

Pressemitteilung

Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Anke Schlee

27.02.2024

<http://idw-online.de/de/news829319>

Forschungsergebnisse
Biologie, Medizin, Psychologie
überregional



Einblicke in die Epigenetik: Maus als Modellorganismus

Das Gen FKBP5 steht in Verbindung mit stressbedingten psychiatrischen Erkrankungen. Nicht nur das Gen, sondern auch epigenetische Veränderungen kommen als mögliche Biomarker für langfristige Folgen von Stress in Frage. Die dahinter liegenden Mechanismen lassen sich bisher beim Menschen nicht bestimmen. Die Maus dürfte ein geeigneter Modellorganismus sein, um die Einflüsse von Genetik und Umwelt sowie deren Interaktion im Hirngewebe zu untersuchen. WissenschaftlerInnen lieferten nun einen ersten Beweis, dass auch epigenetische Veränderungen im humanisierten FKBP5-Mausmodell untersucht werden können.

Das Kandidatengen FKBP5 ist an der Entstehung stressbedingter psychiatrischer Erkrankungen beteiligt. Es wird bei PatientInnen vermehrt im Gehirn aktiviert und kann die Stressantwort nachhaltig verändern, das fanden ForscherInnen am MPI vor einigen Jahren heraus. Es liegt daher nahe, einen Therapieansatz zu entwickeln, der dieses Gen blockiert. Dafür ist es aber entscheidend zu wissen, welche Hirnareale oder gar Zelltypen als Wirkungsort für eine Intervention in Frage kommen könnten. Eine entsprechende Messung in menschlichem Hirngewebe nach Aktivierung des Stresssystems ist bisher nicht möglich.

Das MPI-Team hat die humanisierte Maus als Modellorganismus für seine Untersuchungen gewählt. Bei diesen Tieren wurde das vorhandene Maus-Gen gegen das menschliche FKBP5-Gen ausgetauscht. Die Ergebnisse, die die Forschenden aus Mäusen gewonnen haben, verglichen sie mit Daten, die sie aus menschlichen Gehirnen und Blut gewinnen konnten.

Entscheidend ist die Epigenetik

Epigenetische Veränderungen sind ein Schlüsselmechanismus für die Regulierung der Gene. Sie entstehen unter anderem durch Umwelt-Einflüsse. Stress, Bewegung, Ernährung und vieles mehr wirkt sich darauf aus, wie einzelne Gene aktiviert werden oder auch nicht. Dabei entstehen sogenannte Methylierungsmuster auf bestimmten Abschnitten der DNA. Eine Untersuchung solcher aus der humanen Forschung bekannten Mechanismen ist aufgrund der limitierten Ähnlichkeit der nicht-kodierenden DNA-Abschnitte im normalen Mausmodell eingeschränkt. Einen Vorteil könnte das humanisierte FKBP5-Mausmodell darstellen, jedoch war die Epigenetik dieses Modells bisher unbekannt. MPI-WissenschaftlerInnen untersuchten nun die Muster der DNA-Methylierung des FKBP5-Gens im humanisierten Mausmodell und verglichen sie mit denen von Menschen.

Sie konnten den Nachweis liefern, dass bei der Übertragung des menschlichen FKBP5-Gens in die Maus auch die epigenetischen Muster, vor allem im Gehirn, mit übertragen werden: Die in den Mäusen zu sehenden Methylierungsmuster ähnelten denen des Menschen. „Damit ist die humanisierte FKBP5-Maus als Modellorganismus geeignet, um stress-assoziierte biologische Mechanismen im Gehirn weiter zu untersuchen und spezifisch zu modulieren“, freut sich Natan Yusupov, der Erstautor der Studie. Gemeinsam mit seinen KollegInnen möchte er nun auch herausfinden, in welchen Hirnregionen das Kandidatengen FKBP5 vermehrt umgeschrieben wird und ob es zelltypspezifische Unterschiede gibt. „Wir werden weiter die molekularbiologischen Mechanismen erforschen, damit ein

FKBP5-Blocker irgendwann idealerweise therapeutisch angewendet werden kann“, blickt MPI-Direktorin Elisabeth Binder in die Zukunft.

wissenschaftliche Ansprechpartner:
natan.yusupov@psych.mpg.de

Originalpublikation:
Molecular Psychiatry, 2024
<https://doi.org/10.1038/s41380-024-02430-x>

