GENDER
OPEN
REPOSITORIUM

Genetische Ursachen sexueller Dimorphismen bei komplexen Erkrankungen

Fischer, Christine; Kindler-Röhrborn, Andrea

2015

https://doi.org/10.25595/2668

Veröffentlichungsversion / published version
Zeitschriftenartikel / journal article

Empfohlene Zitierung / Suggested Citation:

Fischer, Christine; Kindler-Röhrborn, Andrea: *Genetische Ursachen sexueller Dimorphismen bei komplexen Erkrankungen*, in: Gender : Zeitschrift für Geschlecht, Kultur und Gesellschaft, Jg. 7 (2015) Nr: 2, 68–81. DOI: https://doi.org/10.25595/2668.

Erstmalig hier erschienen / Initial publication here: https://doi.org/10.3224/gender.v7i2.19313

GenderOpen – Repositorium für die Geschlechterforschung: www.genderopen.de

FREIE UNIVERSITÄT BERLIN

HUMBOLDT-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

Christine Fischer, Andrea Kindler-Röhrborn

Genetische Ursachen sexueller Dimorphismen bei komplexen Erkrankungen

Zusammenfassung

Die häufigsten Erkrankungen in entwickelten Ländern sind Herz- Kreislaufkrankheiten, Tumorleiden, Stoffwechsel-, Autoimmun- und psychiatrische Erkrankungen. Diese werden als komplexe Krankheiten bezeichnet, da ihre Entstehung sowohl von genetischen als auch von nicht genetischen, von außen einwirkenden Faktoren beeinflusst wird. Viele dieser Krankheiten zeigen deutliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen sowohl im Hinblick auf die Neuerkrankungsrate als auch auf den Krankheitsverlauf. Als Erklärungen werden Unterschiede in den soziokulturellen Rollen von Männern und Frauen und daraus resultierend die Exposition gegenüber unterschiedlichen Risikofaktoren diskutiert. Kürzlich fand man durch genetische Studien für einige Krankheiten Hinweise auf unterschiedliche prädisponierende Gene bei Männern und Frauen. Diese Gene entwickeln ihre Wirkung auf die Krankheit nur auf dem Hintergrund eines Geschlechts. Geschlechterabhängige Präventions- und Therapiemaßnahmen für diese Erkrankungen erscheinen notwendig. Dieser Beitrag beschäftigt sich mit den genetischen Aspekten des geschlechterabhängigen Erkrankungsrisikos. Wir schildern Beispiele für geschlechtsspezifische Assoziationen sowohl beim Menschen als auch im Tierversuch und diskutieren methodische Probleme sowie mögliche biologische Mechanismen.

Schlüsselwörter
Geschlecht-Genotyp-Interaktionen, komplexe genetische Erkrankungen, human, Tiermodell, Krebs, genetische Risikofaktoren

Summary

Genetic roots of sexual dimorphisms in complex diseases

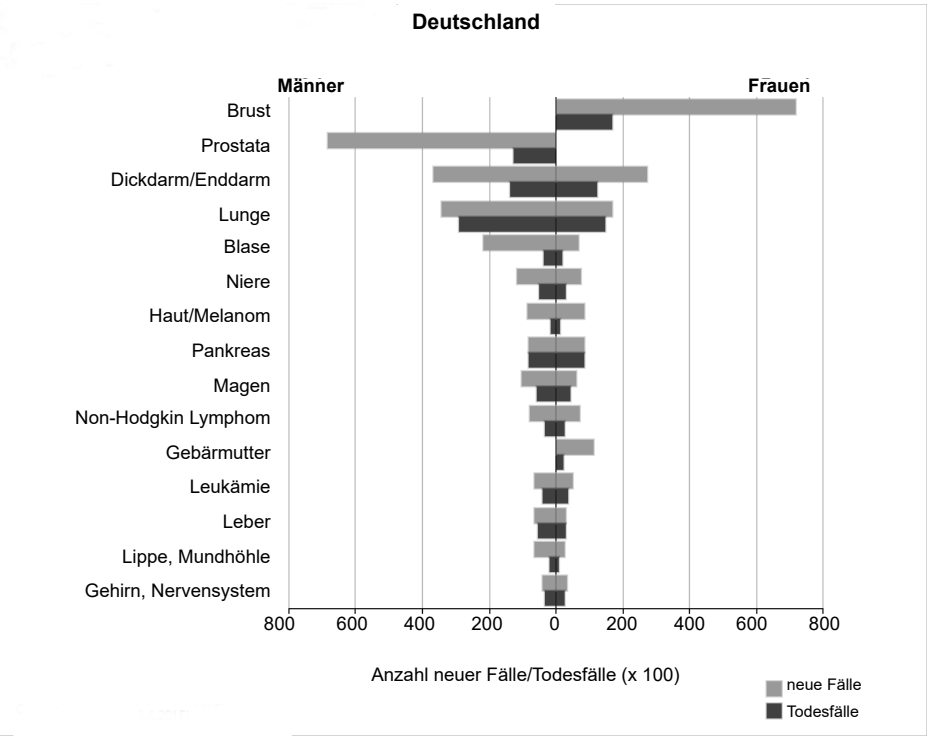
The most frequent conditions affecting populations in developed countries are cardiovascular diseases, tumours, metabolic disorders, autoimmune and psychiatric diseases. All these disorders belong to the category of complex diseases, as their development is influenced by genetic as well as non-genetic factors. Many of these disorders arise with a marked sex/gender bias regarding incidence and/or progression. Differences in the sociocultural roles of men and women resulting in exposition towards different risk factors have been discussed as being causative. Recently, genetic studies have revealed that different genes might predispose men and women towards specific complex diseases. These genes display effects on disease risk preponderantly in one sex. Therefore, sex-/gender-dependent disease prevention measures and therapies appear to be necessary. This article focuses on the genetic aspects of differential disease risks of men and women. We present examples of sex-specific association in humans and in model organisms and discuss possible biological mechanisms and methodological problems.

