

**Genpolymorphismen und
Geschlecht**

Höppner W, Salazar R

Blickpunkt der Mann 2007; 5 (2)

25-27

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Genpolymorphismen und Geschlecht

R. Salazar, W. Höppner

Seit langem ist bekannt, daß die Suszeptibilität für altersassoziierte komplexe Erkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus Typ II, Arteriosklerose oder Osteoporose ebenso wie psychische Erkrankungen und das Ansprechen auf Medikamente geschlechtsspezifische Unterschiede aufweist. Bisher hat man diesen Dimorphismus hauptsächlich auf endokrinologische Unterschiede zurückgeführt. In letzter Zeit werden zunehmend Arbeiten publiziert, in denen molekularbiologische Mechanismen aufgezeigt werden, die bewirken, daß trotz identischer genetischer Information Gene geschlechtsspezifisch unterschiedlich aktiv sind. Verantwortlich sind Modifikationen auf DNS-Ebene (Methylierung) sowie kovalente Modifikationen von Kernproteinen (Acetylierung von Histonen), die sich zwischen den Geschlechtern deutlich unterscheiden. Diese als Epigenetik bezeichneten Veränderungen sind teilweise vererbt und teilweise durch Umwelteinflüsse geprägt. Sie führen auch dazu, daß Polymorphismen in autosomalen Genen (Single nucleotide polymorphisms, SNPs) geschlechtsspezifisch unterschiedliche Ausprägungen zeigen und ihre Assoziation mit Erkrankungen bei Frauen und Männern deutliche Unterschiede aufweist. Bei der Behandlung von Krankheiten und bei der Durchführung von Studien zur genetischen Disposition für komplexe Erkrankungen und Studien für Arzneiwirkstoffe müssen in Zukunft geschlechtsspezifische Aspekte viel stärker berücksichtigt werden als bisher.

*It has been known for a long time that the susceptibility for age-related complex diseases such as diabetes mellitus type II, arteriosclerosis or osteoporosis as well as mental diseases and response to drugs underlies gender-specific differences. It has been generally accepted that this dimorphism can be attributed to endocrinological differences between male and female. Recently, increasing numbers of studies have been published describing specific molecular mechanisms, which lead to gender-specific expression of genetic information. Covalent modifications of DNA (e.g., methylation) and of nuclear proteins (e.g., acetylation of histones) differ significantly in female and male tissues. These epigenetic changes are in part inherited and in part induced by environmental conditions. They explain sex effects of single nucleotide polymorphisms (SNPs) on the manifestation of age-dependent complex diseases. These findings will necessitate gender-specific therapy and studies for the genetic disposition for complex diseases and studies for drug action will have to consider female and male patients differently. **Blickpunkt DER MANN 2007; 5 (2): 25–7.***

Im Gefolge des weltweiten humanen Genomprojekts und der intensivierten genetischen Forschung wurde festgestellt, daß im menschlichen Genom, dessen Größe etwas über 3 Milliarden (3×10^{10}) Basenpaare beträgt, knapp 25.000 Gene kodiert sind. Im Durchschnitt finden sich im Genom alle 1000 bis 2000 Basenpaare variable Stellen, die von Mensch zu Mensch unterschiedlich sein können. Diese Veränderungen werden als Polymorphismus bezeichnet (meist Austausch einer einzelnen Nukleotid-Base; „Single nucleotide polymorphism“ [SNP]). Ein Teil dieser SNPs ist in Genen lokalisiert, also in den Teilen des Genoms, in dem die Proteine und ihre Expression kodiert sind. Aus diesen Genpolymorphismen können funktionelle Unterschiede resultieren, die sich phänotypisch auswirken. Sie sind für einen Teil der Unterschiede von Individuum zu Individuum ausschlaggebend und können mit unterschiedlichen Krankheitsrisiken assoziiert sein. SNPs außerhalb von Genen werden bisher als physiologisch nicht relevant angesehen.

