funktionellen Bewertung stand. Es zeigten sich 2 Mutationen in Form von Leserasterverschiebungen. Aufgrund der Lokalisation in den Ribbonsynapsen der Photorezeptoren und Bipolarzellen kann das *CTBP2*-Gen als geeignetes Kandidatengen betrachtet werden. Da *CTBP2* in Zapfen und Stäbchen der humanen Retina exprimiert ist bleibt zu klären, in welchem funktionellen Zusammenhang das *CTBP2*-Gen mit der im Vordergrund stehenden Fehlfunktion der Zapfen steht und in wieweit die Stäbchenfunktion von den vorliegenden Mutationen beeinflusst wird.

5.1 Summary

Colour vision is present in men as trichromacy. This includes three different types of cones with photopigments sensitive to short, middle and long wavelength light. Dichromacy describes one form of the congenital colour blindness with only two of three cone types functioning. The patients are unable to differentiate all colour sensations. Three forms of dichromacy are described: protanopia/protanomaly, tritanopia/tritanomaly and deuteranopia/deuteranomaly. The Blue cone monochromacy is a disorder with residual function in short-waves cones and rods only. Blue cone monochromacy is also called incomplete achromatopsia.

Complete, congenital achromatopsia presents with absent cone function based on an autosomal-rezessively inherited genetic defect. Rods are the only photoreceptors that work in complete achromatopsia. Mutations in 6 genes underly achromatopsia: *CNGA3*-gene, *CNGB3*-gene, *GNAT2*-gene, *PDE6C*-gene, *PDE6H*-gene and *ATF6*-gene. But these genes could describe only about 80% of achromatopsia cases.

The aim of this thesis was the identification of the underlying mutation in a consanguineous family of achromatopsia with three affected members. The previously identified loci for achromatopsia were excluded in advance. The three affected family members were

5. Zusammenfassung

genotyped using the Affymetrix Gene Chip® Human Mapping 10K Array Xba 142. An association study revealed chromosome 2q23.2-24.3 as a possible candidate region. To further delineate the candidate locus, a parametric linkage analysis was performed using Short Sequence Repeat (SSR) markers, which covered an extended adjacent chromosomal region 2q31.1-2q33.3. In the parametric linkage analysis, no further refinement of the candidate locus was possible.

Therefore, open access genetic databases, were screened for potential retinal expressed candidate genes on chromosome 2q31.1-2q33.3. A total of 148 genes were localized in the region of which 14 were retinal expressed. Three candidate genes (*C2orf69*, *PDE6D*, *MPP4*) were studied as potential candidate genes by sequencing and excluded. To examine the candidate range, a whole exome sequencing (WES) of patient 508.08 was carried out as the fastest technically available method. This identified a homozygous deletion in the *CNGB3*-gene (c.1148delC). The mutation was also found homozygous in the second cousin 508.16, who was affected also. The affected mother 508.05 of patient 508.08, however, was heterozygous for the mutation. The failure of linkage analysis, which resulted from the erroneous assumption of a common genetic cause in all three patients, was explained by this. In the further course, the genetic cause of achromatopsia in patient 508.05 was approached by an additional WES. The data of the WES was compared to the data of patient 508.08 and checked for common sequence changes. The comparison of the identified sequence changes between patients 508.05 and 508.08 revealed possibly underlying mutations in 7 genes expressed in the retina. Segregation of mutations identified in the *OR2M3*-gene - which involved a start and stop codon - and two frameshift mutations in the *CTBP2*-gene were analysed in the family. However, only *CTBP2*-gene mutations segregated in the family. Because of its expression in cone and rod photoreceptors the *CTBP2*-gene was considered as the suitable candidate gene. In which functional context *CTBP2*-mutations affect rod function and lead to a prominent functional deficit of cones needs to be investigated in particular in the further studies.

6. Abkürzungsverzeichnis

6. Abkürzungsverzeichnis

rAAV5	rekombinate Adeno-assoziierte Virus-Vektoren Serotyp 5
ABCA4	ATP-binding cassette, sub-family A (ABCA), Mitglied 4
ABCC6	ATP-binding cassette, sub-family C (ABCA), Mitglied 6
ABHD12	Abhydrolase domain containing 12
ACBD5	Acyl-CoA Binding Domain Containing 5
ACHM	Achromatopsie
ACHM 2	Achromatopsie 2
ACHM 3	Achromatopsie 3
ACHM 4	Achromatopsie 4
ACHM 5	Achromatopsie 5
ACHM 6	Achromatopsie 6
ACTRT2	Aktin-verwandtes Protein T2 (actin-related protein T2)
ACOT4	Acyl-CoA Thioesterase 4
ADAM9	ADAM Metallopeptidase Domain 9
ADAMTS4	A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs 4
ADAMTS14	A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs 14
ADAMTS18	A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs 18
AGAP1	ArfGAP with GTPase Domain, Ankyrin Repeat and PH Domain 1
AHI1	Abelson Helper Integration Site 1
AIPL1	Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein Like 1
ALMS1	Centrosome and Basal Body Associated Protein
ALS	amyotrophe Lateralsklerose
ALS2	amyotrophe Lateralsklerose (juvenile) 2
ALS2CR13	amyotrophe Lateralsklerose (juvenile) 2 Chromosom Region 13
ALS2CR15	amyotrophe Lateralsklerose (juvenile) 2 Chromosom Region 15
ALS2CR19	amyotrophe Lateralsklerose (juvenile) 2 Chromosom Region 19
ALS2CR2	amyotrophe Lateralsklerose (juvenile) 2 Chromosom Region 2
ALS2CR3	amyotrophe Lateralsklerose (juvenile) 2 Chromosom Region 3
ALS2CR7	amyotrophe Lateralsklerose (juvenile) 2 Chromosom Region 7
ARHGEF16	Rho guanine nucleotide exchange factor 16
ARL2BP	ADP Ribosylation Factor Like GTPase 2 Binding Protein
ARMS2	Age-related Maculopathy Susceptibility 2
ATF6	aktivierter Transkriptionsfaktor 6A (activating transcription factor 6A)
ATOH8	atonal bHLH Transkriptionsfaktor 8
ATP	Adenosintriphosphat
ATXN7	Ataxin 7

6. Abkürzungsverzeichnis

BBS1	Bardet-Biedl-Syndrom 1
BBS2	Bardet-Biedl-Syndrom 2
BBS4	Bardet-Biedl-Syndrom 4
BBS5	Bardet-Biedl-Syndrom 5
BBS9	Bardet-Biedl-Syndrom 9
BBS10	Bardet-Biedl-Syndrom 10
BCM	Blauzapfenmonochromasie
BCS1	Ubiquinol-Cytochrom C Reduktase 1
BEST1	Bestrophin 1
BLOC1S1	Biogenesis Of Lysosomal Organelles Complex 1 Subunit 1
BM	Bruchsche Membran
bp	Basenpaare
BTB	BR-C-, ttk- und BAB-Domäne
bZIP	basischer Leucin-zipper
C3	Complement C3
CA4	Carbonic Anhydrase 4
C4BPA	Complement Component 4 Binding Protein Alpha
C1orf174	Chromosome 1 open reading frame 174
C1orf95	Chromosome 1 open reading frame 95
C2orf69	Chromosome 2 open reading frame 69
C2orf71	Chromosome 2 open reading frame 71
C2orf83	Chromosome 2 open reading frame 83
C11orf40	Chromosome 11 open reading frame 40
C21orf2	Chromosome 21 open reading frame 2
CA-Repeat	Cytosin-Adenin-Wiederholung
CACNA1E	Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 E
CACNA1B	Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 B
CACNA1F	Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 F
CACNA2D4	Calcium-channel, voltage-gated, alpha2 / delta subunit 4
CAPN5	Calpain 5
CBX1	Chromobox Homolog 1
CC2D2A	Coiled-coil and C2 Domain Containing 2A
CCDC27	Coiled-coil domain containing protein 27
CCDC141	Coiled-coil domain containing protein 141
CCDC150	Coiled-coil domain containing protein 150
CCDC173	Coiled-coil domain containing protein 173
CDC27	Cell Division Cycle 27

6. Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
CDH3	Cadherin 3
CDH23	Cadherin 23
CDHR1	Cadherin Related Family Member 1
CDK11B	Cyclin-Dependent Kinase 11B
CENPF	Centromer Protein F
CEP104	Centrosomal Protein 104
CEP164	Centrosomal Protein 164
CEP250	Centrosomal Protein 250
CEP290	Centrosomal Protein 290
CERKL	Ceramide Kinase Like
CFH	Complement Factor H
cGMP	zyklisches Guanosin-3', 5'-monophosphat
CHD5	Chromodomain Helicase DNA bindendes Protein 5 (chromodomain Helicase DNA Binding Protein 5)
CHM	Rab escort protein
CIB2	Calcium and Integrin Binding Family Member 2
CLECL1	C-Type like Lectin 1
CNGC	cyclic nucleotide gated channel
CNGA3	alpha-Untereinheit des zapfenspezifischen cGMP-gesteuerten Kationenkanals
CNGB3	beta-Untereinheit des zapfenspezifischen cGMP-gesteuerten Kationenkanals
CNOT1	CCR4-NOT Transcription Complex Subunit 1
CNTF	ciliärer neurotrophischer Faktor
CNTN5	Contactin 5
CNV	Copy Number Variation
cM	centiMorgan
COL2A1	Collagen Type 2 Alpha 1
COL9A1	Collagen Type 9 Alpha 1
COL11A1	Collagen Type 11 Alpha 1
CRB1	Crumbs 1, Cell Polarity Complex Component
CTBP2	C-terminal Binding Protein 2
CYP1B1	Cytochrome P450 Family 1 Subfamily B Member 1
CYP3A5	Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 5
CYP4V2	Cytochrome P450 Family 4 Subfamily V Member 2
dATP	Desoxyadenosintriphosphat

6. Abkürzungsverzeichnis

dCTP	Desoxycytosintriphosphat
dGTP	Desoxyguanintriphosphat
ddNTP	Di-desoxynukleosidriphosphat
dH ₂ O	destilliertes Wasser
DEFB128	Defensin Beta 128
DFNB31	Whirlin
DHDDS	Dehydrodolichyl Diphosphatase Synthase Subunit
DHX38	DEAH-Box Helicase 38
DMD	Dystrophin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNAJA4	DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member A4
DNAJC28	DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member C28
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphate
DS	Dravet-Syndrom
DSP	Desmoplakin
DTHD1	Death Domain Containing 1
dTTP	Desoxythymidintriphosphat
DYTN	Dystrotelin
EDTA-Na	Ethylendiamintetraessigsäure-Dinatriumsalz
EFEMP1	EGF Containing Fibulin Like Extracellular Matrix Protein 1
EGF	Epidermal Growth Factor
ELOVL4	ELOVL Fatty Acid Elongase 4
ENCODE	Encyclopedia of DNA Elements
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ERG	Ganzfeld-Elektroretinogramm
EPST11	Epithelial Stromal Interaction Protein 1
EtBr	Ethidiumbromid
EYS	Eyes Shut Homolog
FAM179A	Family with Sequence Similarity 179 Member A
FAM161A	Family with Sequence Similarity 161 Member A
FAM161B	Family with Sequence Similarity 161 Member B
FANCM	Fanconi Anemia Complementation Group M
FBLN5	Fibulin 5
FLVCR1	Feline Leukemia Virus Subgroup C Cellular Receptor 1
FSCN2	Fascin Actin-Bundling protein 2
FUT2	Fucosyltransferase 2
FZD6	Frizzled Class Receptor 6

6. Abkürzungsverzeichnis

g	Gramm
g/l	Gramm pro Liter
GABRG2	Gamma-aminobutyric-acid receptor subunit gamma 2
GAR1	GAR1 Ribonucleoprotein
GCKR	Glucokinase Regulator
GCL	Ganglienzellschicht (ganglion cell layer)
GDP	Guanosindiphosphat
GDF6	Growth Differentiation Factor 6
GDPD4	Glycerophosphodiester Phosphodiesterase Domain Containing 4
Gerb	Genomic Evolutionary Rate Profiling
GGT6	Gamma-Glutamyltransferase
GMP	Guanosinmonophosphat
GNAT2	alpha-Untereinheit des zapfenspezifischen G-Protein Transducin
GNBT	beta-Untereinheit des zapfenspezifischen G-Protein Transducin
GNCT	gamma-Untereinheit des zapfenspezifischen G-Protein Transducin
GNRH2	Gonadotropin Releasing Hormone 2
GPR1	G-Protein gekoppelter Rezeptor 1
GPR98	G-Protein gekoppelter Rezeptor 98
GPR125	G-Protein gekoppelter Rezeptor 125
GPR155	G-Protein gekoppelter Rezeptor 155
GPR179	G-Protein gekoppelter Rezeptor 179
GPRIN1	G Protein Regulated Inducer of Neurite Outgrowth 1
GRK1	Rhodopsin-Kinase 1
GRM6	Glutamate Metabotropic Receptor 6
GTP	Guanosintriphosphat
GTPBP9	GTP-binding protein 9
GUCA-1A	Guanylatcyclase Aktivator 1A
GUCA-1B	Guanylatcyclase Aktivator 1B
GUCY-2D	retinale Gyanylatcyclase
GUK	Guanylatkinase-like-Domäne
HARS	Histidyl-tRNA Synthetase
HBM	Hemoglobin Subunit Mu
Het	heterozygot
HCl	Salzsäure
HGP	Humangenomprojekt
HGSNAT	Heparan-Alpha-Glucosaminide
HIBCH	3-Hydroxyisobutyryl-CoA Hydrolase

6. Abkürzungsverzeichnis

HK1	Hexokinase 1
HMCN1	Hemicentin 1
HMX	H6 Family Homeobox 1
Hom	homozygot
HTRA1	HtrA Serine Peptidase 1
IFT88	Intraflagellar Transport 88
IFT140	Intraflagellar Transport 140
IFT172	Intraflagellar Transport 172
IMPDH1	Inosine Monophosphate Dehydrogenase 1
IMPG1	Interphotoreceptor Matrix Proteoglycan 1
INL	innere Körnerschicht (inner nuclear layer)
INPP5D	Inositol Polyphosphatase-5-Phosphatase D
INVS	Inversin
IQCB1	IQ Motif Containing B1
IS	Photorezeptorinnensegemente (inner segment)
ISG15	ISG 15 Ubiquitin Like Modifier
IVS	Intervening Sequence = Intron
JAG1	Jagged 1
kbp	Kilobasenpaare
KCNJ13	spannungsabhängiger Kaliumkanal
KCNV2	spannungsabhängiger Kaliumkanal
KCTD18	Potassium channel tetramerisation domain containing 18
KG	Kontrollgen
KHCO ₃	Kaliumhydrogenkarbonat
KIAA0040	uncharakterisierte Proteinfamilie
KIAA1161	uncharakterisierte Proteinfamilie
KIAA1549	uncharakterisierte Proteinfamilie
KIAA1715	Lunapark (LNP)
KIZ	Kizuna centrosomal protein
KLHL7	Kelch like Family Member 7
konz	konzentriert
KP	Kontrollprobe
KRTAP4-8	Keratin Associateed Protein 4-8
KRTAP13-2	Keratin Associated Protein 13-2
LAIR2	Leukocyte Associated Immunglobulin Like Receptor 2
LAMA1	Laminin Subunit Alpha 1
LCA5	Leber congenital amaurosis 5

6. Abkürzungsverzeichnis

LCR	Locus control region
LE	low electroendosmosis
LENG9	Leukocyte Receptor Cluster (LCR) Member 9
LEPREL2	Leprecan-Like Protein 2
LFNG	LFNG O-Fucosylpeptide 3-Beta-N-Acetylglucosaminyltransferase
LOD	Log of the odds
LRIT3	Leucine Rich Repeat, Ig-like and transmembrane domains 3
LRP5	LDL Receptor Related Protein 5
MAF	Minor Allele Frequency
MAGUK	Membrane-associated Guanylatkinase
MAK	Male Germ Cell Associated Kinase
MAML3	Mastermind Like Transcriptional Coactivator 3
MAP2K3	Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 3
Mb	Megabasenpaare
MEGF6	Multiple EGF Like Domains 6
MERLIN	Multipoint Engine for Rapid Likelihood Inference
MERTK	MER Proto-Oncogene, Tyrosine Kinase
MFRP	Membrane Frizzled-Related Protein
MFSD6	major facilitator superfamily domain containing 6
MFSD9	major facilitator superfamily domain containing 9
mg	Milligramm
MgCl	Magnesiumchlorid
MKKS	McKusick-Kaufmann-Syndrome
MKS1	Meckel Syndrome Type 1
ml	Milliliter
MIB2	Mindbomb E3 Ubiquitin Protein Ligase 2
mM	Millimolar
μl	Mikroliter
MPP4	Membranprotein palmitoylated 4
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MS4A6A	Membrane Spanning 4-Domains A6A
MS4A14	Membrane Spanning 4-Domains A14
MS4A12	Membrane Spanning 4-Domains A12
MTTP	Microsomal Triglyceride Transfer Protein
mV	Millivolt
MVK	Mevalonate Kinase
MYO7A	Myosin 7A

6. Abkürzungsverzeichnis

NADK	NAD Kinase
NEK2	NIMA Related Kinase 2
NEK3	NIMA Related Kinase 3
NEUROD1	Neuronal Differentiation 1
NLRP8	NLR Family, Pyrin Domain Containing 8
nm	Nanometer
NMNAT1	Nicotinamide Nucleotide Adenylyltransferase 1
NPHP1	Nephrocystin-1 protein
NPHP3	Nephrocystin-3 protein
NPHP4	Nephrocystin-4 protein
NPPA	Natriuretic Peptide A
NPSR1	Neuropeptide S Receptor 1
NRAP	Nebulin Related Anchoring Protein
NR2E3	Nuclear Receptor Subfamily 2 Group E Member 3
OAT	Ornithine Aminotransferase
OBP2A	Odorant Binding Protein 2A
OFD1	OFD1, centriole and centriolar satellite protein
OLA1	obg-like ATPase 1
OLM	outer limited membrane (äußere Grenzmembran)
ONL	outer nuclear layer (äußere Körnerschicht)
OPA1	optic atrophy 1
OPA3	optic atrophy 3
OPL	outer plexiforme layer (äußere plexiforme Schicht)
OPN1LW	opsin 1 long wave
OPN1MW	opsin 1 middle wave
OPN1SW	opsin 1 short wave
OPRM1	Opioid Receptor Mu 1
OR1B1	olfactory receptor family 1 subfamily B1
OR2B11	olfactory receptor family 2 subfamily B11
OR4C3	olfactory receptor family 4 subfamily C3
OR4C16	olfactory receptor family 4 subfamily C16
OR4L1	olfactory receptor family 4 subfamily L1
OR4X1	olfactory receptor family 4 subfamily X1
OR5AC2	olfactory receptor family 5 subfamily C2
OR6C76	olfactory receptor family 6 subfamily C76
OR2M3	olfactory receptor family 2 subfamily M3
OR3M3	olfactory receptor family 3 subfamily M3

6. Abkürzungsverzeichnis

OR2W3	olfactory receptor family 2 subfamily W3
OR10X1	olfactory receptor family 10 subfamily X1
OR13C2	olfactory receptor family 13 subfamily C2
OR13C5	olfactory receptor family 13 subfamily C5
OR51Q1	olfactory receptor family 51 subfamily Q1
OR51T1	olfactory receptor family 51 subfamily T1
OR52N4	olfactory receptor family 52 subfamily N4
OTX2	orthodenticle Homeobox 2
OS	Photorezeptoraußensegmente (outer segment)
³² P	radioaktiv-markiertes Phosphat
P _i	inorganisches Phosphat
PP _i	Pyrophosphat
PAF1	RNA-polymerase II associated factor 1
PAGE	Polyacrylamid-Gelelektrophorese
PANK2	Pantothenate Kinase 2
PANK4	Pantothenate Kinase 4
PAX2	Paired Box 2
PCDH15	Protocadherin Related 15
PCDHA8	Protocadherin gamma Subfamily A8
PCR	Polymerasenkettenreaktion
PDE	Phosphodiesterase
PDE1A	Phosphodiesterase 1A, Calmodulin-dependent
PDE4DIP	Phosphodiesterase 4D, Interacting Protein
PDE6A	katalytische alpha-Untereinheit der zapfenspezifischen Phosphodiesterase
PDE6B	katalytische beta-Untereinheit der zapfenspezifischen Phosphodiesterase
PDE6D	Phosphodiesterase 6D Chaperon
PDE6C	katalytische alpha-Untereinheit der zapfenspezifischen Phosphodiesterase
PDE6G	katalytische gamma-Untereinheit der zapfenspezifischen Phosphodiesterase
PDE6H	katalytische gamma-Untereinheit der zapfenspezifischen Phosphodiesterase
PDZD2	PDZ Domain Containing 2
PDZD7	PDZ Domain Containing 7
PEBP4	Phosphatidylethanolamine Binding Protein 4

6. Abkürzungsverzeichnis

PERM1	PPARGC1 and ESRR induced Regulator, Muscle 1
PEX1	Peroxisomal biogenesis factor 1
PEX2	Peroxisomal biogenesis factor 2
PEX10	Peroxisomal biogenesis factor 10
PGK1	Phosphoglycerate Kinase 2
PHYH	Phytanoyl-CoA 2-Hydroxylase
PIF1	PIF1 5'-to-3' DNA Helicase
PITPNM3	Phosphatidylinositol Transfer Protein, membrane-associated 3
PKC	Proteinkinase C
PKD1L3	Polycystin 1 Like 3
PKD1L2	Polycystin 1 Like 2
PLA2G5	Phospholipase 2 Group 5
PLA2G2C	Phospholipase 2 Group 2C
PLCD4	Phospholipase C Delta 4 Untereinheit
PLCL1	Phospholipase C-like 1
PLEKHN1	Pleckstrin Homology Domain Containing N1
PMCA	Plasmamembran Ca ²⁺ -ATPase
PNPLA6	Palatin Like Phospholipase Domain Containing 6
POC18	Centriole Proteom Protein
POLL	DNA Polymerase Lambda
Polyphen2	Polymorphism Phenotyping V2
POMZP3	POM121 and ZP3 Fusion
POZ	Pockenviren- und Zinkfinger-Domäne
PRAMEF1	PRAME family Member 1
PRCD	Progressive Rod-Cone Degeneration
PRDM16	PR/SET Domain 16
PRIM1	Primase (DNA) Subunit 1
PROM1	Prominin 1
PRPF48	Pre-mRNA Processing Factor 48
PRPF31	Pre-mRNA Processing Factor 31
PRPF6	Pre-mRNA Processing Factor 6
PRPF8	Pre-mRNA Processing Factor 8
PRPH2	Peripherin 2
PRKCQ	Protein Kinase C Theta
PRSS48	Protease, Serine 48
PSG8	Pregnancy Specific Beta-1-Glycoprotein 8
PS-p68	Phosphatidyl-Serin-bindendes Protein 68

6. Abkürzungsverzeichnis

PTCHD3	Patched Domain Containing 3
PTD004	GTP-Binding Protein 004
PTPN7	Protein Tyrosine Phosphatase, Non-Receptor Type 7
PVRIG	Poliovirus Receptor Related Immunglobulin Domain Containing
PXDNL	Peroxidasin like
RAX2	Retina and anterior neural fold homeobox 2
RB1	RB Transcriptional Corepressor 1
RBMX	RNA-Binding Motif Protein, X-linked
RCV1	Recoverin1
RDH-5	Retinoldehydrogenase 5
REP-1	Rap Escort Protein-1
RFPL1	Ret Finger Protein like 1
RGS9	Regulator of G-Protein Signaling 9
RGS9BP	Regulator G-Protein Signaling 9 binding protein
Rho	Rhodopsin
RIBC2	RIB43A Domain with coiled coils 2
RIMS1	Regulating Synaptic Membrane Exocytosis 1
RLBP1	Retinalaldehyd Binding Protein 1
RNFL	Retinale Nervenfaserschicht (retina nerve fiber layer)
ROM1	Retinal Outer Segment Membrane Protein 1
RP	Retinitis pigmentosa
RP1	Retinitis pigmentosa 1
RP1L1	Retinitis pigmentosa 1 like 1
RP9	Retinitis pigmentosa 9
RPE	retinales Pigmentepithel
RPE65	Retinoid Isomerohydrolase
RPGR	Retinitis pigmentosa GTPase Regulator
RPGRIP1	Retinitis pigmentosa GTPase Regulator Interacting Protein Gene
RRM2B	Ribonucleotide Reductase Regulatory TP53 Inducible Subunit M2B
RT	Raumtemperatur
SAG	S-Antigen Visual Arrestin
SDCBP2	Syndecan Binding Protein 2
SDCCAG8	Serologically Defined Colon Cancer Antigen 8
SDPR	Serum deprivation response
SDR42E1	Short Chain Dehydrogenase/Reductase Family 42E Member 1
SDS	Sodium-dodecyl-sulfat
SE-Puffer	Saline-EDTA-Puffer

6. Abkürzungsverzeichnis

SEC22B	SEC22 Homolog B, Vesicle Trafficking Protein
SERCA2	Sarco-/endoplasmatisches Retikulum Ca ²⁺ -ATPase 2
SEMA4A	Semaphorin 4A
SETBP1	SET Binding Protein 1
SH3	Src-homology 3 Domäne
SIGLEC12	Sialic Acid Binding Ig Like Lectin 12
SLC24A1	Solute Carrier Family 24 Member 1
SLC7A14	Solute Carrier Family 7 Member 14
SLC6A18	Solute Carrier Family 6 Member 18
SLC41A3	Solute Carrier Family 41 Member 3
SLC22A24	Solute Carrier Family 22 Member 24
SLC22A1	Solute Carrier Family 22 Member 25
SLC22A10	Solute Carrier Family 22 Member 10
SLFN13	Schlafen Family Member 13
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SNRNP200	Small Nuclear Ribonucleoprotein U5 Subunit 200
SPARC	Secreted Protein Acidic and Cysteine Rich (Osteonectin)
SPATA7	Spermatogenesis Associated 7
SPP2	Secreted Phosphoprotein 2
SQL	Structured Query Language
SRMS	Src-related Kinase Lacking C-Terminal
SSPO	SCO-Spondin
SSR	Simple Sequence Repeats
STAT1	Signaltransducer and activator of transcription 1
STAT4	Signaltransducer and activator of transcription 4
STR	Short Tandem Repeats
SYN3	Synapsin III
TAS1R3	Taste 1 Receptor Member 3
TBE	Tris-Borat-EDTA-Puffer
TDG	Thymine DNA-Glycosylase
TEAD1	TEA Domain Transcription Factor 1
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
TG	Testgen
TGOLN2	Trans-Golgi Network Protein 2
TIGD4	Tigger Transposable Element Derived 4
TIMP3	TIMP Metallopeptidase Inhibitor 3
TLR3	Toll like Receptor 3

6. Abkürzungsverzeichnis

TLR4	Toll like Receptor 4
TMEM52	Transmembrane Protein 52
TMEM176A	Transmembrane Protein 176A
TMEM237	Transmembrane Protein 237
TOPORS	TOP1 Binding Arginine/Serine Rich Protein
Tris	Trishydroxymethylaminoethan
TRPM1	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 1
TP	Testprobe
TPSD1	Tryptase Delta 1
TPTE	Transmembrane Phosphatase with Tensin Homology
TSPAN12	Tetraspanin 12
TTC8	Tetratricopeptide Repeat Domain 8
TTL5	Tubulin Tyrosine Ligase Like 5
TTL10	Tubulin Tyrosine Ligase Like 10
TTPA	Alpha Tocopherol Transfer Protein
TUB	Tubby Bipartite Transcription Factor
TUBGCP6	Tubulin gamma complex associated protein 6
TULP1	Tubby like protein 1
UPF0565	uncharacterised protein family 0565
UPR	unfolded protein response
USH1C	Usherin (Usher-Syndrom 1C)
USH2A	Usherin (Usher-Syndrom 2A)
UV	Ultraviolett
V	Volt
VCAN	Versican
VDR	Vitamin D Receptor
WDPCP	WD Repeat Containing Planar Cell Polarity Effector
WDR	WD Repeat Domain 19
WDR35	WD Repeat Domain 35
WDR65	WD Repeat Domain 65
WES	Gesamtexomsequenzierung
WFS1	Wolframin ER Transmembrane glycoprotein
WISP1	WNT1 Inducible Signaling Pathway Protein 1
WNK1	WNK Lysine Deficient Protein Kinase 1
ZD	Zapfendystrophie
ZFYVE19	Zinc Finger FYVE-Type Containing 19
ZNF80	Zinc finger protein 80

6. Abkürzungsverzeichnis

ZNF408	Zinc finger protein 408
ZNF438	Zinc finger protein 438
ZNF474	Zinc finger protein 474
ZNF518	Zinc finger protein 518
ZNF880	Zinc finger protein 880
ZNRF3	E3 Ubiquitin-Protein Ligase
ZSD	Zapfen-Stäbchendystrophy

7. Abbildungsverzeichnis

7. **Abbildungsverzeichnis:**

1. Querschnitt durch die humane Retina
2. Phototransduktion der Zapfen mit Achromatopsie- und Farbenfehlsichtigkeitsgenen (Gene sind rot markiert)
3. Stammbaum der Familie mit Konsanguinitätsschleifen
4. Mikrosatellitenanalyse der Familie 508
5. Größe der Bereiche, in denen ein identisches SNP-Markerallel für alle drei Patienten homozygot ist und deren Verteilung über die Chromosomen (Chromosom 23 = X-Chromosom, für den männlichen Patienten 508.08 liegt hier nur Hemizygotie vor und erhöht daher die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der Prämisse). Die Dreiecke und Linien bezeichnen die Lokalisation der bekannten Achromatopsiegene
6. Reevaluierung der SNP-Daten anhand der Übereinstimmung homozygoter Allele bei den 3 Patienten

7.1 **Tabellenverzeichnis:**

1. Bekannte Gene mit ursächlichen Mutationen für die Achromatopsie
2. Eingesetzte Enzyme
3. Eingesetzte Chemikalien
4. Eingesetzte Marker
5. Eingesetzte Kits
6. Eingesetzte Primer zum Sequenzierung der Kandidatengene
7. Eingesetzte Mikrosatellitenmarker 2q31.1-33.3
8. Retinal exprimierte Gene auf Chromosom 2q31.1-33.3
9. Mutationen in bekannten ursächlichen Genen für Achromatopsie in der WES von Patient 508.08
10. Mutationen bei Patientin 508.05 in bekannten Genen deren Veränderungen eine Achromatopsie verursachen
11. In der WES identifizierte genetische Veränderungen in Kandidatengenen bei Patientin 508.05
12. Ausschlusskriterien der Kandidatengene

7. Abbildungsverzeichnis

Quellen:

PD Dr. Preising, Markus (2008) Giessen, Labor für molekulare Ophthalmologie Augenlinik
Universitätsklinikum Giessen (Abb: 1, 3, 4, 5, 6)

Retina International Scientific News (<http://www.retina-international.org/files/sci-news/rhomut.htm>) (Abb: 2)

8. Literaturverzeichnis

8. Literaturverzeichnis

Abecasis GR, Cherny SS, Cookson WO and Cardon LR (2001) Merlin – rapid analysis of dense genetic maps using sparse gene flow trees. *Nature Genetics* 30:97-101

Abid A, Ismail M, Mehdi SQ et al. (2006) Identification of novel mutations in the SEMA4A gene associated with retinal degenerative diseases. *J Med Genet* 43:378-381

Akutagawa A, Fukami K, Banno Y, Takenawa T, Kannagi R, Yokoyama Y, Oda K, Nagino M, Nimura Y, Yoshida S and Tamiya-Koizumi K (2006) Disruption of phospholipase C delta 4 gene modulates the liver regeneration in cooperation with nuclear proteinkinase C: *J Biochem* 140(5):619-625

Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K and Walter P (2012) Kapitel 19 Sexualität und Genetik Unterkapitel 19.4 Genetik als experimentelles Werkzeug In: Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K and Walter P *Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie*, Wiley-VCH-Verlag, Weinheim, pp 722-31

Alexander JJ, Umino Y, Everhart D, Chang B, Min SH, Li Q, Timmers AM, Hawes NL, Pang JJ, Barlow RB, Hauswirth WW (2007) Restoration of cone vision in a mouse model of achromatopsia: *Nature Medicine* 13:685-687

Allikments R, Singh N, Sun H et al. (1997) A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 15:236-426

Arikawa K, Molday LL, Molday RS, Williams DS (1992) Localization of Pheripherin/rds in the Disk Membranes of Cone and Rod Photoreceptors: Relationship to Disk Membrane Morphogenesis and Retinal Degeneration. *The Journal of Cell Biology*, Vol 116:659-667

Barnes G, Strapps W, Herrada G, Berman Y, Ong J, Kloss B, Axel R and Lee KJ (2008) The genetic design of signaling cascades to record receptor activation. *PNAS* 105:64-69

Barthelmes D, Sutter FK, Kurz-Levin MM, Bosch MM, Helbig H, Niemeyer G, Fleischhauer JC (2006) Quantitative Analysis of OCT Characteristics in Patients with Achromatopsia and Blue-Cone-Monochromatism: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:1161-1166

8. Literaturverzeichnis

Bergmann LM, Morris L, Darley M, Mirnezami AH, Gunatilake SC and Blaydes JP (2006) Role of the unique N-terminal domain of *CTBP2* in determining subcellular localization of *CTBP2* family proteins: BMC Cell Biology 7:35.:35

Berridge MJ (1993) Inositol triphosphate and calcium signaling. Nature 361:315-25

Bixby KA, Nanao MH, Shen NV, Kreusch A, Bellamy H, Pfaffinger PJ and Choe S (1999) Zn²⁺-binding and molecular determinants of tetramerization in voltage-gated K⁺ channels. Nature Structural Biology 6(1):38-43

Buselmaier W (2009) Kapitel 2 Grundlagen der Humangenetik In: Buselmaier W. Biologie für Mediziner. Springer, Heidelberg pp 164-165

Chae SW, Kim JM, Yun JP, Lee WK, Kim JS, Kim YH, Lee KS, Ko YJ, Lee KH and Rha HK (2007) Identification and analysis of the promoter region of the human *PLC-delta4* gene. Mol Biol Rep 34(2):69-77

Chang B, Grau T, Dangel S, Hurd R, Jurklics B, Sener EC, Andreasson S, Dollfus H, Baumann B, Bolz S, Artemyev N, Kohl S, Heckenlively J, Wissinger B (2009) A homologous genetic basis of the murine *cpfl1* mutant and human achromatopsia linked to mutations in the *PDE6C* gene: Proc Natl Acad Sci USA 106:19581-19586

Chen SK, Chew KS, McNeill DS, Keeley PW, Ecker JL, Mao BQ, Pahlberg J, Kim B, Lee SCS, Fox M, Guido W, Wong KY, Sampath AP, Reese BE, Kuruvilla R and Hattar S (2013) Apoptosis regulates ipRGC spacing necessary for rods and cones to drive circadian photoentrainment. Neuron: 77(3):503-515

Cicerone CM, Nerger JL (1989) The relative numbers of long-wavelength-sensitive to middle-wavelength-sensitive cones in the human fovea centralis. Vision Res 29:115-128

Conte I, Lestingi M, den Hollander A, Miano MG, Alfano G, Circolo D, Pugliese M, Testa F, Simonelli F, Rinaldi E, Baiget M, Banfi S and Ciccodicola A (2002) Characterization of *MPP4*, a gene highly expressed in photoreceptor cells, and mutation analysis retinitis pigmentosa. Gene 297:33-38

Cremers FP, van de Pol DJ, van Driel M, den Hollander AI, van Haren FJ, Knoers NV, Tijmes N, Bergen AAB, Rohrschneider K, Blankenagel A, Pinckers AJ, Deutman AF and

8. Literaturverzeichnis

Hoyng CB (1998) Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone rod dystrophy caused by splice site mutations in the Stargardt's disease gene ABCR; *Hum Mol Genet* 7:355-362

Curcio CA, Allen KA, Sloan KR, Hurley JB, Klock IB and Miliam AH (1991) Distribution and morphology of human cone photoreceptors stained with anti-blue opsin. *J Comp Neurol* 312(4):610-24

Dartnall HJ, Bowmaker JK and Mollon JD (1983) Human visual pigments: microspectrophotometric results from the eyes of seven persons. *Proc R Soc Lond B Bio Sci*; 220:115-30

Davis S, Aldrich TH, Valenzuela DM, Wong V, Furth ME, Squinto SP and Yancopoulos GD (1991) The Receptor for Ciliary Neurotrophic Factor: *Science* Vol.253 no.5015:59-63

Deeb SS and Kohl S (2003) Genetics of color vision deficiencies: Development in *Ophthalmology*. 37:107-87

Deetjen P, Speckmann EJ and Hescheler J. (2005) Sensorisches System In: Deetjen P., Speckmann E.-J. and Hescheler J. *Physiologie*. Elsevier, München pp 112-113

Dörner K (2006) Molekularbiologische Untersuchungsmethoden In: Dörner K *Taschenlehrbuch klinische Chemie und Hämatologie*. Thieme, Stuttgart pp 66-78

Downes SM, Holder GE, Fitzke FW et al. (2001) Autosomal dominant cone and cone-rod-dystrophy with mutations in the guanylate cyclase activator 1A gene-encoding guanylate cyclase activating protein-1. *Arch Ophthalmol* 119:96-105

