

Press release**Christian-Albrechts-Universität zu Kiel****Dr. Boris Pawlowski**

07/23/2013

<http://idw-online.de/en/news544842>Research results
Biology, Medicine
transregional, national**Risikogen des Herzinfarktes und der Parodontitis steuert Gene des Fett- und Zuckerstoffwechsels**

Neue genetische Zusammenhänge zwischen Krankheiten entschlüsselt ANRIL gilt als der wichtigste genetische Risikofaktor für Herzinfarkt, aber auch für die Parodontitis, einer bakteriellen Entzündungskrankheit, die das Zahnfleisch zerstört und den Kieferknochen angreift. Die Funktion von ANRIL in der Ursachenlehre beider Krankheiten war bislang jedoch völlig unklar. Nun haben Wissenschaftler des Instituts für Klinische Molekularbiologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) als Teil der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Klinischen Forschergruppe 208 bedeutende Funktionen des Gens entschlüsselt.

Gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen der Freien Universität Amsterdam und der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn konnten sie nachweisen, dass Produkte des Gens ANRIL andere Gene regulieren, die weit von ihrem Ursprungsort im Erbgut des Menschen liegen. Zusätzlich entdeckte das Forscherteam weitere genetische Risikovarianten, die ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung des Herzinfarktes und der Parodontitis spielen. Die Ergebnisse wurden kürzlich in der angesehenen Fachzeitschrift „Human Molecular Genetics“ publiziert.

Um den Aufgaben von ANRIL auf die Spur zu kommen, entwickelten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um Dr. Arne Schäfer ein molekularbiologisches Konstrukt, mit dem das ANRIL-Gen zu definierten Zeitpunkten an- und ausgeschaltet werden kann. Diesen Schalter schleusten sie in Zellkulturen ein. Dabei sorgt eine sogenannte small hairpin RNA, ein RNA-Molekül, das eine Haarnadelstruktur bildet, dafür, dass die Zellen ihre eigene RNA spezifisch zerstören. Das Zielgen wird damit stillgelegt. „Wir haben das Immunsystem der Zellen ausgetrickst, um zu sehen, welche Gene beim Ausschalten von ANRIL hoch- oder herunterreguliert werden“, erklärt Schäfer. Rund 22.000 Genprodukte beobachteten die Biologen über verschiedene Zeiträume, nachdem sie ANRIL ausgeschaltet hatten. Drei Gene stachen jedes Mal besonders heraus und wurden in ihrer Funktion herabgesetzt: ADIPOR₁, VAMP₃ und C₁₁ORF₁₀, welche in einem wichtigem Zusammenhang zum Fett- und Zuckerstoffwechsel stehen.

Im weltweit größten Kollektiv von Parodontitispatienten des European Periodontitis Genetics Consortium (Europäisches Parodontitis Konsortium) fanden die Forscher eine weitere genetische Risikovariante, indem sie die DNA von 870 Parodontitispatientinnen und -patienten und einer Kontrollgruppe von 2.700 Gesunden untersuchten. Dieser Befund konnte in mehr als 21.000 Herzinfarktpatientinnen und -patienten und in 44.000 Kontrollen des größten europäischen Patientenkollektivs des Herzinfarktes (CARDIoGRAM) bestätigt werden. Der Abschnitt der DNA, in dem diese Variante liegt (VAMP₃/CAMTA₁), wurde bereits zuvor mit einem deutlich erhöhten Auftreten krankmachender Parodontalkeime in Verbindung gebracht. „Bei der Zielgruppe der Parodontitispatienten haben wir uns auf normalgewichtige Personen unter 35 Jahren konzentriert, um die Unabhängigkeit der Befunde von anderen Ursachen der Krankheit, wie jahrzehntelanges Rauchen und Übergewicht, zu gewährleisten. Der Befund in der riesigen europäischen Stichprobe zum Herzinfarkt, der sich unabhängig vom Alter und Geschlecht zeigte, weist auf die generelle Bedeutung der gefundenen Zusammenhänge für diese Krankheit“, erläutert Schäfer die Ergebnisse seiner Forschung weiter.

Das Team der Kieler Universität und des UKSH identifizierte auch neue Risikogenvarianten der Parodontitis, die innerhalb des C₁₁ORF₁₀/FADS- (Fettsäuren-Desaturase) Genclusters liegen. Sie stehen schon länger in Zusammenhang mit der Entstehung des Metabolischen Syndroms (Diabetes mellitus, gestörte Glukosetoleranz, Insulinintoleranz, Bluthochdruck, abdominelle Fettleibigkeit) und chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.

„Unsere Ergebnisse bringen uns bei der Erforschung der genetischen Ursachen des Herzinfarktes einen sehr großen Schritt voran“, sagt Arne Schäfer, „Sie weisen auch darauf hin, dass ein gestörter Fett- und Zuckerstoffwechsel, vermutlich durch seine Effekte auf die Bildung von Entzündungsmediatoren, eine große Rolle bei der Entstehung der Parodontitis spielt. Parodontitis und die Arteriosklerose, die häufig zu Herzinfarkten führt, scheinen einen gemeinsamen kausalen Zusammenhang zu haben, der möglicherweise auch in Prozessen des Fettstoffwechsels zu finden ist.“ Schäfer weist zudem auf den weltweit einmaligen, großen Einsatz von Zahnärzten insbesondere aus Deutschland, den Niederlanden und Österreich hin, der diese Studie erst möglich gemacht hatte.

Originalpublikation:

The large non-coding RNA ANRIL, which is associated with atherosclerosis, periodontitis and several forms of cancer, regulates ADIPOR₁, VAMP₃ and C₁₁ORF₁₀

Gregor Bochenek, Robert Hasler, Nour-Eddine El Mokthari, Inke R. König,

Bruno G. Loos, Philip Rosenstiel, Stefan Schreiber and Arne S. Schaefer; Hum. Mol. Genet. 2013; doi: 10.1093/hmg/ddt299

Kontakt:

PD Dr. rer. nat. Arne Schäfer

Telefon: +49 431 597-3882

E-Mail: a.schaefer@ikmb.uni-kiel.de

Prof. Dr. med. Stefan Schreiber

Telefon: +49 431 597-2350

Fax: +49 431 597-1434

E-Mail: s.schreiber@mucosa.de

Institut für Klinische Molekularbiologie

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Kiel

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Schittenhelmstraße 12

24105 Kiel

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Presse, Kommunikation und Marketing, Dr. Boris Pawlowski, Text: Denis Schimmelpfennig

Postanschrift: D-24098 Kiel, Telefon: (0431) 880-2104, Telefax: (0431) 880-1355

E-Mail: presse@uv.uni-kiel.de, Internet: www.uni-kiel.de