Für die Lokalisation von funktionell relevanten SNPs gibt es vier Möglichkeiten:

1. Trotz eines Basenunterschiedes bleibt die Kodierung für die gleiche Aminosäure bestehen (stummer oder „silent“ Polymorphismus). Das liegt daran, daß der genetische Code degeneriert ist.
2. Der Basenaustausch führt zur Kodierung einer anderen Aminosäure („missense“ Polymorphismus). Dies kann, muß aber nicht zu einer veränderten Aktivität des Proteins führen.
3. Der Basenaustausch führt zu einem Stop-Codon („nonsense“ Polymorphismus). Die Proteinsynthese bricht vorzeitig ab, was in den meisten Fällen zu einem (weitgehend) kompletten Verlust der Proteinaktivität führt.

Von der Bioglobe GmbH, Hamburg

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Höppner, Bioglobe GmbH, Labor für Molekulare Genetik, D-22529 Hamburg, Grandweg 64, E-Mail: hoepfner@bioglobe.net

4. Regulatorische Sequenzen im Promotor oder den untranslatierten Regionen des Gens wirken sich auf die Expression des Genproduktes aus.

Der genetische Bauplan ist also nicht bei allen Menschen gleich, sondern kann sich in sehr vielen Positionen unterscheiden. Seit einigen Jahren konzentriert sich die Forschung darauf, die Assoziation dieser SNPs mit zumeist chronischen und altersbedingten Krankheiten zu bestimmen, um auf dieser Grundlage individuellere Prävention und Behandlungen zu ermöglichen.

Aus den Genetiklehrbüchern der vergangenen Jahrzehnte wissen wir, daß „der kleine Unterschied zwischen Männlein und Weiblein“ auf den Geschlechtschromosomen beruht und daß bei Mädchen zwei X-Chromosomen und bei Knaben ein X- und ein Y-Chromosom vorliegen. Inzwischen ist jedoch bekannt, daß auch die Autosomen geschlechtsspezifische Unterschiede aufweisen. Verantwortlich dafür sind zum einen Modifikationen der Nukleinsäuren, hauptsächlich Methylierung von Zytosin-Resten, und zum anderen die unterschiedliche Zusammensetzung und chemische Modifikation (Acetylierung) von Kernproteinen, hauptsächlich Histonen [1]. Bei diesen geschlechtsspezifischen chemischen Modifikationen im Zellkern wird also nicht die Basensequenz der DNS selbst verändert, sondern ihre Zugänglichkeit wird über DNS-Methylierung und Veränderungen der Chromatinstruktur beeinflusst. Diese Mechanismen werden z. B. bei der Reifung der Keimzellen eingeleitet und hormonell gesteuert. Hierbei kommt es zu deutlichen Unterschieden im Umfang der Methylierung bei Spermien und Eizellen. Ein Teil der Methylierung ist so fest, daß sie auch noch nach der Befruchtung und bei allen Folgezellen Bestand hat; dieser wird als „Imprint“ bezeichnet. In der frühen Embryonalentwicklung finden weitere Veränderungen statt, wobei zum Teil typisch „mütterliche“ und typisch „väterliche“ Genomunterschiede bewahrt werden. Weitere geschlechtsspezifische Unterschiede manifestieren sich aufgrund des

spezifischen hormonellen Milieus und führen dazu, daß trotz gleichem genetischem Code unterschiedliche Manifestationen resultieren können.

Die auf diesen chemischen Modifikationen basierende funktionelle Dynamik des Genoms wird als Epigenetik bezeichnet.

In jüngster Zeit werden immer häufiger Ergebnisse von Fall-Kontroll-Studien aus verschiedenen medizinischen Bereichen veröffentlicht, die deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der biochemischen bzw. phänotypischen Auswirkung von genetischen Polymorphismen auf das Stoffwechselgeschehen erkennen lassen.

Diabetes und Arteriosklerose

Die Epigenetik führt in vielen Fällen dazu, daß die Assoziation von SNPs mit Gesundheitsrisiken erhebliche geschlechtsspezifische Unterschiede aufweisen kann und daß es daher Polymorphismen gibt, die eher als männerrelevant oder als frauenrelevant angesehen werden können. Männerspezifische SNPs wurden zum Beispiel beim Risiko für Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und koronare Herzkrankheiten beschrieben.