Dudbridge F (2003) A survey of current software for linkage analysis; *Hum Genomics* 1(1):63-65

Eisenberger T, Neuhaus C, Khan AO, Decker C, Preising MN, Friedburg C, Bieg A, Giem M, Charbel Issa P, Holz FG, Baig SM, Hellenbroich Y, Galvez A, Platzer K, Wollnik B, Laddach N, Ghaffari SR, Rafati M, Botzenhart E, Tinschert S, Börger D, Bohring A, Schreml J, Körtge-Jung S, Schell-Apacic C, Bakur K, Al-Aama JY, Neuhann T, Herkenrath P, Nürnberg G, Nürnberg P, Davis JS, Gal A, Bergmann C, Lorenz B, Bolz HJ (2013) Increasing the yield in targeted next-generation sequencing by implicating CNV analysis, non-coding exons and the overall variant load: the example of retinal dystrophies. *PloS One* 8(11):e78496. epub:2013

8. Literaturverzeichnis

Fitzgibbon J, Appukuttan B, Gayther S, Wells D, Delhant J, Hunt DM (1994) Localisation of the human blue cone pigment gene to chromosome band 7q31.3-32. *Hum Genet.* 93:79-80

Fiume R, Ramazzotti G, Faenza I, Piazzini M, Bavelloni A, Billi AM and Cocco L (2012) Nuclear PLCs affect insulin secretion by targeting PPAR γ in pancreatic β cells. *The FASEB J* Vol.26:203-210

Florio SK, Prusti RK and Beavo JA (1996) Solubilization of Membrane-bound Rod Phosphodiesterase by the Rod Phosphodiesterase Recombinant δ Subunit. *J of Biol Chem* 271:24036-24047

Francois J (1961) *Heredity in ophthalmology.* CV Mosby, St.Louis

Friedburg C, Wissinger B, Schambeck M, Bonin M, Kohl S, Lorenz B. Long-term follow-up of the human phenotype in three siblings with cone dystrophy associated with a homozygous p.G461R mutation of KCNV2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(12):8621-8629

Ganten D, Ruckpaul K and Müller-Myhsok B (2003) Kapitel 1.3 Molekulargenetische Grundlagen der molekularen Medizin unter Berücksichtigung der genetischen Epidemiologie In: Ganten D and Ruckpaul K *Grundlagen der Molekularen Medizin.* Springer, Berlin-Heidelberg pp 89-106

Graw J (2010) Kapitel 10 Formalgenetik In: Graw J *Genetik.* Springer, Berlin-Heidelberg pp 456-500

Grau T, Artemyev NO and Rosenberg T (2011) Decreased catalytic activity and altered activation properties of PDE6C mutants associated with autosomal recessive achromatopsia: *Hum Mol Genet.* 20:719-730

Graur D, Zheng Y, Price N, Azevedo RBR, Zufall RA and Elhaik E (2013) On the Immortality of Television Sets: "Function" in the Human Genome According to the Evolution-Free Gospel of ENCODE: *Genome Biology and Evolution* 5(3):578-590

Hameed A, Abid A, Aziz A, Ismail M, Mehdi SQ, Khaliq S (2003) Evidence of RPGRIP1 gene mutations associated with recessive cone-rod dystrophy. *J Med Genet* 40:616-619

Hamel CP (2007) Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis* 2:7

8. Literaturverzeichnis

Hargrave PA, McDowell JH, Feldmann RJ, Atkinson PH, Rao JK and Argos P (1984) Rhodopsin`s protein and carbohydrate structure: selected aspects. *Vision Res* 24:1487-99

Helmholtz, H. v. (1867) Kapitel 19 Die einfachen Farben / Kapitel 20 Die zusammengesetzten Farben In: Helmholtz, H. v. *Handbuch der physiologischen Optik*, Leipzig: L. Voss pp 224-309

Hess RF, Mullen KT, Sharpe LT, Zrenner E (1989) The photoreceptors in atypical achromatopsia: *J Physiol* 417:123-49

Hosch J, Lorenz B and Stieger K (2011) RPGR: role in the photoreceptor cilium human retinal disease, and gene therapy. *Ophthalmic Genet.* 32(1):1-11

Jansohn M (2007) Kapitel 2 Gelelektrophorese, Kapitel 3 Isolierung von DNA, Kapitel 5 Polymerasenkettreaktion, Anhang 1 Sequenzierung von DNA In: Jansohn M *Gentechnische Methoden*. Elsevier, München pp66/67,82-83,153-187,555-578

Jin H, Tan S, Hermanowski J, Böhm S, Pacheco S, McCauley J, Graener MJ, Hinitz Y, Hughes SM, Sharpe PT and Roberts RG (2007) The dystrotelin, dystrophin and dystrobrevin superfamily: new paralogues and old isoforms. *BMC Genomics* 8:19

Karaca E, Lewicki J and Hermanson O (2015) Oxygen-dependent acetylation and dimerization of the corepressor CTBP2 in neural stem cells. *Exp Cell Res* 332(1)128-135

Karnath HO, Hartje W and Ziegler W (2005) Kapitel 1 Zerebrale Sehstörungen In: Karnath HO, Hartje W and Ziegler W *Kognitive Neurologie*. Thieme, Stuttgart pp 13-15

Kawai F, Horiguchi M, Ichinose H, Ohkuma M, Isobe R and Miyachi E (2005) Suppression by an h Current of Spontaneous Na Action Potentials in Human Cone and Rod Photoreceptors: *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* Vol.46 pp390-397

Kellner U, Wissinger B, Kohl S et al. (2004) Molekulargenetische Ergebnisse bei Patienten mit kongenitalen Zapfenfunktionsstörungen: *Der Ophthalmologe* 8, 10:830-835

Kellner U, Renner AB, Herbst SM, Kellner S, Weinitz S and Weber BHF (2012) Hereditäre Netzhautdystrophien: *Klin Monatsbl Augenheilkd*, Thieme, Stuttgart 229:173-196

8. Literaturverzeichnis

Khan NW, Wissinger B, Kohl S and Sieving PA (2007) CNGB3 Achromatopsia with Progressive Loss of Residual Cone Function and Impaired Rod-Mediated Function: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 48:3864-3871

Kitamura F, Kitamura N, Mori A, Tatsumi H, Nemoto S, Miyoshi H, Miyatake S, Hiroi T and Kaminuma O (2010) Selective down-regulation of Th2 cytokines by C-terminal binding protein 2 in human T cells. Int Arch Allergy Immunol: 152 Suppl 1:18-21

Kitiratschy VB, Wilke R, Renner AB, Kellner U, Vadalà M, Birch DG, Wissinger B, Zrenner E and Kohl S (2008) Mutation analysis identifies GUCY2D as the major gene responsible for autosomal dominant progressive cone degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 49:5015-5023

Knippers R (2006) Kapitel 17 Genomik In: Knippers R Molekulare Genetik. Thieme, Stuttgart pp502-514

Kohl S, Marx T, Giddings I, Jägle H, Jacobson SG, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E, Sharpe LT and Wissinger B (1998) Total colourblindness is caused by mutations in the gene encoding the α -subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated cation channel: Nature Genetics 19:257-259

Kohl S, Baumann B, Broghammer M, Jägle H, Sieving P, Kellner U, Spegal R, Anastasi M, Zrenner E, Sharpe LT and Wissinger B (2000) Mutations in the CNGB3 gene encoding the β -subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated channel are responsible for achromatopsia (ACHM3) linked to chromosome 8q21: Hum. Mol. Genet. 9:2107-2116

Kohl S, Baumann B and Rosenberg T (2002) Mutations in the Cone Photoreceptor G-Protein α -Subunit Gene GNAT2 in Patients with Achromatopsia: Am J Hum Genet. 71:422-425

Kohl S, Varsanyi B and Antunes GA (2005) CNGB3 mutations account for 50% of all cases with autosomal recessive achromatopsia: European Journal of Human Genetics 13:302-308

Kohl S (2009) Genetische Ursachen erblicher Erkrankungen der Zapfen-Photorezeptoren: Der Ophthalmologe 2:109-115

Kohl S and Poloschek CM (2010) Achromatopsie: Der Ophthalmologe 107(6):571-80

8. Literaturverzeichnis

Kohl S and Hamel CP (2013) Clinical utility gene card for: achromatopsia-update 2013: European Journal of Human Genetics; doi:10.1038/ejhg.2013.44

Kohl S, Coppieters F, Meire F, Schaich S, Roosing S, Brennenstuhl Ch, Bolz S, van Genderen M, Riemsdijk FCC, Lukowski R, den Hollander AI, Cremers FPM, De Baere E, Hoyng CB and Wissinger B (2012) A Nonsense Mutation in *PDE6H* Causes Autosomal-Recessive Incomplete Achromatopsia: AJHG 91:527-532

Kohl S, Zobor D, Chiang WC, Weisschuh N, Staller J, Menendez G, Chang S, Beck SC, Garcia GM, Sothilingam V, Seeliger MW, Stanzial F, Benedicenti F, Inzana F, Heon E, Vincent A, Beis J, Strom TM, Rudolph G, Roosing S, Hollander AI, Cremers FP, Lopez I, Ren H, Moore AT, Webster AR, Michaelides M, Koenekoop RK, Zrenner E, Kaufmann RJ, Tsang SH, Wissinger B and Lin JH (2015) Mutations in the unfolded protein response regulator ATF6 cause the cone dysfunction disorder achromatopsia. Nat Genet. 47(7):757-765

Koller-Eichhorn R, Marquardt T, Gail R, Wittinghofer A, Kostrewa D, Kutay U and Krambach C (2007) Human OLA1 Defines an ATPase Subfamily in the Olg Family of GTP-binding Proteins. J of Biol Chem 282:19928-19937

Komaromy AM, Alexander JJ, Rowlan JS, Garcia MM, Chiodo VA, Kaya A, Tanaka JC, Acland GM, Hauswirth WW and Aguirre GD (2010) Gene therapy rescues cone function in congenital achromatopsia: Hum Mol Genet 19:2581-2593

Komaromy AM, Rowlan JS, Corr AT, Reinstein SL, Boye SL, Cooper AE, Gonzalez A, Levy B, Wen R, Hauswirth WW, Beltran WA, Aguirre GD (2013) Transient Photoreceptor Deconstruction by CNTF Enhances rAAV-Mediated Cone Functional Rescue in Late Stage CNGB3-Achromatopsia. Mol Ther 21(6):1131-41

Lamesch P, Li N, Milstein S, Fan C, Hao T, Szabo G, Hu Z, Venkatesan K, Bethel G, Martin P, Rogers J, Lawlor S, McLaren S, Dricot A, Borick H, Cusick ME, Vandenhaute J, Dunham I, Hill DE and Vidal M (2007) HORFeome v3.1: A resource of human open reading frames representing over 10,000 human genes. Genomics 89:307-15

Lander ES, Linton LM, Birren, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, Devon K, Dewar K, Doyle M, FitzHugh W, Funke R, Gage D, Harris K, Heaford A, Howland J, Kann L, Lehoczky J, LeVine R, McEwan P, McKernan K, Meldrim J, Mesirov JP, Miranda C, Morris W, Naylor J,

8. Literaturverzeichnis

Raymond C, Rosetti M, Santos R, Sheridan A, Sougnez C, Stange-Thomann N, Stojanovic N, Subramanian A, Wyman D, Rogers J, Sulston J, Ainscough R, Beck S, Bentley D, Burton J, Clee C, Carter N, Coulson A, Deadman R, Deloukas P, Dunham A, Dunham I, Durbin R, French L, Grafham D, Gregory S, Hubbard T, Humphray S, Hunt A, Jones M, Lloyd C, McMurray A, Matthews L, Mercer S, Milne S, Mullikin JC, Mungall A, Plumb R, Ross M, Showkeen R, Sims S, Waterston RH, Wilson RK, Hillier LDW, McPherson J, Marra MA, Mardis ER, Fulton LA, Chinwalla AT, Pepin KH, Gish WR, Chissoe SL, Wendl MC, Delehaunty KD, Miner TL, Delehaunty A, Kramer JB, Cook LL, Fulton RS, Johnson DL, Minx PJ, Clifton S, Hawkins T, Branscomb E, Predki P, Richardson P, Wenning S, Slezak T, Doggett N, Cheng JF, Olsen A, Lucas S, Elkin C, Uberbacher E, Frazier M, Gibbs RA, Muzny DM, Scherer SE, Bouck JB, Sodergren, Worley KC, Rives DM, Gorrell JH, Metzker ML, Naylor SL, Kucherlapati RS, Nelson DL, Weinstock GM, Sakaki Y, Fujiyama A, Hattori M, Yada T, Toyoda A, Itoh T, Kawagoe C, Watanabe H, Totoki Y, Taylor T, Weissenbach J, Heilig R, Saurin W, Artiguenave F, Brottier P, Bruls T, Pelletier E, Robert C, Wincker P, Rosenthal A, Platzer M, Nyakatura G, Taudien S, Rump A, Smith DR, Doucette-Stamm L, Rubenfield M, Weinstock K, Lee HM, Dubois J, Yang H, Yu J, Wang J, Huang G, Gu J, Hood L, Rowen L, Madan A, Qin S, Davis RW, Federspiel NA, Abola P, Proctor MJ, Roe BA, Chen F, Pan H, Ramser J, Lehrach H, Reinhardt R, McCombie WR, de la Bastide M, Dedhia N, Blöckler H, Homischer K, Nordsiek G, Agarwala R, Aravind L, Bailey JA, Bateman A, Batzoglu S, Birney E, Bork P, Brown DG, Burge CB, Cerutti L, Chen HC, Church D, Clamp M, Copley RR, Doerks T, Eddy SR, Eichler EE, Furey TS, Galagan J, Gilbert JGR, Harmon C, Hayashizaki Y, Haussler D, Hermjakob H, Hokamp K, Jang W, Johnson LS, Jones TA, Kasif S, Kasprzyk A, Kennedy S, Kent WJ, Kitts P, Koonin EV, Korf I, Kulp D, Lancet D, Lowe TM, McLysaght A, Mikkelsen T, Moran JV, Mulder N, Pollara VJ, Ponting CP, Schuler G, Schultz J, Slater G, Smit AFA, Stupka E, Szustakowki J, Thierry-Mieg D, Thierry-Mieg J, Wagner L, Wallis J, Wheeler R, Williams A, Wolf YI, Wolfe KH, Yang SP, Yeh RF, Collins F, Guyer MS, Peterson J, Felsenfeld A, Wetterstrand KA, Mayers RM, Schmitz J, Dickson M, Grimwood J, Cox DR, Olson MV, Kaul R, Raymond C, Shimizu N, Kawasaki K, Minoshima S, Evans GA, Athanasiou M, Schultz R, Patrinos A and Morgan MJ (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409:860-921

Lang GK (2004) Kapitel 12 Retina In: Lang G.K. *Augenheilkunde*: Thieme, Stuttgart 334-40

Landreville S, Coulombe S, Carrier P, Gelb MH, Guérin SL and Salette C (2004) Expression of phospholipases A2 and C in human corneal epithel cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45(11)3997-4003

8. Literaturverzeichnis

Li N, Florio SK, Pettenati MJ, Nagesh Rao P, Beavo JA and Baehr W (1998) Characterization of Human and Mouse Rod cGMP Phosphodiesterase δ Subunit (PDE6D) and Chromosomal Localization of the Human Gene. *Genomics* 49:76-82

Lin M, Wei LJ, Sellers WR; Lieberfarb M, Wong WH, Li C (2004) dChipSNP: significance curve and clustering of SNP-array-based loss-of-heterozygosity data. *Bioinformatics* 20(8):1233-1240

Livak KJ and Schmittgen TD (2001) Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta C}$ Method. *METHODS* 25:402-408

Lorenz B, Migliaccio C, Lichtner P, Meyer C, Strom TM, D`Urso M, Becker J, Ciccodicola A and Meitinger T (1998) Cloning and gene structure of the rod cGMP phosphodiesterase delta subunit gene (PDED) in man and mouse. *European J of Hum Genet* 6:283-290

Loughney K, Martins TJ, Harris EA, Sadhu K, Hicks JB, Sonnenburg WK, Beavo JA and Ferguson K (1996) Isolation and Characterization of cDNAs Corresponding to two Human Calcium Calmodulin-regulated, 3',5'-cyclic nucleotide Phosphodiesterases. *J of Bio Chem* 271:796-806

Lüllmann-Rauch R. (2003) Auge. In: Lüllmann-Rauch R. *Histologie Verstehen-Lernen-Nachschlagen*. Thieme, Stuttgart 1. Aufl., pp 502-505

Marchese A, Docherty JM, Nguyen T, Heiber M, Cheng R, Heng HHQ, Tsui L-C, Shi X, George SR and O`Dowd BF (1994) Cloning of human Genes encoding Novel G Protein-Coupled Receptors. *Genomics* 23:609-618

Merbs SL, Nathans J (1993) Role of hydroxyl-bearing amino acids in differentially tuning the absorption spectra of the human red and green cone pigments. *Photochem Photobiol* 58:706-710

Michaelides M, Wilkie SE, Jenkins S, Holder GE, Hunt DM, Moore AT and Webster A (2005) Mutation in the gene *GUCA1A*, encoding guanylate cyclase-activating protein 1, causes cone, cone-rod and macular dystrophy. *Ophthalmology* 112:1442-1447

Michalakis S, Mühlfriedel R, Tanimoto N, Krishnamoorthy V, Koch S, Fischer MD, Becirovic E, Bai L, Huber G, Beck SC, Fahl E, Büning H, Paquet-Durand F, Zong X, Gollisch T, Biel M

8. Literaturverzeichnis

and Seeliger MW (2010) Restoration of cone vision in the *CNGA3*^{-/-} Mouse Model of congenital complete lack of cone photoreceptor function: *Molecular Therapy* 18:2057-2063

Miller SA, Dykes DD and Polesky HF (1988) A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells: *Nucleic Acids Research* Vol 16 Number 3

Miller CL, Cai Y, Oikawa M, Thomas T, Dostmann WR, Zacco M, Fujiwara K and Yan C (2014) Cyclic nucleotide phosphodiesterase 1A: a key regulator of cardiac fibroblast activation and extracellular matrix remodeling in the heart.

Murga-Zamalloa CA, Atkins SJ, Peranen J, Swaroop A and Khanna H (2010) Interaction of retinitis pigmentosa GTPase regulator (RPGR) with RAB8A GTPase: implications for cilia dysfunction and photoreceptor degeneration: *Hum Mol Genet* 19(18)3591-8

Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E and Zerres K (2011) Kapitel 1 Grundlagen der Genetik In: Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E and Zerres K Taschenlehrbuch Humangenetik, Thieme, Stuttgart pp 9-15,104-134

Mustafi D, Engel A and Palczewski K (2009) Structure of Cone Photoreceptors. *Prog Retin Eye Res* 28:289-302

Nathans J, Thomas D and Hogness DS (1986) Molecular genetics of human color vision: the genes encoding blue, green, and red pigments. *Science* 232: 193-202

Nathans J and Hogness DS (1984) Isolation and nucleotide sequence of the gene encoding human rhodopsin. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 81:4851-4855

Nathans J, Davenport CM, Maumenee ICH, Lewis RA, Hejtmancik JF, Litt M, Lovrien E, Weleber R, Bachynski B, Zwas F et al. (1989) Molecular genetics of human blue cone monochromacy. *Science* 245:831-8

Neitz M and Neitz J (2000) Molecular Genetics of Color Vision and Color Vision Defects. *Archives of Ophthalmology* 118:691-700

Ota T, Suzuki Y, Nishikawa T, Otsuki T, Sugiyama T, Irie R, Wakamatsu A, Hayashi K, Sato H, Nagai K, Kimura K, Makita H, Sekine M, Obayashi M, Nishi T, Shibahara T, Tanaka T, Ishii S et al. and Sugano S (2004) Complete sequencing and characterization of 21,243 full-

8. Literaturverzeichnis

length human cDNAs: Nat.Genet. 36(1):40-45

Patel N, Aldahmesh MA, Alkuraya H, Anazi S, Alsharif H, Khan AO, Sunker A, Al-Mohsen S, Abboud EB, Nowilaty SR, Alowain M, Al-Zaidan H, Al-Saud B, Alasmari A, Abdel-Salam GM, Abouelhoda M, Abdulwahab FM, Ibrahim N, Naim E, Al-Younes B, AlMostafa E, Alissa A, Hashem M, Buzovetsky O, Xiong Y, Monies D, Altassan N, Shaheen R, Al-Hazzaa SA and Alkuraya FS (2016) Expanding the clinical allelic and locus heterogeneity of retinal dystrophies. Genet Med 18(6):554-562

Payne AM, Downes SM, Bessant DA, Taylor R, Holder GE, Warren MJ, Bird AC and Bhattacharya SS (1998) A mutation in guanylate cyclase activator 1A (*GUCA1A*) in an autosomal dominant cone dystrophy pedigree mapping to a new locus on chromosome 6p21.1. Hum Mol Genet 7:273-77

Payne AM, Morris AG, Downes SM, Johnson S, Bird AC, Moore AT, Bhattacharya SS and Hunt DM (2001) Clustering and frequency of mutations in the retinal guanylate cyclase (*GUCY2D*) gene in patients with dominant cone-rod dystrophies. J Med Genet 38:611-614

Pfaffl MW. 3. Relative quantification. Real Time PCR. London: Taylor & Francis Ltd., 2006: 63-82, ISBN: 978-0415377348.

Preising M and Ayuso C (2004) Rab escort protein 1 (REP1) in intracellular traffic: a functional and pathophysiological overview: Ophthalmic Genet. 25(2):101-10

Pokorny J, Smith VC, Went LN (1981) Color matching in autosomal dominant tritan defect. J Opt Soc Am. 71:1327-34

Ramana CV, Chatterjee-Kishore M, Nguyen H and Stark GR (2000) Complex roles of STAT 1 in regulating gene expression. Oncogene 19(21):2619-27

Regus-Leidig H, tom Dieck S, Specht D, Meyer L and Brandstätter JH (2009) Early steps in assembly of photoreceptor ribbon synapses in mouse retina: The involvement of precursor spheres. J Comp Neurol 512(6):814-824

Regus-Leidig H, Specht D, tom Dieck S and Brandstätter JH (2010) Stability of active zone components at the photoreceptor ribbon complex. Mol Vis 16:2690-2700

8. Literaturverzeichnis

Rüschendorf F and Nürnberg P (2005) ALOHOMORA: a tool for linkage analysis using 10K SNP array data. *Bioinformatics* 21(9):2123-2125

Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf S, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB and Erlich HA (1988) Primer-Directed Enzymatic Amplification of DNA with a Thermostable DNA polymerase: *Science* 239(4839):487-91

Saliba RS, Munro PM, Luthert PJ and Cheetham ME (2002) The cellular fate of mutant rhodopsin: quality control, degradation and aggresome formation. *J Cell Sci* 115:2907-2918

Sanger F, Nicklen S and Coulson AR (1977) DNA sequencing with chain-terminating inhibitors, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* Vol.74,No.12:5463-5467

Schade C and Lusian E (2010) Methoden und Anwendungen, PCR Erfolgreiche Genotypisierung ohne Optimierungsaufwand, *BIOspektrum* pp60-62

Schartl M., Gessler M. and v. Eckardstein A. (2009) Sehen In: Schartl M., Gessler M. and v. Eckardstein A. *Biochemie und Molekularbiologie des Menschen*. Urban & Fischer, Stuttgart, 1. Aufl. pp 921-925

Schreyer C (2008) Identifikation von Kandidatengenen in einer konsanguinen Familie mit Achromatopsie, Dissertation, Universität Regensburg

Sharpe LT and Gegenfurtner KR (2000) Part 1 Photoreceptors: opsin genes, cone photopigments, color vision and color blindness In: Sharpe LT and Gegenfurtner KR *Color Vision From genes to perception*. Cambridge Univ Press pp 1-50

Silbernagl S. und Despopoulos A. (2003) Kapitel 12 Zentralnervensystem und Sinne. In: Silbernagl S. und Despopoulos A. *Taschenatlas der Physiologie*. Thieme, Stuttgart pp 348-356

Sims D, Sudbery I, Illott NE, Heger A and Ponting CP (2014) Sequencing depth and coverage: key considerations in genomics analyses. *Nature Reviews Genetics* 15:121-132

Stöhr H and Weber BHF (2001) Cloning and Characterization of the Human Retina-Specific Gene *MPP4*, a Novel Member of the p55 Subfamily of MAGUK Proteins. *Genomics* 74:377-384

8. Literaturverzeichnis

Stöhr H, Molday LL, Molday RS, Weber BHF, Biedermann B, Reichenbach A and Krämer F (2005) Membrane-Associated Guanylate Kinase Proteins MPP4 and MPP5 Associate with Veli3 at Distinct Intercellular Junctions of the Neurosensory Retina. *The Journal of Comparative Neurology* 481:31-41

Strachan T and Read AP (2004) Kapitel 13 Genetic Mapping of Mendelian Characters In: Strachan T and Read AP *Human Molecular Genetics* 3. Garland Science, New York pp 395-414

Takayama K, Suzuki T, Fujimura T, Urano T, Takahashi S, Homma Y and Inoue S (2014) CtBP2 Modulates the Androgen Receptor to Promote Prostate Cancer Progression. *Cancer Res* 74(22):6542-6553

Thiadens AAHJ, Hollander AI, Roosing S, Nabuurs SB, Zekveld-Vroon RC, Collin RWJ, De Baere E, Koenekoop RK, van Schooneveld MJ, Strom TM, van Lith-Verhoeven JJC, Lotery AJ, van Moll-Ramirez N, Leroy BP, van den Born LI, Hoyng CB, Cremers FPM and Klaver CCW (2009) Homozygosity Mapping Reveals PDE6C Mutations in Patients with Early-Onset Cone Photoreceptor Disorders. *Am J Hum Genet.* 85:240-247

Thomas MG, Kumar A, Kohl S, Proudlock FA and Gottlob I (2011) High-Resolution In Vivo Imaging in Achromatopsia. *Ophthalmology American Academy of Ophthalmology* 118:882-887

Thomas S, Wright KJ, Le CS, Micalizzi A, Romani M, Abhyankar A et al. A homozygous PDE6D mutation in Joubert syndrome impairs targeting of farnesylated INPP5E protein to the primary cilium. *Hum Mutat* 2014; 35(1):137-146

Trepel M (2003) Sinnesorgane. In: Trepel M. (eds) *Neuroanatomie, Struktur und Funktion*. Urban & Fischer, Stuttgart, pp 301-302

Valente EM, Silhavy J, Brancati F, Barrango G, Krishnaswami SR, Castori M, Lancaster MA, Boltshauser E, Boccone L, Al-Gazali L, Fazzi E, Signorini S, Louie CM, Bellacchio E, International Joubert Syndrome Related Disorders Study Group, Bertini E, Dallapiccola B and Gleeson JG (2006) Mutations in *CEP290*, which encodes a centrosomal protein cause pleiotropic forms of Joubert syndrome. *Nature Genetics* 38:623-625

8. Literaturverzeichnis

Varsanyi B, Somfai GM, Lesch B, Vamos R and Farkas A (2007) Optical Coherence Tomography of the Macula in Congenital Achromatopsia: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:2249-2253

Vollrath D, Nathans J, Davis RW (1988) Tandem array of human visual pigment genes at Xq28. *Science* 240:1669-72

Wang W, Zhang Q, Acland GM, Mellersh C, Ostrander EA, Ray K and Aguirre GD (1999) Molecular characterization and mapping of canine cGMP-phosphodiesterase delta subunit (PDE6D). *Gene* 236:325-332, Elsevier-Verlag

Wang X, Rinehart TA, Wadl PA, Spiers JM, Hadziabdic D, Windham MT and Trigiano RN (2009) A new electrophoresis technique to separate microsatellite alleles, *Afr J Biotechnol* 8(11):2432-2436

Weitz CJ, Miyake Y, Shinzato K, Montag E, Zrenner E, Went LN and Nathans J (1992) Human Tritanopia Associated with Two Amino Acid Substitutions in the Blue-sensitive Opsin. *Am J Hum Genet* 50:498-507

Welsch N. and Liebmann C.Ch. (2012) Kapitel 3 Theorien des Farbensehens. In: Welsch N. and Liebmann C.Ch. *Farben*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg pp 227-232

Winderickx J, Battisti L, Motulsky AG, Deeb SS (1992) Selective expression of human X chromosome-linked green opsin genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 89: 9710-4

Winderickx J, Battisti L, Hibiya Y, Motulsky AG, Deeb SS (1993) Haplotype diversity in the human red and green opsin genes: evidence for frequent sequence exchange in exon 3. *Hum Mol Genet* 2:1413-1421

Wissinger B, Gamer D, Jäggle H, Giorda R, Marx T, Mayer S, Tippmann S, Broghammer M, Jurklies B, Rosenberg T, Jacobson SG, Sener EC, Tatlipinar S, Hoyng CB, Castellan C, Bitoun P, Andreasson S, Rudolph G, Kellner U, Lorenz B, Wolff G, Verellen-Dumoulin C, Schwartz M, Cremers FPM, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E, Salati R and Sharpe LT (2001) CNGA3 Mutations in Hereditary Cone Photoreceptor Disorders: *Hum Genet*. 69:722-737

Wissinger B, Dangel S, Jäggle H, Hansen L, Baumann B, Rudolph G, Wolf C, Bonin M, Koeppen K, Ladewig T, Kohl S, Zrenner E and Rosenberg T(2008) Cone dystrophy with

8. Literaturverzeichnis

supernormal rod response is strictly associated with mutations in KCNV2. Invest Ophthalmol Vis Sci 49:751-757

Wycisk KA, Zeitz C, Feil S, Wittmer M, Forster U, Neidhardt J, Wissinger B, Zrenner E, Wilke R, Kohl S and Berger W (2006) Mutation in the auxiliary calcium-channel subunit CACNA2D4 causes autosomal recessive cone dystrophy. Am J Hum Genet 79:973-977

Yang J, Pawlyk B, Wen X-H, Adamian M, Soloviev M, Michaud N, Zhao Y, Sandberg MA, Makino CL and Li T (2001) MPP4 is required for proper localization of plasma membrane calcium ATPases and maintenance of calcium homeostasis at the rod photoreceptor synaptic terminals. Hum Mol Genet 16(9):1017-1029

Yang Z, Peachey NS, Moshfeghi DM, Thirumalaichary S, Chorich L, Shugart YY, Fan K and Zhang K (2002) Mutations in the RPGR gene cause X linked cone dystrophy. Hum Mol Genet 11:605-611

Zhao LJ, Subramanian T and Chinnadurai G (2006) Changes in C-terminal Binding Protein 2 (CTBP2) Corepressor Complex Induced by E1A and Modulation of E1A Transcriptional Activity by CTBP2. J Biol Chem 281(48):36613-36623

Internet Referenzen:

Deeb SS, Motulsky AG, Red-Green Color Vision Defects: Gene Reviews. In. 1993-2005, 09/2011

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1301/>

Zugriff am 11.10.2011

ENCODE Project Science 2004:306(5696):636-640

www.genome.gov/ENCODE

Zugriff am 01.12.2011

Disease Database; Cone and Cone-Rod Dystrophies

www.retina-international.org/files/sci-news/conedys.htm

Zugriff am 06.03.2013

dChip (DNA-Chip Analyzer)

www.dchip.org

8. Literaturverzeichnis

Zugriff am 06.06.2010

C2orf69-Gen

www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=C2orf69

Zugriff am 12.07.2013

dbSNP www.ncbi.nlm.nih.gov/snp

letzter Zugriff 01.05.2016

Retnet <https://sph.uth.edu/RetNet/>

letzter Zugriff 3.4.2016

ZNRF3- und CTBP2-Gen

Retina Central www.retinacentral.org/

letzter Zugriff am 03.04.2016

CTBP2-, *SRMS-*, *FANCM-*, *ZNF474-* und *OR2M3-* Gen

Ocular Tissue Database <https://genome.uiowa.edu/otdb/>

letzter Zugriff am 03.04.2016

OR2M3-Gen

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=127062>

letzter Zugriff am 03.04.2016

EXAC-Datenbank

<http://exac.broadinstitute.org/>

Clinvar

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

Mutationstaster

<http://www.mutationstaster.org/>

GERP++

<http://mendel.stanford.edu/SidowLab/downloads/gerp/>

Polyphen2

8. Literaturverzeichnis

<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>

SIFT

<http://sift.jcvi.org>

NHLBI-ESP6500

<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>

1000 Genomes Project

<http://ftp-trace.ncbi.nih.gov/1000genomes/ftp/release>

ENSEMBLE

<http://www.ensembl.org/index.html>

RefGene

<http://hgdownload.es.e.ucsf.edu/goldenPath/hg19/database/refGene.txt.gz>

UCSC build Hg 19 (Referenzgenom)

<http://hgdownload.es.e.ucsf.edu/goldenPath/hg19/bigZips>

9. Anhang

9. Anhang

9.1. Sequenzveränderungen bei Patient 508.05 in Genen bei denen in Patient 508.08 Sequenzveränderungen heterozygot vorliegen

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
PLEKHN1	SILENT	NM_032129.2	p.Ala166Ala	c.498A>C	rs28507236	het
PLEKHN1	MISSENSE	NM_032129.2	p.Arg487Pro	c.1460G>C	rs3829740	het
PLEKHN1	MISSENSE	NM_032129.2	p.Ser511Pro	c.1531T>C	rs3829738	het
PERM1	protein_coding	NM_001291366.1			rs2340593	hom
PERM1	MISSENSE	NM_001291366.1	p.Val777Ala	c.2330T>C	rs7417106	het
PERM1	SILENT	NM_001291366.1	p.Arg746Arg	c.2238G>A	rs74045046	het
PERM1	MISSENSE	NM_001291366.1	p.Glu693Gln	c.2077G>C	rs13302979	het
PERM1	MISSENSE	NM_001291366.1	p.Gln520Glu	c.1558C>G	rs13303368	het
PERM1	MISSENSE	NM_001291366.1	p.Ser512Gly	c.1534A>G	rs13302983	hom
PERM1	SILENT	NM_001291366.1	p.Ala490Ala	c.1470A>G	rs13303033	het
PERM1	SILENT	NM_001291366.1	p.Leu395Leu	c.1183T>C	rs13303355	hom
PERM1	MISSENSE	NM_001291367.1	p.Trp20Arg	c.58T>C	rs6660139	hom
PERM1	SILENT	NM_001291367.1	p.Pro2Pro	c.6G>A	rs28434575	het
ISG15	protein_coding	NM_005101.3		c.-84C>G	rs4615788	hom
ISG15	protein_coding	NM_005101.3		c.-33T>C	rs15842	hom
ISG15	MISSENSE	NM_005101.3	p.Ser83Asn	c.248G>A	rs1921	het
ISG15	SILENT	NM_005101.3	p.Val98Val	c.294A>G	rs8997	hom
TTLL10	MISSENSE	NM_001130045.1	p.Cys97Arg	c.289T>C	rs111751804	het
TTLL10	protein_coding	NM_001130045.1		c.831_832insCTCAG	rs200289943	het
TTLL10	protein_coding	NM_001130045.1		c.831-32G>A	rs112895009	het
TTLL10	protein_coding	NM_001130045.1		c.917-44T>C	rs10907171	het
TTLL10	protein_coding	NM_001130045.1		c.1613-33C>T	rs2274792	het
TTLL10	MISSENSE	NM_001130045.1	p.Gly578Asp	c.1733G>A	rs2274791	het
TTLL10	SILENT	NM_001130045.1	p.Pro587Pro	c.1761C>A	rs2274790	het
TTLL10	SILENT	NM_001130045.1	p.Pro624Pro	c.1872A>G	rs2274789	het
TAS1R3	protein_coding	NM_152228.1		c.1601-39T>G	rs307378	hom
TAS1R3	MISSENSE	NM_152228.1	p.Cys757Arg	c.2269T>C	rs307377	hom
MIB2	MISSENSE	NM_080875.2	p.Phe72Leu	c.214T>C	rs7418389	hom
MIB2	protein_coding	NM_080875.2		c.2726+21G>T	rs61774907	hom
CDK11B	protein_coding	NM_001787.2		c.2099+55C>A	rs377058079	hom
CDK11B	protein_coding	NM_001787.2		c.626-22071G>A	rs61776767	het
CDK11B	protein_coding	NM_001787.2		c.625+8084A>G	rs2076329	het
CDK11B	protein_coding	NM_001787.2		c.488+32G>A	rs74045984	het
CDK11B	protein_coding	NM_001787.2		c.489G>C	rs72901773	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
CDK11B	SILENT	NM_001787.2	p.Glu153Glu	c.459A>G	rs72901775	het
CDK11B	SILENT	NM_001787.2	p.Arg134Arg	c.402A>G	rs72909014	het
CDK11B	protein_coding	NM_001787.2	p.Arg127_Glu128insLysGluArg	c.379_380insAAGAAA	rs144636354	het
CDK11B	protein_coding	NM_001787.2		c.356-11T>C	rs1883424	het
CDK11B	MISSENSE	NM_001787.2	p.His112Arg	c.335A>G	rs1137003	het
CDK11B	MISSENSE	NM_001787.2	p.Cys109Arg	c.325T>C	rs1059830	het
CDK11B	SILENT	NM_001787.2	p.Glu107Glu	c.321A>G	rs1137004	het
CDK11B	SILENT	NM_001787.2	p.Arg105Arg	c.315A>G	rs1137005	het
CDK11B	MISSENSE	NM_001787.2	p.Val97Ala	c.290T>C	rs72909030	het
CDK11B	MISSENSE	NM_001787.2	p.Arg93Trp	c.277C>T	rs1059831	het
CDK11B	protein_coding	NM_001787.2		c.228-26C>T	rs36191908	het
CDK11B	protein_coding	NM_001787.2		c.227+31A>G	rs36039898	hom
CDK11B	protein_coding	NM_001787.2		c.228G>A	rs16825265	hom
CDK11B	protein_coding	NM_033489.2			rs61777495	hom
CDK11B	protein_coding	NM_001787.2		c.111+83T>A	rs200615789	hom
CDK11B	protein_coding	NM_001787.2		c.111+79_111+81delCGC	rs35174499	hom
NADK	protein_coding	NM_001198994.1	p.Gly591_Ter592insGluGly	c.1771_1772insAGG	rs150880809	hom
NADK	SILENT	NM_001198994.1	p.Pro549Pro	c.1647G>A	rs386609880	hom
NADK	protein_coding	NM_001198994.1		c.180T>C	rs5021859	hom
TMEM52	protein_coding	NM_178545.3			rs2748986	hom
TMEM52	MISSENSE	NM_178545.3	p.Met141Thr	c.422T>C	rs28640257	hom
TMEM52	protein_coding	NM_178545.3	p.Leu23_Leu26del	c.69_77delCCTGCCGCT		hom
KIAA1751	MISSENSE	NM_001080484.1	p.Ter763Glnext*?	c.2287T>C	rs28548017	hom
PEX10	MISSENSE	NM_153818.1	p.Thr294Ala	c.880A>G		het
PEX10	SILENT	NM_153818.1	p.Thr97Thr	c.291A>G	rs2494598	hom
PANK4	MISSENSE	NM_018216.1	p.Ala547Val	c.1640C>T	rs7535528	het
PANK4	SILENT	NM_018216.1	p.Lys131Lys	c.393A>G	rs2985862	hom
ACTRT2	MISSENSE	NM_080431.4	p.Gly247Arg	c.739G>A	rs3795263	hom
PRDM16	protein_coding	NM_022114.3		c.677-16G>A	rs192554855	het
PRDM16	MISSENSE	NM_022114.3	p.Ser533Pro	c.1597T>C	rs870124	het
PRDM16	protein_coding	NM_022114.3		c.2940-36G>T	rs41303861	het
PRDM16	protein_coding	NM_022114.3		c.3284+15G>T	rs386618156	het
ARHGEF16	SILENT	NM_014448.3	p.Pro267Pro	c.801A>G	rs6424078	hom
ARHGEF16	MISSENSE	NM_014448.3	p.His370Tyr	c.1108C>T	rs2185639	hom
ARHGEF16	SILENT	NM_014448.3	p.Ser497Ser	c.1491T>C	rs4638054	hom
ARHGEF16	protein_coding	NM_014448.3		c.1625+50A>G	rs4422946	hom
ARHGEF16	SILENT	NM_014448.3	p.Val559Val	c.1677G>A	rs10797395	hom
ARHGEF16	protein_coding	NM_014448.3		c.1814+53T>C	rs4553117	hom
ARHGEF16	protein_coding	NM_014448.3		c.1991-8G>A	rs200509457	het
MEGF6	MISSENSE	NM_001409.3	p.Gly1137Ala	c.3410G>C	rs4648506	hom
MEGF6	MISSENSE	NM_001409.3	p.Arg916Leu	c.2747G>T	rs7553399	hom

