

Redaktion

P.K. Plinkert, Heidelberg
 B. Wollenberg, Lübeck

H.P. Zenner¹ · M. Pfister² · N. Friese¹ · E. Zrenner³ · M. Röcken⁴

¹ Universitätsklinik für HNO-Heilkunde, Universität Tübingen

² Otorhinolaryngologie, Sarnen

³ Department für Augenheilkunde, Universität Tübingen

⁴ Universitätsklinik für Dermatologie, Universität Tübingen

Molekulare personalisierte Medizin

Paradigmenwechsel in der Krankenversorgung von Cochlear-Implant- und Tumorpatienten

Molekulare personalisierte Medizin mittels molekulargenetischer, proteomischer oder metabolomischer Untersuchungen gewinnt eine zunehmende Bedeutung. Sie dient der Stratifizierung der Patienten zur adäquaten Therapie. Die klassische evidenzbasierte Indikationsstellung, z. B. zu einer Arzneimitteltherapie, beruht auf statistischen Wahrscheinlichkeiten, wie sie sich aus klinischen Studien ergeben. Stets gibt es jedoch Nonresponder, was insbesondere bei komplexen Krankheitsbildern wie etwa Krebserkrankungen schwerwiegende Folgen hat. Andererseits kann ein Teil der Patienten in besonders positiver Weise auf die Therapie ansprechen. Darüber hinaus können bei einem Teil der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, die mit den Methoden der evidenzbasierten Medizin für den individuellen Patienten nicht vorhersehbar sind. Molekulare personalisierte Medizin setzt sich auf der Basis biologischer Marker zum Ziel, insbesondere die individuelle genetische oder epigenetisch bedingte Besonderheit von Krankheitsprozessen aufzudecken. Dadurch können die besonders positiv oder negativ (z. B. wegen Nebenwirkungen oder Therapieversagen) ansprechenden Patienten vor Therapiebeginn identifiziert werden, um dadurch gezielt eine definierte Behandlung erfolgreich durchzuführen oder sie

nicht zu indizieren, um schwerwiegende Nebenwirkungen oder Therapieversagen zu vermeiden.

Material und Methoden

Es wurde eine Literaturrecherche mittels der Datenbank „Pubmed“ durchgeführt. Als Suchparameter dienten „personalized medicine“, „individualized medicine“ und „molecular medicine“.

Ergebnisse und Diskussion

CI-Indikationsstellung

Bei der Indikationsstellung für kindliche Cochlear Implants (CI) kann allein auf Grundlage audiologischer Untersuchungen vor dem 1. Lebensjahr i. d. R. nicht zwischen einer mit einem CI zu versorgenden Gehörlosigkeit und mit Hörgeräten versorgbarer hochgradiger Schwerhörigkeit unterschieden werden. Die klassische Vorgehensweise ist die Applikation von Hörgeräten mit anschließender Beobachtung einer Sprachentwicklung. Bei fehlender Sprachentwicklung kann dann nach Monaten die CI-Indikation gestellt werden. Diese Monate gehen jedoch der Sprachentwicklung mit dem CI verloren. Hier kann die moderne Molekulargenetik dazu beitragen, Kinder mit genetischer

Schwerhörigkeit bzw. Taubheit frühzeitiger zu diagnostizieren und mit einem CI zu versorgen.

Handelt es sich um eine frühkindliche auditorische Neuropathie mit Gehörlosigkeit, kann die molekulargenetische Analyse des Gens *OTOF* hilfreich sein. Es codiert für das Protein Otoferlin. Otoferlin ist für die Steuerung der Freisetzung von Glutamat aus inneren Haarzellen und damit für die Steuerung des Signaltransfers zum Hörnerv von zentraler Bedeutung [20]. Durch eine OTOF-Bestimmung kann zwischen prä- und postsynaptischer Neuropathie unterschieden werden. Bei Gehörlosigkeit mit fehlender Otoferlinexpression muss es sich um einen präsynaptischen Schaden handeln, sodass von funktionsfähigen afferenten Nervenfasern ausgegangen werden kann und eine Frühimplantation eines CI indiziert werden kann. Wird Otoferlin hingegen exprimiert, kann von einer postsynaptischen auditorischen Neuropathie ausgegangen werden. Dies kann als eine Kontraindikation gegen eine CI-Implantation interpretiert werden [21].