Eine im April 2007 veröffentlichte japanische Studie [2] hat 2688 Männer und 2166 Frauen auf 16 SNPs und eine Assoziation mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Für 3 der 16 SNPs ergab sich eine erhöhte Assoziation mit Diabetes für Männer (Thrombospondin, Coagulation factor III, Adiponectin) und für 1 SNP (Paraoxonase I) ein erhöhtes Risiko für Frauen. Die Genotypisierung dieser Polymorphismen hat sich als unterschiedlich informativ für Männer und Frauen herausgestellt.

Eine schwedische Studie [3] hat untersucht, ob die Inzidenz von tödlichen kardiovaskulären Ereignissen bei Hochrisikopersonen mit Diabetes mellitus Typ 2, metabolischem Syndrom, Rauchen und Bewegungsarmut durch einen Polymorphismus im Glykogensynthase-Gen (GYS1) und durch den ApoE-Genotyp vorhersagbar ist. Bei Männern ist das T-Allel im GYS1-Gen prädiktiv (Hazard Ratio [HR] 1,9) für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis unabhängig von physischer Aktivität. Bei Frauen war genetisch hauptsächlich das E4-Allel des ApoE-Gens prädiktiv (HR 2,9). In Typ-2-Diabetes-Familien haben die Polymorphismen im GYS1-Gen und im ApoE-Gen unabhängig voneinander, aber abhängig vom Geschlecht, eine prädiktive Bedeutung für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse.

Das Gen für das Angiotensin-Converting-Enzym ist hochpolymorph und enthält mehr als 100 Polymorphismen. Am besten untersucht ist der Insertions-/Deletions-Polymorphismus (I/D) in Intron 16. Zahlreiche Studien weisen dem Gen eine Rolle bei der Ausprägung von Adipositas zu.

Die Olivetti Prospective Heart Study in Süditalien [4] hat ergeben, daß Männer mit dem homozygoten D/D-Genotyp eine erhöhte Neigung zu Übergewicht (relative Risikohöherung 2,34fach) und zur abdominalen Fettablagerung zeigen. Dieser Effekt wird mit zuneh-

mendem Alter der Männer immer deutlicher. Der I/D-Genpolymorphismus gilt seitdem als verantwortlich für den männlichen Bierbauch („beer belly gene“). Eine im Januar 2007 veröffentlichte Studie zur Rolle des I/D-Polymorphismus an über 2000 Kindern im Vorschulalter in Griechenland [5] hat ebenfalls eine Assoziation mit Adipositas-spezifischen Parametern ergeben. Allerdings führte diese Studie zu dem Ergebnis, daß in diesem Alter eher bei Mädchen der homozygote D/D-Genotyp zu vermehrtem Unterhautfettgewebe und erhöhtem BMI führt. Es muß also davon ausgegangen werden, daß sich der Effekt dieses Polymorphismus alters- und geschlechtsspezifisch unterschiedlich ausprägt.

Gene und Knochendichte

Die Erkenntnis, daß 50–85 % der Knochendichtevarianz (KD) durch genetische Faktoren determiniert wird, ist nicht neu und durch Familien- und Zwillingsstudien hinreichend belegt. Interessante Ergebnisse erbrachte in diesem Zusammenhang eine Studie [6], die zeigen konnte, daß zum einen das Körpergewicht für 6–9 % der Variationen der KD verantwortlich ist und daß ferner bei Männern und Frauen zum Teil verschiedene Polymorphismen Stoffwechselrelevanz besitzen. Obwohl das Hormon Östrogen für die körperliche Entwicklung beider Geschlechter notwendig ist und die beiden Östrogenrezeptoren alpha und beta nicht geschlechtsspezifisch gebildet werden, wurde nur für Frauen eine signifikante Assoziation zwischen einem CA-Repeat-Polymorphismus im Intron 6 des Östrogenrezeptors beta und der KD gefunden. In einer neuen japanischen Studie [7] wurden verschiedene Genpolymorphismen bezüglich einer Assoziation zum Knochenabbau untersucht. Danach wurde bei Männern eine Mutation (P319S) im „Gap junction“-Protein A4-Gen (GJA4) mit dem Knochendichteverlust korreliert, während für Frauen eine entsprechende Datenlage für Polymorphismen in den Genen für „Adipocyte-derived Leucine“-Aminopeptidase (ALAP), Procollagen-Lysine, 2-Oxoglutarate 5-Dioxygenase (PLOD1), Interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (ICAM1), Hepatic Lipase (LIPC) und Cannabinoid Receptor-2 (CNR2) gefunden wurde.