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
MEGF6	SILENT	NM_001409.3	p.Pro761Pro	c.2283G>A	rs4648508	hom
MEGF6	protein_coding	NM_001409.3		c.604+41A>G	rs2794322	hom
MEGF6	protein_coding	NM_001409.3		c.482-14C>T	rs10797399	hom
MEGF6	protein_coding	NM_001409.3		c.132-15G>A	rs2794330	het
CCDC27	MISSENSE	NM_152492.2	p.Gln54Glu	c.160C>G	rs10910021	het
CCDC27	protein_coding	NM_152492.2		c.553+25C>A	rs4648555	het
CCDC27	protein_coding	NM_152492.2		c.711+42T>G	rs4648405	het
CCDC27	MISSENSE	NM_152492.2	p.Met267Thr	c.800T>C	rs1181883	het
CCDC27	protein_coding	NM_152492.2		c.862-45T>C	rs1181879	het
CCDC27	protein_coding	NM_152492.2		c.862-38G>A	rs4648556	het
CCDC27	MISSENSE	NM_152492.2	p.Thr353Met	c.1058C>T	rs10910024	het
CEP104	protein_coding	NM_014704.3		c.2663-22A>G	rs4648409	het
CEP104	protein_coding	NM_014704.3		c.2662+62A>G	rs6703035	het
CEP104	protein_coding	NM_014704.3		c.2152-83G>A	rs6688969	het
CEP104	protein_coding	NM_014704.3		c.2151+43A>G	rs2275832	het
CEP104	protein_coding	NM_014704.3		c.1837-22C>A	rs2275828	het
CEP104	protein_coding	NM_014704.3		c.1837-24A>C	rs2275827	het
CEP104	protein_coding	NM_014704.3		c.1837-28G>C	rs2275826	hom
CEP104	protein_coding	NM_014704.3		c.1836+30G>A	rs6424058	het
CEP104	protein_coding	NM_014704.3		c.1837A>G	rs6413779	hom
CEP104	MISSENSE	NM_014704.3	p.Leu414Ile	c.1240T>A	rs2275824	het
CEP104	SILENT	NM_014704.3	p.Glu248Glu	c.744A>G	rs1891941	hom
CEP104	protein_coding	NM_014704.3		c.566+1711G>T	rs115065436	het
CEP104	protein_coding	NM_014704.3		c.566+1687T>C	rs10797347	hom
CEP104	SILENT	NM_014704.3	p.Thr186Thr	c.558G>A	rs2275822	het
C1orf174	MISSENSE	NM_207356.2	p.Thr53Arg	c.158C>G	rs4274008	hom
CHD5	protein_coding	NM_015557.2		c.*3480A>G	rs6696489	het
CHD5	protein_coding	NM_015557.2		c.5382+29delC	rs78789357	hom
CHD5	protein_coding	NM_015557.2		c.5141-49G>T	rs59788818	het
CHD5	MISSENSE	NM_015557.2	p.Ser1539Pro	c.4615T>C	rs2843493	hom
CHD5	protein_coding	NM_015557.2		c.4540-25T>C	rs2273041	hom
CHD5	protein_coding	NM_015557.2		c.4260+52C>T	rs2273037	hom
CHD5	protein_coding	NM_015557.2		c.3730+13C>T	rs2273034	hom
CHD5	protein_coding	NM_015557.2		c.2697-30C>T	rs2250504	hom
CHD5	SILENT	NM_015557.2	p.Ile831Ile	c.2493T>C	rs2250358	hom
CHD5	protein_coding	NM_015557.2		c.2437-18T>C	rs2746066	hom
CHD5	protein_coding	NM_015557.2		c.2437-26A>T	rs2785582	hom
CHD5	protein_coding	NM_015557.2		c.1803G>C	rs17489787	het
CHD5	SILENT	NM_015557.2	p.Val368Val	c.1104A>G	rs12565328	het
CHD5	SILENT	NM_015557.2	p.Phe301Phe	c.903C>T	rs9434711	het
CHD5	SILENT	NM_015557.2	p.Leu143Leu	c.429G>C	rs12074369	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
NPPA	protein_coding	NM_006172.3		c.*85T>C	rs5067	het
NPPA	MISSENSE	NM_006172.3	p.Ter152Argext*?	c.454T>C	rs5065	het
NPPA	protein_coding	NM_006172.3		c.123+16C>T	rs5064	het
PRAMEF1	protein_coding	NM_023013.4		c.288-23T>C	rs76280430	het
PRAMEF1	protein_coding	NM_023013.4		c.288-12C>T	rs78573959	het
PRAMEF1	NONSENSE	NM_023013.4	p.Leu105*	c.314T>A	rs79698223	het
PRAMEF1	SILENT	NM_023013.4	p.Asp107Asp	c.321T>C	rs76193255	het
PRAMEF1	MISSENSE	NM_023013.4	p.Glu110Gly	c.329A>G	rs76648802	het
PRAMEF1	MISSENSE	NM_023013.4	p.Tyr194His	c.580T>C	rs61775051	het
PRAMEF1	MISSENSE	NM_023013.4	p.Arg213His	c.638G>A	rs1063769	het
PRAMEF1	MISSENSE	NM_023013.4	p.Asn233Thr	c.698A>C	rs1063774	het
PRAMEF1	MISSENSE	NM_023013.4	p.Arg235Gly	c.703C>G	rs1063775	het
PRAMEF1	MISSENSE	NM_023013.4	p.Gln252Glu	c.754C>G	rs1063776	hom
C1orf195	MISSENSE	NM_001278502.1	p.Tyr64Phe	c.191A>T	rs61561984	het
C1orf195	MISSENSE	NM_001278501.1	p.Tyr88His	c.262T>C	rs78615461	het
C1orf195	SILENT	NM_001278501.1	p.Arg16Arg	c.48A>G	rs6429722	hom
PLA2G2C	MISSENSE	NM_001105572.1	p.Gln140Arg	c.419A>G	rs6426616	het
PLA2G2C	NONSENSE	NM_001105572.1	p.Arg36*	c.106C>T	rs12139100	het
WDR65	protein_coding	NM_001195831.2			rs9519	het
WDR65	protein_coding	NM_001195831.2		c.-15G>C	rs1782386	het
WDR65	SILENT	NM_001195831.2	p.Val11Val	c.33T>A	rs1782387	het
WDR65	MISSENSE	NM_001195831.2	p.Asn241Asp	c.721A>G	rs663824	het
WDR65	protein_coding	NM_001195831.2		c.970-9T>C	rs6413971	hom
WDR65	protein_coding	NM_001195831.2		c.1262+13A>G	rs513009	hom
WDR65	protein_coding	NM_001195831.2		c.1263-33A>G	rs386430537	het
WDR65	SILENT	NM_001195831.2	p.His443His	c.1329C>T	rs386601165	het
WDR65	protein_coding	NM_001195831.2		c.1429delA	rs10711519	het
WDR65	protein_coding	NM_001195831.2		c.1755+33T>G	rs11210812	het
WDR65	SILENT	NM_001195831.2	p.Ser603Ser	c.1809G>A	rs2453412	hom
WDR65	protein_coding	NM_001195831.2		c.3226-15C>T	rs2477561	hom
WDR65	protein_coding	NM_001195831.2		c.3361-26A>G	rs2483688	hom
PDE4DIP	NONSENSE	NM_001198834.3	p.Trp2351*	c.7053G>A	rs61804988	het
PDE4DIP	SILENT	NM_014644.5	p.Pro2341Pro	c.7023A>G	rs1616066	het
PDE4DIP	SILENT	NM_001198834.3	p.Ala2328Ala	c.6984A>G	rs4997148	het
PDE4DIP	SILENT	NM_001198834.3	p.Ile2314Ile	c.6942T>C	rs78461771	het
PDE4DIP	SILENT	NM_001198834.3	p.Glu2311Glu	c.6933A>G	rs3851872	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Thr2297Ala	c.6889A>G	rs78371650	het
PDE4DIP	SILENT	NM_001198834.3	p.Leu2292Leu	c.6876C>A	rs79028512	het
PDE4DIP	SILENT	NM_001198834.3	p.Arg2291Arg	c.6873A>G	rs3851873	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Arg2291Gln	c.6872G>A	rs3863691	het
PDE4DIP	SILENT	NM_001198834.3	p.Ser2247Ser	c.6741A>G	rs1699754	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
PDE4DIP	SILENT	NM_001198834.3	p.Gly2229Gly	c.6687T>C	rs1698582	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Glu2001Gly	c.6002A>G	rs71225704	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Asp1910Glu	c.5730C>A	rs1613780	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Arg1867Cys	c.5599C>T	rs1620560	het
PDE4DIP	SILENT	NM_001198834.3	p.Glu1860Glu	c.5580A>G	rs1064044	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Ala1757Thr	c.5269G>A	rs1628310	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Ala1742Ser	c.5224G>T	rs1698605	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Val1736Glu	c.5207T>A	rs1778159	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Leu1727Pro	c.5180T>C	rs1778158	het
PDE4DIP	protein_coding	NM_001198834.3		c.5081T>G	rs1698606	het
PDE4DIP	SILENT	NM_001198834.3	p.Gln1690Gln	c.5070G>A	rs1699787	het
PDE4DIP	protein_coding	NM_001198834.3	p.Gln1665fs	c.4994delA		het
PDE4DIP	SILENT	NM_001198834.3	p.Glu1616Glu	c.4848A>G	rs1610774	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.His1598Arg	c.4793A>G	rs1778155	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Lys1454Glu	c.4360A>G	rs1778120	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Trp1396Arg	c.4186T>C	rs2798901	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Lys1359Glu	c.4075A>G	rs1747958	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Lys1266Glu	c.3796A>G	rs12568796	het
PDE4DIP	SILENT	NM_001198834.3	p.Ile1146Ile	c.3438T>C	rs1699836	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Ala1066Thr	c.3196G>A	rs1698647	het
PDE4DIP	protein_coding	NM_001198834.3		c.3138G>A	rs1343472	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Phe1013Ile	c.3037T>A	rs1698624	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Met783Ile	c.2349G>A	rs34169189	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Cys708Arg	c.2122T>C	rs1628172	hom
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Arg681His	c.2042G>A	rs1629011	het
PDE4DIP	NONSENSE	NM_001198834.3	p.Arg622*	c.1864C>T	rs1778111	het
PDE4DIP	SILENT	NM_001198834.3	p.Leu601Leu	c.1801C>T	rs1778112	het
PDE4DIP	NONSENSE	NM_001198834.3	p.Trp560*	c.1679G>A	rs1698683	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Ser536Thr	c.1607G>C	rs1747930	het
PDE4DIP	SILENT	NM_001198834.3	p.Leu520Leu	c.1558T>C	rs1698682	het
PDE4DIP	protein_coding	NM_001198834.3	p.Val486fs	c.1458delT	rs11295415	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.His482Arg	c.1445A>G	rs1698681	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Glu410Val	c.1229A>T	rs1061308	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Arg295His	c.884G>A	rs2455994	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Ser275Leu	c.824C>T	rs1359300	het
PDE4DIP	protein_coding	NM_001198834.3		c.637_650delTGCCGTTTCTTCCCT		hom
PDE4DIP	SILENT	NM_001002811.2	p.Pro371Pro	c.1113G>T	rs2762867	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001002811.2	p.Lys257Glu	c.769A>G	rs2147326	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001002811.2	p.Thr208Ala	c.622A>G	rs41315684	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001002811.2	p.Ala127Thr	c.379G>A	rs2762745	het
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001002811.2	p.Ala106Val	c.317C>T	rs2798893	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
PDE4DIP	MISSENSE	NM_001198834.3	p.Arg25Leu	c.74G>T	rs1664022	het
PDE4DIP	NONSENSE	NM_022359.5	p.Trp60*	c.180G>A	rs2762779	het
PDE4DIP	SILENT	NM_022359.5	p.Gly3Gly	c.9C>G	rs1663853	het
SEC22B	MISSENSE	NM_004892.5	p.Ter39Glnext*?	c.115T>C	rs2794062	het
SEC22B	MISSENSE	NM_004892.5	p.Asp71Tyr	c.211G>T	rs2596331	het
SEC22B	MISSENSE	NM_004892.5	p.Thr82Lys	c.245C>A	rs2794053	het
SEC22B	MISSENSE	NM_004892.5	p.Arg108Gln	c.323G>A	rs2655551	het
SEC22B	MISSENSE	NM_004892.5	p.Cys130Arg	c.388T>C	rs2590131	het
SEC22B	NONSENSE	NM_004892.5	p.Arg132*	c.394C>T	rs2794041	het
SEC22B	SILENT	NM_004892.5	p.Asn134Asn	c.402C>T	rs2794040	het
SEC22B	SILENT	NM_004892.5	p.Ile153Ile	c.459C>T	rs2794039	het
SEC22B	MISSENSE	NM_004892.5	p.His190Arg	c.569A>G	rs2655557	het
SEC22B	SILENT	NM_004892.5	p.Tyr193Tyr	c.579T>C	rs2655558	het
OR10X1	SILENT	NM_001004477.1	p.Ile142Ile	c.426C>T	rs863360	het
OR10X1	SILENT	NM_001004477.1	p.Thr90Thr	c.270G>A	rs863361	het
OR10X1	NONSENSE	NM_001004477.1	p.Trp66*	c.198G>A	rs863362	het
OR10X1	MISSENSE	NM_001004477.1	p.Ile60Thr	c.179T>C	rs863363	het
ADAMTS4	protein_coding	NM_005099.4		c.*56A>G	rs34884997	het
ADAMTS4	MISSENSE	NM_005099.4	p.Gln626Arg	c.1877A>G	rs4233367	het
ADAMTS4	protein_coding	NM_005099.4		c.1549-17G>A	rs3813622	het
ATF6	MISSENSE	NM_007348.3	p.Met67Val	c.199A>G	rs1058405	het
ATF6	protein_coding	NM_007348.3		c.1434-55C>T	rs2340717	het
ATF6	protein_coding	NM_007348.3		c.1434T>A	rs2257107	het
ATF6	SILENT	NM_007348.3	p.Ser632Ser	c.1896A>G	rs9482	het
KIAA0040	protein_coding	NM_001162893.1	p.Lys68fs	c.204delG		hom
KIAA0040	protein_coding	NM_001162893.1	p.Asn65fs	c.195_202delCAAGAAGA		hom
CACNA1E	protein_coding	NM_001205293.1		c.1225+78A>G	rs12407563	hom
CACNA1E	protein_coding	NM_001205293.1		c.1316-13T>C	rs7540850	het
CACNA1E	protein_coding	NM_001205293.1		c.1639-19G>A	rs4651113	het
CACNA1E	MISSENSE	NM_001205293.1	p.Asp859Glu	c.2577T>A	rs35737760	het
CACNA1E	MISSENSE	NM_001205293.1	p.Gly998Ser	c.2992G>A	rs41304253	het
CACNA1E	SILENT	NM_001205293.1	p.Ile1149Ile	c.3447C>T	rs34488539	het
CACNA1E	protein_coding	NM_001205293.1		c.3731+56C>T	rs704332	het
CACNA1E	SILENT	NM_001205293.1	p.His1336His	c.4008T>C	rs4652678	het
CACNA1E	protein_coding	NM_001205293.1		c.4494+26G>A	rs704329	het
CACNA1E	protein_coding	NM_001205293.1		c.4606-42_4606-41insC	rs149636359	het
CACNA1E	protein_coding	NM_001205293.1		c.4815+28A>G	rs72735265	het
CACNA1E	SILENT	NM_001205293.1	p.Asn1691Asn	c.5073C>T	rs199930	het
CACNA1E	protein_coding	NM_001205293.1		c.5365-45_5365-44insT	rs144664284	het
CACNA1E	protein_coding	NM_001205293.1		c.5471_5475delAGCTT	rs36163765	hom
CACNA1E	MISSENSE	NM_001205293.1	p.Ala1955Thr	c.5863G>A	rs704326	hom

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
PTPN7	protein_coding	NM_002832.3		c.1190+27C>T	rs10920337	hom
PTPN7	protein_coding	NM_002832.3		c.1032+13C>T	rs35407093	het
PTPN7	MISSENSE	NM_002832.3	p.Gln37Arg	c.110A>G	rs4309039	het
PTPN7	MISSENSE	NM_002832.3	p.Thr14Met	c.41C>T	rs3935295	het
PTPN7	protein_coding	NM_002832.3			rs3934648	hom
C4BPA	protein_coding	NM_000715.3		c.428+37T>C	rs12031629	het
C4BPA	SILENT	NM_000715.3	p.Gly225Gly	c.675T>C	rs1126618	hom
C4BPA	protein_coding	NM_000715.3		c.889+19A>G	rs2491393	het
C4BPA	MISSENSE	NM_000715.3	p.Ile300Thr	c.899T>C	rs4844573	het
CENPF	SILENT	NM_016343.3	p.Gly11Gly	c.33G>A	rs2070064	het
CENPF	SILENT	NM_016343.3	p.Leu964Leu	c.2890C>T	rs3795521	het
CENPF	MISSENSE	NM_016343.3	p.Asn2396Asp	c.7186A>G	rs3748697	het
CENPF	MISSENSE	NM_016343.3	p.Arg2729Gln	c.8186G>A	rs335524	het
CENPF	protein_coding	NM_016343.3		c.8322+32G>A	rs335523	het
CENPF	MISSENSE	NM_016343.3	p.Arg2943Gly	c.8827A>G	rs386592781	het
CENPF	MISSENSE	NM_016343.3	p.Asn3106Lys	c.9318C>G	rs7289	het
USH2A	SILENT	NM_206933.2	p.Thr4222Thr	c.12666A>G	rs2797234	het
USH2A	SILENT	NM_206933.2	p.Thr4204Thr	c.12612A>G	rs2797235	hom
USH2A	protein_coding	NM_206933.2		c.12067-31delA	rs397828675	het
USH2A	SILENT	NM_206933.2	p.Leu3982Leu	c.11946G>A	rs2820718	het
USH2A	protein_coding	NM_206933.2		c.11390-53_11390-52delCA		het
USH2A	protein_coding	NM_206933.2		c.11390-55C>T	rs4053764	het
USH2A	protein_coding	NM_206933.2		c.7300+29A>G	rs41277208	het
USH2A	MISSENSE	NM_206933.2	p.Ile2169Thr	c.6506T>C	rs10864219	het
USH2A	MISSENSE	NM_206933.2	p.Ile2106Thr	c.6317T>C	rs6657250	het
USH2A	MISSENSE	NM_206933.2	p.Arg1486Lys	c.4457G>A	rs1805049	hom
USH2A	protein_coding	NM_206933.2		c.3157+35G>A	rs1324330	hom
USH2A	SILENT	NM_206933.2	p.Thr168Thr	c.504A>G	rs4253963	hom
USH2A	MISSENSE	NM_206933.2	p.Ala125Thr	c.373G>A	rs10779261	hom
OR2B11	MISSENSE	NM_001004492.1	p.Gly223Asp	c.668G>A	rs4925663	het
OR2B11	MISSENSE	NM_001004492.1	p.Val198Met	c.592G>A	rs6695302	hom
OR2B11	MISSENSE	NM_001004492.1	p.Ile130Ser	c.389T>G	rs11583410	het
OR2B11	SILENT	NM_001004492.1	p.Asp11Asp	c.33C>T	rs12028142	het
OR2B11	protein_coding	NM_001004492.1	p.Phe8fs	c.23delT	rs35305980	hom
OR2M3	MISSENSE	NM_001004689.1	p.Met1?	c.1A>G	rs148365126	het
OR2M3	SILENT	NM_001004689.1	p.Glu111Glu	c.333G>A	rs4916112	het
OR2M3	MISSENSE	NM_001004689.1	p.Ter313Argext*?	c.937T>A	rs41304018	het
WDR35	protein_coding	NM_001006657.1		c.3154+12A>C	rs28502265	het
WDR35	protein_coding	NM_001006657.1		c.2857-14G>T	rs1191779	hom
WDR35	MISSENSE	NM_001006657.1	p.Ala878Thr	c.2632G>A	rs2293669	het
WDR35	SILENT	NM_001006657.1	p.Glu843Glu	c.2529A>G	rs386604792	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
WDR35	MISSENSE	NM_001006657.1	p.Gln18Arg	c.53A>G	rs1060742	het
WDR35	protein_coding	NM_001006657.1		c.25-46G>A	rs3731663	hom
GCKR	protein_coding	NM_001486.3		c.429-38T>C	rs813592	het
GCKR	protein_coding	NM_001486.3		c.968+34G>A	rs2293571	het
GCKR	protein_coding	NM_001486.3	p.Thr379_Asn380fs	c.1135_1136insA		het
GCKR	MISSENSE	NM_001486.3	p.Leu446Pro	c.1337T>C	rs1260326	het
FAM179A	SILENT	NM_199280.2	p.Pro176Pro	c.528T>G	rs72786178	het
FAM179A	MISSENSE	NM_199280.2	p.Leu177Pro	c.530T>C	rs72786179	het
FAM179A	MISSENSE	NM_199280.2	p.Asn224Ser	c.671A>G	rs80120243	het
FAM179A	SILENT	NM_199280.2	p.Gly233Gly	c.699C>T	rs386437965	het
FAM179A	MISSENSE	NM_199280.2	p.Gln265Arg	c.794A>G	rs12623297	het
FAM179A	MISSENSE	NM_199280.2	p.Ile441Val	c.1321A>G	rs1109758	het
FAM179A	protein_coding	NM_199280.2		c.1512-19G>A	rs13420380	het
FAM179A	MISSENSE	NM_199280.2	p.Val535Ala	c.1604T>C	rs6721861	het
FAM179A	protein_coding	NM_199280.2		c.1854-49C>G	rs72788152	het
FAM179A	SILENT	NM_199280.2	p.Thr935Thr	c.2805C>T	rs61749512	het
FAM179A	MISSENSE	NM_199280.2	p.Thr941Ala	c.2821A>G	rs895591	het
CYP1B1	MISSENSE	NM_000104.3	p.Asn453Ser	c.1358A>G	rs386545580	het
CYP1B1	SILENT	NM_000104.3	p.Asp449Asp	c.1347T>C	rs1056837	hom
CYP1B1	MISSENSE	NM_000104.3	p.Val432Leu	c.1294G>C	rs1056836	hom
CYP1B1	MISSENSE	NM_000104.3	p.Arg48Gly	c.142C>G	rs10012	het
CYP1B1	protein_coding	NM_000104.3		c.-1-12C>T	rs2617266	het
TGOLN2	MISSENSE	NM_001206840.1	p.Ter455Glnext*?	c.1363T>C	rs4240199	hom
TGOLN2	MISSENSE	NM_001206840.1	p.Phe453Leu	c.1357T>C	rs3637	het
TGOLN2	SILENT	NM_001206840.1	p.Gly357Gly	c.1071G>A	rs1044973	hom
TGOLN2	MISSENSE	NM_001206840.1	p.Arg259Trp	c.775C>T	rs4247303	hom
ATOH8	MISSENSE	NM_032827.6	p.Leu150Pro	c.449T>C	rs17851881	het
ATOH8	protein_coding	NM_032827.6		c.961-3161G>T	rs55974755	hom
MFSD9	SILENT	NM_032718.3	p.Gly445Gly	c.1335C>T	rs1052431	het
MFSD9	protein_coding	NM_032718.3	p.Ala39fs	c.117delC		het
HIBCH	protein_coding	NM_014362.3		c.304+40T>C	rs188339	hom
HIBCH	MISSENSE	NM_014362.3	p.Thr46Ala	c.136A>G	rs1058180	hom
HIBCH	MISSENSE	NM_014362.3	p.Met1?	c.2T>C	rs291466	hom
HIBCH	protein_coding	NM_014362.3		c.-48G>A	rs3749022	hom
C2orf83	NONSENSE	NM_020161.3	p.Trp141*	c.423G>A	rs2176186	het
C2orf83	MISSENSE	NM_020161.3	p.Glu104Gln	c.310G>C	rs2138402	het
C2orf83	MISSENSE	NM_020161.3	p.Ser45Leu	c.134C>T	rs28739019	het
INPP5D	protein_coding	NM_001017915.2		c.-23G>A	rs1141328	het
INPP5D	protein_coding	NM_001017915.2		c.350-43C>T	rs55913569	hom
INPP5D	MISSENSE	NM_001017915.2	p.Arg245His	c.734G>A	rs1135173	het
INPP5D	protein_coding	NM_001017915.2		c.750-24T>G	rs36180605	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
INPP5D	protein_coding	NM_001017915.2		c.750-9T>C	rs36189208	het
INPP5D	protein_coding	NM_001017915.2		c.822-26C>G	rs149513640	het
INPP5D	NONSENSE	NM_001017915.2	p.Ser319*	c.956C>G	rs36127492	het
INPP5D	protein_coding	NM_001017915.2		c.1567+10delC	rs11386687	het
INPP5D	protein_coding	NM_001017915.2		c.2076+13T>C	rs4571051	hom
INPP5D	protein_coding	NM_001017915.2		c.2077-19G>A	rs6740918	het
INPP5D	protein_coding	NM_001017915.2		c.2890+48G>A	rs7569827	het
INPP5D	MISSENSE	NM_001017915.2	p.Arg1059His	c.3176G>A	rs7346	het
INPP5D	SILENT	NM_001017915.2	p.Arg1140Arg	c.3420C>T	rs9247	het
AGAP1	protein_coding	NM_001037131.2		c.674-23489T>C	rs2696411	het
AGAP1	protein_coding	NM_001037131.2		c.674-20672G>C	rs113739109	het
AGAP1	protein_coding	NM_001037131.2		c.674-14421A>G	rs1878154	het
AGAP1	protein_coding	NM_001037131.2		c.957C>T	rs2292708	het
AGAP1	protein_coding	NM_001037131.2		c.1050+31T>A	rs8178996	het
AGAP1	MISSENSE	NM_001244888.1	p.Arg373Cys	c.1117C>T	rs13006916	het
AGAP1	protein_coding	NM_001244888.1	p.Pro379_Gly380fs	c.1136_1137insCAGG	rs142341634	het
AGAP1	protein_coding	NM_001037131.2		c.1156-45delT	rs397843744	het
AGAP1	protein_coding	NM_001037131.2		c.1483+49C>T	rs77020450	het
AGAP1	protein_coding	NM_001037131.2		c.1892-3040C>T	rs146705631	het
AGAP1	MISSENSE	NM_001037131.2	p.Val671Ile	c.2011G>A	rs2034648	hom
OR5AC2	MISSENSE	NM_054106.1	p.Met200Ile	c.600G>A	rs4518168	het
OR5AC2	MISSENSE	NM_054106.1	p.Ter310Glnext*?	c.928T>C	rs80220955	het
ZNF80	protein_coding	NM_007136.3		c.*44delT	rs11316836	hom
ZNF80	MISSENSE	NM_007136.3	p.Asp253Ala	c.758A>C	rs3732782	hom
ZNF80	NONSENSE	NM_007136.3	p.Tyr245*	c.735T>G	rs3732781	het
ZNF80	SILENT	NM_007136.3	p.Cys219Cys	c.657C>T	rs6438190	hom
ZNF80	MISSENSE	NM_007136.3	p.Arg201His	c.602G>A	rs6438191	hom
SLC41A3	protein_coding	NM_001008485.1	p.Leu501fs	c.1502_1505delTGTT	rs111477552	hom
SLC41A3	SILENT	NM_001008485.1	p.Leu425Leu	c.1275C>G	rs2279819	hom
SLC41A3	protein_coding	NM_001008485.1		c.970+29C>T	rs2279821	hom
SLC41A3	SILENT	NM_001008487.1	p.Thr56Thr	c.168A>G	rs7613944	hom
SLC41A3	protein_coding	NM_001008487.1			rs6438964	hom
SLC41A3	protein_coding	NM_001008485.1		c.273+30C>T	rs4308226	hom
SLC41A3	MISSENSE	NM_001008485.1	p.Thr62Ala	c.184A>G	rs4234270	hom
LRIT3	MISSENSE	NM_198506.4	p.Ser175Asn	c.524G>A	rs4698797	het
LRIT3	MISSENSE	NM_198506.4	p.Met336Leu	c.1006A>T	rs764205	het
MAML3	MISSENSE	NM_018717.4	p.Pro1060His	c.3179C>A	rs61747885	het
MAML3	protein_coding	NM_018717.4	p.Gln768del	c.2302_2304delCAG	rs397881377	hom
MAML3	protein_coding	NM_018717.4		c.2067+177A>G	rs3733381	hom
MAML3	SILENT	NM_018717.4	p.Pro647Pro	c.1941G>A	rs11100342	het
MAML3	SILENT	NM_018717.4	p.Pro626Pro	c.1878G>A	rs11729794	hom