Eine weitverbreitete Rolle spielt die Mutationsanalyse von Connexin 26 bei frühkindlicher beidseitiger hochgradiger Schwerhörigkeit und Gehörlosigkeit. Fehlende oder unzureichende Expression kann zu Störungen in den Gap

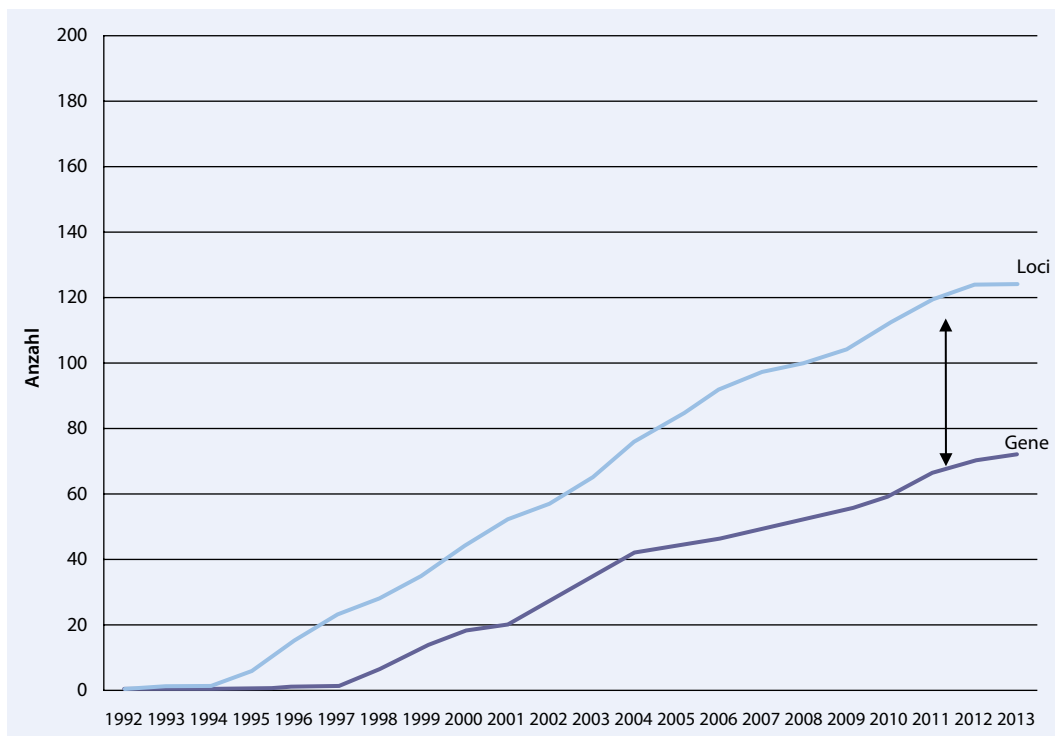


Abb. 1 ◀ Anzahl der erstbeschriebenen Loci und Gene für nichtsyndromale Schwerhörigkeit im Zeitraum 1992–2012¹

Tab. 1 Anzahl der bisher bekannten Loci und Gene bei nichtsyndromaler Schwerhörigkeit. (Nach [22])

Vererbungsmodus	Loci	Gene
Autosomal-rezessiv	71	42
Autosomal-dominant	54	27
X-gekoppelt	5	3
Y-gekoppelt	1	

Junctions des Innenohrs mit nachfolgender Ertaubung führen. Gap Junctions dienen der interzellären Kommunikation in der Cochlea sowie der Abdichtung der K⁺-reichen Scala media. Die molekulargenetische Analyse des Connexin 26-codierenden Gens wird für die frühe Indikationsstellung frühkindlicher Cochlea-implantationen genutzt [1]. Fehlt das Connexin 26, wird nicht selten frühzeitig eine CI-Versorgung empfohlen, ohne die fehlende Sprachentwicklung mittels Hörgerät abzuwarten.

