

Wie Rauchen unsere Gene beeinflusst

Rauchen ist schädlich, das ist bekannt. Doch erst nach und nach wird klar, was genau der blaue Dunst in unserem Körper bewirkt. Wissenschaftler des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) haben nun neue molekulare Details über die Folgen des Zigarettenkonsums aufgedeckt: Das Gen für einen Rezeptor, der an Entzündungen und der Neubildung von Blutgefäßen beteiligt ist, wird bei Rauchern häufiger abgelesen als bei Nichtrauchern.

Für die Untersuchung wertete DZHK-Wissenschaftlerin Tina Haase, Doktorandin in der Arbeitsgruppe von Professorin Tanja Zeller, beide aus der Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie des Universitären Herzzentrums Hamburg des UKE, die Daten von 1.292 Probanden einer großen populations-basierten Studie aus. Davon waren 593 Personen Nichtraucher, 477 ehemalige Raucher und 221 Raucher. Bei Rauchern war das Gen für den G-Protein-gekoppelten Rezeptor 15 (GPR15) wesentlich aktiver als bei Nichtrauchern. Die Genaktivität ging dabei stark mit der Anzahl der pro Jahr gerauchten Zigaretten einher: Je mehr jemand rauchte, desto stärker wurde das Gen für GPR15 abgelesen.

Die gute Nachricht ist, dass sich dieser Prozess wieder umkehren lässt. Wer mit dem Rauchen aufgehört hatte, wies nach einiger Zeit auch wieder eine geringere Aktivität des GPR15-Gens auf. Bei Personen, die unvermindert weitergeraucht hatten, blieb die Aktivität des Gens jedoch unverändert hoch. Diese langfristigen Auswirkungen des Rauchens haben die Forscher anhand der Daten, welche zu Beginn der Studie und nach fünf Jahren erhoben wurden, untersucht. Bei den ausgewerteten Daten der Ex-Raucher zeigte sich außerdem, dass die Abnahme der GPR15-Aktivität mit den Jahren seit dem Zigarettenverzicht einherging und in den ersten Jahren am stärksten abfiel.

GPR15 ist sowohl an der Neubildung von Blutgefäßen als auch an Entzündungsvorgängen beteiligt. Seine genaue Rolle bei diesen Vorgängen versteht man aber noch nicht. „Rauchen ist einer der Hauptrisikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Zum Teil werden die Erkrankungen durch Entzündungsvorgänge verursacht. Die Regulation und Funktion von GPR15 im Herz-Kreislauf-System zu untersuchen, ist daher sehr interessant“, sagt Haase.

Rauchen hinterlässt Spuren auf der Erbsubstanz

Zu Beginn der Untersuchungen war bereits bekannt, dass eine chemische Veränderung an einer bestimmten Region im GPR15-Gen mit dem Rauchen verknüpft ist. Dabei handelt es sich um eine Methylierung, also das Anhängen einer kleinen Methylgruppe an bestimmte Bausteine der Erbsubstanz. Diese kleinen Veränderungen können beeinflussen, wie stark verpackt und damit wie aktiv bestimmte DNA-Abschnitte sind. Haase und ihre Kollegen interessierten sich für das gesamte GPR15-Gen und konnten drei neue Regionen identifizieren, die bei Nichtrauchern stärker methyliert sind als bei Rauchern. Wenn man mit dem Rauchen wieder aufhört, nimmt die Methylierung an diesen Regionen stetig zu, parallel zur sinkenden Aktivität des GPR15-Gens. „Es ist daher gut möglich, dass Rauchen die Methylierung des GPR15-Gens senkt, wodurch das Gen verstärkt abgelesen wird“, vermutet Haase.

Rauchverhalten exakt beurteilen

Gelegenheitsraucher, reiner Party-Raucher, Stress-Kettenraucher – wieviel jemand raucht, ist gar nicht so einfach zu messen. Momentan werden dafür Fragebögen eingesetzt. Haase sieht hier eine mögliche Anwendung ihrer Ergebnisse: Da GPR15 in Abhängigkeit der Menge der gerauchten Zigaretten reguliert wird, könnte die GPR15-Genaktivität als Biomarker eingesetzt werden, um das Rauchverhalten zukünftig genauer zu erfassen. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren lassen sich außerdem prinzipiell sehr gut medikamentös beeinflussen. „Daher ist GPR15 ein spannendes Target, gerade für die Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Aber das ist noch ferne Zukunftsmusik“, sagt die junge Wissenschaftlerin.

Originalarbeit: Novel DNA Methylation Sites Influence GPR15 Expression in Relation to Smoking. Haase T, Müller C, Krause J, Röthemeier C, Stenzig J, Kunze S, Waldenberger M, Münzel T, Pfeiffer N, Wild PS, Michal M, Marini F, Karakas M, Lackner KJ, Blankenberg S, Zeller T.; *Biomolecules*. 2018 Aug 20;8(3). pii: E74. DOI: 10.3390/biom8030074.