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
MAML3	protein_coding	NM_018717.4	p.Gln502fs	c.1506delG	rs373804063	hom
MAML3	protein_coding	NM_018717.4	p.Gln498fs	c.1494_1504delGCAGCAGCAGC	rs58287721	hom
MAML3	SILENT	NM_018717.4	p.Lys485Lys	c.1455A>G	rs3733382	hom
PRSS48	protein_coding	NM_183375.2	p.Gln42_Val43fs	c.124_125insCAGGT	rs148861921	het
TIGD4	MISSENSE	NM_145720.3	p.Ile439Val	c.1315A>G	rs4696354	het
TIGD4	NONSENSE	NM_145720.3	p.Arg281*	c.841C>T	rs34696355	het
SLC6A18	SILENT	NM_182632.2	p.Pro7Pro	c.21G>A	rs7704058	het
SLC6A18	MISSENSE	NM_182632.2	p.Cys12Ser	c.34T>A	rs7728667	het
SLC6A18	SILENT	NM_182632.2	p.Leu28Leu	c.84C>T	rs33978774	het
SLC6A18	MISSENSE	NM_182632.2	p.Thr32Ile	c.95C>T	rs7705355	het
SLC6A18	SILENT	NM_182632.2	p.Thr32Thr	c.96T>C	rs7728814	het
SLC6A18	SILENT	NM_182632.2	p.Gly37Gly	c.111A>G	rs386612781	het
SLC6A18	protein_coding	NM_182632.2		c.301+17G>C	rs4975623	het
SLC6A18	NONSENSE	NM_182632.2	p.Tyr319*	c.957C>G	rs7447815	hom
SLC6A18	protein_coding	NM_182632.2		c.1131+31A>G	rs7721679	hom
SLC6A18	SILENT	NM_182632.2	p.Thr390Thr	c.1170G>A	rs74581452	het
SLC6A18	protein_coding	NM_182632.2		c.1337-43T>C	rs7448994	hom
SLC6A18	MISSENSE	NM_182632.2	p.Pro478Leu	c.1433C>T	rs386590564	hom
PDZD2	MISSENSE	NM_178140.2	p.Thr56Met	c.167C>T	rs145138976	het
PDZD2	SILENT	NM_178140.2	p.Ser702Ser	c.2106A>G	rs151861	hom
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.1510-51C>A	rs2366771	het
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.1839+54C>T	rs56360530	het
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.2241-19G>T	rs1344030	het
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.2368C>T	rs2366773	het
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.2735-34C>G	rs111181177	het
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.2899-42T>C	rs2366776	het
GPR98	SILENT	NM_032119.3	p.Ala1047Ala	c.3141A>G	rs111184686	het
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Leu1093Phe	c.3279G>T	rs2366777	het
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Val1951Ile	c.5851G>A	rs4916684	het
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Asn1985Asp	c.5953A>G	rs41303352	het
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Leu2004Phe	c.6012G>T	rs16868972	het
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.6951+195A>G	rs16868985	het
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Asn2584Ser	c.7751A>G	rs1878878	het
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.7945+27C>A	rs10068473	het
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Ser2764Leu	c.8291C>T	rs16869016	het
GPR98	SILENT	NM_032119.3	p.Leu2846Leu	c.8538T>G	rs6880570	het
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Gly3248Asp	c.9743G>A	rs16869032	het
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Glu3471Lys	c.10411G>A	rs2366928	hom
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Met3526Thr	c.10577T>C	rs41311343	het
GPR98	SILENT	NM_032119.3	p.Gln3624Gln	c.10872A>G	rs17624033	het
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.11581_11582insC	rs34894132	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Glu3867Lys	c.11599G>A	rs10062026	het
GPR98	SILENT	NM_032119.3	p.Pro3894Pro	c.11682C>T	rs2438349	het
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Glu5344Gly	c.16031A>G	rs2438374	hom
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Val5427Met	c.16279G>A	rs2438378	hom
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Val5876Ile	c.17626G>A	rs2247870	hom
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.18433-17_18433-16insTC	rs35858094	hom
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.18625T>C	rs7726023	hom
PCDHGA8	protein_coding	NM_032088.1	p.Ser173fs	c.519delC	rs3214276	het
PCDHGA8	SILENT	NM_032088.1	p.Ser336Ser	c.1008G>T	rs2240700	het
PCDHGA8	SILENT	NM_032088.1	p.Asp636Asp	c.1908T>C	rs4912749	hom
PDE6A	MISSENSE	NM_000440.2	p.His655Tyr	c.1963C>T	rs78775072	het
PDE6A	protein_coding	NM_000440.2		c.1408-34A>G	rs2244836	hom
PDE6A	protein_coding	NM_000440.2		c.1066-62G>A	rs10045697	het
PDE6A	protein_coding	NM_000440.2		c.859-63A>G	rs11167487	het
PDE6A	SILENT	NM_000440.2	p.Asn155Asn	c.465C>T	rs2277926	het
PDE6A	SILENT	NM_000440.2	p.Arg111Arg	c.331A>C	rs2277925	het
GPRIN1	SILENT	NM_052899.2	p.Gly652Gly	c.1956G>A	rs4868663	hom
GPRIN1	MISSENSE	NM_052899.2	p.Met300Val	c.898A>G	rs6556276	hom
GPRIN1	protein_coding	NM_052899.2	p.Asp234fs	c.702_714delTCCTGGGTCTTTG		het
GPRIN1	protein_coding	NM_052899.2	p.Pro230fs	c.690_700delGAGGAAGGAGG		het
GRM6	SILENT	NM_000843.3	p.Phe799Phe	c.2397C>T		het
GRM6	protein_coding	NM_000843.3		c.2124+858A>G	rs35715923	hom
GRM6	protein_coding	NM_000843.3		c.2124+370C>T	rs113413668	het
GRM6	MISSENSE	NM_000843.3	p.Leu698Val	c.2092C>G	rs62638623	het
GRM6	protein_coding	NM_000843.3		c.1500+23A>G	rs2256966	het
GRM6	SILENT	NM_000843.3	p.Gly464Gly	c.1392A>G	rs11746675	het
GRM6	protein_coding	NM_000843.3		c.1353T>C	rs2067011	het
GRM6	SILENT	NM_000843.3	p.Thr436Thr	c.1308T>C	rs4701014	hom
GRM6	SILENT	NM_000843.3	p.Tyr409Tyr	c.1227C>T	rs2645339	het
GRM6	protein_coding	NM_000843.3		c.1153+54_1153+62delTGGGGAGGG	rs143495088	hom
GRM6	SILENT	NM_000843.3	p.Asp377Asp	c.1131C>T	rs2071246	hom
GRM6	protein_coding	NM_000843.3		c.505-195_505-196insAGACCTTGCC	rs11283410	hom
GRM6	protein_coding	NM_000843.3		c.505-204G>A	rs2645335	hom
GRM6	protein_coding	NM_000843.3		c.505-312_505-313insG	rs11449973	hom
PRPF4B	MISSENSE	NM_003913.4	p.Ile83Val	c.247A>G	rs9503893	het
PRPF4B	protein_coding	NM_003913.4		c.1861+40G>T	rs853396	het
PRPF4B	protein_coding	NM_003913.4		c.2175-24C>A	rs3747761	het
PRPF4B	protein_coding	NM_003913.4		c.2175-20A>G	rs72841286	het
PRPF4B	protein_coding	NM_003913.4		c.2582-37C>T	rs853407	het
PRPF4B	protein_coding	NM_003913.4		c.2734A>G	rs853408	het
DSP	protein_coding	NM_004415.2	p.Met1_Ser2fs	c.1_2insA	rs17133512	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
DSP	SILENT	NM_004415.2	p.Ala247Ala	c.741T>G	rs2806234	hom
DSP	SILENT	NM_004415.2	p.Gly697Gly	c.2091A>G	rs2076304	hom
DSP	protein_coding	NM_004415.2		c.2631G>A	rs1016835	hom
DSP	SILENT	NM_004415.2	p.Cys954Cys	c.2862C>T	rs2064217	het
DSP	protein_coding	NM_004415.2		c.3084+24T>G	rs2806229	hom
DSP	protein_coding	NM_004415.2		c.3084+28G>A	rs2842691	hom
DSP	SILENT	NM_004415.2	p.Thr2374Thr	c.7122C>T	rs2076300	het
DSP	SILENT	NM_004415.2	p.Gly2824Gly	c.8472G>C	rs2744380	het
TULP1	MISSENSE	NM_003322.4	p.Lys261Asn	c.783G>C	rs2064318	het
TULP1	protein_coding	NM_003322.4		c.499+26C>T	rs2273001	het
TULP1	MISSENSE	NM_003322.4	p.Thr67Arg	c.200C>G	rs7764472	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.460-27G>A	rs5011404	het
PRIM2	MISSENSE	NM_000947.4	p.Glu181Lys	c.541G>A	rs5011403	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.555+36T>A	rs5011402	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.556-14T>C	rs6936571	het
PRIM2	MISSENSE	NM_000947.4	p.Asp204Gly	c.611A>G	rs6913546	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.694G>A	rs4256440	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.693+16G>T	rs4585567	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.693+7961A>G	rs2397266	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.693+7985_693+7986insT	rs397962125	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.693+7989G>A	rs2894842	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.693+8020G>A	rs2397267	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.693+8035C>A	rs2894843	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.693+8049G>C	rs2894844	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.693+8051_693+8052insC	rs5876555	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.693+8066C>G	rs7769711	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.762C>A	rs9382770	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.761+10A>G	rs9396315	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.761+20delT	rs68090917	het
PRIM2	MISSENSE	NM_000947.4	p.Ser259Gly	c.775A>G	rs927192	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.834+15C>A	rs2397502	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.834+32G>T	rs2397503	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.834+38A>G	rs111989160	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.834+44G>A	rs112156516	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.835-51T>G	rs7753294	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.835-14_835-13insA	rs139574925	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.835-14G>T	rs147643173	het
PRIM2	MISSENSE	NM_000947.4	p.Leu286Pro	c.857T>C	rs80081867	het
PRIM2	MISSENSE	NM_000947.4	p.Tyr287Cys	c.860A>G	rs9476080	het
PRIM2	MISSENSE	NM_000947.4	p.His289Arg	c.866A>G	rs9476081	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4	p.Glu297_Asn298fs	c.890_891insA	rs147954160	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
PRIM2	MISSENSE	NM_000947.4	p.Cys302Arg	c.904T>C	rs62398997	het
PRIM2	NONSENSE	NM_000947.4	p.Gly304*	c.910G>T	rs71214816	het
PRIM2	MISSENSE	NM_000947.4	p.Val310Gly	c.929T>G	rs77436138	het
PRIM2	MISSENSE	NM_000947.4	p.Thr323Ala	c.967A>G	rs62398998	het
PRIM2	NONSENSE	NM_000947.4	p.Gln325*	c.973C>T	rs62398999	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.1020+18A>T	rs4715745	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.1020+48G>C	rs202233695	het
PRIM2	MISSENSE	NM_000947.4	p.Asp342Gly	c.1025A>G	rs9885913	het
PRIM2	MISSENSE	NM_000947.4	p.Tyr345Cys	c.1034A>G	rs9885916	het
PRIM2	MISSENSE	NM_000947.4	p.Ter347Tyrex**?	c.1041G>C	rs4535533	het
PRIM2	MISSENSE	NM_000947.4	p.Arg350Cys	c.1048C>T	rs9885751	het
PRIM2	SILENT	NM_000947.4	p.Leu372Leu	c.1116A>G	rs4406234	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.1148-60A>G	rs9396358	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.1148-44A>G	rs9296901	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.1148-43G>A	rs9382818	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.1148-14_1148-13insT	rs111230027	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.1230+35T>C	rs9382819	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.1230+47C>T	rs9382820	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.1230+54C>G	rs62400219	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.1231-23G>C	rs3846935	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.1300_1301insT	rs397693584	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.1300-33T>C	rs4294006	het
PRIM2	MISSENSE	NM_000947.4	p.Gly435Asp	c.1304G>A	rs4307164	het
PRIM2	MISSENSE	NM_000947.4	p.His446Gln	c.1338T>G	rs4294007	het
PRIM2	MISSENSE	NM_000947.4	p.Arg453Ser	c.1357C>A	rs5001076	het
PRIM2	MISSENSE	NM_000947.4	p.Ser465Pro	c.1393T>C	rs4294008	het
PRIM2	SILENT	NM_000947.4	p.Glu502Glu	c.1506G>A	rs4398719	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.*9G>C	rs5001484	het
PRIM2	protein_coding	NM_000947.4		c.*16T>A	rs5001483	het
EYS	MISSENSE	NM_001292009.1	p.Arg2326Gln	c.6977G>A	rs4710457	het
EYS	MISSENSE	NM_001292009.1	p.Asn1902Ile	c.5705A>T	rs9353806	hom
EYS	MISSENSE	NM_001292009.1	p.Leu1419Ser	c.4256T>C	rs624851	hom
EYS	protein_coding	NM_001292009.1		c.2847-24C>T	rs7743515	hom
EYS	MISSENSE	NM_001292009.1	p.Leu852Pro	c.2555T>C	rs9294631	hom
EYS	protein_coding	NM_001292009.1		c.2382-26C>G	rs9445437	hom
EYS	protein_coding	NM_001292009.1		c.2023+16_2023+15insT	rs35045551	het
EYS	MISSENSE	NM_001292009.1	p.Gly631Ser	c.1891G>A	rs9342464	het
EYS	SILENT	NM_001292009.1	p.Val603Val	c.1809C>T	rs9345601	het
EYS	protein_coding	NM_001292009.1		c.1600-38G>A	rs1502965	hom
EYS	protein_coding	NM_001292009.1		c.1300C>T	rs1936439	het
EYS	SILENT	NM_001292009.1	p.Asn382Asn	c.1146T>C	rs974110	hom

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
EYS	protein_coding	NM_001292009.1		c.863-21_863-22insTTT	rs34154043	hom
EYS	MISSENSE	NM_001292009.1	p.Thr120Met	c.359C>T	rs12193967	het
OPRM1	protein_coding	NM_001145279.3		c.1443+1768A>C	rs9282821	het
OPRM1	MISSENSE	NM_001008505.2	p.Gln402His	c.1206A>T	rs540825	het
OPRM1	SILENT	NM_001008505.2	p.Gly441Gly	c.1323A>G	rs675026	het
OPRM1	SILENT	NM_001008505.2	p.Leu445Leu	c.1333C>T	rs562859	het
OPRM1	protein_coding	NM_001145279.3		c.1443+2827G>T	rs660756	het
OPRM1	NONSENSE	NM_001145286.2	p.Gln411*	c.1231C>T	rs677830	het
OPRM1	protein_coding	NM_001145279.3		c.1444-11116A>G	rs386603172	hom
OPRM1	protein_coding	NM_001145279.3		c.1444-10732delT	rs398003110	hom
OPRM1	protein_coding	NM_001145279.3		c.1444-8253G>A	rs606545	het
LFNG	protein_coding	NM_001166355.1	p.Asp47_Gly48fs	c.139_140insGATG	rs34637446	het
LFNG	protein_coding	NM_001040167.1		c.736-51C>A	rs893239	hom
LFNG	SILENT	NM_001040167.1	p.Ser324Ser	c.972G>A	rs12700028	het
NPSR1	protein_coding	NM_001300935.1		c.280+1026T>A	rs740623	hom
NPSR1	MISSENSE	NM_001300935.1	p.Asn107Ile	c.320A>T	rs324981	het
NPSR1	protein_coding	NM_001300935.1		c.384+946T>A	rs62462890	het
NPSR1	MISSENSE	NM_207172.1	p.Gln344Arg	c.1031A>G	rs6972158	het
NPSR1	MISSENSE	NM_001300935.1	p.Ter391Argext*?	c.1171T>C	rs10275028	het
NPSR1	NONSENSE	NM_207173.1	p.Arg360*	c.1078C>T	rs7809642	het
POMZP3	protein_coding	NM_012230.3		c.*40_*41insG	rs140446540	het
POMZP3	protein_coding	NM_012230.3	p.Leu187fs	c.560delT	rs71819724	het
POMZP3	MISSENSE	NM_012230.3	p.Leu153Pro	c.458T>C	rs1134609	het
POMZP3	protein_coding	NM_012230.3		c.228-188T>C	rs1636620	het
POMZP3	protein_coding	NM_012230.3		c.227+44T>C	rs117684829	het
POMZP3	protein_coding	NM_012230.3		c.227+29G>A	rs2527935	het
POMZP3	protein_coding	NM_012230.3		c.66-32T>C	rs2527936	het
CYP3A5	protein_coding	NM_000777.4		c.*14T>C	rs15524	het
CYP3A5	MISSENSE	NM_001190484.2	p.Ter141Trpext*?	c.423A>G	rs6977165	het
PVRIG	protein_coding	NM_024070.3			rs1727142	het
PVRIG	protein_coding	NM_024070.3			rs1636986	het
PVRIG	protein_coding	NM_024070.3			rs1636987	het
PVRIG	NONSENSE	NM_024070.3	p.Glu18*	c.52G>T	rs7786505	het
PVRIG	MISSENSE	NM_024070.3	p.Asn81Asp	c.241A>G	rs2906645	het
SSPO	protein_coding	NM_198455.2	p.Pro373_Leu374fs	c.1117_1118insC	rs397826817	hom
SSPO	MISSENSE	NM_198455.2	p.Val928Phe	c.2782G>T	rs73168055	het
SSPO	protein_coding	NM_198455.2		c.3379+19C>T	rs386421816	het
SSPO	MISSENSE	NM_198455.2	p.Ala1207Val	c.3620C>T	rs62490656	het
SSPO	protein_coding	NM_198455.2		c.7496-12_7496-11delAT	rs61047652	hom
SSPO	protein_coding	NM_198455.2		c.7660+26C>T	rs2074690	hom
SSPO	protein_coding	NM_198455.2		c.7963+35A>G	rs10952229	hom

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
SSPO	MISSENSE	NM_198455.2	p.Leu2891Val	c.8671T>G	rs10260959	hom
SSPO	protein_coding	NM_198455.2	p.Gly2915fs	c.8745_8748delGATA	rs72359812	hom
SSPO	protein_coding	NM_198455.2		c.8903+37C>T	rs4461809	hom
SSPO	protein_coding	NM_198455.2	p.Ser3068_Arg3069fs	c.9204_9205insC	rs397815440	hom
SSPO	protein_coding	NM_198455.2		c.9251C>T	rs6953743	hom
SSPO	protein_coding	NM_198455.2		c.9397-39C>T	rs55776327	hom
SSPO	protein_coding	NM_198455.2		c.10219+41G>A	rs79503371	hom
SSPO	MISSENSE	NM_198455.2	p.Asn3512Ser	c.10535A>G	rs10952230	hom
SSPO	protein_coding	NM_198455.2		c.10880+38A>G	rs2074695	hom
SSPO	SILENT	NM_198455.2	p.Arg3685Arg	c.11055C>T	rs7791767	hom
SSPO	SILENT	NM_198455.2	p.Ser3727Ser	c.11181T>C	rs12674102	hom
SSPO	SILENT	NM_198455.2	p.Gly3831Gly	c.11493C>T	rs10250401	hom
SSPO	protein_coding	NM_198455.2		c.11578delA	rs60594151	hom
SSPO	SILENT	NM_198455.2	p.Pro3885Pro	c.11655A>G	rs740113	hom
SSPO	MISSENSE	NM_198455.2	p.Cys3892Trp	c.11676C>G	rs1557955	hom
SSPO	SILENT	NM_198455.2	p.Pro3899Pro	c.11697C>T	rs1557956	hom
SSPO	SILENT	NM_198455.2	p.Gly3963Gly	c.11889A>G	rs6464034	hom
SSPO	MISSENSE	NM_198455.2	p.Ser4028Ile	c.12083G>T	rs1005603	hom
SSPO	MISSENSE	NM_198455.2	p.His4164Arg	c.12491A>G	rs10233245	hom
SSPO	protein_coding	NM_198455.2	p.Ser4201fs	c.12602delC	rs11353848	hom
SSPO	SILENT	NM_198455.2	p.Ala4255Ala	c.12765T>C	rs1008335	hom
SSPO	MISSENSE	NM_198455.2	p.Arg4330Cys	c.12988C>T	rs1008336	hom
SSPO	MISSENSE	NM_198455.2	p.Arg4508Gln	c.13523G>A	rs4389841	hom
SSPO	SILENT	NM_198455.2	p.Ser4541Ser	c.13623C>T	rs12673475	hom
SSPO	MISSENSE	NM_198455.2	p.Cys4650Phe	c.13949G>T	rs62617122	hom
SSPO	MISSENSE	NM_198455.2	p.Arg4651Gln	c.13952G>A	rs117136255	het
SSPO	protein_coding	NM_198455.2		c.13997T>G	rs2074697	hom
SSPO	MISSENSE	NM_198455.2	p.His4787Arg	c.14360A>G	rs1004200	hom
SSPO	NONSENSE	NM_198455.2	p.Arg5060*	c.15178C>T	rs10261977	het
SSPO	protein_coding	NM_198455.2		c.15270+38C>T	rs10262226	het
SSPO	protein_coding	NM_198455.2		c.15427-7G>A	rs6960187	het
TMEM176A	protein_coding	NM_018487.2		c.286-33A>G	rs741067	het
TMEM176A	protein_coding	NM_018487.2		c.342+32A>G	rs741065	het
TMEM176A	MISSENSE	NM_018487.2	p.Thr122Ala	c.364A>G	rs741064	het
TMEM176A	MISSENSE	NM_018487.2	p.Thr208Ala	c.622A>G	rs9088	het
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.His2335Arg	c.7004A>G	rs117007660	het
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Glu2171Lys	c.6511G>A	rs4354268	hom
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Ala1946Glu	c.5837C>A	rs11785822	hom
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Ala1709Val	c.5126C>T	rs13267180	hom
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Arg1467Ser	c.4401G>T	rs4840498	hom
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Glu1328Val	c.3983A>T	rs141205444	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Glu1328Lys	c.3982G>A	rs141046710	het
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Thr1327Ile	c.3980C>T	rs143544262	het
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Thr1327Ala	c.3979A>G	rs139405108	het
RP1L1	SILENT	NM_178857.5	p.Glu1324Glu	c.3972A>G	rs4840500	het
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Glu1324Gly	c.3971A>G	rs4240659	het
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Ala1319Gly	c.3956C>G	rs4840501	het
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Arg1146Trp	c.3436C>T	rs4840502	het
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Leu792Pro	c.2375T>C	rs35602868	hom
RP1L1	SILENT	NM_178857.5	p.Gly597Gly	c.1791C>T	rs6996950	hom
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Gly514Ser	c.1540G>A	rs74990397	hom
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Ala487Val	c.1460C>T	rs74400517	het
RP1L1	protein_coding	NM_178857.5		c.752-59T>C	rs11773913	hom
PEBP4	protein_coding	NM_144962.2		c.*39C>T	rs3853	het
PEBP4	protein_coding	NM_144962.2	p.Asn220fs	c.659delA	rs35121552	het
PEBP4	MISSENSE	NM_144962.2	p.Glu211Gly	c.632A>G	rs1047406	het
PEBP4	SILENT	NM_144962.2	p.Arg183Arg	c.549T>C	rs1047398	het
PEBP4	MISSENSE	NM_144962.2	p.Lys125Glu	c.373A>G	rs1129474	het
PEBP4	SILENT	NM_144962.2	p.Asp23Asp	c.69C>T	rs2175192	het
PXDNL	MISSENSE	NM_144651.4	p.Asp1452Glu	c.4356C>A	rs1052704	het
PXDNL	protein_coding	NM_144651.4		c.4260+45_4260+44insCCT	rs3217441	het
PXDNL	protein_coding	NM_144651.4		c.4260+36_4260+35insGT	rs376521581	het
PXDNL	protein_coding	NM_144651.4		c.4260+34A>C	rs2304552	het
PXDNL	MISSENSE	NM_144651.4	p.Arg1399Lys	c.4196G>A	rs7827446	het
PXDNL	protein_coding	NM_144651.4		c.4146+13T>C	rs11778598	het
PXDNL	protein_coding	NM_144651.4		c.4017T>C	rs16916011	het
PXDNL	NONSENSE	NM_144651.4	p.Cys1258*	c.3774T>A	rs117752382	het
PXDNL	protein_coding	NM_144651.4		c.3693-13_3693-14insT	rs398007772	het
PXDNL	MISSENSE	NM_144651.4	p.Met981Val	c.2941A>G	rs2977020	het
PXDNL	MISSENSE	NM_144651.4	p.Asn692Asp	c.2074A>G	rs199983847	het
PXDNL	SILENT	NM_144651.4	p.His376His	c.1128C>T	rs6473599	hom
PXDNL	SILENT	NM_144651.4	p.Leu371Leu	c.1111C>T	rs386465682	het
PXDNL	MISSENSE	NM_144651.4	p.Ile343Thr	c.1028T>C	rs7833909	het
PXDNL	protein_coding	NM_144651.4		c.695-20C>T	rs10958268	het
PXDNL	protein_coding	NM_144651.4		c.695-35C>T	rs202020551	het
PXDNL	protein_coding	NM_144651.4		c.694+46T>G	rs6997795	het
PXDNL	SILENT	NM_144651.4	p.Pro162Pro	c.486A>G	rs7837348	het
PXDNL	protein_coding	NM_144651.4		c.452+33C>A	rs755311	het
RP1	MISSENSE	NM_006269.1	p.Arg872His	c.2615G>A	rs444772	het
RP1	MISSENSE	NM_006269.1	p.Ala1670Thr	c.5008G>A	rs446227	het
RP1	MISSENSE	NM_006269.1	p.Ser1691Pro	c.5071T>C	rs414352	het
RP1	SILENT	NM_006269.1	p.Gln1725Gln	c.5175A>G	rs386593006	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
RRM2B	protein_coding	NM_001172477.1		c.*10T>C	rs1265117	hom
RRM2B	protein_coding	NM_001172477.1		c.265-25C>T	rs3735722	het
RRM2B	protein_coding	NM_001172477.1	p.Arg71_Cys72fs	c.211_212insC	rs5893603	het
RRM2B	MISSENSE	NM_001172477.1	p.Ala41Thr	c.121G>A	rs1037699	het
RRM2B	protein_coding	NM_001172477.1			rs28999668	het
FZD6	SILENT	NM_001164615.1	p.Glu2Glu	c.6A>G	rs3736047	het
FZD6	MISSENSE	NM_001164616.1	p.Met1?	c.1A>G	rs827528	het
FZD6	protein_coding	NM_001164615.1		c.177+7436delT	rs11312808	het
FZD6	protein_coding	NM_001164615.1		c.375-37G>A	rs827550	het
FZD6	SILENT	NM_001164615.1	p.Leu254Leu	c.762A>G	rs3808554	het
FZD6	MISSENSE	NM_001164615.1	p.Met345Leu	c.1033A>C	rs3808553	het
FZD6	SILENT	NM_001164615.1	p.Pro690Pro	c.2070G>A	rs1053917	het
WISP1	protein_coding	NM_003882.3		c.70-39T>C	rs10089461	het
WISP1	protein_coding	NM_003882.3		c.349+11_349+12insC	rs55733525	hom
WISP1	protein_coding	NM_003882.3		c.349+48T>C	rs13258091	hom
WISP1	MISSENSE	NM_001204869.1	p.Ter156Glnext*?	c.466T>C	rs3739261	het
KIAA1161	SILENT	NM_020702.4	p.Arg151Arg	c.453G>T		het
KIAA1161	MISSENSE	NM_020702.4	p.Asp53Glu	c.159C>G	rs4879781	hom
KIAA1161	MISSENSE	NM_020702.4	p.Ter23Tyrext*?	c.69G>C	rs4879782	het
OR13C5	protein_coding	NM_001004482.1	p.His309fs	c.926delA	rs11314210	het
OR13C5	MISSENSE	NM_001004482.1	p.Met290Thr	c.869T>C	rs1851725	het
OR13C5	MISSENSE	NM_001004482.1	p.Ile282Val	c.844A>G	rs1523678	het
OR13C5	MISSENSE	NM_001004482.1	p.Met258Thr	c.773T>C	rs1851724	het
OR13C5	MISSENSE	NM_001004482.1	p.Cys189Tyr	c.566G>A	rs4117966	het
OR13C5	MISSENSE	NM_001004482.1	p.Val117Met	c.349G>A	rs2417534	het
OR13C5	protein_coding	NM_001004482.1			rs7856737	het
OR13C2	MISSENSE	NM_001004481.1	p.Lys301Glu	c.901A>G	rs10156474	het
OR13C2	protein_coding	NM_001004481.1	p.Asn171fs	c.513_516delTAAC	rs143198170	het
OR13C2	MISSENSE	NM_001004481.1	p.Ser160Thr	c.478T>A	rs1851716	het
OR13C2	SILENT	NM_001004481.1	p.Val99Val	c.297G>A	rs55706329	het
OR13C2	protein_coding	NM_001004481.1	p.Thr81fs	c.243_244delGC	rs143760725	het
OR1B1	MISSENSE	NM_001004450.1	p.Val314Gly	c.941T>G	rs1556189	het
OR1B1	MISSENSE	NM_001004450.1	p.Cys263Trp	c.789T>G	rs1476858	het
OR1B1	MISSENSE	NM_001004450.1	p.Leu149Ser	c.446T>C	rs1536929	het
OR1B1	SILENT	NM_001004450.1	p.Leu136Leu	c.406T>C	rs1536928	het
OR1B1	protein_coding	NM_001004450.1	p.Leu15_Leu16fs	c.44_45insT	rs11421222	het
OBP2A	protein_coding	NM_001293189.1		c.207-19A>C	rs504061	het
OBP2A	MISSENSE	NM_001293189.1	p.Pro142Arg	c.425C>G	rs2590500	het
OBP2A	MISSENSE	NM_001293189.1	p.Trp143Arg	c.427T>C	rs2590501	het
OBP2A	MISSENSE	NM_001293189.1	p.Cys181Arg	c.541T>C	rs2853652	hom
OBP2A	protein_coding	NM_001293189.1	p.Pro195_Pro196fs	c.583_584insC	rs112851559	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
OBP2A	MISSENSE	NM_001293189.1	p.Ser219Arg	c.657C>A	rs7859414	het
CACNA1B	MISSENSE	NM_000718.3	p.Gly17Ser	c.49G>A	rs187204220	het
CACNA1B	SILENT	NM_000718.3	p.Glu19Glu	c.57G>A	rs191962352	het
CACNA1B	MISSENSE	NM_000718.3	p.Asn167Lys	c.501C>G	rs4422842	het
CACNA1B	protein_coding	NM_000718.3		c.530+35A>C	rs1110146	het
CACNA1B	SILENT	NM_000718.3	p.Phe1861Phe	c.5583C>T	rs2229948	het
CACNA1B	protein_coding	NM_000718.3		c.6489+18A>G	rs2278972	het
CACNA1B	MISSENSE	NM_001243812.1	p.Leu2215Arg	c.6644T>G	rs2278973	hom
PRKCQ	SILENT	NM_006257.4	p.Arg616Arg	c.1846C>A	rs11258747	het
PRKCQ	SILENT	NM_006257.4	p.Ile520Ile	c.1560C>T	rs11258943	het
PRKCQ	SILENT	NM_006257.4	p.Phe448Phe	c.1344C>T	rs35751269	het
PRKCQ	MISSENSE	NM_006257.4	p.Pro330Leu	c.989C>T	rs2236379	het
PRKCQ	protein_coding	NM_006257.4		c.790+20A>T	rs527611	hom
PRKCQ	SILENT	NM_006257.4	p.Arg68Arg	c.204A>G	rs17555072	het
PTCHD3	MISSENSE	NM_001034842.3	p.Ter768Glnext*?	c.2302T>C	rs2505323	het
PTCHD3	MISSENSE	NM_001034842.3	p.Ile584Met	c.1752A>G	rs1638630	hom
PTCHD3	MISSENSE	NM_001034842.3	p.Met521Thr	c.1562T>C	rs2505327	het
PTCHD3	SILENT	NM_001034842.3	p.Ser511Ser	c.1533T>C	rs2484173	het
PTCHD3	MISSENSE	NM_001034842.3	p.Asp473Gly	c.1418A>G	rs2429485	het
PTCHD3	protein_coding	NM_001034842.3		c.1358-20C>T	rs2484174	het
PTCHD3	MISSENSE	NM_001034842.3	p.Cys407Gly	c.1219T>G	rs2484180	het
PTCHD3	protein_coding	NM_001034842.3		c.1090-29C>T	rs2429499	het
PTCHD3	SILENT	NM_001034842.3	p.Val337Val	c.1011G>A	rs6482625	het
PTCHD3	protein_coding	NM_001034842.3	p.Gly308_Ser309fs	c.923_924insG	rs112067123	het
PTCHD3	SILENT	NM_001034842.3	p.Glu164Glu	c.492G>A	rs7087552	het
PTCHD3	MISSENSE	NM_001034842.3	p.Leu152Pro	c.455T>C	rs6482626	het
PTCHD3	protein_coding	NM_001034842.3		c.-55T>C	rs7071851	het
ZNF438	SILENT	NM_001143766.1	p.His721His	c.2163T>C	rs3740236	het
ZNF438	MISSENSE	NM_001143766.1	p.Gly618Asp	c.1853G>A	rs142346319	het
ZNF438	MISSENSE	NM_001143770.1	p.Met1?	c.1A>G	rs16932010	hom
ADAMTS14	protein_coding	NM_139155.2			rs12762780	het
ADAMTS14	protein_coding	NM_139155.2			rs12762616	het
ADAMTS14	protein_coding	NM_139155.2		c.1111+39C>T	rs41313842	het
ADAMTS14	MISSENSE	NM_139155.2	p.Leu593Pro	c.1778T>C	rs10823607	het
ADAMTS14	protein_coding	NM_139155.2		c.2192-62C>T	rs10999505	het
ADAMTS14	MISSENSE	NM_139155.2	p.Leu940Met	c.2818C>A	rs12774070	het
ADAMTS14	SILENT	NM_139155.2	p.Cys955Cys	c.2865C>T	rs2587475	het
ADAMTS14	MISSENSE	NM_139155.2	p.Ser1020Asn	c.3059G>A	rs10999516	het
ADAMTS14	SILENT	NM_139155.2	p.Pro1022Pro	c.3066C>T	rs6480463	het
ADAMTS14	MISSENSE	NM_139155.2	p.Glu1052Gly	c.3155A>G	rs4747096	het
ADAMTS14	protein_coding	NM_139155.2		c.3187+34C>T	rs4747097	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
POLL	SILENT	NM_001174084.1	p.Ser408Ser	c.1224T>C	rs3730476	het
POLL	protein_coding	NM_001174084.1		c.1195T>C	rs3730475	het
POLL	protein_coding	NM_001174084.1		c.116-32_116-28delCAACA	rs3730462	het
NRAP	protein_coding	NM_001261463.1		c.5088+27delC	rs11196388	hom
NRAP	MISSENSE	NM_001261463.1	p.Met1337Thr	c.4010T>C	rs45438894	het
NRAP	MISSENSE	NM_001261463.1	p.Arg884Cys	c.2650C>T	rs386618037	het
NRAP	SILENT	NM_001261463.1	p.Leu677Leu	c.2031C>T	rs2286736	hom
NRAP	MISSENSE	NM_001261463.1	p.Ala674Val	c.2021C>T	rs2286735	hom
NRAP	protein_coding	NM_001261463.1		c.1323+43A>G	rs3127105	hom
NRAP	protein_coding	NM_001261463.1		c.1216-33T>C	rs3121465	hom
NRAP	MISSENSE	NM_001261463.1	p.Gln360Arg	c.1079A>G	rs3127106	hom
NRAP	MISSENSE	NM_001261463.1	p.Ala344Thr	c.1030G>A	rs3121478	hom
NRAP	protein_coding	NM_001261463.1		c.994_995insTT	rs35741231	hom
NRAP	MISSENSE	NM_001261463.1	p.Val208Ala	c.623T>C	rs2154028	hom
NRAP	protein_coding	NM_001261463.1		c.571C>T	rs3121488	hom
NRAP	protein_coding	NM_001261463.1		c.571G>A	rs3127113	het
NRAP	SILENT	NM_001261463.1	p.His100His	c.300C>T	rs1891762	hom
NRAP	SILENT	NM_001261463.1	p.Asn73Asn	c.219T>C	rs3127122	het
NRAP	protein_coding	NM_001261463.1		c.-54T>G	rs3127124	het
CTBP2	protein_coding	NM_022802.2	p.Lys974fs	c.2922delA	rs140913543	het
CTBP2	MISSENSE	NM_022802.2	p.Thr973Ser	c.2917A>T		het
CTBP2	MISSENSE	NM_022802.2	p.Asn956Lys	c.2868C>A		het
CTBP2	SILENT	NM_022802.2	p.His955His	c.2865C>T		het
CTBP2	SILENT	NM_022802.2	p.Pro952Pro	c.2856A>G		het
CTBP2	MISSENSE	NM_022802.2	p.Pro952Leu	c.2855C>T		het
CTBP2	MISSENSE	NM_022802.2	p.Gly950Asp	c.2849G>A		het
CTBP2	protein_coding	NM_022802.2		c.2777+45C>G	rs3213907	hom
CTBP2	protein_coding	NM_022802.2		c.1679-2045C>T	rs201342709	het
CTBP2	MISSENSE	NM_022802.2	p.Gln539Glu	c.1615C>G	rs2946994	het
CTBP2	MISSENSE	NM_022802.2	p.Tyr455His	c.1363T>C	rs3012075	het
CTBP2	MISSENSE	NM_022802.2	p.Leu392Pro	c.1175T>C	rs3781412	het
CTBP2	MISSENSE	NM_022802.2	p.Val234Met	c.700G>A	rs3781409	het
CTBP2	protein_coding	NM_022802.2	p.Gln175fs	c.524_525delAG	rs141864737	het
CTBP2	protein_coding	NM_022802.2		c.-18G>A	rs2938006	het
CTBP2	protein_coding	NM_001083914.1		c.58+6125G>T	rs2839737	het
C11orf40	protein_coding	NM_144663.1		c.308+46C>T	rs78122004	het
C11orf40	protein_coding	NM_144663.1	p.Asp95_Lys96fs	c.285_286insC	rs146711685	het
C11orf40	protein_coding	NM_144663.1		c.142-37G>A	rs111177272	hom
C11orf40	NONSENSE	NM_144663.1	p.Trp32*	c.95G>A	rs79448530	het
OR51T1	protein_coding	NM_001004759.1	p.Tyr209_His210fs	c.626_627insACCACCCC		het
OR51Q1	SILENT	NM_001004757.2	p.Val4Val	c.12G>C	rs2736590	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
OR51Q1	SILENT	NM_001004757.2	p.Asn90Asn	c.270C>T	rs2736588	het
OR51Q1	SILENT	NM_001004757.2	p.Phe103Phe	c.309T>C	rs2736587	het
OR51Q1	MISSENSE	NM_001004757.2	p.Thr146Ile	c.437C>T	rs10838092	het
OR51Q1	MISSENSE	NM_001004757.2	p.Cys153Arg	c.457T>C	rs10838093	het
OR51Q1	MISSENSE	NM_001004757.2	p.Val155Ile	c.463G>A	rs10838094	het
OR51Q1	MISSENSE	NM_001004757.2	p.Arg178His	c.533G>A	rs10838095	het
OR51Q1	MISSENSE	NM_001004757.2	p.Val211Met	c.631G>A	rs2736586	het
OR51Q1	NONSENSE	NM_001004757.2	p.Arg236*	c.706C>T	rs2647574	het
OR51Q1	MISSENSE	NM_001004757.2	p.Phe308Ser	c.923T>C	rs2647573	het
OR52N4	MISSENSE	NM_001005175.3	p.Thr106Ile	c.317C>T	rs7936512	hom
OR52N4	MISSENSE	NM_001005175.3	p.Leu167Arg	c.500T>G	rs7394584	hom
OR52N4	NONSENSE	NM_001005175.3	p.Arg172*	c.514A>T	rs4910844	het
OR52N4	MISSENSE	NM_001005175.3	p.Asn218Ile	c.653A>T	rs7396938	hom
OR4X1	MISSENSE	NM_001004726.1	p.Arg144Gly	c.430A>G	rs1503193	hom
OR4X1	SILENT	NM_001004726.1	p.Gly148Gly	c.444C>T	rs10838850	hom
OR4X1	protein_coding	NM_001004726.1	p.Thr190_Phe191del	c.570_572delCTT	rs76884411	hom
OR4X1	NONSENSE	NM_001004726.1	p.Tyr273*	c.819T>A	rs10838851	hom
OR4X1	MISSENSE	NM_001004726.1	p.Pro282Ser	c.844C>T	rs10838852	hom
OR4C3	protein_coding	NM_001004702.1			rs79776366	het
OR4C3	protein_coding	NM_001004702.1			rs77295176	het
OR4C3	protein_coding	NM_001004702.1			rs33950768	het
OR4C3	SILENT	NM_001004702.1	p.Leu7Leu	c.21T>C	rs78206553	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Leu11Phe	c.31C>T	rs72911451	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Gly15Arg	c.43G>C	rs76964780	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Thr17Ser	c.49A>T	rs75498992	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Pro19Ser	c.55C>T	rs79042268	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Ala20Glu	c.59C>A	rs77470587	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Asp29Glu	c.87C>A	rs72911452	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Gln32His	c.96A>C	rs75900655	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Phe38Val	c.112T>G	rs75647397	het
OR4C3	SILENT	NM_001004702.1	p.Gly41Gly	c.123G>A	rs73463988	het
OR4C3	protein_coding	NM_001004702.1	p.Leu57_Ile59del	c.169_177delTTGCTGATC	rs138704181	het
OR4C3	SILENT	NM_001004702.1	p.Thr63Thr	c.189G>A	rs78490540	het
OR4C3	SILENT	NM_001004702.1	p.Thr79Thr	c.237G>C	rs73463990	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Ser100Phe	c.299C>T	rs73463994	het
OR4C3	SILENT	NM_001004702.1	p.Ser110Ser	c.330A>C	rs73463997	het
OR4C3	SILENT	NM_001004702.1	p.Ile117Ile	c.351C>T	rs73463998	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Val142Leu	c.424G>C	rs77069283	het
OR4C3	SILENT	NM_001004702.1	p.Ala144Ala	c.432T>C	rs72911454	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Arg147His	c.440G>A	rs80285195	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Asn157Tyr	c.469A>T	rs75493089	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Asn157Ser	c.470A>G	rs74589050	het
OR4C3	SILENT	NM_001004702.1	p.Leu169Leu	c.507T>G	rs72473367	het
OR4C3	NONSENSE	NM_001004702.1	p.Trp174*	c.522G>A	rs72473368	het
OR4C3	SILENT	NM_001004702.1	p.Gly177Gly	c.531C>T	rs67077733	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Pro192Leu	c.575C>T	rs73464001	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Ala203Val	c.608C>T	rs73465905	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Glu211Gly	c.632A>G	rs79019124	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Ala213Gly	c.638C>G	rs77395846	het
OR4C3	SILENT	NM_001004702.1	p.Asn216Asn	c.648T>C	rs10838874	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Thr217Met	c.650C>T	rs79891698	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Tyr218His	c.652T>C	rs79124801	het
OR4C3	SILENT	NM_001004702.1	p.Leu239Leu	c.715C>T		het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Cys259Arg	c.775T>C	rs73465910	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Val272Phe	c.814G>T	rs73465911	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Val284Met	c.850G>A	rs76958755	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.His285Leu	c.854A>T	rs74590631	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Thr289Ile	c.866C>T	rs76274696	het
OR4C3	MISSENSE	NM_001004702.1	p.Pro291Ser	c.871C>T	rs77814753	het
OR4C3	SILENT	NM_001004702.1	p.Tyr300Tyr	c.900T>C	rs79127479	het
OR4C3	SILENT	NM_001004702.1	p.Pro309Pro	c.927A>G	rs73465913	het
OR4C3	protein_coding	NM_001004702.1			rs79775762	het
OR4C3	protein_coding	NM_001004702.1			rs78309417	het
OR4C3	protein_coding	NM_001004702.1			rs79172951	het
OR4C16	NONSENSE	NM_001004701.2	p.Gln17*	c.49C>T	rs1459101	het
OR4C16	SILENT	NM_001004701.2	p.Ser65Ser	c.195C>T	rs557667	het
OR4C16	MISSENSE	NM_001004701.2	p.Thr76Ala	c.226A>G	rs557590	hom
OR4C16	MISSENSE	NM_001004701.2	p.Leu259Pro	c.776T>C	rs559449	het
MS4A6A	MISSENSE	NM_001247999.1	p.Thr213Ser	c.637A>T	rs7232	het
MS4A6A	protein_coding	NM_001247999.1		c.424-25T>A	rs2278867	het
MS4A6A	SILENT	NM_001247999.1	p.Leu137Leu	c.411A>G	rs12453	het
MS4A6A	protein_coding	NM_001247999.1		c.367-513G>A	rs386600892	hom
MS4A6A	protein_coding	NM_001247999.1		c.367-522delT	rs5792172	het
MS4A6A	protein_coding	NM_001247999.1		c.366+52G>A	rs583791	het
MS4A6A	protein_coding	NM_001247999.1	p.Ala95fs	c.285delA		het
MS4A6A	protein_coding	NM_001247999.1		c.71-43G>A	rs186951935	het
MS4A14	protein_coding	NM_001261828.1		c.138+15G>A	rs2241920	het
MS4A14	protein_coding	NM_001261828.1	p.Ile56fs	c.167_168delTT	rs3217518	het
MS4A14	protein_coding	NM_001261828.1		c.469-1275C>T	rs10750937	het
MS4A14	protein_coding	NM_001261828.1		c.469A>G	rs4938941	het
MS4A14	MISSENSE	NM_001261828.1	p.Asn210Tyr	c.628A>T	rs7131283	hom
MS4A14	MISSENSE	NM_001261828.1	p.Gly617Arg	c.1849G>A	rs3825020	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
MS4A12	protein_coding	NM_017716.2		c.-6-31G>A	rs2298551	hom
MS4A12	SILENT	NM_017716.2	p.Tyr52Tyr	c.156C>T	rs2298552	hom
MS4A12	NONSENSE	NM_017716.2	p.Gln71*	c.211C>T	rs2298553	het
MS4A12	protein_coding	NM_017716.2		c.414+24G>C	rs2186918	hom
MS4A12	protein_coding	NM_017716.2		c.588+35A>C	rs2298556	
MS4A12	protein_coding	NM_017716.2		c.*43T>C	rs2298559	het
SLC22A24	protein_coding	NM_001136506.2			rs11231338	het
SLC22A24	MISSENSE	NM_001136506.2	p.Ile540Val	c.1618A>G	rs7945121	het
SLC22A24	protein_coding	NM_001136506.2		c.1598+25T>G	rs10897341	hom
SLC22A24	NONSENSE	NM_001136506.2	p.Tyr501*	c.1503T>G	rs11231341	het
SLC22A24	protein_coding	NM_001136506.2		c.1394+35C>G	rs6591733	hom
SLC22A24	MISSENSE	NM_173586.2	p.Leu299Val	c.895C>G	rs948060	het
SLC22A24	protein_coding	NM_001136506.2		c.661+44T>A	rs10897367	het
SLC22A24	SILENT	NM_001136506.2	p.Leu157Leu	c.471T>G	rs1939782	hom
SLC22A24	protein_coding	NM_001136506.2		c.403A>G	rs1939749	het
SLC22A24	MISSENSE	NM_001136506.2	p.Thr58Ser	c.173C>G	rs1939748	het
SLC22A25	MISSENSE	NM_199352.3	p.Met486Val	c.1456A>G	rs6591771	het
SLC22A25	MISSENSE	NM_199352.3	p.Arg300Thr	c.899G>C	rs11231397	het
SLC22A25	MISSENSE	NM_199352.3	p.Ser250Gly	c.748A>G	rs11231409	het
SLC22A25	protein_coding	NM_199352.3		c.507-337G>A	rs12417255	het
SLC22A10	NONSENSE	NM_001039752.3	p.Trp96*	c.288G>A	rs1790218	het
SLC22A10	SILENT	NM_001039752.3	p.Ile185Ile	c.555T>C	rs576641	het
SLC22A10	MISSENSE	NM_001039752.3	p.Gly207Cys	c.619G>T	rs117447942	het
SLC22A10	protein_coding	NM_001039752.3		c.661+41T>G	rs386599806	het
SLC22A10	protein_coding	NM_001039752.3		c.1070+37T>G	rs513338	het
SLC22A10	MISSENSE	NM_001039752.3	p.Pro516Leu	c.1547C>T	rs1201559	het
GDPD4	protein_coding	NM_182833.1		c.1389+55C>T	rs4945161	hom
GDPD4	protein_coding	NM_182833.1	p.Asn397_Ile398fs	c.1191_1192insT	rs34784710	hom
GDPD4	MISSENSE	NM_182833.1	p.Ile390Val	c.1168A>G	rs11237145	hom
GDPD4	MISSENSE	NM_182833.1	p.His383Tyr	c.1147C>T	rs11237146	hom
CNTN5	protein_coding	NM_001243270.1		c.55+1930_55+1931insT	rs11375374	hom
CNTN5	MISSENSE	NM_001243270.1	p.Ser23Ala	c.67T>G	rs10790978	het
CNTN5	NONSENSE	NM_001243270.1	p.Arg53*	c.157C>T	rs12292659	het
CNTN5	MISSENSE	NM_001243270.1	p.Leu70Arg	c.209T>G	rs7125822	het
CNTN5	MISSENSE	NM_001243270.1	p.Pro129Leu	c.386C>T		het
CNTN5	protein_coding	NM_001243270.1		c.1162+21A>T	rs3758923	het
CNTN5	protein_coding	NM_001243270.1		c.1299+30C>T	rs2059014	hom
CNTN5	protein_coding	NM_001243270.1		c.1581-30_1581-29insA	rs3031278	het
CNTN5	protein_coding	NM_001243270.1		c.2315-68C>T	rs1944178	hom
CNTN5	protein_coding	NM_001243270.1		c.2315-36_2315-35insC	rs75986029	hom
WNK1	SILENT	NM_001184985.1	p.Cys86Cys	c.258T>C	rs3168640	hom