In Entstehung begriffen ist darüber hinaus die routinemäßige Analyse einer Vielzahl weiterer Taubheits-/Schwerhörigkeitsgene. Genannt sei hierbei die Otogenetics Plattform mit 80 Schwerhörigkeitsgenen, welche in einer Parallelsequenzierung analysiert werden. Weitere Ansätze bestehen aber auch in Plattfor-

men wie OtoSCOPE, welche zahlreiche humane Schwerhörigkeitsgene beinhalten und diese parallel analysieren. In der Zukunft ist zu erwarten, dass alle identifizierten Schwerhörigkeitsgene sowohl von Menschen als auch von Tiermodellen auf Hochdurchsatzsequenzierungsplattformen abgebildet sind und eine Analyse ermöglichen. Ein Beispiel für ein solches Gen ist das DFNA2-Gen, welches für den Ionenkanal KCNQ4 in Haarzellen codiert. KCNQ4 ist ein wichtiger Kaliumionenkanal, der am Ende des Transduktionszyklus eine unverzichtbare Rolle beim Eflux der K⁺-Ionen spielt. Sein Fehlen kann zur Gehörlosigkeit führen, und die Bestimmung seines Gens kann damit zur frühkindlichen Indikation eines CI beitragen.

Seit 1992 sind zunehmend Schwerhörigkeitsgene und -loci beschrieben worden (▣ **Abb. 1**, ▣ **Tab. 1**). Es ist zu erwarten, dass sich die Lücke zwischen der Anzahl der bereits bekannten Loci und der gefundenen Gene (▣ **Abb. 1**) in absehbarer Zeit weiter schließen wird.

Ein weiteres wichtiges Krankheitsbild ist das zur Taubblindheit führende Usher-Syndrom. Es wird typischerweise von Hör- und Sehverlust begleitet, in vielen Fällen bis hin zur Taubblindheit. Die ers-

ten Anzeichen des Sehverlusts bei Usher-Syndrom sind Nachtblindheit, gefolgt von zunehmendem Tunnelsehen und häufig schließlich Blindheit infolge eines genetisch bedingten Verlusts von Stäbchen und Zapfen der Retina, der sog. Retinitis pigmentosa (Übersicht bei [14]). Das Usher-Syndrom ist verantwortlich für 3–6% aller juvenilen Taubheitsfälle und für 50% aller Fälle von mit Taubheit verbundener Blindheit bei Erwachsenen.

Drei Haupttypen des Usher-Syndroms lassen sich unterscheiden. Die Typen I–III sind abhängig vom Alter der Patienten, vom Auftreten der ersten Anzeichen der Symptome und von der Schwere der Erkrankung, einschließlich Gangstörungen und Schwindel sowie des Elektroretinogramms [15]. Der besonders schwere Typ I wird ferner in 7 weitere Subtypen unterteilt, IA bis IG, mit Mutationen in den bisher bekannten Genen *CDH23*, *MYO7A*, *PCDH15*, *USH1C* oder *USH1G*. Usher-Syndrom Typ II weist mindestens 3 beschriebene Subtypen auf, IIA, IIB und IIC. Bisher wurden erst 2 Gene, *USH2A*

¹ Im Jahr 2012 waren 124 Loci und 72 Gene bekannt. Es ist zu erwarten, dass die Anzahl der bekannten Gene entsprechend der Anzahl der Loci weiter ansteigt. (Nach [22])

und *GPR98* (auch *VLGR1* genannt, [23]) identifiziert, wobei es mindestens 2 weitere noch unbekannte Gene mit krankheitsverursachenden Mutationen geben muss.