Keywords
sex–genotype interaction, complex genetic diseases, human, model organisms, cancer, genetic risk factors

Einleitung[1]

Dieser Beitrag beschäftigt sich mit der Rolle der Genetik und Physiologie der Geschlechterunterschiede bei komplexen genetischen Erkrankungen. Zu dieser Gruppe gehören z. B. Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, chronische Atemwegserkrankungen und psychiatrische Krankheiten. Diese sind für 86 % aller Todesfälle und 77 % der Krankheitslast in der Europäischen Region der World Health Organisation verantwortlich. Es ist allgemein akzeptiert, dass diese Krankheiten sich durch ein Zusammenspiel genetischer Faktoren mit von außen einwirkenden Risikofaktoren entwickeln (vgl. www.who.int/nmh/en/).

Abbildung 1: Geschlechterabhängigkeit der häufigsten Krebserkrankungen



Männer sind deutlich häufiger von Krebs betroffen als Frauen. Beispiele für Tumoren, die überwiegend bei Männern auftreten, sind z. B. Karzinome der Lunge, der Harnblase, des Magens und der Mundhöhle/Lippe. Eine Präferenz für das weibliche Geschlecht haben nur wenige und insgesamt selten vorkommende Tumorerkrankungen wie z. B. das Schilddrüsenkarzinom (hier nicht gezeigt). Quelle: Globocan, International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation, Lyon, France.

Die meisten komplexen Erkrankungen entstehen mit einer deutlichen Präferenz für ein Geschlecht, z. B. Krebserkrankungen wie das Bronchialkarzinom, Magen- und Speiseröhrenkrebs häufi ger bei Männern (siehe Abb. 1), während die Neuerkrankungsrate z. B. bei Asthma und den meisten Autoimmunkrankheiten im Erwachsenenalter bei

1 Ein Glossar findet sich am Ende des Beitrags.

Frauen bedeutend höher ist (Cook et al. 2009; Whitacre 2001). Zusätzlich zur Inzidenz können auch das Erkrankungsalter, die Symptomatik, der Krankheitsverlauf wie auch die Mortalität vom Geschlecht der PatientInnen abhängen.

Dies hängt einerseits mit den unterschiedlichen soziokulturellen Rollen von Männern und Frauen zusammen bzw. mit den daraus resultierenden Lebensentscheidungen und -gewohnheiten. Dazu gehören z. B. die Berufswahl, das Freizeitverhalten, die Ernährung, der Umgang mit suchterzeugenden Genussmitteln (Nikotin, Alkohol) und das Krankheitspräventionsverhalten (Boffetta et al. 2006; Payne 2001). Andererseits scheint ein Teil des unterschiedlichen Erkrankungsrisikos zwischen den Geschlechtern auch auf die unterschiedliche genetische Ausstattung und Physiologie von Männern und Frauen zurückzuführen zu sein. Im Folgenden zeigen wir kurz die biologischen Grundlagen auf.