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
WNK1	protein_coding	NM_001184985.1		c.759+27G>A	rs3858703	het
WNK1	protein_coding	NM_001184985.1		c.1153+40C>G	rs2158502	hom
WNK1	SILENT	NM_001184985.1	p.Ala429Ala	c.1287A>G	rs10774466	hom
WNK1	protein_coding	NM_001184985.1		c.1401-11C>A	rs11064573	het
WNK1	SILENT	NM_001184985.1	p.Asp493Asp	c.1479T>C	rs2286006	het
WNK1	protein_coding	NM_213655.4	p.Pro725_Ile726fs	c.2173_2174insC	rs141823469	het
WNK1	protein_coding	NM_213655.4	p.Leu740_Phe741fs	c.2220_2221insC	rs11441897	het
WNK1	SILENT	NM_213655.4	p.Pro756Pro	c.2268T>C	rs7300829	het
WNK1	SILENT	NM_001184985.1	p.Gln1189Gln	c.3567G>A	rs1012729	hom
WNK1	protein_coding	NM_001184985.1		c.3613_3614insT	rs398116010	hom
WNK1	MISSENSE	NM_001184985.1	p.Thr1316Pro	c.3946A>C	rs956868	het
WNK1	SILENT	NM_001184985.1	p.Asn1580Asn	c.4740C>T	rs7300444	het
WNK1	SILENT	NM_001184985.1	p.Thr1608Thr	c.4824C>T	rs10849577	het
WNK1	MISSENSE	NM_001184985.1	p.Cys1766Ser	c.5297G>C	rs7955371	hom
WNK1	protein_coding	NM_001184985.1		c.6060+42_6060+43insT	rs11450919	het
WNK1	SILENT	NM_001184985.1	p.Tyr2536Tyr	c.7608C>T	rs386595250	hom
LEPREL2	protein_coding	NM_014262.4	p.Arg140_Phe141fs	c.419_420insG		hom
LEPREL2	SILENT	NM_014262.4	p.Lys300Lys	c.900A>G	rs10744716	het
LEPREL2	MISSENSE	NM_014262.4	p.Gly385Glu	c.1154G>A	rs1047771	het
LEPREL2	protein_coding	NM_014262.4		c.1264+15A>G	rs4963512	het
LEPREL2	MISSENSE	NM_014262.4	p.Arg519Leu	c.1556G>T	rs1129646	het
LEPREL2	protein_coding	NM_014262.4		c.1560-42C>A	rs4963510	het
LEPREL2	MISSENSE	NM_014262.4	p.Ter685Glnext*?	c.2053T>C	rs1129649	het
CLECL1	protein_coding	NM_001253750.1		c.*146T>C	rs2268146	het
CLECL1	MISSENSE	NM_001253750.1	p.Thr135Ala	c.403A>G	rs118152239	het
CLECL1	protein_coding	NM_001253750.1		c.316+19G>A	rs12304510	het
CLECL1	protein_coding	NM_001253750.1	p.Leu51_Ser52fs	c.153_154insACTTA	rs398070028	het
VDR	protein_coding	NM_001017536.1		c.1175-49G>T	rs7975232	het
VDR	MISSENSE	NM_000376.2	p.Met1?	c.2T>C	rs2228570	het
OR6C76	SILENT	NM_001005183.1	p.Phe28Phe	c.84C>T	rs6581046	het
OR6C76	protein_coding	NM_001005183.1	p.Lys308fs	c.922delA	rs397719965	het
BLOC1S1	MISSENSE	NM_001487.3	p.Met1?	c.3G>C		het
TDG	protein_coding	NM_003211.4		c.23+93T>A	rs4135039	hom
TDG	protein_coding	NM_003211.4		c.167-9G>A	rs3751209	het
TDG	protein_coding	NM_003211.4	p.Glu96_Lys97fs	c.287_288insA	rs151041931	het
IFT88	protein_coding	NM_175605.3		c.22-46A>G	rs77872986	het
IFT88	MISSENSE	NM_175605.3	p.Met383Ile	c.1149G>A	rs2442455	het
IFT88	protein_coding	NM_175605.3		c.1226+10_1226+11delAA	rs144370036	het
IFT88	protein_coding	NM_175605.3		c.1327-30delG	rs35290473	het
IFT88	protein_coding	NM_175605.3		c.1327-15A>T	rs1329519	het
IFT88	MISSENSE	NM_175605.3	p.Ser455Asn	c.1364G>A	rs9509307	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
IFT88	protein_coding	NM_175605.3		c.2096-224G>A	rs17055251	het
EPSTI1	MISSENSE	NM_001002264.2	p.Asn399Lys	c.1197T>A	rs1044856	het
EPSTI1	protein_coding	NM_001002264.2	p.Glu395_Leu396fs	c.1184_1185insCCTGA	rs397971974	het
EPSTI1	protein_coding	NM_001002264.2		c.980+48A>G	rs1323864	het
EPSTI1	protein_coding	NM_001002264.2		c.658-52A>G	rs73183915	het
EPSTI1	protein_coding	NM_001002264.2		c.189-14delT	rs397788831	het
EPSTI1	protein_coding	NM_001002264.2		c.188+15A>T	rs942311	het
NEK3	protein_coding	NM_002498.2		c.*38G>C	rs3368	het
NEK3	SILENT	NM_002498.2	p.Pro412Pro	c.1236T>G	rs2296351	het
NEK3	protein_coding	NM_002498.2	p.Lys292_Ala293fs	c.876_877insA	rs3837575	het
OR4L1	MISSENSE	NM_001004717.1	p.Asp2Asn	c.4G>A	rs1958715	het
OR4L1	MISSENSE	NM_001004717.1	p.Met40Val	c.118A>G	rs1958716	het
OR4L1	MISSENSE	NM_001004717.1	p.Arg52Ser	c.156G>T	rs1959630	hom
OR4L1	SILENT	NM_001004717.1	p.Ser53Ser	c.159A>G	rs1958717	het
OR4L1	protein_coding	NM_001004717.1	p.Ile82fs	c.246_264delCATAGATTGCTCACTGAC	rs112192573	het
OR4L1	MISSENSE	NM_001004717.1	p.Met101Lys	c.302T>A	rs2775253	het
OR4L1	MISSENSE	NM_001004717.1	p.Gly109Ser	c.325G>A	rs2775254	het
OR4L1	SILENT	NM_001004717.1	p.Ala272Ala	c.816C>T	rs1959629	het
OR4L1	SILENT	NM_001004717.1	p.Pro280Pro	c.840C>G	rs1959628	het
OR4L1	protein_coding	NM_001004717.1			rs1959627	het
RPGRIP1	SILENT	NM_020366.3	p.Pro175Pro	c.525A>G	rs17792599	het
RPGRIP1	MISSENSE	NM_020366.3	p.Lys192Glu	c.574A>G	rs6571751	het
RPGRIP1	protein_coding	NM_020366.3		c.1152-65G>A	rs3748357	het
RPGRIP1	MISSENSE	NM_020366.3	p.Ala547Ser	c.1639G>T	rs10151259	het
RPGRIP1	SILENT	NM_020366.3	p.Pro599Pro	c.1797G>A	rs9322965	het
RPGRIP1	protein_coding	NM_020366.3		c.2216G>A	rs7157052	het
RPGRIP1	MISSENSE	NM_020366.3	p.Glu1033Gln	c.3097G>C	rs3748361	het
ACOT4	MISSENSE	NM_152331.3	p.Ala187Asp	c.560C>A	rs35724886	het
ACOT4	protein_coding	NM_152331.3	p.Leu188_Ala189fs	c.564_565insTCAA	rs373880503	het
ACOT4	protein_coding	NM_152331.3	p.Ala189fs	c.566_569delCTTA	rs375801976	het
ACOT4	SILENT	NM_152331.3	p.Ile292Ile	c.876T>C	rs2010070	het
FAM161B	protein_coding	NM_152445.2			rs6574155	hom
FAM161B	MISSENSE	NM_152445.2	p.Lys550Arg	c.1649A>G	rs28927675	het
FAM161B	protein_coding	NM_152445.2		c.1461+40C>T	rs740506	het
FAM161B	SILENT	NM_152445.2	p.Gly141Gly	c.423G>C	rs7146634	het
FAM161B	protein_coding	NM_152445.2		c.-27C>G	rs17552038	het
TRPM1	SILENT	NM_001252020.1	p.Asn864Asn	c.2592C>T	rs12911350	het
TRPM1	SILENT	NM_001252020.1	p.Asn819Asn	c.2457T>C	rs2288242	hom
TRPM1	SILENT	NM_001252020.1	p.Tyr808Tyr	c.2424T>C	rs12913672	hom
TRPM1	protein_coding	NM_001252020.1		c.1816-64A>C	rs12907509	het
TRPM1	MISSENSE	NM_001252020.1	p.Ser71Asn	c.212G>A	rs2241493	hom

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
TRPM1	protein_coding	NM_001252020.1		c.135-225C>T	rs17815804	het
TRPM1	MISSENSE	NM_002420.5	p.Met1?	c.2T>C	rs4779816	het
TRPM1	protein_coding	NM_001252020.1		c.55-36G>A	rs4779817	het
TRPM1	protein_coding	NM_001252020.1		c.54+53A>G	rs12906081	het
ZFYVE19	protein_coding	NM_001077268.1	p.Trp38_Gly39fs	c.113_114insGGGGC	rs142730574	hom
ZFYVE19	protein_coding	NM_001077268.1		c.827-23G>C	rs17657877	hom
ZFYVE19	protein_coding	NM_001077268.1		c.1110+43G>A	rs3736286	hom
ZFYVE19	MISSENSE	NM_001077268.1	p.Ser376Ala	c.1126T>G	rs690347	hom
PIF1	MISSENSE	NM_001286496.1	p.Ile640Asn	c.1919T>A	rs17802279	het
PIF1	protein_coding	NM_001286497.1		c.1674+20delG	rs60814085	het
PIF1	protein_coding	NM_001286497.1		c.1333+10G>A	rs72744797	het
PIF1	protein_coding	NM_001286497.1		c.972-13C>T	rs1872592	hom
PIF1	SILENT	NM_001286497.1	p.Phe69Phe	c.207T>C	rs12899195	hom
PIF1	NONSENSE	NM_001286497.1	p.Glu49*	c.145G>T	rs75683534	het
DNAJA4	protein_coding	NM_018602.3		c.81-12delC	rs66489434	hom
DNAJA4	protein_coding	NM_018602.3		c.219+1272G>A	rs2037347	hom
DNAJA4	protein_coding	NM_001130183.1	p.Met1fs	c.1_2delAT	rs142025971	het
DNAJA4	SILENT	NM_018602.3	p.Leu148Leu	c.442C>T	rs386608005	hom
DNAJA4	protein_coding	NM_018602.3		c.965-28C>G	rs9806426	hom
TPSD1	protein_coding	NM_012217.2			rs1969652	het
TPSD1	MISSENSE	NM_012217.2	p.Val25Ala	c.74T>C	rs1800984	het
TPSD1	protein_coding	NM_012217.2		c.82+14G>A	rs3927397	het
TPSD1	SILENT	NM_012217.2	p.Gly41Gly	c.123G>T	rs2401932	het
TPSD1	protein_coding	NM_012217.2	p.Gln42fs	c.126delG	rs3830782	het
TPSD1	SILENT	NM_012217.2	p.Thr146Thr	c.438G>A	rs2272971	het
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.*33A>G	rs13338071	het
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.3463T>C	rs11076207	het
CNGB1	MISSENSE	NM_001297.4	p.Lys911Arg	c.2732A>G	rs2303785	het
CNGB1	SILENT	NM_001297.4	p.Ala888Ala	c.2664C>A	rs413562	het
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.2635-10C>T	rs437920	het
CNGB1	SILENT	NM_001297.4	p.Ala839Ala	c.2517T>C	rs17821412	het
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.2218-12C>T	rs483053	het
CNGB1	SILENT	NM_001297.4	p.Asn731Asn	c.2193C>T	rs376270	hom
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.1958-41C>T	rs691490	hom
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.1801+23T>C	rs166000	hom
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.1643+39C>G	rs247065	hom
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.1122-15C>T	rs2303778	het
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.875-39C>T	rs152143	hom
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.838-36G>A	rs503686	het
CNGB1	SILENT	NM_001297.4	p.Gly109Gly	c.327C>T	rs17821448	het
CNGB1	MISSENSE	NM_001297.4	p.Arg100His	c.299G>A	rs13336595	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.217+46G>A	rs3859043	het
CNOT1	protein_coding	NM_016284.4		c.5896C>T	rs37060	het
CNOT1	protein_coding	NM_016284.4		c.4801-38C>T	rs246194	het
CNOT1	SILENT	NM_016284.4	p.Tyr1572Tyr	c.4716C>T	rs11540994	het
CNOT1	protein_coding	NM_206999.2	p.Phe1543fs	c.4629delT	rs5817153	het
CNOT1	SILENT	NM_206999.2	p.Ala1508Ala	c.4524G>A	rs41260	hom
CNOT1	SILENT	NM_016284.4	p.Leu1376Leu	c.4128G>A	rs246258	het
CNOT1	protein_coding	NM_016284.4		c.4006+12A>G	rs2241570	het
CNOT1	protein_coding	NM_016284.4		c.3828+57T>G	rs246197	het
CNOT1	protein_coding	NM_016284.4		c.3828+46A>G	rs173475	het
CNOT1	protein_coding	NM_016284.4		c.3640-28G>A	rs62067277	het
CNOT1	SILENT	NM_016284.4	p.Gln973Gln	c.2919G>A	rs11866002	het
CNOT1	protein_coding	NM_016284.4		c.2891+43C>T	rs1568399	het
CNOT1	protein_coding	NM_016284.4		c.1215+26A>G	rs12596169	het
CDH3	SILENT	NM_001793.4	p.Thr240Thr	c.720G>A	rs2296409	het
CDH3	SILENT	NM_001793.4	p.Thr271Thr	c.813C>A	rs2296408	het
CDH3	protein_coding	NM_001793.4		c.997-26T>C	rs1886697	het
CDH3	protein_coding	NM_001793.4		c.1424+23A>G	rs2281850	het
CDH3	SILENT	NM_001793.4	p.Asn542Asn	c.1626T>C	rs2296405	het
CDH3	MISSENSE	NM_001793.4	p.Gln563His	c.1689G>C	rs1126933	het
CDH3	SILENT	NM_001793.4	p.Lys652Lys	c.1956G>A	rs2274239	het
CDH3	SILENT	NM_001793.4	p.Arg747Arg	c.2239C>A	rs17715450	het
CDH3	protein_coding	NM_001793.4		c.2281-45A>C	rs3114409	het
PKD1L3	protein_coding	NM_181536.1	p.Arg1232_Gly1233fs	c.3694_3695insCAAA	rs149635567	hom
PKD1L3	protein_coding	NM_181536.1		c.3618+18A>C	rs1549292	het
PKD1L3	MISSENSE	NM_181536.1	p.Ser1176Arg	c.3528C>G	rs1035543	het
PKD1L3	protein_coding	NM_181536.1		c.3009+29C>T	rs11648353	hom
PKD1L3	SILENT	NM_181536.1	p.His952His	c.2856T>C	rs7204708	hom
PKD1L3	protein_coding	NM_181536.1		c.2810C>T	rs12708919	hom
PKD1L3	protein_coding	NM_181536.1		c.2809+44T>G	rs9888745	hom
PKD1L3	MISSENSE	NM_181536.1	p.Val903Ile	c.2707G>A	rs9921412	hom
PKD1L3	protein_coding	NM_181536.1		c.2613-20C>T	rs9921705	het
PKD1L3	SILENT	NM_181536.1	p.Leu797Leu	c.2391C>T	rs9928413	het
PKD1L3	NONSENSE	NM_181536.1	p.Arg789*	c.2365C>T	rs4788587	het
PKD1L3	MISSENSE	NM_181536.1	p.Thr669Ser	c.2006C>G	rs35259348	het
PKD1L3	MISSENSE	NM_181536.1	p.Val593Met	c.1777G>A	rs9925415	het
PKD1L3	MISSENSE	NM_181536.1	p.His571Gln	c.1713C>A	rs1559401	hom
PKD1L3	SILENT	NM_181536.1	p.Pro567Pro	c.1701T>G	rs1559400	hom
PKD1L3	SILENT	NM_181536.1	p.Leu545Leu	c.1633T>C	rs1559399	hom
PKD1L3	MISSENSE	NM_181536.1	p.Thr429Ser	c.1286C>G	rs7185272	hom
PKD1L3	protein_coding	NM_181536.1		c.835-33G>A	rs12443563	hom

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
PKD1L3	MISSENSE	NM_181536.1	p.Lys274Glu	c.820A>G	rs12708923	het
PKD1L3	SILENT	NM_181536.1	p.Ala220Ala	c.660C>T	rs4788590	hom
PKD1L3	MISSENSE	NM_181536.1	p.Ser211Pro	c.631T>C	rs4788591	hom
PKD1L3	MISSENSE	NM_181536.1	p.Ile120Phe	c.358A>T	rs16973585	het
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Asp2376Gly	c.7127A>G	rs1869348	hom
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.6983+31A>C	rs8059318	hom
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.6983+13T>A	rs11647962	hom
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Ter2315Serext**?	c.6944G>C	rs8054182	hom
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Val2209Gly	c.6626T>G	rs4889238	hom
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.6612-27G>A	rs8053191	hom
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Pro2139Ser	c.6415C>T	rs4889241	hom
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.5858-25G>C	rs11150345	hom
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.5720-9C>T	rs3826050	het
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Met1867Val	c.5599A>G	rs12918619	hom
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Gly1848Arg	c.5542G>A	rs4889244	het
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Gln1701His	c.5103G>C	rs7194136	het
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.4753+29T>C	rs8044870	hom
PKD1L2	SILENT	NM_052892.3	p.Asp1503Asp	c.4509T>C	rs8061038	hom
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Asn1330Asp	c.3988A>G	rs1453325	hom
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Ser1326Pro	c.3976T>C	rs1453324	hom
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.3895-14T>G	rs1453323	hom
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.3701-11C>G	rs734823	hom
PKD1L2	SILENT	NM_052892.3	p.Pro1202Pro	c.3606A>G	rs2317117	hom
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.3218+15C>T	rs12925622	het
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Thr1048Ala	c.3142A>G	rs12931217	het
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Met1042Val	c.3124A>G	rs12931227	het
PKD1L2	NONSENSE	NM_052892.3	p.Arg1040*	c.3118C>T	rs12925771	het
PKD1L2	SILENT	NM_052892.3	p.Leu1036Leu	c.3108G>A	rs12926898	het
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Leu1036Pro	c.3107T>C	rs12597040	het
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.3094T>C	rs12927442	het
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.3094-32C>T	rs12599110	het
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.3093+17G>T	rs34188236	het
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.2778+150G>A	rs11150361	het
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.2778+122C>A	rs11150362	hom
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Ala863Val	c.2588C>T	rs12596941	het
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Leu711Pro	c.2132T>C	rs4889261	hom
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.2119-31G>A	rs4889262	hom
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.1790-25C>A	rs9319563	hom
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.1671+36A>G	rs12716909	hom
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Pro512Leu	c.1535C>T	rs7205673	hom
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Lys416Gln	c.1246A>C	rs386608275	hom

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
PKD1L2	SILENT	NM_052892.3	p.Pro301Pro	c.903G>A	rs11150369	hom
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Pro301Ala	c.901C>G	rs11150370	het
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.761-9A>T	rs72831349	het
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3		c.761-29C>T	rs4077826	het
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Arg252Trp	c.754C>T	rs6420424	het
PKD1L2	protein_coding	NM_052892.3	p.Asn236fs	c.706_707delAA	rs55980345	het
PKD1L2	SILENT	NM_052892.3	p.Gly235Gly	c.705A>G	rs5818326	het
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Glu221Gly	c.662A>G	rs6564838	hom
PKD1L2	NONSENSE	NM_052892.3	p.Gln220*	c.658C>T	rs7499011	het
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Val183Ile	c.547G>A	rs12933806	het
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Gly129Asp	c.386G>A	rs7185774	het
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Gln120Leu	c.359A>T	rs7191351	het
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Trp73Arg	c.217T>C	rs9924371	het
PKD1L2	MISSENSE	NM_052892.3	p.Val20Ala	c.59T>C	rs386499964	het
SDR42E1	NONSENSE	NM_145168.2	p.Gln30*	c.88C>T	rs11542462	het
GGT6	NONSENSE	NM_001288703.1	p.Arg152*	c.454C>T	rs7215121	het
GGT6	MISSENSE	NM_001288702.1	p.Ala58Val	c.173C>T	rs11657054	het
GGT6	MISSENSE	NM_001288702.1	p.Arg40Trp	c.118C>T	rs386608444	het
GGT6	SILENT	NM_001288702.1	p.Pro7Pro	c.21C>T	rs7216474	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.49+6488C>T	rs72840055	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.49+6490A>T	rs114473529	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.49+6504T>C	rs72840057	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.49+6539G>A	rs66503560	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.49+6562T>C	rs75693966	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.49+6571G>A	rs72840058	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.49+6578G>A	rs62056394	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.50-2753T>C	rs2363221	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.50-2747C>T	rs2363220	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.50-2703A>T	rs35804189	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.50-2688G>A	rs2885719	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.50-2642T>A	rs4442881	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.50-2619_50-2618delGG	rs71291780	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.50-2348_50-2347insT	rs5819736	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.50-2335C>T	rs4997717	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.50-2322C>T	rs4997718	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.50-2226G>A	rs2885718	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.50-2210C>T	rs5025581	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.50-146C>T	rs11651154	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.50-58T>C	rs144438122	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.50T>C	rs8076154	het
MAP2K3	MISSENSE	NM_145109.2	p.Pro40Thr	c.118C>A	rs33911218	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
MAP2K3	MISSENSE	NM_145109.2	p.Arg55Thr	c.164G>C	rs36047035	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.165+34C>G	rs34880480	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.165+47G>A	rs188979506	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.165+72G>A	rs77343934	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.165+73C>T	rs75476957	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.165+78T>C	rs78463537	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.165+80G>T	rs77591777	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.166-37G>C	rs78304829	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.166-32C>G	rs75854955	het
MAP2K3	MISSENSE	NM_145109.2	p.Ser68Pro	c.202T>C	rs34105301	het
MAP2K3	SILENT	NM_145109.2	p.Arg72Arg	c.216T>C	rs73311539	het
MAP2K3	SILENT	NM_145109.2	p.Val81Val	c.243G>A	rs62057672	het
MAP2K3	MISSENSE	NM_145109.2	p.Ala84Thr	c.250G>A	rs2305873	het
MAP2K3	SILENT	NM_145109.2	p.Ser86Ser	c.258C>T	rs62057673	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.279+28G>A	rs62057674	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.280-33C>T	rs66883103	het
MAP2K3	MISSENSE	NM_145109.2	p.Arg94Leu	c.281G>T	rs56067280	het
MAP2K3	MISSENSE	NM_145109.2	p.Arg96Trp	c.286C>T	rs56216806	het
MAP2K3	NONSENSE	NM_145109.2	p.Gln102*	c.304C>T	rs55796947	het
MAP2K3	SILENT	NM_145109.2	p.Thr117Thr	c.351G>A	rs56166328	het
MAP2K3	SILENT	NM_145109.2	p.Cys120Cys	c.360T>C	rs2230435	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.400G>T	rs55777930	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.399+10_399+11delTG		het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.399+14_399+15insCG		het
MAP2K3	SILENT	NM_145109.2	p.Asp135Asp	c.405C>T	rs62057721	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.516+22_516+23delGC	rs66644302	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.516+33T>C	rs62057722	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.516+35G>C	rs2305871	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.517-51A>G	rs62057728	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.568+10C>T	rs736103	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.568+70G>A	rs57761454	het
MAP2K3	MISSENSE	NM_145109.2	p.Thr222Met	c.665C>T	rs58609466	het
MAP2K3	SILENT	NM_145109.2	p.Ala225Ala	c.675C>T	rs2230436	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.697-46G>A	rs4456559	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.697-16C>A	rs4559960	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.697-14C>G	rs7209860	het
MAP2K3	SILENT	NM_145109.2	p.Ser249Ser	c.747C>T	rs1657695	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.774+9G>T	rs1657694	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.774+16A>G	rs1657693	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.775-19_775-18insC	rs113634008	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.775C>T	rs62055363	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
MAP2K3	SILENT	NM_145109.2	p.Tyr268Tyr	c.804C>T	rs55935757	het
MAP2K3	SILENT	NM_145109.2	p.Ser286Ser	c.858C>A	rs55736474	het
MAP2K3	SILENT	NM_145109.2	p.Ala291Ala	c.873C>T	rs56369732	het
MAP2K3	MISSENSE	NM_145109.2	p.Arg293His	c.878G>A	rs35206134	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.915-45_915-44insCTTC	rs5819747	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.915-16C>T	rs1673840	het
MAP2K3	SILENT	NM_145109.2	p.Leu319Leu	c.957G>C	rs1657688	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.961-62A>G	rs1657685	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.961-59G>A	rs1622401	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.961-48T>C	rs1657684	het
MAP2K3	MISSENSE	NM_145109.2	p.Val339Met	c.1015G>A	rs2363198	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.*5T>C	rs2363197	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.*12C>T	rs2363196	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.*24C>T	rs2363375	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.*44G>T	rs2363374	het
MAP2K3	protein_coding	NM_145109.2		c.*54C>G	rs2363373	het
SLFN13	SILENT	NM_144682.5	p.Asp703Asp	c.2109C>T	rs1822403	hom
SLFN13	MISSENSE	NM_144682.5	p.Glu652Lys	c.1954G>A	rs3744371	hom
SLFN13	SILENT	NM_144682.5	p.Thr490Thr	c.1470C>T	rs62078110	het
SLFN13	protein_coding	NM_144682.5		c.1199G>A	rs10512469	het
SLFN13	NONSENSE	NM_144682.5	p.Tyr14*	c.42C>A	rs8072510	het
KRTAP4-8	protein_coding	NM_031960.2		c.*30A>G	rs72625994	het
KRTAP4-8	SILENT	NM_031960.2	p.Cys174Cys	c.522C>T	rs77163010	het
KRTAP4-8	MISSENSE	NM_031960.2	p.Ala168Thr	c.502G>A	rs72625995	het
KRTAP4-8	MISSENSE	NM_031960.2	p.Leu151Val	c.451C>G	rs78550130	het
KRTAP4-8	NONSENSE	NM_031960.2	p.Cys30*	c.90T>A	rs137943557	het
KRTAP4-8	MISSENSE	NM_031960.2	p.Pro27His	c.80C>A	rs142487897	het
KRTAP4-8	protein_coding	NM_031960.2	p.Met1_Val2fs	c.1_2insA		het
CDC27	protein_coding	NM_001114091.2		c.2411-17C>T	rs386622279	het
CDC27	MISSENSE	NM_001114091.2	p.Trp644Arg	c.1930T>C	rs74348171	het
CDC27	MISSENSE	NM_001114091.2	p.Tyr641Cys	c.1922A>G	rs62075618	het
CDC27	NONSENSE	NM_001114091.2	p.Arg631*	c.1891C>T	rs77685276	het
CDC27	MISSENSE	NM_001114091.2	p.His615Gln	c.1845T>A	rs75661039	het
CDC27	MISSENSE	NM_001114091.2	p.His615Arg	c.1844A>G	rs76926116	het
CDC27	SILENT	NM_001114091.2	p.Tyr606Tyr	c.1818C>T	rs11570544	het
CDC27	MISSENSE	NM_001114091.2	p.Ala273Gly	c.818C>G	rs200611688	het
CDC27	protein_coding	NM_001114091.2	p.Ala238fs	c.714delT	rs112848754	het
CDC27	MISSENSE	NM_001114091.2	p.Ile235Thr	c.704T>C	rs193061947	het
CDC27	MISSENSE	NM_001114091.2	p.Tyr234Ser	c.701A>C	rs78493795	het
CDC27	SILENT	NM_001114091.2	p.Tyr224Tyr	c.672C>T	rs112216339	het
CDC27	MISSENSE	NM_001114091.2	p.Leu173Phe	c.519A>T	rs75353677	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
SETBP1	MISSENSE	NM_001130110.1	p.Ala222Thr	c.664G>A	rs663651	het
SETBP1	protein_coding	NM_001130110.1	p.Thr228_Leu229fs	c.682_683insTCTT	rs3085861	het
SETBP1	MISSENSE	NM_015559.2	p.Val231Leu	c.691G>C	rs11082414	het
SETBP1	SILENT	NM_015559.2	p.Ser1275Ser	c.3825A>G	rs8096662	hom
PSG8	protein_coding	NM_182707.2			rs80050376	het
PSG8	MISSENSE	NM_182707.2	p.Gln315Pro	c.944A>C	rs11879884	het
PSG8	protein_coding	NM_182707.2		c.429T>C	rs7255164	hom
PSG8	protein_coding	NM_182707.2	p.Ser119fs	c.357delC	rs11355507	het
PSG8	SILENT	NM_182707.2	p.Ala94Ala	c.282A>C	rs7256456	het
PSG8	MISSENSE	NM_182707.2	p.Ile88Arg	c.263T>G	rs75257969	hom
PSG8	MISSENSE	NM_182707.2	p.Gly86Ser	c.256G>A	rs76352186	het
PSG8	protein_coding	NM_182707.2		c.65-36C>G	rs13382060	hom
PSG8	protein_coding	NM_182707.2		c.65-56G>C	rs13382059	hom
PSG8	MISSENSE	NM_182707.2	p.Arg12His	c.35G>A	rs7260508	hom
PSG8	SILENT	NM_182707.2	p.Thr10Thr	c.30A>G	rs62112127	hom
PSG8	MISSENSE	NM_182707.2	p.Thr10Ile	c.29C>T	rs7245423	hom
ZNF233	protein_coding	NM_001207005.1		c.-75A>G	rs1233444	hom
ZNF233	MISSENSE	NM_001207005.1	p.Lys531Thr	c.1592A>C	rs1233428	hom
ZNF233	protein_coding	NM_001207005.1	p.Ser661fs	c.1983delG	rs59660444	hom
ZNF233	MISSENSE	NM_001207005.1	p.Leu662Met	c.1984T>A	rs2884015	hom
ZNF233	SILENT	NM_001207005.1	p.Leu662Leu	c.1986G>A	rs2884016	hom
FUT2	SILENT	NM_000511.5	p.Ala68Ala	c.204A>G	rs492602	het
FUT2	SILENT	NM_000511.5	p.Tyr83Tyr	c.249C>T	rs681343	het
FUT2	SILENT	NM_000511.5	p.Asn130Asn	c.390C>T	rs281377	het
FUT2	NONSENSE	NM_000511.5	p.Trp154*	c.461G>A	rs601338	het
FUT2	MISSENSE	NM_000511.5	p.Gly258Ser	c.772G>A	rs602662	hom
FUT2	SILENT	NM_000511.5	p.Thr331Thr	c.993A>G	rs485186	hom
FUT2	protein_coding	NM_000511.5		c.*10A>G	rs485073	hom
FUT2	protein_coding	NM_000511.5		c.*12T>C	rs386477820	hom
SIGLEC12	protein_coding	NM_053003.3		c.*44G>C	rs16982735	het
SIGLEC12	MISSENSE	NM_053003.3	p.Pro546Gln	c.1637C>A	rs57043266	het
SIGLEC12	MISSENSE	NM_053003.3	p.Tyr494Ser	c.1481A>C	rs3752135	hom
SIGLEC12	MISSENSE	NM_053003.3	p.Thr478Met	c.1433C>T	rs3829658	het
SIGLEC12	MISSENSE	NM_053003.3	p.His398Tyr	c.1192C>T	rs11668530	het
SIGLEC12	protein_coding	NM_053003.3		c.1088-17G>T	rs968491	hom
SIGLEC12	protein_coding	NM_053003.3		c.1088-22A>T	rs59372820	het
SIGLEC12	SILENT	NM_053003.3	p.Gly350Gly	c.1050C>T	rs2009362	het
SIGLEC12	MISSENSE	NM_053003.3	p.His217Gln	c.651C>G	rs6509544	hom
SIGLEC12	protein_coding	NM_053003.3		c.427+10G>A	rs3810109	hom
SIGLEC12	MISSENSE	NM_053003.3	p.Ala82Val	c.245C>T	rs3810110	het
SIGLEC12	protein_coding	NM_053003.3	p.Ala66_Gly67fs	c.196_197insG	rs66949844	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
SIGLEC12	SILENT	NM_053003.3	p.Arg65Arg	c.193C>A	rs61742108	het
SIGLEC12	NONSENSE	NM_053003.3	p.Gln29*	c.85C>T	rs16982743	het
ZNF880	protein_coding	NM_001145434.1	p.Lys105fs	c.313delA	rs34470614	hom
ZNF880	protein_coding	NM_001145434.1	p.Ile138_Asn139insIleAsn	c.414_415insCAA	rs34678014	hom
ZNF880	MISSENSE	NM_001145434.1	p.Arg198Ser	c.594A>C	rs8104808	hom
ZNF880	MISSENSE	NM_001145434.1	p.Asn202His	c.604A>C	rs8104812	hom
ZNF880	SILENT	NM_001145434.1	p.Cys357Cys	c.1071T>C	rs2042913	hom
ZNF880	SILENT	NM_001145434.1	p.Thr459Thr	c.1377T>C	rs56151179	hom
ZNF880	MISSENSE	NM_001145434.1	p.Lys471Arg	c.1412A>G	rs55748277	hom
LENG9	MISSENSE	NM_198988.1	p.Gly490Glu	c.1469G>A	rs115799049	het
LENG9	protein_coding	NM_198988.1	p.Glu262_Ala263del	c.785_787delAGG		het
LENG9	MISSENSE	NM_198988.1	p.His153Arg	c.458A>G	rs10406453	het
LENG9	MISSENSE	NM_198988.1	p.Met1?	c.2T>A	rs1981829	het
LAIR2	protein_coding	NM_002288.5		c.365A>G	rs2277974	het
LAIR2	protein_coding	NM_002288.5		c.364+39A>G	rs2277973	het
LAIR2	MISSENSE	NM_002288.5	p.Ter153Argext*?	c.457T>A	rs62131570	het
NLRP8	MISSENSE	NM_176811.2	p.Pro25Leu	c.74C>T	rs306507	hom
NLRP8	MISSENSE	NM_176811.2	p.Val116Leu	c.346G>C	rs306506	hom
NLRP8	SILENT	NM_176811.2	p.Arg690Arg	c.2070T>C	rs6509975	het
NLRP8	protein_coding	NM_176811.2		c.2213+42A>G	rs11671531	het
NLRP8	SILENT	NM_176811.2	p.Lys774Lys	c.2322A>G	rs306497	hom
NLRP8	MISSENSE	NM_176811.2	p.Val782Ala	c.2345T>C	rs306496	het
NLRP8	protein_coding	NM_176811.2		c.2706-49T>G	rs306482	het
NLRP8	MISSENSE	NM_176811.2	p.Lys937Arg	c.2810A>G	rs306481	het
NLRP8	SILENT	NM_176811.2	p.Phe965Phe	c.2895C>T	rs306475	hom
NLRP8	protein_coding	NM_176811.2		c.3047+13C>T	rs11084419	het
NLRP8	MISSENSE	NM_176811.2	p.Ter1049Tyrext*?	c.3147G>C	rs306457	hom
DEFB128	protein_coding	NM_001037732.1	p.Lys61_His62fs	c.183_184insA	rs11396059	het
DEFB128	MISSENSE	NM_001037732.1	p.Lys27Asn	c.81A>T	rs4813043	het
SDCBP2	protein_coding	NM_001199784.1		c.732+17A>G	rs4814110	hom
SDCBP2	MISSENSE	NM_001199784.1	p.Val182Met	c.544G>A	rs2273959	hom
SDCBP2	NONSENSE	NM_001199784.1	p.Arg99*	c.295C>T	rs141976631	het
GNRH2	MISSENSE	NM_001501.1	p.Ala16Val	c.47C>T	rs6051545	het
GNRH2	protein_coding	NM_001501.1	p.Glu109_Pro110fs	c.327_328insGCCCC	rs16996832	het
TPTE	MISSENSE	NM_199261.3	p.Gly549Glu	c.1646G>A	rs169758	het
TPTE	SILENT	NM_199261.3	p.Arg524Arg	c.1572G>A	rs210498	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.1520+58G>A	rs4913632	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.1449+655C>T	rs9637281	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.1449+54C>A	rs1828001	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.1449+16G>A	rs150480	het
TPTE	MISSENSE	NM_199261.3	p.Tyr482Ser	c.1445A>C	rs9996	het