Für das Usher-Syndrom Typ III wurde bisher nur das Gen *CLRN1* identifiziert.

Es ist zu erwarten, dass in Zukunft alle bekannten Usher-Gene frühzeitig auf Veränderungen untersucht werden können [4], um auf diese Weise bei Beginn einer Schwerhörigkeit oder bei frühzeitig auftretenden Sehstörungen, insbesondere im Kindesalter, das Usher-Syndrom frühzeitig zu identifizieren [19]. So kann rechtzeitig die Indikation für ein CI gestellt werden, sodass eine Kommunikationsfähigkeit trotz späterer Erblindung und Ertaubung erhalten bleibt.

Beim M. Osler wurden 2 Gene identifiziert (*HHT1* und *HHT2*), die für die Endoglin- und die Activin-R-ähnliche Kinase codieren [2]. Ihre Bestimmung kann im Rahmen der individualisierten Medizin bei der Frage nach der potenziellen Entstehung von Shunts in Gehirn, Lunge und Leber genutzt werden.

Tumorthherapie

Bei Tumoren kann die Bestimmung von HPV („human papilloma virus“) 16/18 bzw. von p16 („HPV associated cell cycle factor“) als Prognoseparameter für die Therapieentscheidung beim Oropharynx- und Larynxkarzinom eingesetzt werden [12]. Weil bei HPV-16/18- bzw. p16-Positivität eine relativ gute Prognose besteht, kann im Einzelfall die Indikation einer supramaximalen Chirurgie oder einer alleinigen primären Radiochemotherapie diskutiert werden. Hingegen wird man bei HPV-16/18- bzw. p16-negativen Tumoren bei einer klassischen Vorgehensweise bleiben.

Bei der Tumorthherapie mittels monoklonaler Antikörper als EGF-Rezeptorantagonisten kann der EGFR („epidermal growth factor receptor“) als molekulare Zielstruktur insbesondere dann angewendet werden, wenn beispielsweise K-ras als unmutiertes Ziel sowie HER2/EGFR-Mutationen (die z. B. zur EGFR-Trunkierung führen) vorliegen. Auf diese Weise soll die Wirksamkeit heute verwendeter EGF-Rezeptorantagonisten deutlich

HNO 2014 · 62:520–524 DOI 10.1007/s00106-014-2859-8
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

H.P. Zenner · M. Pfister · N. Friese · E. Zrenner · M. Röcken

Molekulare personalisierte Medizin. Paradigmenwechsel in der Krankenversorgung von Cochlear-Implant- und Tumorpatienten

Zusammenfassung

Ziele. Zukunftsweisende Möglichkeiten der Indikationsstellung von Cochlear Implants (CI) als auch für neue Therapieformen von Kopf-Hals-Tumoren, Melanomen und Basaliomen werden dargestellt.

Methoden. Es wurde eine Literaturrecherche mittels der Datenbank „Pubmed“ durchgeführt. Als Suchparameter dienten „personalized medicine“, „individualized medicine“ und „molecular medicine“.

Ergebnisse. Personalisierte Medizin mittels molekulargenetischer Untersuchungen bei einer frühkindlichen Gehörlosigkeit etwa zu den Funktionsproteinen Otoferlin, Connexin 26, KCNQ4 oder der Usher-Gene gewinnt für die Indikationsstellung für ein CI zunehmend an Bedeutung. Bei Tumoren kann die Bestimmung von HER2/EGFR-Mutationen des *EGFR*-Gens („epidermal growth factor receptor“) als Prognoseparameter für die Therapieentscheidung eine Rolle spielen. Bei Basalzellkarzinomen sind Mutationen im Bereich des Hedgehog(PCTH1)- und Smoothened(SMO)-Pathway bei der Frage einer therapeutischen Hedgehog-Inhibition z. B. mittels „small molecules“ mitentscheidend. Für die Therapieentscheidung