Arzneimittelstoffwechsel

Auch für den Stoffwechsel von Arzneimitteln mehren sich Daten, die künftig eine gezielte Untersuchung von neuen Arzneimitteln getrennt in männliche und weibliche Probanden- und Kontrollkollektive notwendig machen. So ist es nicht verwunderlich, daß durch Unterschiede z. B. beim Körpergewicht und der Körperfettverteilung eine variable Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln und unterschiedliche Medikamentenabbauzeiten bei Frauen und Männern die Folge sein können. Bezogen auf die Phase-I-Enzyme der Leberentgiftung wurden in diesem Zusammenhang verschiedene Cytochrom P450-Enzyme (CYP) untersucht [8]. Danach ist die Bioverfügbarkeit von CYP 3A-Substraten nach oraler Aufnahme bei Frauen höher als bei Männern. Allerdings ergibt sich bei den Abbauprozessen in der Leber dann ein etwas anderes Bild: Männer entgiften die entsprechenden Arzneimittel schnell-

ler als Frauen. Andererseits wurden für den Metabolismus der Enzyme CYP 2C9, CYP 2C19 und N-Acetyltransferase keine geschlechtsspezifischen Abweichungen gefunden.

Zu den häufig verordneten Medikamenten bei der Behandlung der Hypercholesterinämie gehören die Statine. Eine finnische Studie [9] untersuchte den Zusammenhang zwischen einem genetischen Polymorphismus im Codon 521 (C > T) im „Solute carrier organic anion transporter 1B1“ (SLCO1B1) und pharmakokinetische Parameter der Statine Pravastatin und Fluvastatin bei Frauen und Männern. Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich der Statinplasmakonzentration wurden jedoch nur für Pravastatin gefunden, nicht jedoch für Fluvastatin. Dieses Ergebnis ist besonders interessant vor dem Hintergrund, daß die Bioverfügbarkeit beider Statine bei ca. 20 % liegt und beide Substrate des SLCO1B1-Transporters sind. Bei Männern mit dem Genotyp c.521CC im SLCO1B1-Gen wurde eine über 270 % höhere Plasmaspitzenkonzentration für Pravastatin gefunden im Vergleich zu homozygoten Trägern des c.521T-Allels. Frauen mit dem Genotyp c.521TT übertrafen die Plasmaspitzenkonzentration der Männer mit gleichem Genotyp um 142 %.

Gene und Psyche

Geschlechtsspezifische Unterschiede werden immer häufiger auch in Assoziationsstudien gefunden, die einen geschlechtsspezifischen Bezug zwischen genetischen Polymorphismen in Genen des Neurotransmitterstoffwechsels und der menschlichen Psyche herzustellen versuchen. Es wird vermutet, daß genetische Parameter bis zu 60 % an der Persönlichkeitsentwicklung beteiligt sind.

Ein häufig untersuchtes Kandidatengen ist die Catechol-O-Methyltransferase (COMT), ein Enzym aus dem Metabolismus des Neurotransmitters Dopamin. Ein Polymorphismus im Codon 158 des COMT-Gens (G > A) führt zum Aminosäureaustausch Val > Met. Die Met-Enzymvariante besitzt 30 % weniger Aktivität als das Val-Enzym. Der Val158Met-Polymorphismus wird sowohl mit der Ausbildung von unterschiedlichen psychiatrischen Phänotypen als auch mit Parametern der emotionalen Aktivität und der Schmerzantwort assoziiert. Eine neue Studie [10] zeigt, daß der COMT-Genotyp bei Frauen, jedoch nicht bei Männern, mit dem in der Psychologie bekannten „Sensation Seeking“ in der Persönlichkeitsstruktur assoziiert ist. Den höchsten Wert für diese Tendenz erreichen Frauen mit dem Val/Val-Genotyp. In einer anderen Studie [11] wurde bei Männern eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten des Met-Allels der COMT und der Entstehung von Zwangsneurosen gefunden. Dieses Ergebnis wur-