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Otherinfo
TPTE	SILENT	NM_199261.3	p.Leu472Leu	c.1416G>C	rs62211191	het
TPTE	MISSENSE	NM_199261.3	p.Leu470Pro	c.1409T>C	rs150482	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.1276+48C>T	rs210506	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.1170+43G>A	rs4913553	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.1170+17A>G	rs4913681	het
TPTE	MISSENSE	NM_199261.3	p.Lys386Glu	c.1156A>G	rs212146	hom
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.1090-12C>A	rs62211225	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.796T>A	rs6582917	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.731-64A>T	rs2019999	het
TPTE	NONSENSE	NM_199261.3	p.Arg229*	c.685C>T	rs1810540	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3	p.Arg220_Arg221del	c.660_662delAAG	rs113444703	het
TPTE	MISSENSE	NM_199261.3	p.Arg195Gln	c.584G>A	rs1810856	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.567-18G>T	rs2020014	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.447-44_447-42delCTT	rs146327494	het
TPTE	MISSENSE	NM_199261.3	p.Val147Ile	c.439G>A	rs117465555	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.234-49T>C	rs210537	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.174C>A	rs212111	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.120C>T	rs469719	het
TPTE	SILENT	NM_199261.3	p.Ala37Ala	c.111G>A	rs468525	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.-43-11A>T	rs469953	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.-43-22A>G	rs469961	het
TPTE	protein_coding	NM_199261.3		c.-43-39G>A	rs469960	het
KRTAP13-2	NONSENSE	NM_181621.3	p.Cys135*	c.405T>A	rs877346	het
DNAJC28	protein_coding	NM_001040192.2	p.Leu316fs	c.947_951delTAATT		het
RFPL1	MISSENSE	NM_021026.2	p.Trp94Arg	c.280T>C	rs16987627	het
RFPL1	NONSENSE	NM_021026.2	p.Gln243*	c.727C>T	rs12484086	het
SYN3	protein_coding	NM_003490.3	p.Ser127_Glu128fs	c.381_382insA		het
RIBC2	protein_coding	NM_015653.4	p.Thr69_Leu70fs	c.206_207insC	rs397816070	hom
RIBC2	protein_coding	NM_015653.4		c.211-48delT	rs11320557	het
RIBC2	protein_coding	NM_015653.4		c.211-37G>A	rs5764723	het
RIBC2	NONSENSE	NM_015653.4	p.Trp245*	c.734G>A	rs1022477	het
RIBC2	MISSENSE	NM_015653.4	p.Ser268Trp	c.803C>G	rs1022478	het
RIBC2	MISSENSE	NM_015653.4	p.Gly335Ser	c.1003G>A	rs2072770	het
RBMX	MISSENSE	NM_002139.3	p.Gly379Arg	c.1135G>C	rs72615484	het
RBMX	MISSENSE	NM_002139.3	p.Tyr357His	c.1069T>C	rs76876438	het
RBMX	MISSENSE	NM_002139.3	p.Arg339Gly	c.1015C>G	rs74463481	het
RBMX	MISSENSE	NM_002139.3	p.Ser337Asn	c.1010G>A	rs35899675	het
RBMX	MISSENSE	NM_002139.3	p.Arg324Pro	c.971G>C	rs77794331	het
RBMX	protein_coding	NM_002139.3	p.Pro302_Ser303fs	c.905_906insCC	rs369155856	het

9. Anhang

9.2. Sequenzveränderungen bei Patient 508.5 in bekannten Genen mit ursächlichen Sequenzveränderungen für erbliche Netzhauterkrankungen

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
ABCA4	protein_coding	NM_000350.2		c.4774-17_4774-16delGT	rs55860151	het	
ABCA4	protein_coding	NM_000350.2		c.1356+11_1356+10insG	rs397762117	het	
ABCA4	SILENT	NM_000350.2	p.Ile2023Ile	c.6069T>C	rs1762114	hom	
ABCA4	protein_coding	NM_000350.2		c.6006-16G>A	rs4147863	het	
ABCA4	SILENT	NM_000350.2	p.Pro1948Pro	c.5844A>G	rs2275029	het	
ABCA4	MISSENSE	NM_000350.2	p.Pro1948Leu	c.5843C>T	rs56142141	het	A=0.0166/83
ABCA4	protein_coding	NM_000350.2		c.5836-11G>A	rs1800739	het	
ABCA4	protein_coding	NM_000350.2		c.5836-43C>A	rs2275031	het	
ABCA4	SILENT	NM_000350.2	p.Leu1938Leu	c.5814A>G	rs4147857	het	
ABCA4	protein_coding	NM_000350.2		c.5715-25A>C	rs4147856	het	
ABCA4	SILENT	NM_000350.2	p.Leu1894Leu	c.5682G>C	rs1801574	het	
ABCA4	protein_coding	NM_000350.2		c.4352+54A>G	rs547806	hom	
ABCA4	protein_coding	NM_000350.2		c.2918+942C>T	rs3789398	het	
ABCA4	protein_coding	NM_000350.2		c.1240-14C>T	rs4147830	het	
ABCA4	SILENT	NM_000350.2	p.Pro47Pro	c.141A>G	rs4847281	hom	
ABCC6	protein_coding	NM_001171.5		c.4042-30C>T		het	
ABCC6	MISSENSE	NM_001171.5	p.Met848Val	c.2542A>G	rs6416668	hom	C=0.4289/2148
ABCC6	SILENT	NM_001171.5	p.Gly800Gly	c.2400A>G	rs7500834	hom	
ABCC6	MISSENSE	NM_001171.5	p.His632Gln	c.1896C>A	rs8058694	het	T=0.3327/1666
ABCC6	SILENT	NM_001171.5	p.Thr630Thr	c.1890C>G	rs8058696	het	
ABCC6	protein_coding	NM_001171.5		c.1868-57G>A	rs41278182	het	
ABCC6	protein_coding	NM_001171.5		c.1867+60A>G	rs8056103	hom	
ABCC6	protein_coding	NM_001171.5		c.1635+48C>T	rs55707615	hom	
ABCC6	protein_coding	NM_001171.5		c.1432-41A>G		hom	
ABCC6	protein_coding	NM_001171.5		c.1432-48G>A	rs7193932	hom	
ABCC6	protein_coding	NM_001171.5		c.1338+20C>G	rs12929920	hom	
ABCC6	protein_coding	NM_001171.5	c.1338+7C>G	c.1339C>G	rs9940089	hom	G=0.2121/1062
ABCC6	protein_coding	NM_001171.5		c.219+99G>A	rs201662659	het	
ABHD12	protein_coding	NM_015600.4		c.191+31_191+36delGGG GGC	rs139848340	hom	
ABHD12	protein_coding	NM_015600.4		c.-40_- 41insGGCGGAGGC	rs145380090	hom	
ABHD12	SILENT	NM_015600.4	p.Arg279Arg	c.837C>T	rs6107027	hom	
ABHD12	protein_coding	NM_015600.4		c.192-241A>T	rs6050544	hom	
ABHD12	protein_coding	NM_015600.4		c.191+24G>C	rs77202707	hom	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
ACBD5	protein_coding	NM_145698.4		c.937-12_937-13insCATT	rs149989450	het	
ACBD5	protein_coding	NM_145698.4		c.1405-19C>T		het	
ACBD5	SILENT	NM_145698.4	p.Pro173Pro	c.519A>G	rs10764690	hom	
ACBD5	protein_coding	NM_001271512.2			rs2797078	hom	
ACBD5	protein_coding	NM_145698.4		c.15+38A>G	rs2489372	hom	
ADAM9	protein_coding	NM_003816.2		c.1130+14_1130+15insTTCT	rs10652213	hom	
ADAM9	protein_coding	NM_003816.2		c.1962+53_1962+68delAAATCTCAGGACTAGA	rs72459173	het	
ADAM9	protein_coding	NM_003816.2			rs7840270	het	
ADAM9	SILENT	NM_003816.2	p.Val26Val	c.78C>A	rs148707472	het	
ADAM9	protein_coding	NM_003816.2		c.672+29T>C	rs6474518	het	
ADAM9	protein_coding	NM_003816.2		c.672+31C>T	rs6474519	het	
ADAM9	protein_coding	NM_003816.2		c.1303-47C>A	rs9643905	hom	
ADAM9	protein_coding	NM_003816.2		c.2366+49G>A	rs4733905	het	
ADAM9	protein_coding	NM_003816.2			rs386593523	het	
ADAMTS18	MISSENSE	NM_199355.2	p.Ser1159Thr	c.3476G>C	rs3743749	het	G=0.1819/911
ADAMTS18	MISSENSE	NM_199355.2	p.Ser1080Arg	c.3240C>A	rs35478105	het	T=0.2278/1141
ADAMTS18	MISSENSE	NM_199355.2	p.Leu769Ile	c.2305C>A	rs386625965	het	G=0.3650/1828
ADAMTS18	MISSENSE	NM_199355.2	p.Leu626Ile	c.1876T>A	rs11640912	het	T=0.4395/2201
ADAMTS18	SILENT	NM_199355.2	p.Asp447Asp	c.1341T>C	rs386615100	hom	
ADAMTS18	protein_coding	NM_199355.2	c.1322+8C>G	c.1323C>G	rs2650907	het	C=0.4625/2316
ADAMTS18	protein_coding	NM_199355.2		c.1216+54G>C	rs1909802	het	
ADAMTS18	protein_coding	NM_199355.2	c.972+4A>G	c.973A>G	rs1948719	het	C=0.2933/1469
ADAMTS18	MISSENSE	NM_199355.2	p.Tyr191His	c.571T>C	rs11643211	het	G=0.3668/1837
AHI1	protein_coding	NM_001134830.1		c.3426+13G>A	rs6914831	hom	
AHI1	SILENT	NM_001134830.1	p.Ser1005Ser	c.3015A>G	rs41287054	het	
AHI1	protein_coding	NM_001134830.1		c.1780-14C>T	rs2757645	hom	
AIPL1	SILENT	NM_014336.4	p.Pro217Pro	c.651A>G	rs2292546	hom	
AIPL1	protein_coding	NM_014336.4		c.643-33C>T	rs2292545	het	
AIPL1	SILENT	NM_014336.4	p.Leu100Leu	c.300A>G	rs8075035	hom	
AIPL1	protein_coding	NM_014336.4		c.277-10A>C	rs12453262	hom	
ALMS1	protein_coding	NM_015120.4	p.Leu12_Glu14del	c.36_41delGGAGGA	rs61156725	hom	???
ALMS1	protein_coding	NM_015120.4	p.Ser524_Leu525insSerPro	c.1571_1572insCTC	rs34628045	het	???
ALMS1	protein_coding	NM_015120.4		c.764+20T>A	rs1881246	het	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
ALMS1	MISSENSE	NM_015120.4	p.Arg392Cys	c.1174C>T	rs3813227	het	T=0.3636/182
ALMS1	MISSENSE	NM_015120.4	p.Val671Gly	c.2012T>G	rs2037814	hom	T=0.1278/640
ALMS1	SILENT	NM_015120.4	p.Phe729Phe	c.2187C>T	rs7598901	het	
ALMS1	SILENT	NM_015120.4	p.Gln1392Gln	c.4176A>G	rs6546836	het	
ALMS1	MISSENSE	NM_015120.4	p.Gly1414Ala	c.4241G>C	rs6546837	het	C=0.3636/1821
ALMS1	MISSENSE	NM_015120.4	p.Ile1875Val	c.5623A>G	rs6546838	het	G=0.3588/1797
ALMS1	MISSENSE	NM_015120.4	p.Ile2070Thr	c.6209T>C	rs10496192	het	C=0.1036/519
ALMS1	MISSENSE	NM_015120.4	p.Ser2111Arg	c.6333T>A	rs6724782	het	A=0.3638/1822
ALMS1	MISSENSE	NM_015120.4	p.Arg2284Pro	c.6851G>C	rs6546839	het	C=0.3644/1825
ALMS1	MISSENSE	NM_015120.4	p.Arg2826Ser	c.8478G>T	rs2056486	het	T=0.3582/1794
ALMS1	MISSENSE	NM_015120.4	p.Asn2856Ser	c.8567A>G	rs10193972	het	G=0.3582/1794
ALMS1	SILENT	NM_015120.4	p.Thr3186Thr	c.9558C>T	rs11884776	het	T=0.2568/1286
ALMS1	protein_coding	NM_015120.4		c.11870-12T>C	rs1320374	het	
ALMS1	MISSENSE	NM_015120.4	p.Arg4029Lys	c.12086G>A	rs1052161	het	G=0.4177/2092
ALMS1	SILENT	NM_015120.4	p.Leu4058Leu	c.12172C>T	rs1052162	het	
ARL2BP	MISSENSE	NM_012106.3	p.Glu87Lys	c.259G>A	rs7198865	het	A=0.0086/43
ARMS2	protein_coding	NM_001099667.1		c.298-38_298-37insTA	rs72511653	hom	
ARMS2	MISSENSE	NM_001099667.1	p.Ala69Ser	c.205G>T	rs10490924	het	T=0.2865/1435
ATF6	MISSENSE	NM_007348.3	p.Met67Val	c.199A>G	rs1058405	het	G=0.1669/836
ATF6	protein_coding	NM_007348.3		c.1434-55C>T	rs2340717	het	
ATF6	protein_coding	NM_007348.3	c.1434-3T>A	c.1434T>A	rs2257107	het	A=0.4010/2008
ATF6	SILENT	NM_007348.3	p.Ser632Ser	c.1896A>G	rs9482	het	
ATXN7	protein_coding	NM_001177387.1	p.Arg29_Gln30insArgGlnGln	c.87_88insGCAGCA		het	
ATXN7	MISSENSE	NM_001177387.1	p.Lys264Arg	c.791A>G	rs1053338	het	G=0.1146/57
ATXN7	MISSENSE	NM_001177387.1	p.Val862Met	c.2584G>A	rs3774729	het	A=0.4377/2192
BBS1	SILENT	NM_024649.4	p.Leu126Leu	c.378G>A	rs2298806	hom	
BBS1	protein_coding	NM_024649.4		c.518+55C>T	rs2276406	hom	
BBS1	protein_coding	NM_024649.4	c.724-8G>C	c.724G>C	rs10896125	hom	C=0.2426/1215
BBS1	SILENT	NM_024649.4	p.Leu471Leu	c.1413C>T	rs3816492	hom	
BBS1	protein_coding	NM_024649.4		c.*7A>G	rs8432	hom	
BBS10	MISSENSE	NM_024685.3	p.Asn544Ser	c.1631A>G	rs34737974	het	C=0.0066/33
BBS2	MISSENSE	NM_031885.3	p.Ser70Asn	c.209G>A	rs4784677	hom	C=0.0036/18
BBS4	protein_coding	NM_033028.4		c.76+19G>T	rs4777527	hom	
BBS4	protein_coding	NM_033028.4	c.77-6G>A	c.77G>A	rs8033604	hom	G=0.0579/290
BBS4	SILENT	NM_033028.4	p.Phe302Phe	c.906T>C	rs12914333	hom	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
BBS4	MISSENSE	NM_033028.4	p.Ile354Thr	c.1061T>C	rs2277598	hom	C=0.4289/2148
BBS5	protein_coding	NM_152384.2		c.-40G>C	rs1879466	hom	
BBS5	protein_coding	NM_152384.2		c.901-48G>C	rs72885849	het	
BBS9	protein_coding	NM_198428.2		c.618-54T>G	rs41276009	het	
BBS9	protein_coding	NM_198428.2		c.1329+1606C>T	rs6974593	hom	
BBS9	protein_coding	NM_198428.2		c.1553-102G>A	rs77658276	het	
BEST1	protein_coding	NM_001139443.1		c.535-18_535-17insTCCTCCTCC	rs113492158	hom	
BEST1	protein_coding	NM_001139443.1		c.456+44C>T	rs195162	hom	
BEST1	SILENT	NM_001139443.1	p.Ser459Ser	c.1377C>T	rs1800008	hom	
BEST1	SILENT	NM_001139443.1	p.Thr476Thr	c.1428T>C	rs1800009	hom	
BEST1	MISSENSE	NM_001139443.1	p.Ser583Pro	c.1747T>C	rs17185413	hom	C=0.1044/523
BEST1	protein_coding	NM_001139443.1			rs195155	hom	
C21orf2	protein_coding	NM_001271441.1		c.1000-39C>T	rs11552067	hom	
C2orf71	protein_coding	NM_001029883.2	p.Ser1225_Glu1226insSerSer	c.3675_3676insAGC	rs139768554	hom	GCT=0.3736/1871
C2orf71	protein_coding	NM_001029883.2		c.*27G>A	rs10182566	hom	
C2orf71	SILENT	NM_001029883.2	p.Pro833Pro	c.2499G>A	rs34253433	het	
C2orf71	MISSENSE	NM_001029883.2	p.Leu792Val	c.2374C>G	rs17744093	het	C=0.1250/626
C2orf71	SILENT	NM_001029883.2	p.Asn704Asn	c.2112T>C	rs10200693	hom	
C2orf71	MISSENSE	NM_001029883.2	p.Thr580Met	c.1739C>T	rs10166913	het	A=0.2272/1138
C2orf71	SILENT	NM_001029883.2	p.Ser484Ser	c.1452C>T	rs13385188	hom	
C2orf71	MISSENSE	NM_001029883.2	p.Lys421Arg	c.1262A>G	rs17007544	het	C=0.1042/522
C2orf71	SILENT	NM_001029883.2	p.Arg86Arg	c.258G>A	rs62132765	het	
C2orf71	SILENT	NM_001029883.2	p.Gln20Gln	c.60G>A	rs35929540	het	
C3	SILENT	NM_000064.2	p.Pro1632Pro	c.4896C>T	rs17030	hom	
C3	protein_coding	NM_000064.2		c.4546+58A>G	rs344555	hom	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
C3	protein_coding	NM_000064.2	c.4457-4G>A	c.4457G>A	rs2277984	hom	C=0.4756/2382
C3	protein_coding	NM_000064.2		c.4457-56A>G	rs2277983	hom	
C3	protein_coding	NM_000064.2		c.2950+48T>C	rs2287848	hom	
C3	protein_coding	NM_000064.2		c.2864-20A>G	rs2287847	hom	
C3	protein_coding	NM_000064.2		c.2863+47G>C	rs2287846	hom	
C3	protein_coding	NM_000064.2	c.2863+7C>T	c.2864C>T	rs2287845	hom	G=0.2676/1340
C3	protein_coding	NM_000064.2		c.2797-21C>A	rs2355315	hom	
C3	protein_coding	NM_000064.2		c.2797-29C>T	rs2253756	hom	
C3	SILENT	NM_000064.2	p.Ala915Ala	c.2745T>C	rs386421605	hom	
C3	protein_coding	NM_000064.2		c.2441-24C>A	rs366510	hom	
C3	SILENT	NM_000064.2	p.Val807Val	c.2421G>C	rs428453	hom	
C3	protein_coding	NM_000064.2		c.2355-23A>G	rs432823	hom	
C3	protein_coding	NM_000064.2		c.2354+27C>G	rs11569450	het	
C3	protein_coding	NM_000064.2	c.2246-8C>T	c.2246C>T	rs406514	hom	G=0.1851/92
C3	SILENT	NM_000064.2	p.Thr612Thr	c.1836G>A	rs2230205	het	
C3	SILENT	NM_000064.2	p.Val564Val	c.1692G>A	rs2230204	het	
C3	SILENT	NM_000064.2	p.Arg304Arg	c.912G>A	rs2230201	het	
CA4	protein_coding	NM_000717.3		c.112+9A>G		het	
CACNA1F	MISSENSE	NM_005183.3	p.Gly1907Val	c.5720G>T		het	
CACNA1F	protein_coding	NM_005183.3	c.2706+3G>A	c.2707G>A	rs41312124	het	T=0.0188/7
CACNA2D4	protein_coding	NM_172364.4		c.2658+71_2658+73delAGC	rs147251076	het	
CACNA2D4	protein_coding	NM_172364.4		c.2471-26_2471-27insG	rs58188909	hom	
CACNA2D4	protein_coding	NM_172364.4		c.2659-37G>A	rs2286377	hom	
CACNA2D4	SILENT	NM_172364.4	p.Phe772Phe	c.2316C>T	rs11836202	het	
CACNA2D4	protein_coding	NM_172364.4		c.2247-35A>G	rs7137876	hom	
CACNA2D4	SILENT	NM_172364.4	p.Leu679Leu	c.2035C>T	rs2286372	het	
CACNA2D4	protein_coding	NM_172364.4		c.2008+67C>T	rs2286371	het	
CACNA2D4	protein_coding	NM_172364.4		c.1940+49A>G	rs10848582	het	
CACNA2D4	protein_coding	NM_172364.4		c.1879-63C>G	rs2370057	het	
CACNA2D4	MISSENSE	NM_172364.4	p.Ile327Val	c.979A>G	rs10735005	hom	T=0.0629/315
CACNA2D4	protein_coding	NM_172364.4		c.228-215T>C	rs758157	hom	
CAPN5	protein_coding	NM_004055.4		c.165+2907T>C	rs7121748	hom	
CAPN5	protein_coding	NM_004055.4		c.894-49G>C	rs11606456	hom	
CAPN5	protein_coding	NM_004055.4		c.971+11A>G	rs11604536	het	
CC2D2A	protein_coding	NM_001080522.2	p.Glu226del	c.676_678delGAA	rs112367037	het	=0.0433/217
CC2D2A	protein_coding	NM_001080522.2		c.247+26A>G	rs10000250	hom	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
CC2D2A	protein_coding	NM_001080522.2		c.247+358G>A	rs111188655	het	
CC2D2A	protein_coding	NM_001080522.2		c.1764+45T>G	rs1558572	het	
CC2D2A	protein_coding	NM_001080522.2		c.1765-24A>G	rs1861044	het	
CC2D2A	protein_coding	NM_001080522.2		c.3183T>C	rs13121363	het	
CC2D2A	SILENT	NM_001080522.2	p.Ser1067Ser	c.3201G>A	rs73125627	het	
CC2D2A	protein_coding	NM_001080522.2		c.3288+41A>C	rs13116304	het	
CC2D2A	protein_coding	NM_001080522.2		c.3595-22C>T	rs4280724	het	
CC2D2A	protein_coding	NM_001080522.2		c.4065+28A>T	rs6832789	hom	
CC2D2A	protein_coding	NM_001080522.2		c.*21G>C	rs1134634	het	
CDH23	protein_coding	NM_022124.5		c.9319+72_9319+73insCT	rs140848302	hom	
CDH23	SILENT	NM_022124.5	p.Val122Val	c.366T>C	rs3802720	het	
CDH23	protein_coding	NM_022124.5		c.429+13G>A	rs3802719	het	
CDH23	protein_coding	NM_022124.5		c.429+26A>G	rs3802718	het	
CDH23	MISSENSE	NM_022124.5	p.Gly490Ala	c.1469G>C	rs1227049	het	
CDH23	protein_coding	NM_022124.5		c.1753-43T>C	rs1227042	hom	
CDH23	SILENT	NM_022124.5	p.Asn772Asn	c.2316T>C	rs3752752	hom	
CDH23	SILENT	NM_022124.5	p.Asp796Asp	c.2388T>C	rs3752751	hom	
CDH23	protein_coding	NM_022124.5		c.2397+26T>C	rs3752750	hom	
CDH23	protein_coding	NM_022124.5		c.3369+298C>G	rs2394838	het	
CDH23	protein_coding	NM_022124.5		c.3369+312C>T	rs2166631	het	
CDH23	MISSENSE	NM_022124.5	p.Asn1351Asp	c.4051A>G	rs1227065	hom	
CDH23	protein_coding	NM_022124.5		c.4488+32C>G	rs10762474	hom	
CDH23	MISSENSE	NM_022124.5	p.Ala1575Thr	c.4723G>A	rs1227051	het	G=0.2712/1358
CDH23	protein_coding	NM_022124.5		c.4845+13233G>C	rs9415993	het	
CDH23	protein_coding	NM_022124.5		c.4845+13425G>T	rs3747858	het	
CDH23	MISSENSE	NM_022124.5	p.Thr1999Ser	c.5996C>G	rs11592462	hom	G=0.3452/1729
CDH3	SILENT	NM_001793.4	p.Thr240Thr	c.720G>A	rs2296409	het	
CDH3	SILENT	NM_001793.4	p.Thr271Thr	c.813C>A	rs2296408	het	
CDH3	protein_coding	NM_001793.4		c.997-26T>C	rs1886697	het	
CDH3	protein_coding	NM_001793.4		c.1424+23A>G	rs2281850	het	
CDH3	SILENT	NM_001793.4	p.Asn542Asn	c.1626T>C	rs2296405	het	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
CDH3	MISSENSE	NM_001793.4	p.Gln563His	c.1689G>C	rs1126933	het	C=0.3099/1552
CDH3	SILENT	NM_001793.4	p.Lys652Lys	c.1956G>A	rs2274239	het	
CDH3	SILENT	NM_001793.4	p.Arg747Arg	c.2239C>A	rs17715450	het	
CDH3	protein_coding	NM_001793.4		c.2281-45A>C	rs3114409	het	
CDHR1	protein_coding	NM_033100.3		c.349-49T>C	rs11200917	het	
CDHR1	protein_coding	NM_033100.3		c.439-61C>T	rs10788334	het	
CDHR1	SILENT	NM_033100.3	p.Ala159Ala	c.477A>G	rs4933975	het	
CDHR1	SILENT	NM_033100.3	p.Thr813Thr	c.2439T>C	rs3814213	het	
CDHR1	protein_coding	NM_033100.3		c.*4A>G	rs3814212	het	
CDHR1	protein_coding	NM_033100.3			rs4562752	het	
CDHR1	SILENT	NM_001171971.2	p.Leu715Leu	c.2145G>A	rs4244947	het	
CEP164	protein_coding	NM_014956.4		c.-21-14C>T	rs573801	het	
CEP164	MISSENSE	NM_014956.4	p.Ser94Asn	c.281G>A	rs490262	het	A=0.2103/1053
CEP164	protein_coding	NM_014956.4		c.766-36T>A	rs2305826	hom	
CEP164	SILENT	NM_014956.4	p.Pro494Pro	c.1482T>C	rs897836	hom	
CEP164	protein_coding	NM_014956.4		c.1935C>G	rs897837	het	
CEP164	MISSENSE	NM_014956.4	p.Thr988Ser	c.2963C>G	rs2305830	het	
CEP164	protein_coding	NM_014956.4		c.3090-16A>C	rs693147	het	
CEP164	MISSENSE	NM_014956.4	p.Gln1119Arg	c.3356A>G	rs573455	het	G=0.4633/232
CEP164	SILENT	NM_014956.4	p.Ser1433Ser	c.4299G>T	rs522885	hom	
CEP250	protein_coding	NM_007186.4		c.1572-685C>T	rs224362	het	
CEP250	protein_coding	NM_007186.4		c.1572-617C>T	rs224363	het	
CEP250	protein_coding	NM_007186.4		c.6907-47A>G	rs2236165	het	
CEP290	protein_coding	NM_025114.3		c.6522+13_6522+12insT	rs11405846	hom	
CEP290	protein_coding	NM_025114.3		c.3574-9delT	rs10717563	hom	
CEP290	protein_coding	NM_025114.3		c.853-11_853-12insG	rs71082425	hom	
CEP290	protein_coding	NM_025114.3		c.442-54delA	rs398020485	hom	
CEP290	SILENT	NM_025114.3	p.Ser756Ser	c.2268A>G	rs2468255	hom	
CEP290	protein_coding	NM_025114.3		c.2055T>C	rs45465996	het	
CEP290	MISSENSE	NM_025114.3	p.Ala76Thr	c.226G>A	rs373913704	het	???
CERKL	protein_coding	NM_001030311.2		c.1212-59_1212-60insGTGTGTGTGTGTGT	rs139036113	het	
CERKL	SILENT	NM_001030311.2	p.Asp528Asp	c.1584C>T	rs10180793	hom	
CERKL	protein_coding	NM_001030311.2		c.1211+34G>A	rs72883670	het	
CERKL	protein_coding	NM_001030311.2		c.974A>G	rs12623687	het	
CERKL	MISSENSE	NM_001030311.2	p.Asp81Ala	c.242A>C	rs61750041	het	G=0.1560/781