Bis vor etwa zehn Jahren wurde angenommen, dass das *geschlechterabhängige* Erkrankungsrisiko vor allem den unterschiedlichen Konzentrationen und der direkten Wirkung verschiedener Geschlechtshormone bei weiblichen und männlichen Individuen zuzuschreiben ist. Seitdem ist es Gegenstand aktueller Untersuchungen, ob diesen Prozessen zugrunde liegende oder davon unabhängige genetische Faktoren zu den unterschiedlichen Erkrankungsrisiken bei Männern und Frauen beitragen. Während es plausibel erschien, dass Gene, die auf den Geschlechtschromosomen liegen, zu einer Reihe von sexuell dimorphen Merkmalen beitragen, wurde generell angenommen, dass die übrigen Chromosomen (die 22 sogenannten Autosomen) dabei keine Rolle spielen. Im Gegensatz zu den Geschlechtschromosomen ist das autosomale Genom bei beiden Geschlechtern gleich, weder die DNA-Sequenz noch die Genstruktur noch die Häufigkeit von Polymorphismen variiert zwischen den Geschlechtern. Erstaunlicherweise zeigte sich, dass viele autosomale Gene ausschließlich oder überwiegend in einem Geschlecht aktiv sind und damit eine geschlechterabhängige Wirkung auf bestimmte Merkmale ausüben (Ellegren/Parsch 2007; Isensee/Ruiz Noppinger 2007; Ober/Loisel/Gilad 2008). Geschlechtsspezifische Genaktivität und deren Regulation findet nicht nur in den reproduktiven Geweben wie Hoden und Eierstöcken statt, sondern auch in vielen anderen somatischen Geweben, wie z. B. im Gehirn, der Leber, dem Herz und der Niere (Isensee/Ruiz Noppinger 2007; Rinn/Snyder 2005). Es ist anzunehmen, dass ganze Gen-regulatorische Netzwerke zwischen den Geschlechtern differieren. Diese unterschiedliche Genaktivität ist wahrscheinlich auf Interaktionen der natürlichen individuellen genetischen Variation mit weiblichen und männlichen Hormonen zurückzuführen und führt ebenso wie die Aktivität geschlechtschromosomaler Gene zu sexuell dimorphen Merkmalen bei Frauen und Männern.

In diesem Beitrag wollen wir auf Gen-Geschlecht-Wechselwirkungen aufmerksam machen, Beispiele geben und methodische Probleme aufzeigen. Dafür skizzieren wir kurz den Aufbau und die Methodologie entsprechender Studien und führen ein humanmedizinisches Beispiel aus der Literatur an sowie eine von uns selbst durchgeführte tierexperimentelle Studie.

Die Erforschung von Risikofaktoren für die Entstehung einer Krankheit und ihren Verlauf ist eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung von Präventionsstrategien und Therapien. Es ist allerdings extrem schwierig, die Vielfalt möglicher genetischer Risikofaktoren, sozialisationsbezogener und Umwelt-assoziierter Faktoren und ihre Wechselwirkungen untereinander simultan in epidemiologischen Studien zu untersu-

chen. Dazu sind sehr große Fallzahlen und umfangreiche biografische Erhebungen pro Person notwendig. Darüber hinaus lassen sich viele zeitweise vorhandene Risikofaktoren gar nicht oder nur sehr ungenau bestimmen.

Um die Komplexität zu reduzieren, bieten sich hier experimentelle Arbeiten an Modellorganismen als wichtige Alternativen an, da die Variabilität der von außen einwirkenden Faktoren in einem höheren Ausmaß kontrolliert werden kann.

Experimentelles Design und methodische Überlegungen

Genomweite Assoziationsstudien

Um genetische Faktoren zu identifizieren, die das Risiko, eine komplexe Krankheit zu entwickeln, beeinflussen, gibt es im Wesentlichen zwei experimentelle Wege. Eine Möglichkeit besteht darin, die Verteilung von Varianten eines bestimmten Gens, dessen Funktion eine Beteiligung bei der Krankheitsentstehung nahelegt, bei erkrankten und gesunden Personen vergleichend zu untersuchen.