bei metastasierten Melanomen sind die Analysen von C-Kit-Rezeptor-Mutationen, der BRAF-600E-Mutation und von NRAS-Mutationen für eine gezielte molekulare Therapie unabdingbar. Die großen Fortschritte sind insbesondere daran zu erkennen, dass bei RPE65-induzierten frühkindlichen Netzhautdegenerationen erste gentherapeutische Verfahren zur Verfügung stehen.

Schlussfolgerung. Molekulare personalisierte Medizin setzt sich zum Ziel, die besonders positiv oder negativ (z. B. wegen Nebenwirkungen) ansprechenden Patienten mit den Methoden der molekularen Medizin vor der Therapie zu identifizieren. Sie soll es erlauben, gezielt eine definierte Therapie erfolgreich durchzuführen oder sie nicht zu indizieren, um schwerwiegende Nebenwirkungen zu vermeiden. Sie dient also der Stratifizierung der Patienten zur adäquaten Therapie.

Schlüsselwörter

Humanes Genom · Patientenstratifizierung · Individualisierte Medizin · Kopf-Hals-Tumoren · Melanome

Personalized molecular medicine. New paradigms in the treatment of cochlear implant and cancer patients

Abstract

Objectives. To evaluate present options for the indication of cochlear implants (CI) and new forms of treatment for head and neck cancer, melanomas and basal cell carcinomas, with emphasis on future perspectives.

Methods. A literature search was performed in the PubMed database. Search parameters were “personalized medicine”, “individualized medicine” and “molecular medicine”.

Results. Personalized medicine based on molecular-genetic evaluation of functional proteins such as otoferlin, connexin 26 and KCNQ4 or the Usher gene is becoming increasingly important for the indication of CI in the context of infant deafness. Determination of HER2/EGFR mutations in the epithelial growth factor receptor (*EGFR*) gene may be an important prognostic parameter for therapeutic decisions in head and neck cancer patients. In basal cell carcinoma therapy, mutations in the Hedgehog (PCTH1) and Smoothened (SMO) pathways strongly influence the indication of therapeutic Hedgehog inhibition, e.g. using small molecules. Analyses of

c-Kit receptor, BRAF-600E and NRAS mutations are required for specific molecular therapy of metastasizing melanomas. The significant advances in the field of specific molecular therapy are best illustrated by the availability of the first gene therapeutic procedures for treatment of RPE65-induced infantile retinal degradation.

Conclusion. The aim of personalized molecular medicine is to identify patients who will respond particularly positively or negatively (e.g. in terms of adverse side effects) to a therapy using the methods of molecular medicine. This should allow a specific therapy to be successfully applied or preclude its indication in order to avoid serious adverse side effects. This approach serves to stratify patients for adequate treatment.

Keywords

Human genome · Stratification of patients · Individualized medicine · Head and neck neoplasms · Melanomas

verbessert werden. Bei normalen Rezeptoren kann mit einer wirksamen Blockade durch die Antikörpertherapie gerechnet werden, bei Mutationen, die zur Trunkierung führen, hingegen nicht.

Vorbild sind Tumoren von Haut und Schleimhäuten: Im Bereich der spinzellulären Karzinome kann die Expression von EGF-Rezeptoren und ihren Mutationen genutzt werden, um das Ansprechen von EGF-Rezeptorantagonisten vorherzusagen [11]. Bei Basalzellkarzinomen sind Mutationen im Bereich des Hedgehog(PCTH1)- und Smoothed (SMO)-Signalwegs bei der Frage einer therapeutischen Hedgehog-Inhibition z. B. mittels „small molecules“ mitentscheidend [18]. Interessanterweise haben zahlreiche Basalzellkarzinome sporadisch erworbene Mutationen [16].