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
		2					
CERKL	SILENT	NM_001030311.2	p.Phe52Phe	c.156C>T	rs1473295	het	
CFH	SILENT	NM_000186.3	p.Ala307Ala	c.921A>C	rs1061147	het	
CFH	MISSENSE	NM_000186.3	p.His402Tyr	c.1204C>T	rs1061170	het	C=0.2666/1335
CFH	SILENT	NM_000186.3	p.Gln672Gln	c.2016A>G	rs3753396	het	
CFH	MISSENSE	NM_000186.3	p.Glu936Asp	c.2808G>T	rs1065489	het	T=0.2033/1018
CIB2	SILENT	NM_001301224.1	p.Asp164Asp	c.492C>T	rs10456	het	
CIB2	protein_coding	NM_001301224.1		c.87-1153T>C	rs1992469	hom	
CIB2	protein_coding	NM_001301224.1		c.51+74C>T	rs112308337	het	
CIB2	protein_coding	NM_001301224.1		c.51+28A>G	rs8040395	het	
CIB2	protein_coding	NM_001301224.1		c.-39T>G	rs11547207	het	
CNGA1	protein_coding	NM_001142564.1		c.507-26G>C	rs6819506	het	
CNGA1	protein_coding	NM_001142564.1		c.444-33C>T	rs1972883	het	
CNGA1	protein_coding	NM_001142564.1		c.327-29T>A	rs3845160	het	
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.*33A>G	rs13338071	het	
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4	c.3462+7T>C	c.3463T>C	rs11076207	het	G=0.3702/1854
CNGB1	MISSENSE	NM_001297.4	p.Lys911Arg	c.2732A>G	rs2303785	het	C=0.0771/386
CNGB1	SILENT	NM_001297.4	p.Ala888Ala	c.2664C>A	rs413562	het	
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.2635-10C>T	rs437920	het	
CNGB1	SILENT	NM_001297.4	p.Ala839Ala	c.2517T>C	rs17821412	het	
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.2218-12C>T	rs483053	het	
CNGB1	SILENT	NM_001297.4	p.Asn731Asn	c.2193C>T	rs376270	hom	
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.1958-41C>T	rs691490	hom	
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.1801+23T>C	rs166000	hom	
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.1643+39C>G	rs247065	hom	
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.1122-15C>T	rs2303778	het	
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.875-39C>T	rs152143	hom	
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.838-36G>A	rs503686	het	
CNGB1	SILENT	NM_001297.4	p.Gly109Gly	c.327C>T	rs17821448	het	
CNGB1	MISSENSE	NM_001297.4	p.Arg100His	c.299G>A	rs13336595	het	C=0.2480/1242
CNGB1	protein_coding	NM_001297.4		c.217+46G>A	rs3859043	het	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
CNGB3	protein_coding	NM_019098.4	p.Thr383fs	c.1148delC	rs397515360	het	
CNGB3	protein_coding	NM_019098.4		c.494-10_494-11insT	rs36008065	het	
CNGB3	MISSENSE	NM_019098.4	p.Thr298Pro	c.892A>C	rs4961206	hom	T=0.3203/1604
CNGB3	MISSENSE	NM_019098.4	p.Cys234Trp	c.702T>G	rs6471482	hom	A=0.0425/213
COL11A1	protein_coding	NM_080629.2		c.3853-12_3853-13insT	rs34228277	het	
COL11A1	protein_coding	NM_080629.2		c.1828-12_1828-10delATG	rs71752747	hom	
COL11A1	protein_coding	NM_080629.2		c.1774-57_1774-58insATTATTATTT	rs71592255	hom	
COL11A1	protein_coding	NM_080629.2		c.1282-70delA	rs35291481	hom	
COL11A1	SILENT	NM_080629.2	p.Ile1602Ile	c.4806T>C	rs2229783	het	
COL11A1	protein_coding	NM_080629.2		c.4644+18A>G	rs17127203	het	
COL11A1	MISSENSE	NM_080629.2	p.Ser1547Pro	c.4639T>C	rs1676486	het	A=0.2171/1087
COL11A1	SILENT	NM_080629.2	p.Gly1516Gly	c.4548T>C	rs1763347	het	
COL11A1	protein_coding	NM_080629.2		c.4339-47T>C	rs11164634	het	
COL11A1	MISSENSE	NM_080629.2	p.Pro1335Leu	c.4004C>T	rs3753841	het	A=0.4966/2487
COL11A1	protein_coding	NM_080629.2		c.3852+58G>A	rs4908273	het	
COL11A1	protein_coding	NM_080629.2		c.2647-19A>C	rs11164649	hom	
COL11A1	protein_coding	NM_080629.2		c.2331+37A>T	rs2622867	hom	
COL11A1	protein_coding	NM_080629.2		c.2179-57C>A	rs2622870	hom	
COL11A1	protein_coding	NM_080629.2		c.780+52C>A	rs7523441	hom	
COL11A1	protein_coding	NM_080629.2		c.274+42G>C	rs11164662	hom	
COL2A1	protein_coding	NM_001844.4		c.2679+74_2679+73insG	rs11443755	hom	
COL2A1	protein_coding	NM_001844.4		c.2194-51_2194-52insG	rs3842680	het	
COL2A1	protein_coding	NM_001844.4		c.762+42delG	rs3216168	het	
COL2A1	protein_coding	NM_001844.4		c.4317+43C>T	rs1635560	het	
COL2A1	protein_coding	NM_001844.4		c.2464-75A>C	rs2276458	het	
COL2A1	SILENT	NM_001844.4	p.Asn800Asn	c.2400T>C	rs1635553	het	
COL2A1	protein_coding	NM_001844.4		c.2302-22G>A	rs2276457	het	
COL2A1	protein_coding	NM_001844.4		c.2302-32T>C	rs2276456	het	
COL2A1	SILENT	NM_001844.4	p.Gly765Gly	c.2295C>T	rs2276454	het	
COL2A1	protein_coding	NM_001844.4		c.1888-47T>C	rs1635550	het	
COL2A1	protein_coding	NM_001844.4		c.1528-62C>T	rs3829734	het	
COL2A1	protein_coding	NM_001844.4		c.1366-11C>T	rs10875714	het	
COL2A1	protein_coding	NM_001844.4		c.654+15T>G	rs1034762	het	
COL2A1	SILENT	NM_001844.4	p.Gly168Gly	c.504C>A	rs3737548	het	
COL2A1	protein_coding	NM_001844.4		c.85+18C>G	rs3803184	het	
COL2A1	MISSENSE	NM_001844.4	p.Thr9Ser	c.25A>T	rs3803183	het	T=0.3147/1576
COL9A1	protein_coding	NM_001851.4		c.1503+50_1503+49insT	rs34557832	het	
COL9A1	protein_coding	NM_001851.4		c.2034+19T>C	rs13202029	het	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
COL9A1	MISSENSE	NM_001851.4	p.Gln621Arg	c.1862A>G	rs1135056	het	C=0.3267/1636
COL9A1	protein_coding	NM_001851.4		c.1765-26T>C	rs519068	het	
COL9A1	protein_coding	NM_001851.4		c.1720-24A>C	rs701690	het	
COL9A1	protein_coding	NM_001851.4		c.1612-26C>A	rs13219431	het	
COL9A1	protein_coding	NM_001851.4		c.1504-32T>G	rs633762	hom	
COL9A1	protein_coding	NM_001851.4		c.1449+61G>A	rs2024730	het	
COL9A1	protein_coding	NM_001851.4		c.1288-65T>C	rs883708	het	
COL9A1	protein_coding	NM_001851.4		c.1230+12T>C	rs6935778	het	
COL9A1	MISSENSE	NM_001851.4	p.Ser339Pro	c.1015T>C	rs592121	het	G=0.4824/2416
COL9A1	protein_coding	NM_001851.4		c.975+812T>C	rs3806099	het	
COL9A1	protein_coding	NM_001851.4		c.89-12T>C	rs12210123	het	
COL9A1	protein_coding	NM_001851.4		c.15-54G>A	rs2242589	hom	
CRB1	protein_coding	NM_201253.2		c.849-35T>C	rs1337167	hom	
CRB1	protein_coding	NM_201253.2		c.989-53T>G	rs2786098	hom	
CRB1	SILENT	NM_201253.2	p.Leu470Leu	c.1410A>G	rs3902057	hom	
CRB1	protein_coding	NM_201253.2		c.2677-493A>G	rs7534863	hom	
CRB1	protein_coding	NM_201253.2		c.*28T>C	rs41302107	hom	
CYP4V2	MISSENSE	NM_207352.3	p.Leu22Val	c.64C>G	rs1055138	het	G=0.4097/2052
CYP4V2	protein_coding	NM_207352.3		c.327+11G>C	rs62350517	hom	
CYP4V2	protein_coding	NM_207352.3		c.1091-24A>G	rs2276917	hom	
DFNB31	MISSENSE	NM_015404.3	p.Val783Ala	c.2348T>C	rs2274159	hom	G=0.4063/203
DFNB31	MISSENSE	NM_015404.3	p.His752Gln	c.2256C>G	rs6478078	hom	G=0.0090/45
DFNB31	MISSENSE	NM_015404.3	p.Met613Thr	c.1838T>C	rs942519	hom	G=0.4816/2412
DFNB31	SILENT	NM_015404.3	p.Gly451Gly	c.1353T>C	rs4979387	het	
DFNB31	MISSENSE	NM_015404.3	p.Arg364His	c.1091G>A	rs10817610	hom	C=0.0228/114
DHDDS	MISSENSE	NM_024887.3	p.Val253Met	c.757G>A	rs3816539	het	A=0.4553/2280
DHX38	SILENT	NM_014003.3	p.Leu49Leu	c.147C>G	rs1050361	het	
DHX38	SILENT	NM_014003.3	p.Arg140Arg	c.418C>A	rs1050362	het	
DHX38	protein_coding	NM_014003.3		c.764+22C>T	rs2072142	het	
DHX38	protein_coding	NM_014003.3		c.960+32G>A	rs2072141	het	
DHX38	SILENT	NM_014003.3	p.Ala436Ala	c.1308T>C	rs1050363	het	
DHX38	SILENT	NM_014003.3	p.Thr566Thr	c.1698G>A	rs2240243	het	
DHX38	SILENT	NM_014003.3	p.Ala772Ala	c.2316C>A	rs2074626	het	
DHX38	protein_coding	NM_014003.3		c.2380-20T>C	rs150617	hom	
DHX38	protein_coding	NM_014003.3		c.2487+14T>C	rs42544	hom	
DHX38	protein_coding	NM_014003.3		c.2965-54C>T	rs8051882	het	
DHX38	protein_coding	NM_014003.3		c.*45C>G	rs7940	het	
DHX38	protein_coding	NM_014003.3		c.*242G>A	rs8257	het	
DMD	protein_coding	NM_004006.2		c.10554-36_10554-	rs200534475	hom	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
				33delCTTT			
DMD	protein_coding	NM_004006.2		c.9974+23_9974+22insA	rs3833412	het	
DMD	protein_coding	NM_004006.2		c.3603+16_3603+15insA	rs5902031	het	
DMD	protein_coding	NM_004006.2		c.10328+67G>A	rs2404496	hom	
DMD	protein_coding	NM_004006.2		c.9649+15T>C	rs2293668	het	
DMD	MISSENSE	NM_004006.2	p.Arg2937Gln	c.8810G>A	rs1800280	hom	
DMD	protein_coding	NM_004006.2		c.8027+11C>T	rs2270672	het	
DMD	protein_coding	NM_004006.2		c.6614+26G>T	rs3761604	het	
DMD	protein_coding	NM_004006.2		c.6439-67126A>G	rs6631467	het	
DMD	MISSENSE	NM_004006.2	p.Arg1745His	c.5234G>A	rs1801187	het	T=0.4652/1756
DMD	protein_coding	NM_004006.2		c.4519-34T>A	rs72468639	het	
DMD	MISSENSE	NM_004006.2	p.Asp882Gly	c.2645A>G	rs228406	hom	T=0.2517/950
DTHD1	SILENT	NM_001170700.2	p.Val76Val	c.228A>C	rs6824507	het	
DTHD1	MISSENSE	NM_001170700.2	p.Val179Asp	c.536T>A	rs1995319	hom	T=0.0369/185
DTHD1	MISSENSE	NM_001170700.2	p.Arg552Cys	c.1654C>T	rs12507599	hom	T=0.3137/1571
EFEMP1	protein_coding	NM_001039348.2		c.81+20G>C	rs2277886	hom	
ELOVL4	protein_coding	NM_022726.3		c.370-26A>T	rs700483	hom	
EYS	protein_coding	NM_001292009.1		c.2023+16_2023+15insT	rs35045551	het	
EYS	protein_coding	NM_001292009.1		c.863-21_863-22insTTT	rs34154043	hom	
EYS	MISSENSE	NM_001292009.1	p.Arg2326Gln	c.6977G>A	rs4710457	het	T=0.3496/1751
EYS	MISSENSE	NM_001292009.1	p.Asn1902Ile	c.5705A>T	rs9353806	hom	A=0.2913/1459
EYS	MISSENSE	NM_001292009.1	p.Leu1419Ser	c.4256T>C	rs624851	hom	A=0.2185/1094
EYS	protein_coding	NM_001292009.1		c.2847-24C>T	rs7743515	hom	
EYS	MISSENSE	NM_001292009.1	p.Leu852Pro	c.2555T>C	rs9294631	hom	A=0.3536/1771
EYS	protein_coding	NM_001292009.1		c.2382-26C>G	rs9445437	hom	
EYS	MISSENSE	NM_001292009.1	p.Gly631Ser	c.1891G>A	rs9342464	het	C=0.4050/202
EYS	SILENT	NM_001292009.1	p.Val603Val	c.1809C>T	rs9345601	het	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
EYS	protein_coding	NM_001292009.1		c.1600-38G>A	rs1502965	hom	
EYS	protein_coding	NM_001292009.1	c.1300-3C>T	c.1300C>T	rs1936439	het	G=0.3488/1747
EYS	SILENT	NM_001292009.1	p.Asn382Asn	c.1146T>C	rs974110	hom	
EYS	MISSENSE	NM_001292009.1	p.Thr120Met	c.359C>T	rs12193967	het	A=0.1703/85
FAM161A	protein_coding	NM_001201543.1		c.1851+51delT	rs11299120	het	
FAM161A	SILENT	NM_001201543.1	p.Leu555Leu	c.1665G>A	rs6545910	het	
FAM161A	SILENT	NM_001201543.1	p.Cys404Cys	c.1212T>C	rs4672457	hom	
FAM161A	MISSENSE	NM_001201543.1	p.Ile236Val	c.706A>G	rs17513722	het	C=0.1164/583
FAM161A	MISSENSE	NM_001201543.1	p.Ile107Met	c.321A>G	rs11125895	het	C=0.1601/802
FAM161A	protein_coding	NM_001201543.1		c.184-33G>A	rs11125896	het	
FAM161A	SILENT	NM_001201543.1	p.Ala55Ala	c.165T>G	rs4270331	hom	
FAM161A	protein_coding	NM_001201543.1		c.-41T>C	rs1881616	hom	
FBLN5	SILENT	NM_006329.3	p.Ile315Ile	c.945T>C	rs2430347	hom	
FLVCR1	protein_coding	NM_014053.3		c.1594-15_1594-14insTGAT	rs146462077	hom	
FLVCR1	protein_coding	NM_014053.3		c.1092+39A>G	rs2644547	hom	
FLVCR1	protein_coding	NM_014053.3		c.1307+19T>A	rs2291772	hom	
FLVCR1	protein_coding	NM_014053.3		c.1525+41G>A	rs41300983	het	
FLVCR1	protein_coding	NM_014053.3		c.1593+9T>C	rs17019870	hom	
FLVCR1	protein_coding	NM_014053.3		c.1593+41A>G	rs17019873	hom	
FSCN2	protein_coding	NM_001077182.2		c.-39C>T	rs2075720	het	
FSCN2	SILENT	NM_001077182.2	p.Leu16Leu	c.48C>T	rs199668780	het	
GAR1	SILENT	NM_018983.3	p.Gly23Gly	c.69T>C	rs2276326	het	
GAR1	protein_coding	NM_018983.3		c.214+15G>A	rs6828254	hom	
GDF6	protein_coding	NM_001001557.2		c.406+28C>A	rs62516290	het	
GNAT2	SILENT	NM_005272.3	p.Thr182Thr	c.546G>A	rs1799875	het	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
GNAT2	MISSENSE	NM_005272.3	p.Leu107Ile	c.319C>A	rs3738766	het	T=0.0887/444
GNAT2	protein_coding	NM_005272.3		c.161+66T>C	rs3738765	het	
GPR125	MISSENSE	NM_145290.3	p.Gly1299Glu	c.3896G>A		het	
GPR125	protein_coding	NM_145290.3		c.1810-696G>C	rs7658234	hom	
GPR125	protein_coding	NM_145290.3		c.1810-758G>C	rs13106386	hom	
GPR125	SILENT	NM_145290.3	p.Pro350Pro	c.1050T>G	rs6823735	het	
GPR125	protein_coding	NM_145290.3		c.707-206G>A	rs10018144	hom	
GPR125	protein_coding	NM_145290.3		c.473+58A>T	rs10003883	het	
GPR125	protein_coding	NM_145290.3		c.330-55C>T	rs17598797	het	
GPR179	MISSENSE	NM_001004334.3	p.Asp1148Tyr	c.3442G>T		het	
GPR98	protein_coding	NM_032119.3	c.11581-3dupC	c.11581_11582insC	rs34894132	het	C=0.3852/1929
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.18433-17_18433-16insTC	rs35858094	hom	
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.1510-51C>A	rs2366771	het	
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.1839+54C>T	rs56360530	het	
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.2241-19G>T	rs1344030	het	
GPR98	protein_coding	NM_032119.3	c.2367+8C>T	c.2368C>T	rs2366773	het	C=0.1787/895
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.2735-34C>G	rs111181177	het	
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.2899-42T>C	rs2366776	het	
GPR98	SILENT	NM_032119.3	p.Ala1047Ala	c.3141A>G	rs111184686	het	
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Leu1093Phe	c.3279G>T	rs2366777	het	G=0.1897/950
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Val1951Ile	c.5851G>A	rs4916684	het	G=0.1963/983
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Asn1985Asp	c.5953A>G	rs41303352	het	G=0.2768/1386
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Leu2004Phe	c.6012G>T	rs16868972	het	T=0.3137/1571
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.6951+195A>G	rs16868985	het	
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Asn2584Ser	c.7751A>G	rs1878878	het	
GPR98	protein_coding	NM_032119.3		c.7945+27C>A	rs10068473	het	
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Ser2764Leu	c.8291C>T	rs16869016	het	T=0.0691/346
GPR98	SILENT	NM_032119.3	p.Leu2846Leu	c.8538T>G	rs6880570	het	
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Gly3248Asp	c.9743G>A	rs16869032	het	A=0.2218/1111
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Glu3471Lys	c.10411G>A	rs2366928	hom	G=0.1709/856
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Met3526Thr	c.10577T>C	rs41311343	het	C=0.0114/57
GPR98	SILENT	NM_032119.3	p.Gln3624Gln	c.10872A>G	rs17624033	het	
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Glu3867Lys	c.11599G>A	rs10062026	het	A=0.2961/1483
GPR98	SILENT	NM_032119.3	p.Pro3894Pro	c.11682C>T	rs2438349	het	
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Glu5344Gly	c.16031A>G	rs2438374	hom	A=0.0539/270
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Val5427Met	c.16279G>A	rs2438378	hom	
							G=0.027

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
							8/139
GPR98	MISSENSE	NM_032119.3	p.Val587Ile	c.1762G>A	rs2247870	hom	A=0.4591/2299
GPR98	protein_coding	NM_032119.3	c.18625-7T>C	c.18625T>C	rs7726023	hom	T=0.1016/509
GRK1	SILENT	NM_002929.2	p.Leu196Leu	c.588A>G	rs9796035	hom	
GRK1	protein_coding	NM_002929.2		c.700T>C	rs9796234	hom	???
GRK1	MISSENSE	NM_002929.2	p.Leu263Ile	c.787C>A		het	
GRM6	protein_coding	NM_000843.3		c.1153+54_1153+62delTG GGGAGGG	rs143495088	hom	
GRM6	protein_coding	NM_000843.3		c.505-195_505- 196insAGACCTTGCC	rs11283410	hom	
GRM6	protein_coding	NM_000843.3		c.505-312_505-313insG	rs11449973	hom	
GRM6	SILENT	NM_000843.3	p.Phe799Phe	c.2397C>T		het	
GRM6	protein_coding	NM_000843.3		c.2124+858A>G	rs35715923	hom	
GRM6	protein_coding	NM_000843.3		c.2124+370C>T	rs113413668	het	
GRM6	MISSENSE	NM_000843.3	p.Leu698Val	c.2092C>G	rs62638623	het	C=0.0028/14
GRM6	protein_coding	NM_000843.3		c.1500+23A>G	rs2256966	het	
GRM6	SILENT	NM_000843.3	p.Gly464Gly	c.1392A>G	rs11746675	het	
GRM6	protein_coding	NM_000843.3		c.1353T>C	rs2067011	het	A=0.4930/2469
GRM6	SILENT	NM_000843.3	p.Thr436Thr	c.1308T>C	rs4701014	hom	
GRM6	SILENT	NM_000843.3	p.Tyr409Tyr	c.1227C>T	rs2645339	het	
GRM6	SILENT	NM_000843.3	p.Asp377Asp	c.1131C>T	rs2071246	hom	
GRM6	protein_coding	NM_000843.3		c.505-204G>A	rs2645335	hom	
GUCA1A	protein_coding	NM_000409.3			rs1132156	het	
GUCA1A	protein_coding	NM_000409.3		c.351+131G>C	rs1467448	het	
GUCA1B	SILENT	NM_002098.5	p.Tyr57Tyr	c.171T>C	rs3749921	het	
GUCA1B	protein_coding	NM_002098.5		c.-17T>C	rs1474867	hom	
GUCY2D	MISSENSE	NM_000180.3	p.Ala52Ser	c.154G>T	rs61749665	het	T=0.4159/2083
HARS	protein_coding	NM_002109.5			rs2530243	hom	
HARS	protein_coding	NM_002109.5	c.1458+7G>A	c.1459G>A	rs58302597	hom	T=0.2005/1004
HBM	SILENT	NM_001003938.3	p.Pro82Pro	c.246G>T	rs118054833	het	
HGSNAT	protein_coding	NM_152419.2		c.372-34A>G	rs189601391	het	
HGSNAT	protein_coding	NM_152419.2		c.1377+20G>A	rs17603428	hom	
HGSNAT	SILENT	NM_152419.2	p.Tyr583Tyr	c.1749T>C	rs1126058	hom	
HK1	protein_coding	NM_033497.2		c.-63C>G	rs72805669	het	
HK1	protein_coding	NM_033497.2		c.75+23T>C	rs4746837	hom	
HK1	MISSENSE	NM_033500.2	p.His7Arg	c.20A>G	rs906220	hom	A=0.0937/469
HK1	protein_coding	NM_033497.2		c.75+5198G>A	rs906221	hom	
HK1	protein_coding	NM_033497.2		c.75+5260G>A	rs906222	hom	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
HK1	protein_coding	NM_033497.2		c.75+5271T>A	rs906223	hom	
HK1	SILENT	NM_033497.2	p.Lys485Lys	c.1455G>A	rs748235	hom	
HK1	protein_coding	NM_033497.2		c.1851+31G>A	rs749105	hom	
HK1	protein_coding	NM_033497.2		c.2231+27T>C	rs2278745	het	
HMCN1	protein_coding	NM_031935.2		c.499-21delT		het	
HMCN1	SILENT	NM_031935.2	p.His1619His	c.4857T>C	rs6665753	hom	
HMX1	SILENT	NM_018942.2	p.Ala293Ala	c.879A>G	rs13303225	hom	
HTRA1	protein_coding	NM_002775.4		c.1005+74_1005+77delTTGT	rs147948338	het	
HTRA1	protein_coding	NM_002775.4	c.1274+8G>A	c.1275G>A	rs2672586	hom	G=0.0006/3
HTRA1	protein_coding	NM_002775.4		c.1274+14G>A	rs2272599	het	
IFT140	protein_coding	NM_014714.3		c.3270+19T>C	rs2745176	hom	
IFT140	protein_coding	NM_014714.3		c.903-17G>T	rs377542255	het	
IFT172	protein_coding	NM_015662.2			rs780112	het	
IFT172	protein_coding	NM_015662.2		c.*2T>C	rs4803	het	
IFT172	SILENT	NM_015662.2	p.Ser1305Ser	c.3915T>A	rs56076827	het	
IFT172	protein_coding	NM_015662.2		c.2877+48T>G	rs780106	het	
IFT172	protein_coding	NM_015662.2		c.2116-31T>C	rs780107	het	
IFT172	protein_coding	NM_015662.2		c.1829+12G>A	rs1647276	het	
IFT27	protein_coding	NM_001177701.2		c.174+21G>A	rs1048012	hom	
IMPDH1	SILENT	NM_000883.3	p.Ala525Ala	c.1575G>A	rs2228075	het	
IMPDH1	protein_coding	NM_000883.3		c.1405+33C>T	rs28580600	het	
IMPG1	protein_coding	NM_001563.3	c.1824+8G>A	c.1825G>A	rs41312278	het	T=0.0323/162
IMPG1	MISSENSE	NM_001563.3	p.His518Asp	c.1552C>G	rs3734311	het	G=0.4651/2329
IMPG1	protein_coding	NM_001563.3		c.888-48C>T	rs17802616	het	
IMPG1	protein_coding	NM_001563.3		c.887+40G>A	rs3736925	het	
IMPG2	SILENT	NM_016247.3	p.Leu1127Leu	c.3381C>T	rs348867	het	
IMPG2	MISSENSE	NM_016247.3	p.Thr674Ile	c.2021C>T	rs571391	het	G=0.3508/1757
IMPG2	protein_coding	NM_016247.3		c.828+40G>A	rs348866	het	
IMPG2	protein_coding	NM_016247.3		c.666+10G>A	rs533852	het	
IMPG2	protein_coding	NM_016247.3		c.85+25T>G	rs573908	hom	
INVS	protein_coding	NM_014425.3		c.3091+94T>G	rs3813712	hom	
IQCB1	protein_coding	NM_001023570.2		c.877-46delT	rs141330650	het	
IQCB1	protein_coding	NM_001023570.2		c.587+38delT	rs5852278	het	
IQCB1	SILENT	NM_001023570.2	p.Leu192Leu	c.574C>T	rs4543051	het	
IQCB1	protein_coding	NM_001023570.2		c.101-48T>C	rs1920320	het	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
		2					
JAG1	protein_coding	NM_000214.2		c.2916+27delT	rs397687093	het	
JAG1	protein_coding	NM_000214.2		c.2372+81_2372+80insTG AG			
JAG1	SILENT	NM_000214.2	p.Tyr1176Tyr	c.3528C>T	rs1051421	het	
JAG1	SILENT	NM_000214.2	p.Tyr1139Tyr	c.3417T>C	rs1051419	hom	
JAG1	MISSENSE	NM_000214.2	p.Pro871Arg	c.2612C>G	rs35761929	het	
JAG1	SILENT	NM_000214.2	p.Thr738Thr	c.2214A>C	rs1801140	het	
JAG1	SILENT	NM_000214.2	p.Tyr255Tyr	c.765C>T	rs1131695	het	
JAG1	SILENT	NM_000214.2	p.Pro248Pro	c.744A>G	rs10485741	het	
JAG1	protein_coding	NM_000214.2		c.440-15T>C	rs2273060	hom	
JAG1	protein_coding	NM_000214.2		c.388-43C>T	rs17536052	het	
JAG1	SILENT	NM_000214.2	p.Gly89Gly	c.267G>A	rs1051415	het	
KCNJ13	MISSENSE	NM_002242.4	p.Thr175Ile	c.524C>T	rs1801251	het	A=0.3600/1803
KCNV2	protein_coding	NM_133497.3		c.-42C>G	rs7029012	het	
KCNV2	SILENT	NM_133497.3	p.Gly61Gly	c.183C>G	rs10967705	het	
KCNV2	SILENT	NM_133497.3	p.Ala265Ala	c.795C>G	rs12237048	hom	
KIAA1549	SILENT	NM_001164665.1	p.Pro1236Pro	c.3708G>T	rs7802841	het	
KIAA1549	SILENT	NM_001164665.1	p.Tyr991Tyr	c.2973C>T	rs6969074	het	
KIAA1549	protein_coding	NM_001164665.1		c.2878+21G>A	rs1958658	het	
KIAA1549	MISSENSE	NM_001164665.1	p.Ser849Leu	c.2546C>T	rs2251220	het	A=0.4105/205
KIAA1549	MISSENSE	NM_001164665.1	p.Pro652Leu	c.1955C>T	rs2774960	het	A=0.3918/196
KIAA1549	MISSENSE	NM_001164665.1	p.Arg617Gly	c.1849A>G	rs2774962	het	C=0.4996/2502
KIAA1549	MISSENSE	NM_001164665.1	p.Pro486Ala	c.1456C>G	rs2718131	het	C=0.2105/105
KIZ	protein_coding	NM_001276389.1	p.Arg13_Pro14fs	c.38_39insG	rs397791672	het	???
KIZ	protein_coding	NM_018474.4	p.Arg462_His463fs	c.1385_1386insG	rs11087346	hom	-=0.0002/1
KIZ	protein_coding	NM_018474.4		c.316-12C>G	rs6047271	het	
KIZ	MISSENSE	NM_018474.4	p.His139Gln	c.417C>G	rs4815025	het	C=0.4409/2208
KIZ	MISSENSE	NM_018474.4	p.Met236Thr	c.707T>C	rs2236178	het	T=0.3357/1681
KLHL7	protein_coding	NM_001031710.2		c.443-190_443-189insA	rs5882887	het	
KLHL7	protein_coding	NM_001031710.2		c.936+3728_936+3732del TTTAT	rs141774430	hom	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
KLHL7	protein_coding	NM_001031710.2		c.317+126C>G	rs2058275	hom	
KLHL7	SILENT	NM_001031710.2	p.Leu118Leu	c.352C>T	rs15775	het	
KLHL7	protein_coding	NM_001031710.2		c.794-22G>A	rs2141306	het	
LAMA1	SILENT	NM_005559.3	p.Asp2994Asp	c.8982C>T	rs2016639	het	
LAMA1	protein_coding	NM_005559.3		c.8556+48T>C	rs500355	het	
LAMA1	protein_coding	NM_005559.3		c.8208-29T>C	rs62081480	het	
LAMA1	protein_coding	NM_005559.3		c.8094+242A>G	rs11875257	het	
LAMA1	protein_coding	NM_005559.3		c.6007+33G>A	rs74938552	het	
LAMA1	MISSENSE	NM_005559.3	p.Lys2002Glu	c.6004A>G	rs607230	het	T=0.3063/1534
LAMA1	protein_coding	NM_005559.3		c.5890+53G>A	rs538815	het	
LAMA1	MISSENSE	NM_005559.3	p.Ala1876Thr	c.5626G>A	rs11664063	het	T=0.1356/679
LAMA1	protein_coding	NM_005559.3		c.5496+27G>A	rs11664115	het	
LAMA1	protein_coding	NM_005559.3		c.5496+20A>G	rs616722	hom	
LAMA1	protein_coding	NM_005559.3		c.5380-13G>A	rs617573	hom	
LAMA1	MISSENSE	NM_005559.3	p.Ala1763Val	c.5288C>T	rs12607841	het	A=0.1416/709
LAMA1	SILENT	NM_005559.3	p.His1752His	c.5256C>T	rs62081531	het	
LAMA1	MISSENSE	NM_005559.3	p.Ile1659Val	c.4975A>G	rs62081533	het	C=0.1134/568
LAMA1	SILENT	NM_005559.3	p.Ser1493Ser	c.4479A>G	rs625106	het	
LAMA1	SILENT	NM_005559.3	p.Cys921Cys	c.2763T>C	rs539713	het	
LAMA1	SILENT	NM_005559.3	p.Cys831Cys	c.2493T>C	rs684634	het	
LAMA1	protein_coding	NM_005559.3		c.2489+34G>A	rs386598797	het	
LAMA1	protein_coding	NM_005559.3		c.2164-46T>C	rs7240655	het	
LAMA1	SILENT	NM_005559.3	p.Ala703Ala	c.2109C>T	rs621993	het	
LAMA1	protein_coding	NM_005559.3		c.2051+30C>T	rs566825	het	
LAMA1	protein_coding	NM_005559.3		c.2051+14A>T	rs674733	het	
LAMA1	MISSENSE	NM_005559.3	p.Arg225His	c.674G>A	rs140718292	het	T=0.0022/11
LAMA1	protein_coding	NM_005559.3		c.233-49T>G	rs16951199	het	
LCA5	MISSENSE	NM_001122769.2	p.Gly656Asp	c.1967G>A	rs1875845	hom	T=0.3552/1779
LCA5	MISSENSE	NM_001122769.2	p.Asp26Ala	c.77A>C	rs34068461	het	G=0.1731/867
LCA5	MISSENSE	NM_001122769.2	p.Leu24Ser	c.71T>C	rs2655655	hom	A=0.1094/548
LRIT3	MISSENSE	NM_198506.4	p.Ser175Asn	c.524G>A	rs4698797	het	A=0.4718/2363
LRIT3	MISSENSE	NM_198506.4	p.Met336Leu	c.1006A>T	rs764205	het	T=0.4696/2352
LRP5	protein_coding	NM_002335.3		c.687-48A>T	rs10791978	hom	
LRP5	protein_coding	NM_002335.3		c.884T>C	rs314776	het	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
LRP5	SILENT	NM_002335.3	p.Phe549Phe	c.1647T>C	rs545382	hom	
LRP5	SILENT	NM_002335.3	p.Val1119Val	c.3357G>A	rs556442	hom	
MAK	SILENT	NM_001242957.1	p.His635His	c.1905T>C	rs126405	het	
MERTK	protein_coding	NM_006343.2		c.482+41_482+42insTATT TATTTATT	rs138909702	hom	
MERTK	protein_coding	NM_006343.2		c.845-29_845-28insTGTGTG	rs113538397	hom	
MERTK	protein_coding	NM_006343.2		c.1296+27delA	rs57740008	hom	
MERTK	protein_coding	NM_006343.2		c.2080-76_2080-75insC	rs3841094	hom	
MERTK	protein_coding	NM_006343.2		c.757+13T>C	rs3761701	hom	
MERTK	protein_coding	NM_006343.2		c.757+41G>T	rs3761700	hom	
MERTK	protein_coding	NM_006343.2		c.1145-46G>A	rs1996323	hom	
MERTK	protein_coding	NM_006343.2		c.1296+28T>G	rs57297275	hom	
MERTK	MISSENSE	NM_006343.2	p.Arg466Lys	c.1397G>A	rs7604639	hom	G=0.4385/2196
MERTK	protein_coding	NM_006343.2		c.1451-72G>T	rs3811632	hom	
MERTK	MISSENSE	NM_006343.2	p.Ile518Val	c.1552A>G	rs2230515	hom	A=0.4385/2196
MERTK	SILENT	NM_006343.2	p.Ser627Ser	c.1881A>G	rs1131244	hom	
MERTK	protein_coding	NM_006343.2		c.1961-42A>G	rs11884693	hom	
MERTK	protein_coding	NM_006343.2		c.2080-11C>A	rs3811640	hom	
MFRP	protein_coding	NM_031433.3		c.*1111-25C>A	rs1135258	het	
MFRP	protein_coding	NM_031433.3		c.899-64G>A	rs10790289	het	
MFRP	SILENT	NM_031433.3	p.His180His	c.540T>C	rs2510143	hom	
MFRP	SILENT	NM_031433.3	p.Tyr164Tyr	c.492C>T	rs36015759	het	
MFRP	protein_coding	NM_031433.3		c.-31G>A	rs386619272	het	
MFRP	protein_coding	NM_031433.3		c.-65G>A	rs883246	het	
MKKS	protein_coding	NM_018848.3		c.985+33G>C	rs221667	het	
MKS1	protein_coding	NM_017777.3		c.915+19_915+21delTGC	rs3217067	het	
MKS1	protein_coding	NM_017777.3		c.858+9A>G	rs3826300	het	
MTTP	SILENT	NM_000253.3	p.Ser13Ser	c.39C>G	rs7667001	het	
MTTP	SILENT	NM_001300785.1	p.Gly178Gly	c.534T>C	rs991811	het	
MTTP	protein_coding	NM_001300785.1		c.583-42C>T	rs11734413	het	
MTTP	MISSENSE	NM_001300785.1	p.His324Gln	c.972C>G	rs2306985	het	C=0.4577/2292
MTTP	SILENT	NM_001300785.1	p.Thr338Thr	c.1014C>A	rs17029213	het	
MTTP	MISSENSE	NM_001300785.1	p.Asp411Ala	c.1232A>C	rs17029215	het	C=0.0707/354