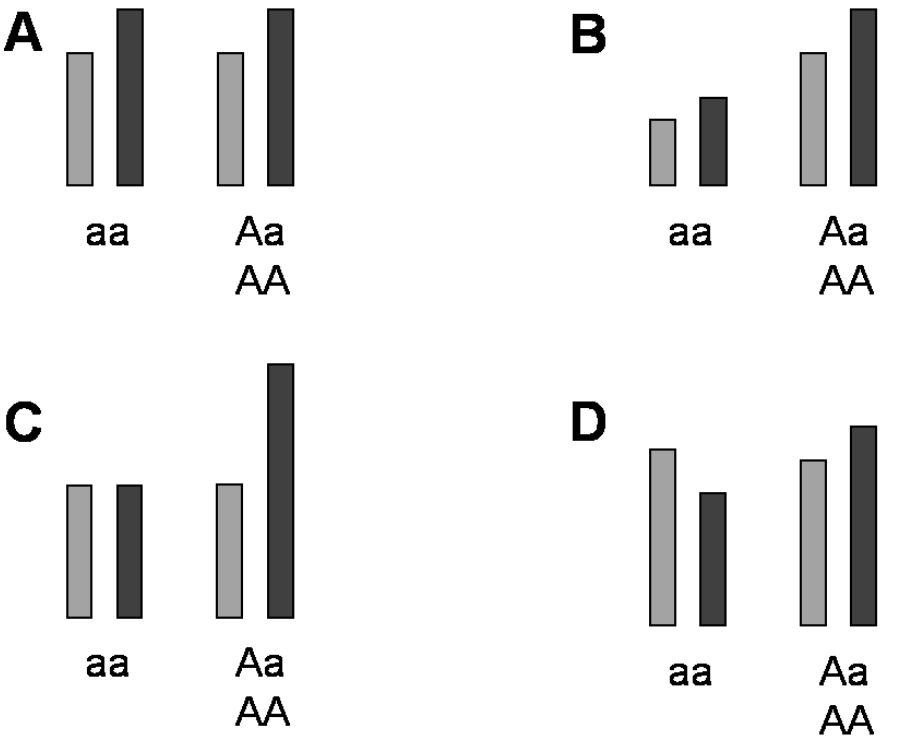
Da diese Methode häufig versagt, versucht man alternativ, DNA Sequenzen, die in Zusammenhang mit der Krankheit stehen, im Genom durch genomweite Assoziationsstudien zu lokalisieren. Hier werden eine Anzahl von Individuen mit der Zielkrankheit (Fälle) und eine geeignete Kontrollgruppe im Hinblick auf ihre genetische Variabilität verglichen. Dazu stellt man fest, welche von vielen über das gesamte Genom verteilten DNA-Sequenzvarianten jedes Individuum geerbt hat, und prüft mit statistischen Methoden, ob sich deren Häufigkeit zwischen Erkrankten und Kontrollpersonen signifikant unterscheidet. Findet man solche Assoziationen, dann ist dies ein Hinweis, dass in der Nähe des genetischen Markers Gene liegen, deren Varianten einen biologischen Zusammenhang mit der Krankheit aufweisen könnten. Mit dieser Methodik lässt sich ein statistischer Zusammenhang zeigen. Ohne den Nachweis eines kausalen Zusammenhangs können allerdings noch keine Schlussfolgerungen für die klinische Medizin gezogen werden. Weitere Experimente an Kulturzellen und in Modellorganismen sind nötig, um die biologischen Wirkmechanismen aufzuklären.

Gen-Geschlecht-Wirkmodelle

Theoretisch könnten bestimmte DNA-Sequenzvarianten unterschiedliche Wirkungen auf das Entstehen einer Erkrankung bei Männern und Frauen haben (siehe Abb. 2). Wir betrachten beispielhaft eine variable Stelle auf den Autosomen mit zwei Allelen a, A. Da jedes autosomale Chromosom in doppelter Ausführung vorhanden ist, eines vom Vater und eines von der Mutter ererbt, können die als Genotypen bezeichneten drei Kombinationen aa, aA, AA vorliegen. Es gibt die Möglichkeit, dass Frauen häufiger diese Erkrankung bekommen als Männer, aber die genetischen Varianten keinen Einfluss auf die Krankheitshäufigkeit und auf den Geschlechterunterschied haben. Das heißt, der Genotyp spielt keine Rolle und der Geschlechterunterschied ist durch andere genetische Faktoren oder exogene Faktoren verursacht (Abb. 2A). Eine andere Situation