Menschen mit bestimmten MC1-R-Genotypen besitzen ein besonders hohes Risiko, BRAF-mutierte Melanome von Haut und Schleimhaut zu entwickeln. Melanome des Auges beruhen dagegen auf Mutationen des *GNAII*-Gens. Dies hat direkte therapeutische Konsequenzen. Weiter sind für die Therapieentscheidung bei metastasierten Melanomen die Analysen von C-Kit-Rezeptor-Mutationen, der BRAF-600E-Mutation und von NRAS-Mutationen für die gezielte molekulare Therapie unabdingbar. Bei K642E-Kit-mutierten, metastasierenden Schleimhautmelanomen wurden Therapien mit Imatinib und verwandten Tyrosinkinaseinhibitoren indiziert [9], bei BRAF-V600E-mutierten Melanomen Behandlungen mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib [3]. Allerdings kann Vemurafenib Spinaliome induzieren. In diesem Zusammenhang können RAS-Mutationen von Bedeutung sein, um das individuelle Risiko für das Auftreten von kutanen spinzellulären Karzinomen nach Gabe des BRAF-Inhibitors Vemurafenib vorauszusagen [17].

Ophthalmologie

Die Ophthalmologie ist besonders weit vorangeschritten. Im Rahmen neovaskulärer Erkrankungen der Retina wurde entdeckt, dass das Vorhandensein bestimmter Allele in den Genen *HTRA1* und *ARMS2* zu erhöhtem Risiko für das Auf-

treten von altersabhängiger Makuladegeneration führen kann. Genetische Tests können hier zu einer frühzeitigen Diagnose beitragen, wodurch in Kombination mit dem Vermeiden weiterer Risikofaktoren (Rauchen, Alkohol) das Auftreten der altersabhängigen Makuladegeneration verzögert oder sogar gänzlich vermieden werden kann [8].

Bei kongenitalen Glaukomen ist eine Mutation in den Genen *CYP1B1* und *LTBP2* festgestellt worden [6]; das primäre Offenwinkelglaukom ist mit Mutationen in Genen wie *MYOC*, *OPTN* und *WDR36* assoziiert, wodurch hier eine personalisierte molekulare Medizin in Form von genetischen Tests zur besseren Vorhersage der Krankheitswahrscheinlichkeit eingesetzt werden kann [6, 13]. Der Fortschritt in der Augenheilkunde ist besonders daran zu erkennen, dass erste gentherapeutische Verfahren zur Verfügung stehen. Eine wichtige Rolle spielt die personalisierte Medizin nämlich bei der Leberschen kongenitalen Amaurose (LCA). Nicht nur dass die humangenetische Bestimmung von RPE56 die Diagnose sichert: Im Tierversuch konnten gentherapeutische Ansätze, die darauf abzielen, die normaltypische Gensequenz in retinale Ganglienzellen einzuschleusen, Ergebnisse zeigen, die zur klinischen Anwendung beitragen.

Mittlerweile liegt der Beweis einer effektiven Gentherapie auch klinisch am Menschen vor [7]. So wurden bei der frühkindlichen Netzhautdegeneration aufgrund einer Mutation im RPE65-Gen gentherapeutische Verfahren bei 30 Patienten durchgeführt. Dies hat zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität von vielen dieser Patienten geführt [5, 10].