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
MTTP	protein_coding	NM_001300785.1		c.1850+9C>T	rs34734558	het	
MTTP	protein_coding	NM_001300785.1		c.2071-29G>A	rs2718684	het	
MTTP	protein_coding	NM_001300785.1		c.2299-32T>G	rs41275719	het	
MVK	SILENT	NM_000431.3	p.Asp170Asp	c.510C>T	rs2287218	het	
MVK	protein_coding	NM_000431.3		c.632-18A>G	rs2270375	het	
MVK	protein_coding	NM_000431.3		c.769-38C>T	rs35191208	het	
MVK	protein_coding	NM_000431.3		c.885+24G>A	rs2270374	het	
MYO7A	MISSENSE	NM_000260.3	p.Leu16Ser	c.47T>C	rs1052030	het	T=0.4864/2436
MYO7A	protein_coding	NM_000260.3		c.6438+50A>T	rs2276289	hom	
MYO7A	protein_coding	NM_000260.3			rs2282576	hom	
NEK2	protein_coding	NM_002497.3		c.638+9G>C	rs150859900	het	
NEUROD1	MISSENSE	NM_002500.4	p.Thr45Ala	c.133A>G	rs1801262	het	T=0.2292/1148
NMNAT1	protein_coding	NM_001297778.1		c.-56-4536G>A	rs2890358	hom	
NPHP1	protein_coding	NM_000272.3		c.1028-47G>A	rs2271244	het	
NPHP1	SILENT	NM_000272.3	p.Glu218Glu	c.654G>A	rs11675767	het	
NPHP3	protein_coding	NM_153240.4		c.670+936delA	rs35348816	het	
NPHP3	protein_coding	NM_153240.4		c.1743+37T>C	rs145285316	het	
NPHP4	protein_coding	NM_015102.4		c.3645-38C>T	rs1287634	het	
NPHP4	SILENT	NM_015102.4	p.Glu1190Glu	c.3570A>G	rs555164	het	
NPHP4	protein_coding	NM_015102.4		c.3231+41T>C	rs386617990	hom	
NPHP4	protein_coding	NM_015102.4	c.2818-2T>A	c.2818T>A	rs1287637	hom	A=0.1567/785
NPHP4	protein_coding	NM_015102.4		c.2612-33G>A	rs3747989	hom	
NPHP4	protein_coding	NM_015102.4		c.2611+630A>C	rs11121915	hom	
NPHP4	protein_coding	NM_015102.4		c.2305-1151C>T	rs2282281	hom	
NPHP4	SILENT	NM_015102.4	p.Leu490Leu	c.1470C>T	rs12116997	het	
NPHP4	MISSENSE	NM_015102.4	p.Thr29Met	c.86C>T	rs12142270	het	A=0.0383/192
NR2E3	protein_coding	NM_014249.3		c.948delC	rs11351249	hom	C=?/0
OAT	SILENT	NM_000274.3	p.Asn378Asn	c.1134C>T	rs11461	het	
OAT	protein_coding	NM_000274.3		c.901-22T>C	rs17619406	het	
OAT	protein_coding	NM_000274.3		c.648+14A>G	rs9422807	hom	
OAT	protein_coding	NM_000274.3		c.199+19C>T	rs10794058	het	
OFD1	protein_coding	NM_003611.2		c.1412-26delT	rs36052228	het	
OFD1	protein_coding	NM_003611.2		c.412+1224G>A	rs2238908	het	
OFD1	protein_coding	NM_003611.2		c.1129+16A>G	rs3815049	het	
OPA1	protein_coding	NM_130837.2	c.1035+4T>C	c.1036T>C	rs166850	hom	T=0.0771/386
OPA3	SILENT	NM_025136.3	p.Ala77Ala	c.231T>C	rs3826860	hom	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
OPN1LW	MISSENSE	NM_020061.5	p.Ser180Ala	c.538T>G		het	
OPN1SW	SILENT	NM_001708.2	p.Gly122Gly	c.366A>C	rs1799922	hom	
OPN1SW	protein_coding	NM_001708.2			rs3807128	hom	
OR2W3	protein_coding	NM_001001957.2	p.Lys298_Gly299fs	c.892_893insA	rs112696640	het	A=0.1344/673
OR2W3	protein_coding	NM_001001957.2			rs6587387	hom	
OR2W3	MISSENSE	NM_001001957.2	p.Glu196Asp	c.588A>C	rs12139390	het	A=0.4239/2123
OTX2	protein_coding	NM_001270525.1		c.98-46C>A	rs2277499	hom	
PAF1	protein_coding	NM_019088.3		c.48-86_48-87insTCT	rs74178064	het	
PANK2	MISSENSE	NM_153638.2	p.Gly126Ala	c.377G>C	rs3737084	het	G=0.1208/605
PAX2	protein_coding	NM_003990.3		c.43+10G>C	rs4472867	hom	
PCDH15	protein_coding	NM_001142763.1		c.4217+129_4217+132del GTCT	rs66893390	het	
PCDH15	protein_coding	NM_001142763.1		c.92-57216_92-57217insC	rs11396767	hom	
PCDH15	MISSENSE	NM_001142771.1	p.Gln1661Pro	c.4982A>C	rs17704703	het	G=0.1102/552
PCDH15	SILENT	NM_001142771.1	p.Thr1562Thr	c.4686G>A	rs148772706	het	
PCDH15	protein_coding	NM_001142763.1		c.4217+225C>T	rs10825117	het	
PCDH15	protein_coding	NM_001142763.1		c.4217+125G>A	rs77597438	het	
PCDH15	protein_coding	NM_001142763.1		c.3999-20C>T	rs7089209	het	
PCDH15	protein_coding	NM_001142763.1		c.3732+35T>C	rs10825135	het	
PCDH15	protein_coding	NM_001142763.1		c.3025-48G>A	rs2593107	het	
PCDH15	protein_coding	NM_001142763.1		c.2766+37C>T	rs3812658	hom	
PCDH15	protein_coding	NM_001142763.1		c.1605+20A>G	rs7093302	hom	
PCDH15	SILENT	NM_001142763.1	p.Thr426Thr	c.1278T>C	rs7921598	hom	
PCDH15	MISSENSE	NM_001142763.1	p.Gly385Ser	c.1153G>A	rs10825269	hom	T=0.2432/1218
PCDH15	protein_coding	NM_001142763.1	c.721-8C>T	c.721C>T	rs10740579	hom	G=0.3962/1984

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
PCDH15	protein_coding	NM_001142763.1		c.334-31T>C	rs11594958	hom	
PCDH15	protein_coding	NM_001142763.1		c.107-52T>G	rs10825347	het	
PCDH15	protein_coding	NM_001142763.1		c.106+67C>T	rs11004349	het	
PCDH15	protein_coding	NM_001142763.1		c.92-57141A>G	rs4570492	hom	
PCDH15	protein_coding	NM_001142763.1		c.92-57173A>G	rs2026413	hom	
PDE6A	MISSENSE	NM_000440.2	p.His655Tyr	c.1963C>T	rs78775072	het	A=0.0054/27
PDE6A	protein_coding	NM_000440.2		c.1408-34A>G	rs2244836	hom	
PDE6A	protein_coding	NM_000440.2		c.1066-62G>A	rs10045697	het	
PDE6A	protein_coding	NM_000440.2		c.859-63A>G	rs11167487	het	
PDE6A	SILENT	NM_000440.2	p.Asn155Asn	c.465C>T	rs2277926	het	
PDE6A	SILENT	NM_000440.2	p.Arg111Arg	c.331A>C	rs2277925	het	
PDE6B	SILENT	NM_000283.3	p.Thr305Thr	c.915G>A	rs75695239	het	
PDE6B	MISSENSE	NM_000283.3	p.Val320Ile	c.958G>A	rs10902758	hom	
PDE6B	protein_coding	NM_000283.3		c.992+32G>C	rs10027549	het	
PDE6B	protein_coding	NM_000283.3		c.1467+20C>T	rs74464382	het	
PDE6B	protein_coding	NM_000283.3		c.1615-42C>G	rs73058406	het	
PDE6B	protein_coding	NM_000283.3		c.*12A>G	rs28675771	hom	
PDE6B	protein_coding	NM_000283.3			rs4463020	het	
PDE6C	protein_coding	NM_006204.3		c.1848-51_1848-50delTA	rs3831275	het	
PDE6C	protein_coding	NM_006204.3		c.723+53G>A	rs1223306	hom	
PDE6C	protein_coding	NM_006204.3		c.1120-60T>C	rs1856563	hom	
PDE6C	protein_coding	NM_006204.3	c.1270-7A>G	c.1270A>G	rs616522	hom	A=0.2712/1358
PDE6C	protein_coding	NM_006204.3		c.1935+10C>A	rs1409332	het	
PDE6G	protein_coding	NM_002602.3		c.-13delC	rs60243881	het	
PDE6G	protein_coding	NM_002602.3		c.*45G>A	rs8477	het	
PDE6H	protein_coding	NM_006205.2		c.134+30T>C	rs75300825	het	
PDE6H	SILENT	NM_006205.2	p.Pro65Pro	c.195A>G	rs2230872	het	
PDZD7	protein_coding	NM_001195263.1	p.Ser784_Ser785insSerArgSer	c.2352_2353insCGCAGC	rs200896335	hom	GCTGCG=0.2468/1236
PDZD7	protein_coding	NM_001195263.1		c.1749+43delA	rs34125357	hom	
PDZD7	protein_coding	NM_001195263.1		c.928+20delC	rs77484072	hom	
PDZD7	MISSENSE	NM_001195263.1	p.Asn855Thr	c.2564A>C	rs386615201	hom	T=0.2270/1137

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
PDZD7	SILENT	NM_001195263.1	p.Arg773Arg	c.2319T>C	rs807022	hom	
PDZD7	protein_coding	NM_001195263.1		c.928+63C>A	rs7075685	hom	
PDZD7	protein_coding	NM_001195263.1	c.367+7A>G	c.368A>G	rs6584410	hom	T=0.4040/2023
PDZD7	protein_coding	NM_001195263.1			rs807014	hom	
PEX1	protein_coding	NM_000466.2		c.2584-10delT	rs5885806	hom	
PEX1	SILENT	NM_000466.2	p.Gly777Gly	c.2331C>A	rs10278857	hom	
PEX1	protein_coding	NM_000466.2		c.358-15G>A	rs38809	hom	
PEX2	MISSENSE	NM_000318.2	p.Cys184Arg	c.550T>C	rs10087163	hom	A=0.0038/19
PGK1	MISSENSE	NM_000291.3	p.Thr394Ser	c.1181C>G		het	
PHYH	protein_coding	NM_006214.3		c.964-57T>A	rs825625	hom	
PHYH	SILENT	NM_006214.3	p.Asn51Asn	c.153C>T	rs1747682	hom	
PITPNM3	protein_coding	NM_031220.3			rs7218283	hom	
PITPNM3	SILENT	NM_031220.3	p.Asp810Asp	c.2430T>C	rs11654099	het	
PITPNM3	protein_coding	NM_031220.3		c.1625-9G>A	rs11654175	het	
PITPNM3	SILENT	NM_031220.3	p.Thr235Thr	c.705C>T	rs938288	hom	
PITPNM3	protein_coding	NM_031220.3		c.351+54C>G	rs11656015	hom	
PLA2G5	SILENT	NM_000929.2	p.Gly3Gly	c.9C>T	rs2020887	het	
PNPLA6	protein_coding	NM_001166111.1		c.3943+18delC	rs11307097	hom	
PNPLA6	MISSENSE	NM_001166111.1	p.Ala412Pro	c.1234G>C	rs17854645	hom	C=0.1184/593
PNPLA6	protein_coding	NM_001166111.1	c.1280-6C>	c.1280C>T	rs574930	hom	T=0.2438/1221
PNPLA6	protein_coding	NM_001166111.1	c.1389+8T>C	c.1390T>C	rs620744	hom	T=0.3055/1530
PNPLA6	SILENT	NM_001166111.1	p.Pro707Pro	c.2121G>A	rs8107538	hom	
PNPLA6	protein_coding	NM_001166111.1		c.2495+41C>G	rs534464	hom	
PNPLA6	protein_coding	NM_001166111.1		c.2664+38G>C	rs599328	hom	
PNPLA6	protein_coding	NM_001166111.1		c.2664+39T>C	rs599330	hom	
PNPLA6	protein_coding	NM_001166111.1		c.2665-19A>C	rs539887	hom	
PNPLA6	protein_coding	NM_001166111.1		c.2848-19A>G	rs563826	hom	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
PNPLA6	protein_coding	NM_001166111.1		c.3240+20T>G	rs45505598	het	
PNPLA6	protein_coding	NM_001166111.1		c.3310+38C>T	rs489056	het	
PNPLA6	protein_coding	NM_001166111.1		c.3428-36G>A	rs535208	het	
PNPLA6	protein_coding	NM_001166111.1		c.3729+42G>A	rs386483505	het	
PNPLA6	protein_coding	NM_001166111.1		c.3944-23T>C	rs62111319	het	
PNPLA6	protein_coding	NM_001166111.1			rs2303178	het	
POC1B	protein_coding	NM_172240.2	c.453-22_453-13del	c.453_462delTCTTCTTCT	rs398055805	het	???
PRCD	protein_coding	NM_001077620.2		c.74+36C>G	rs77817682	hom	
PRCD	protein_coding	NM_001077620.2		c.*60-19C>T	rs4318240	hom	
PROM1	protein_coding	NM_006017.2		c.2489+160_2489+159insT	rs3841512	hom	
PROM1	protein_coding	NM_006017.2	c.2374-4dupC	c.2374_2375insC	rs34269395	hom	G=0.3117/156
PROM1	protein_coding	NM_006017.2		c.2212-58_2212-59insCTTAA		hom	
PROM1	protein_coding	NM_006017.2		c.2212-61_2212-62insTTATCTGTATTAATATTTAATACAGATTAAT AAGC		hom	
PROM1	protein_coding	NM_006017.2		c.2582+3287G>A	rs3796861	het	
PROM1	protein_coding	NM_006017.2		c.2582+3195T>G	rs3796860	het	
PROM1	protein_coding	NM_006017.2		c.2582+3190G>C	rs3796859	het	
PROM1	protein_coding	NM_006017.2		c.2582+43C>T	rs11725522	het	
PROM1	protein_coding	NM_006017.2	c.2281-6C>G	c.2281C>G	rs3815344	het	C=0.1775/889
PROM1	protein_coding	NM_006017.2	c.303+6G>A	c.304G>A	rs2078622	hom	T=0.2961/1483
PRPF31	protein_coding	NM_015629.3		c.528-31T>C	rs2303557	hom	
PRPF31	SILENT	NM_015629.3	p.Pro245Pro	c.735C>T	rs11556769	het	
PRPF31	protein_coding	NM_015629.3		c.855+40G>A	rs76781318	het	
PRPF31	protein_coding	NM_015629.3		c.1147-9T>C	rs655240	hom	
PRPF31	SILENT	NM_015629.3	p.Val489Val	c.1467C>T	rs62144168	het	
PRPF6	protein_coding	NM_012469.3		c.-25C>T	rs45558633	het	
PRPF8	protein_coding	NM_006445.3		c.4022+15A>G	rs370376159	het	
PRPF8	protein_coding	NM_006445.3		c.270-35A>G	rs147307860	het	
PRPH2	MISSENSE	NM_000322.4	p.Asp338Gly	c.1013A>G	rs434102	hom	T=0.2426/1215

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
PRPH2	MISSENSE	NM_000322.4	p.Arg310Lys	c.929G>A	rs425876	hom	C=0.0587/294
PRPH2	MISSENSE	NM_000322.4	p.Gln304Glu	c.910C>G	rs390659	hom	G=0.2434/1219
PRPH2	SILENT	NM_000322.4	p.Val106Val	c.318T>C	rs7764439	hom	
RAX2	protein_coding	NM_032753.3		c.-9-131G>A	rs11085039	hom	
RB1	protein_coding	NM_000321.2		c.1333-74_1333-73insA	rs11449461	hom	
RB1	protein_coding	NM_000321.2		c.500+23T>G	rs198617	het	
RB1	protein_coding	NM_000321.2		c.501-77A>G	rs198616	het	
RB1	protein_coding	NM_000321.2		c.2663+33C>T	rs3020646	het	
RDH5	SILENT	NM_001199771.1	p.Ile141Ile	c.423C>T	rs3138142	het	
RDH5	protein_coding	NM_001199771.1		c.569+47C>A	rs3138141	het	
RGS9	protein_coding	NM_003835.3		c.364+75C>T	rs138580447	het	
RGS9	MISSENSE	NM_003835.3	p.Trp273Arg	c.817T>C		het	
RGS9BP	MISSENSE	NM_207391.2	p.Ala96Ser	c.286G>T	rs259290	het	T=0.4349/2178
RIMS1	protein_coding	NM_014989.5		c.472-30861_472-30860delTT	rs151080929	hom	
RIMS1	protein_coding	NM_014989.5		c.4618+11delT	rs113359739	het	
RIMS1	SILENT	NM_014989.5	p.Leu222Leu	c.666A>G	rs2249021	hom	
RIMS1	SILENT	NM_014989.5	p.Leu361Leu	c.1083A>G	rs2463730	hom	
RIMS1	SILENT	NM_014989.5	p.Phe1516Phe	c.4548C>T	rs2815738	het	
RLBP1	protein_coding	NM_000326.4		c.684+20C>T	rs950541	het	
ROM1	MISSENSE	NM_000327.3	p.Gly118Ala	c.353G>C	rs1799959	hom	G=0.0647/32
RP1	MISSENSE	NM_006269.1	p.Arg872His	c.2615G>A	rs444772	het	A=0.2722/1363
RP1	MISSENSE	NM_006269.1	p.Ala1670Thr	c.5008G>A	rs446227	het	A=0.2482/1243
RP1	MISSENSE	NM_006269.1	p.Ser1691Pro	c.5071T>C	rs414352	het	C=0.2790/1397
RP1	SILENT	NM_006269.1	p.Gln1725Gln	c.5175A>G	rs386593006	het	
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.His2335Arg	c.7004A>G	rs117007660	het	C=0.0156/78
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Glu2171Lys	c.6511G>A	rs4354268	hom	T=0.3121/1563
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Ala1946Glu	c.5837C>A	rs11785822	hom	G=0.0803/402
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Ala1709Val	c.5126C>T	rs13267180	hom	A=0.3107/1556
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Arg1467Ser	c.4401G>T	rs4840498	hom	C=0.0591/296
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Glu1328Val	c.3983A>T	rs141205444	het	???
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Glu1328Lys	c.3982G>A	rs141046710	het	???
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Thr1327Ile	c.3980C>T	rs143544262	het	???
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Thr1327Ala	c.3979A>G	rs139405108	het	???
RP1L1	SILENT	NM_178857.5	p.Glu1324Glu	c.3972A>G	rs4840500	het	
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Glu1324Gly	c.3971A>G	rs4240659	het	???
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Ala1319Gly	c.3956C>G	rs4840501	het	???

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Arg1146Trp	c.3436C>T	rs4840502	het	G=0.2919/1462
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Leu792Pro	c.2375T>C	rs35602868	hom	G=0.3149/1577
RP1L1	SILENT	NM_178857.5	p.Gly597Gly	c.1791C>T	rs6996950	hom	
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Gly514Ser	c.1540G>A	rs74990397	hom	T=0.2947/1476
RP1L1	MISSENSE	NM_178857.5	p.Ala487Val	c.1460C>T	rs74400517	het	A=0.0381/191
RP1L1	protein_coding	NM_178857.5		c.752-59T>C	rs11773913	hom	
RP9	protein_coding	NM_203288.1		c.314-9C>T	rs6462460	hom	
RPE65	SILENT	NM_000329.2	p.Glu352Glu	c.1056G>A	rs12145904	het	
RPE65	protein_coding	NM_000329.2		c.644-33C>G	rs1925955	hom	
RPE65	protein_coding	NM_000329.2		c.11+99T>A	rs3125907	het	
RPGR	MISSENSE	NM_001034853.1	p.Val1144Ile	c.3430G>A	rs12688514	het	T=0.1791/676
RPGR	SILENT	NM_001034853.1	p.Asn1132Asn	c.3396C>T	rs12687163	het	
RPGR	protein_coding	NM_001034853.1		c.29-15G>A	rs6651585	het	
RPGRIP1	SILENT	NM_020366.3	p.Pro175Pro	c.525A>G	rs17792599	het	
RPGRIP1	MISSENSE	NM_020366.3	p.Lys192Glu	c.574A>G	rs6571751	het	G=0.4772/239
RPGRIP1	protein_coding	NM_020366.3		c.1152-65G>A	rs3748357	het	
RPGRIP1	MISSENSE	NM_020366.3	p.Ala547Ser	c.1639G>T	rs10151259	het	T=0.1673/838
RPGRIP1	SILENT	NM_020366.3	p.Pro599Pro	c.1797G>A	rs9322965	het	
RPGRIP1	protein_coding	NM_020366.3		c.2215+7G>A	rs7157052	het	A=0.1452/727
RPGRIP1	MISSENSE	NM_020366.3	p.Glu1033Gln	c.3097G>C	rs3748361	het	C=0.2953/1479
RPGRIP1L	MISSENSE	NM_015272.2	p.Asp1264Asn	c.3790G>A	rs3213758	het	T=0.0990/496
RPGRIP1L	MISSENSE	NM_015272.2	p.Gly1025Ser	c.3073G>A	rs2111119	het	T=0.1661/832
RPGRIP1L	protein_coding	NM_015272.2		c.2959-32G>A	rs7203525	het	
RPGRIP1L	protein_coding	NM_015272.2		c.530-29G>A	rs74393433	het	
SAG	protein_coding	NM_000541.4		c.181+82A>G	rs2304777	hom	
SAG	protein_coding	NM_000541.4		c.181+252C>T	rs2304776	het	
SAG	protein_coding	NM_000541.4		c.436-18G>C	rs2304774	het	
SAG	SILENT	NM_000541.4	p.Ala163Ala	c.489C>T	rs2304773	het	
SAG	protein_coding	NM_000541.4		c.733+31T>G	rs745498	hom	
SAG	protein_coding	NM_000541.4		c.1022+109C>G	rs13427703	het	
SAG	MISSENSE	NM_000541.4	p.Val403Ile	c.1207G>A	rs1046974	hom	A=0.3029/1517
SDCCAG8	protein_coding	NM_006642.3		c.1473+48_1473+49insA	rs3215963	hom	
SDCCAG8	protein_coding	NM_006642.3		c.1068+1236A>G	rs2783972	het	
SDCCAG8	MISSENSE	NM_006642.3	p.Glu378Asp	c.1134A>T	rs2275155	het	T=0.2714/1359
SEMA4A	protein_coding	NM_001193300.1		c.811-41_811-40insGGGGCGG	rs201004039	hom	
SEMA4A	protein_coding	NM_001193300.1		c.1134+25_1134+26delCA	rs143862668	het	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
		1					
SEMA4A	protein_coding	NM_001193300.1		c.1134+15C>T		het	
SEMA4A	SILENT	NM_001193300.1	p.Pro572Pro	c.1716C>T	rs12401573	hom	
SLC24A1	protein_coding	NM_004727.2		c.1945-24_1945-23insCTGAGGC	rs111310111	het	
SLC24A1	protein_coding	NM_001301033.1			rs4366668	het	
SLC24A1	protein_coding	NM_004727.2		c.2054-1466G>A	rs80200212	het	
SLC7A14	protein_coding	NM_020949.2		c.1116-12C>T	rs1861939	hom	
SNRNP200	protein_coding	NM_014014.4		c.5755-20A>G	rs3214063	het	
SNRNP200	SILENT	NM_014014.4	p.Leu1184Leu	c.3550T>C	rs3171927	het	
SNRNP200	protein_coding	NM_014014.4		c.630+75C>G	rs3731930	het	
SPARC	protein_coding	NM_003118.3		c.*29C>G	rs1053411	het	
SPARC	protein_coding	NM_003118.3		c.884-53C>T	rs11950384	het	
SPARC	protein_coding	NM_003118.3		c.208+31C>T	rs1978707	hom	
SPARC	protein_coding	NM_003118.3		c.120+36T>G	rs2116780	het	
SPATA7	MISSENSE	NM_018418.4	p.Val74Met	c.220G>A	rs3179969	hom	A=0.4075/2041
SPATA7	protein_coding	NM_018418.4		c.913-23T>G	rs386579	hom	
SPP2	SILENT	NM_006944.2	p.Thr90Thr	c.270T>A	rs593668	hom	
TEAD1	protein_coding	NM_021961.5		c.331-896T>C	rs11022528	het	
TEAD1	protein_coding	NM_021961.5		c.513C>T	rs2304733	het	T=0.4337/2172
TEAD1	protein_coding	NM_021961.5		c.1167+53A>G	rs2727360	hom	
TIMP3	SILENT	NM_000362.4	p.His83His	c.249T>C	rs9862	het	
TLR3	protein_coding	NM_003265.2		5'UTR	rs3775296	het	A=0.1817/910
TLR3	MISSENSE	NM_003265.2	p.Leu412Phe	c.1234C>T	rs3775291	het	
TLR3	SILENT	NM_003265.2	p.Phe459Phe	c.1377C>T	rs3775290	het	
TLR4	protein_coding	NM_138554.4		c.260+51G>A	rs2770148	hom	
TMEM237	protein_coding	NM_001044385.2		c.1160-64A>G	rs17384203	het	
TMEM237	protein_coding	NM_001044385.2		c.275-1529G>C	rs56162425	het	
TMEM237	protein_coding	NM_001044385.2		c.274+23A>G	rs1208081	hom	
TOPORS	SILENT	NM_005802.4	p.Asp997Asp	c.2991T>C	rs12348918	het	
TRPM1	SILENT	NM_001252020.1	p.Asn864Asn	c.2592C>T	rs12911350	het	
TRPM1	SILENT	NM_001252020.1	p.Asn819Asn	c.2457T>C	rs2288242	hom	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
TRPM1	SILENT	NM_001252020.1	p.Tyr808Tyr	c.2424T>C	rs12913672	hom	
TRPM1	protein_coding	NM_001252020.1		c.1816-64A>C	rs12907509	het	
TRPM1	MISSENSE	NM_001252020.1	p.Ser71Asn	c.212G>A	rs2241493	hom	
TRPM1	protein_coding	NM_001252020.1		c.135-225C>T	rs17815804	het	
TRPM1	MISSENSE	NM_002420.5	p.Met1?	c.2T>C	rs4779816	het	A=0.1056/529
TRPM1	protein_coding	NM_001252020.1		c.55-36G>A	rs4779817	het	
TRPM1	protein_coding	NM_001252020.1		c.54+53A>G	rs12906081	het	
TSPAN12	protein_coding	NM_012338.3		c.*39C>T	rs41622	hom	
TSPAN12	SILENT	NM_012338.3	p.Pro255Pro	c.765G>T	rs41623	hom	
TSPAN12	protein_coding	NM_012338.3		c.361-34C>T	rs7805733	hom	
TSPAN12	protein_coding	NM_012338.3		c.67-23G>A	rs77703031	het	
TTC8	protein_coding	NM_001288781.1		c.299+48T>C	rs17700296	hom	
TTLL5	protein_coding	NM_015072.4		c.1187-56G>T	rs2288141	het	
TTLL5	protein_coding	NM_015072.4		c.1550+4855T>A	rs2113577	het	
TTLL5	protein_coding	NM_015072.4	c.1709-7T>C	c.1709T>C	rs2359870	hom	T=0.0030/15
TTLL5	protein_coding	NM_015072.4	c.2136+6G>C	c.2137G>C	rs45480992	het	C=0.0831/416
TTLL5	MISSENSE	NM_015072.4	p.Phe1267Ser	c.3800T>C	rs1133834	het	C=0.4255/2131
TTLL5	protein_coding	NM_015072.4		c.3823+1963T>C	rs10137007	het	
TTPA	protein_coding	NM_000370.3	c.359-10del	c.359delT	rs398008072	hom	???
TTPA	protein_coding	NM_000370.3		c.663+11T>C	rs4501570	het	
TUB	SILENT	NM_003320.4	p.Glu65Glu	c.195G>A	rs17847539	het	
TUB	protein_coding	NM_003320.4		c.204-8053G>T	rs11041733	hom	
TUB	protein_coding	NM_003320.4		c.562+26C>G	rs7396690	hom	
TUB	protein_coding	NM_003320.4		c.730+16A>G	rs11041739	hom	
TUB	protein_coding	NM_003320.4		c.731-32C>A	rs7931842	hom	
TUB	SILENT	NM_003320.4	p.Ser441Ser	c.1323C>T	rs72848487	het	
TUBGCP6	protein_coding	NM_020461.3			rs2272851	hom	
TUBGCP6	MISSENSE	NM_020461.3	p.Val1621Leu	c.4861G>C	rs4838864	hom	C=0.0012/6
TUBGCP6	SILENT	NM_020461.3	p.Ala1466Ala	c.4398C>T	rs142496306	het	
TUBGCP6	protein_coding	NM_020461.3		c.4315+20T>C	rs6537642	hom	
TUBGCP6	protein_coding	NM_020461.3		c.4168-54G>C	rs2272854	het	
TUBGCP6	MISSENSE	NM_020461.3	p.Thr1377Ala	c.4129A>G	rs11703226	het	C=0.4271/2139
TUBGCP6	protein_coding	NM_020461.3		c.4109-50G>T	rs5771241	het	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
TUBGCP6	protein_coding	NM_020461.3		c.4108+110T>C	rs17248273	het	
TUBGCP6	MISSENSE	NM_020461.3	p.Ser1364Cys	c.4090A>T	rs5771107	het	A=0.1615/809
TUBGCP6	MISSENSE	NM_020461.3	p.Leu567Ser	c.1700T>C	rs4838865	hom	A=0.1412/707
TUBGCP6	SILENT	NM_020461.3	p.Phe8Phe	c.24C>T	rs5771270	hom	
TUBGCP6	protein_coding	NM_020461.3			rs13058062	hom	
TUBGCP6	protein_coding	NM_020461.3			rs5771271	het	
TULP1	MISSENSE	NM_003322.4	p.Lys261Asn	c.783G>C	rs2064318	het	
TULP1	protein_coding	NM_003322.4		c.499+26C>T	rs2273001	het	
TULP1	MISSENSE	NM_003322.4	p.Thr67Arg	c.200C>G	rs7764472	het	G=0.1256/629
USH1C	protein_coding	NM_153676.3		c.*46T>C	rs1055574	het	
USH1C	protein_coding	NM_153676.3		c.2656-47C>T	rs2072225	het	
USH1C	protein_coding	NM_153676.3		c.2547-11T>C	rs10832795	het	
USH1C	MISSENSE	NM_153676.3	p.Glu819Asp	c.2457G>C	rs1064074	het	G=0.4209/2108
USH1C	protein_coding	NM_153676.3		c.1413+52C>T	rs2190453	hom	
USH1C	protein_coding	NM_153676.3		c.1261-34C>T	rs2190454	hom	
USH1C	SILENT	NM_153676.3	p.Pro396Pro	c.1188A>G	rs2240487	hom	
USH1C	protein_coding	NM_153676.3		c.1086-42G>A	rs2108332	hom	
USH1C	protein_coding	NM_153676.3		c.1085+21C>G	rs2240488	hom	
USH1C	protein_coding	NM_153676.3		c.760-66T>C	rs4757539	hom	
USH2A	protein_coding	NM_206933.2		c.12067-31delA	rs397828675	het	
USH2A	protein_coding	NM_206933.2		c.11390-53_11390-52delCA		het	
USH2A	SILENT	NM_206933.2	p.Thr4222Thr	c.12666A>G	rs2797234	het	
USH2A	SILENT	NM_206933.2	p.Thr4204Thr	c.12612A>G	rs2797235	hom	
USH2A	SILENT	NM_206933.2	p.Leu3982Leu	c.11946G>A	rs2820718	het	
USH2A	protein_coding	NM_206933.2		c.11390-55C>T	rs4053764	het	
USH2A	protein_coding	NM_206933.2		c.7300+29A>G	rs41277208	het	
USH2A	MISSENSE	NM_206933.2	p.Ile2169Thr	c.6506T>C	rs10864219	het	A=0.4065/2036
USH2A	MISSENSE	NM_206933.2	p.Ile2106Thr	c.6317T>C	rs6657250	het	A=0.4044/2025
USH2A	MISSENSE	NM_206933.2	p.Arg1486Lys	c.4457G>A	rs1805049	hom	C=0.3377/1691
USH2A	protein_coding	NM_206933.2		c.3157+35G>A	rs1324330	hom	
USH2A	SILENT	NM_206933.2	p.Thr168Thr	c.504A>G	rs4253963	hom	
USH2A	MISSENSE	NM_206933.2	p.Ala125Thr	c.373G>A	rs10779261	hom	C=0.2388/1196
VCAN	MISSENSE	NM_004385.4	p.Ser969Phe	c.2906C>T		het	
VCAN	SILENT	NM_004385.4	p.Gln1441Gln	c.4323G>A	rs2548541	hom	
VCAN	MISSENSE	NM_004385.4	p.Lys1516Arg	c.4547A>G	rs309559	hom	G=0.4710/2359
VCAN	MISSENSE	NM_004385.4	p.Arg1826His	c.5477G>A	rs188703	hom	A=0.3584/1795
VCAN	SILENT	NM_004385.4	p.Gly1936Gly	c.5808T>C	rs309557	hom	
VCAN	SILENT	NM_004385.4	p.Arg2241Arg	c.6723A>G	rs160279	hom	

9. Anhang

Gene	Exonic Biotype	Transcript	Codon	Nucleotid	dbSNP141	Other info	Global MAF
VCAN	MISSENSE	NM_004385.4	p.Phe2301Tyr	c.6902T>A	rs160278	hom	A=0.4685/2346
VCAN	SILENT	NM_004385.4	p.Ser2473Ser	c.7419C>T	rs61754536	het	
VCAN	MISSENSE	NM_004385.4	p.Asp2937Tyr	c.8809G>T	rs160277	hom	
VCAN	protein_coding	NM_004385.4	c.9882C>T	c.9882C>T	rs308365	hom	C=0.0080/40
WDPCP	protein_coding	NM_015910.5	c.1916-6C>T	c.1916C>T	rs2421862	het	A=0.1038/520
WDPCP	protein_coding	NM_015910.5		c.1915+13G>A	rs992214	het	
WDPCP	protein_coding	NM_015910.5		c.1624+24T>A	rs2138796	het	
WDR19	protein_coding	NM_025132.3		c.3716+46_3716+47insG	rs11096989	het	
WDR19	protein_coding	NM_025132.3		c.603+23C>T	rs1451817	hom	
WDR19	SILENT	NM_025132.3	p.Ser284Ser	c.852A>G	rs17584431	het	
WDR19	protein_coding	NM_025132.3	c.891C>T	c.891C>T	rs2167494	het	T=0.2598/1301
WDR19	protein_coding	NM_025132.3		c.1630-59G>A	rs11730558	het	
WDR19	protein_coding	NM_025132.3		c.3183+16A>G	rs11096987	het	
WDR19	protein_coding	NM_025132.3		c.3841-27T>C	rs12648082	het	
WFS1	protein_coding	NM_001145853.1		c.461-15C>T	rs9998519	hom	
WFS1	protein_coding	NM_001145853.1		c.461-9A>G	rs10010131	hom	
WFS1	SILENT	NM_001145853.1	p.Arg228Arg	c.684C>G	rs1801213	hom	
WFS1	MISSENSE	NM_001145853.1	p.Val333Ile	c.997G>A	rs1801212	hom	G=0.1156/579
WFS1	SILENT	NM_001145853.1	p.Val395Val	c.1185C>T	rs1801206	hom	
WFS1	MISSENSE	NM_001145853.1	p.Arg456His	c.1367G>A	rs1801208	het	A=0.0603/302
WFS1	SILENT	NM_001145853.1	p.Asn500Asn	c.1500C>T	rs1801214	hom	
WFS1	MISSENSE	NM_001145853.1	p.Arg611His	c.1832G>A	rs734312	het	A=0.0603/302
WFS1	SILENT	NM_001145853.1	p.Lys811Lys	c.2433G>A	rs1046314	hom	
WFS1	SILENT	NM_001145853.1	p.Ser855Ser	c.2565A>G	rs1046316	hom	
WFS1	protein_coding	NM_001145853.1		c.*47T>C	rs1046317	hom	
ZNF408	protein_coding	NM_024741.2		c.52+82T>C	rs4752928	hom	
ZNF513	protein_coding	NM_144631.5			rs12475426	het	
ZNF513	protein_coding	NM_144631.5		c.*173C>T	rs13472	het	
ZNF513	SILENT	NM_144631.5	p.Arg408Arg	c.1224C>T	rs61995753	het	

10. Ehrenwörtliche Erklärung

10. Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, das Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck der Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Münster, den 20.12.2016

Anna-Maria Zuliani

11. Danksagung

11. Danksagung

Mein besonderer Dank für die Bereitstellung der Labortechnik gilt Frau Prof. Dr. Birgit Lorenz.

Herrn PD Dr. M. Preising danke ich für die Aufgabenstellung durch die mein Interesse an der Forschung von genetischen Erkrankungen geweckt wurde.

Weiterhin möchte ich Herrn PD Dr. M. Preising für seine ständige Ansprechbarkeit, Hilfsbereitschaft und Unterstützung und seine Begeisterung für die Molekularbiologie danken. Danke Markus ich habe wirklich viel von Dir gelernt und hoffe dass ich mein von Dir erworbenes Wissen in Zukunft noch vertiefen kann.

Danken möchte ich natürlich auch den Mitarbeitern des Labors für Molekulare Ophthalmologie, insbesondere Frau A. Janise und Frau H. Falkenstein für ihre Hilfsbereitschaft und sehr guten Ratschlägen.

Meinem Mann Christophe der mir jeden Freiraum zugestanden hat, diese Arbeit zu beenden und mich fortlaufend motiviert hat.

Meiner süßen Tochter Ida-Josephine danke ich für Ihr selbstzufriedenes und ruhiges Wesen, so dass Sie mich jederzeit arbeiten ließ, obwohl ich Sie lieber in den Arm genommen hätte.

Danken möchte ich meinem Bruder Alexander für sein informatisches Wissen.

Ebenso möchte ich meiner Schwester Christine und meinem Schwager Harry für ein Obdach in Marburg und eine exzellente Versorgung danken, wodurch Sie mich unermüdlich unterstützt haben.

Danken möchte ich meinem Papa für seine Unterstützung und die Ermöglichung einer akademischen Laufbahn und seinem Interesse an meiner Arbeit.

Danke sage ich meiner restlichen Familie, meinem Bruder Sebastian, der Sabrina, meiner Mama und meinen Schwiegereltern für die liebevolle Umsorgung unserer Ida, wodurch Sie mich sehr entlastet haben und die Beendigung dieser Arbeit vorangetrieben wurde.

Danken möchte ich meinen Freundinnen Gothje, Hanna, Christine und Pegah, welche sich immer nach dem Stand meiner Arbeit erkundigt haben und mich ebenfalls fortlaufend motiviert haben.

11. Danksagung

Merci à ma belle-famille.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**

12. Lebenslauf