

Genetischen Einflüssen bei Gehirnkrankheiten auf der Spur

Neue Erkenntnisse helfen bei der Identifizierung genetischer Ursachen von Gehirnkrankheiten: Forschende der Universitäten Basel, Bonn und Köln legen einen systematischen Katalog von bestimmten variablen Stellen im Genom vor, welche die Genaktivität im menschlichen Hippocampus beeinflussen, wie sie in der Fachzeitschrift «Nature Communications» berichten.

Zur Entstehung vieler multifaktorieller Krankheiten tragen individuelle Unterschiede der Genregulation bei. Daher wird versucht, den Einfluss von genetischen Varianten (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) auf die Genexpression und auf die epigenetische Modifikation regulatorischer Bereiche des Genoms (DNA-Methylierung) aufzuklären. Das deutsch-schweizerische Team hat nun die genetischen Determinanten der Genexpression und die DNA-Methylierung im Hippocampus des Menschen untersucht.

3 Millionen Genstellen untersucht

Die Forschenden legen einen umfangreichen Katalog von variablen Stellen im Genom – der SNPs – vor, die im menschlichen Hippocampus auf die Aktivität von Genen einwirken. Konkret analysierten sie den Einfluss von mehr als 3 Millionen über das gesamte Genom verteilten SNPs auf die Aktivität in der Nähe liegender Gene und auf die Methylierung angrenzender DNA-Bereiche.

Das Besondere ist, dass die Forschenden frisch eingefrorenes Hippocampusgewebe verwendeten, das aus der operativen Behandlung von 110 therapieresistenten Epilepsiepatienten stammt. Dabei extrahierten sie die DNA und RNA aus Hippocampusgewebe und bestimmten in allen Proben mittels Mikrochips mehrere 100'000 SNPs sowie den Grad der Methylierung an mehreren 100'000 Stellen (sogenannten CpG-Dinukleotiden) im Genom. Unter anderem wurde die Genexpression von über 15'000 Genen mittels RNA-Mikrochips gemessen.

Entstehung von Schizophrenie

Weiter wiesen die Forschenden nach, in welchen Bereichen des Genoms variabel methylierte CpG-Dinukleotide bevorzugt liegen, und konnten diese spezifischen regulatorischen Elementen zuordnen. Dabei zeigte sich ein Bezug zu Erkrankungen des Gehirns: Ein signifikanter Anteil der gefundenen SNPs, die im Hippocampus individuell die DNA-Methylierung und Genexpression beeinflussen, trägt auch zur Entstehung von Schizophrenie bei. Dies unterstreicht die potenzielle Bedeutung regulatorisch wirksamer SNPs für die Entstehung von Erkrankungen des Gehirns.

Die Studienergebnisse werden die Interpretation von genetischen Assoziationsbefunden für Gehirnerkrankungen in Zukunft deutlich unterstützen. Viele der in den letzten Jahren identifizierten SNPs, die an der Entstehung von Krankheiten des Gehirns beteiligt sind, liegen im nicht kodierenden Teil des Genoms, weshalb ihr funktioneller Effekt in den Zellen meist unklar ist.

Eine wichtige Rolle für den Erfolg des Projekts spielte die enge Kooperation zwischen den Universitäten Bonn, Köln und Basel, die durch das Verbundprojekt «IntegraMent» des deutschen Bundesministeriums für Bildung und Forschung gefördert wird; Koordinator ist Prof. Dr. Markus Nöthen von der Universität Bonn.

Weiterführende Links

[Forschungsgruppe Prof. Dr. Sven Cichon](#)

Originalbeitrag

Herbert Schulz, Ann-Kathrin Ruppert, Stefan Herms, Christiane Wolf, Nazanin Mirza-Schreiber, Oliver Stegle, Darina Czamara, Andreas J. Forstner, Sugirthan Sivalingam, Susanne Schoch, Susanne Moebus, Benno Pütz, Axel Hillmer, Nadine Fricker, Hartmut Vatter, Bertram Müller-Myhsok, Markus M. Nöthen, Albert J. Becker, Per Hoffmann, Thomas Sander & Sven Cichon

[Genome-wide mapping of genetic determinants influencing DNA methylation and gene expression in human hippocampus](#)

Nature Communications 8, 1511 (2017), doi: 10.1038/s41467-017-01818-4

Weitere Auskünfte

Prof. Dr. Sven Cichon, Universität Basel, Departement Biomedizin / Universitätsspital Basel, Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Tel. +41 61 265 36 47, E-Mail: sven.cichon@unibas.ch