Fazit für die Praxis

Molekulare personalisierte Medizin setzt sich zum Ziel, die besonders positiv oder negativ (z. B. wegen Nebenwirkungen) ansprechenden Patienten mit den Methoden der molekularen Medizin vor der Therapie zu identifizieren. Sie soll es erlauben, gezielt eine definierte Therapie erfolgreich durchzuführen oder sie nicht zu indizieren, um schwerwiegen-

de Nebenwirkungen zu vermeiden. Sie dient also der Stratifizierung der Patienten zur adäquaten Therapie.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H.P. Zenner

Universitätsklinik für HNO-Heilkunde,
Universität Tübingen
Elfriede-Aulhorn-Str. 5, 72076 Tübingen
Hans-Peter.Zenner@med.uni-tuebingen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H.P. Zenner, M. Pfister, N. Friese, E. Zrenner und M. Röcken geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Literatur

1. Black J, Hickson L et al (2011) Prognostic indicators in paediatric cochlear implant surgery: a systematic literature review. *Cochlear Implants Int* 12:67–93
2. Bossler AD, Richards J et al (2006) Novel mutations in *ENG* and *ACVRL1* identified in a series of 200 individuals undergoing clinical genetic testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): correlation of genotype with phenotype. *Hum Mutat* 27:667–675
3. Chapman PB, Hauschild A et al (2011) Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 364:2507–2516
4. Glöckle N, Kohl S, Mohr J et al (2014) Panel-based next generation sequencing as a reliable and efficient technique to detect mutations in unselected patients with retinal dystrophies. *Eur J Hum Genet* 22:99–104
5. Jacobson SG, Cideciyan AV et al (2012) Gene therapy for Leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. *Arch Ophthalmol* 130:9–24
6. Khan AO (2011) Genetics of primary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 22:347–355
7. Koilkonda RD, Guy J (2011) Leber's hereditary optic neuropathy-gene therapy: from benchtop to bedside. *J Ophthalmol* 179412:26
8. Lima LH, Schubert C et al (2010) Three major loci involved in age-related macular degeneration are also associated with polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology* 117:1567–1570
9. Lutzky J, Bauer J et al (2008) Dose-dependent, complete response to imatinib of a metastatic mucosal melanoma with a K642E KIT mutation. *Pigment Cell Melanoma Res* 21:492–493
10. Maguire AM, High KA et al (2009) Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 374:1597–1605

11. Mauerer A, Herschberger E et al (2011) Low incidence of EGFR and HRAS mutations in cutaneous squamous cell carcinomas of a German cohort. *Exp Dermatol* 20:848–850
12. Ragin CC, Taioli E (2007) Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 121:1813–1820
13. Ramdas WD, Koolwijk LM van et al (2011) Clinical implications of old and new genes for open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 118:2389–2397
14. Seeliger M, Pfister M, Gendo K et al (1999) Comparative study of visual, auditory, and olfactory function in Usher syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237:301–307
15. Seeliger MW, Zrenner E, Apfelstedt-Sylla E, Jaissle GB (2001) Identification of Usher syndrome subtypes by ERG implicit time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:3066–3071
16. Stacey SN, Sulem P et al (2011) A germline variant in the TP53 polyadenylation signal confers cancer susceptibility. *Nat Genet* 43:1098–1103
17. Su F, Viros A et al (2012) RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 366:207–215
18. Weiss GJ, Korn RL (2012) Metastatic basal cell carcinoma in the era of hedgehog signaling pathway inhibitors. *Cancer* 17:27532
19. Yang J, Wang L et al (2012) Current understanding of Usher syndrome type II. *Front Biosci* 17:1165–1183
20. Zak M, Pfister M et al (2011) The otoferlin interactome in neurosensory hair cells: significance for synaptic vesicle release and trans-Golgi network (Review). *Int J Mol Med* 28:311–314
21. Smith SC, Baras AS, Dancik G et al (2011) A 20-gene model for molecular nodal staging of bladder cancer: development and prospective assessment. *Lancet Oncol* 12:137–143
22. Can Camp G, Smith R (2014) Hereditary hearing loss homepage. <http://www.hereditaryhearingloss.org>. Zugegriffen: 12. Mai 2014
23. Ebermann I, Wiesen MH, Zrenner E et al (2009) GPR98 mutations cause Usher syndrome type 2 in males. *J Med Genet* 46:277–280

Hier steht eine Anzeige.