de bei Frauen nicht bestätigt. Die Untersuchung eines weiteren Kandidatengens (Neuregulin-1) zeigte bei jungen Männern eine Assoziation zwischen einem Genpolymorphismus und der frühen Entwicklung einer Arteriosklerose in Abhängigkeit vom Arbeitsstress [12]. Für das parallel untersuchte Frauenkollektiv traf diese Beobachtung nicht zu.

Die oben aufgeführten Studien zeigen beispielhaft, daß das Genom keineswegs so statisch ist, wie die Genetik möglicherweise in den vergangenen Jahrzehnten vermutet hat. Epigenetische Eigenschaften können teilweise vererbt werden, sind aber auch entwicklungs- und geschlechtsspezifisch und wahrscheinlich auch umweltbedingt veränderbar. Bei genetischen Studien und praktischen Anwendungen muß dies berücksichtigt werden.

Literatur:

1. Kaminsky Z, Wang SC, Petronis A. Complex disease, gender and epigenetics. *Ann Med* 2006; 38: 530–44.
2. Yamaguchi S, Yamada Y, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Kato K, Yokoi K, Ichihara S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Nozawa Y. Gender differences in the association of gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Med* 2007; 19: 631–7.
3. Fredriksson J, Anevski D, Almgren P, Sjogren M, Lyssenko V, Carlson J, Isomaa B, Taskinen MR, Groop L, Orho-Melander M. Variation in GYS1 interacts with exercise and gender to predict cardiovascular mortality. *PLoS ONE* 2007; 2: e285.
4. Strazullo P, Iacone R, Iacoviello L, Russo O, Barba G, Russo P, D'oraio A, Barbato A, Cappuccio FP, Farinara E, Siani A. Genetic variation in the renin angiotensin system and abdominal adiposity in men: the Olivetti Prospective Heart Study. *Ann Intern Med* 2003; 138: 17–23.
5. Lagou V, Manios Y, Moran CN, Bailey ME, Grammatikaki E, Oikonomou E, Ioannou E, Moschonis G, Wilson RH, Pitsiladis YP. Developmental changes in adiposity in toddlers and preschoolers in the GENESIS study and associations with the ACE I/D polymorphism. *Int J Obes (Lond)* 2007 (im Druck).
6. Valero C, Zarrabeitia MT, Hernandez JL, Zarrabeitia A, Gonzalez-Macias J, Riancho JA. Bone mass in young adults: relationship with gender, weight and genetic factors. *J Intern Med* 2005; 258: 554–62.
7. Yamada Y, Ando F, Shimokata H. Association of candidate gene polymorphisms with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. *Int J Mol Med* 2007; 19: 791–801.
8. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 107–21.
9. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. SLCO1B1 polymorphism and sex affect the pharmacokinetics of pravastatin but not fluvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 356–66.
10. Lang UE, Bajbouj M, Sander T, Gallinat J. Gender-dependent association of the functional Catechol-O-Methyltransferase Val158Met genotype with sensation seeking personality trait. *Neuropsychopharmacology* 2007 (im Druck).
11. Pooley EC, Fineberg N, Harrison PJ. The met(158) allele of catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with obsessive-compulsive disorder in men: case-control study and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2007 (im Druck).
12. Hintsanen M, Elovainio M, Puttonen S, Kivimaki M, Raitakari OT, Lehtimaki T, Rontu R, Juonala M, Kahonen M, Vikari J, Keltikangas-Jarvinen L. Neuregulin-1 genotype moderates the association between job strain and early atherosclerosis in young men. *Ann Behav Med* 2007; 33: 148–55.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)