liegt vor, wenn bei den Genotypen Aa und AA die Erkrankungsrate bei Männern und Frauen gleichsinnig erhöht ist, aber das relative Risiko zwischen den Geschlechtern gleich bleibt (Abb. 2B), hier liegen zwei Haupteffekte vor, ein Geschlechtereffekt und ein genetischer Effekt. Der genetische Effekt ist bei Männern und Frauen gleich. Der Einfluss des Genotyps könnte aber auch bei den Geschlechtern verschieden sein. Dies ist z. B. der Fall, wenn beide Varianten des Gens keinen Einfluss auf die Krankheitshäufigkeit bei Männern haben, das Vorhandensein der Genotypen AA oder Aa im Vergleich zum Genotyp aa aber mit einer viel höheren Krankheitshäufigkeit bei Frauen verbunden ist (Abb. 2C). Im ganz extremen Fall könnte es sogar zu einer Umdrehung des Geschlechterunterschieds kommen (Abb. 2D). Liegt eines der beiden letzten Wirkmodelle vor, dann spricht man von Genotyp-Geschlecht-Wechselwirkung.

Abbildung 2: Schematische Darstellung verschiedener Genotyp-Geschlecht-Wechselwirkungen



Dargestellt sind jeweils die geschlechtsspezifischen Krankheitsinzidenzen bei Frauen (dunkelgrau) und Männern (hellgrau) in Bezug auf eine Stelle auf den Autosomen, in der die Genotypen aa, Aa und AA vorliegen können. 2A: Geschlechtseffekt, aber kein Genotypeffekt; 2B: Geschlechtseffekt und Genotypeffekt; 2C: kein Geschlechtseffekt bei aa, aber starker Geschlechtseffekt, falls mindestens ein A vorliegt; 2D: gegensinnige Geschlechtereffekte in den Genotypgruppen. C und D sind Beispiele für eine Genotyp-Geschlecht-Wechselwirkung. Quelle: eigene Darstellung.

In Assoziationsstudien, bei deren Planung und späterer Interpretation der Ergebnisse Geschlechteraspekte außer Acht gelassen werden, können genetische Risikofaktoren

mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht entdeckt werden, wenn sie nur bei einem Geschlecht für bestimmte komplexe Erkrankungen prädisponieren oder die Erkrankungsrisiken beider Geschlechter gegenläufig beeinflussen. Berücksichtigt man in so einer Situation das Geschlecht nicht, kann auch der genetische Faktor nicht entdeckt werden.

Beispiel für eine Genotyp-Geschlecht-Wechselwirkung beim Menschen und im Tiermodell

In der Literatur wurden für einige Krankheiten Genotyp-Geschlecht-Wechselwirkungen postuliert. Gut untersucht ist z. B. Bluthochdruck. In der Altersgruppe unter 45 Jahren ist der Blutdruck bei Männern höher als bei Frauen, in höherem Alter dreht sich die Richtung um. Schon länger hat man Gene im Renin-Angiotensin-Signalweg als funktionelle Kandidaten für die Blutdruckregulation und Bluthochdruck im Visier (Higaki et al., 2000). 1995 wurde eine Studie veröffentlicht, die eine Genotyp-Geschlecht-Wechselwirkung im Tiermodell postulierte (Zhao et al., 2010). Alle Tiere, die eine inaktivierende DNA-Sequenzvariante im *Ace*-(Angiotesin-converting-Enzyme-)Gen trugen, zeigten niedrigere Ace-Proteinwerte im Vergleich zu Tieren ohne diese Variante, wobei die Reduktion 23 % bei Männchen und 35 % bei Weibchen betrug. Interessanterweise hatten die Männchen einen niedrigeren Blutdruck, während bei den Weibchen kein Unterschied zu sehen war. Diese im Tiermodell beobachtete geschlechtsspezifische genetische Assoziation wurde auch in mehreren Fall-Kontrollstudien bei Menschen aus verschiedenen Populationen beobachtet. Männer mit der entsprechenden Variante im ACE-Gen sind tendenziell eher gegen Bluthochdruck geschützt, bei Frauen ist kein Effekt zu beobachten (Higaki et al., 2000; O'Donnell et al., 1998). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass ACE-Hemmer zur Blutdrucksenkung bei Frauen und Männern unterschiedlich wirken könnten. Tatsächlich wurden in Metaanalysen Hinweise auf eine etwas schlechtere Wirkung und ein häufigeres Auftreten des typischen Reizhustens bei Frauen gefunden (Regitz-Zagrosek/Espinola-Klein 2006).

Falsch-negative und falsch-positive Assoziationsstudien

Das Design, insbesondere die Anzahl der Fälle und Kontrollen der meisten genetischen Assoziationsstudien, ist so gewählt, dass genetische Effekte untersucht werden können, aber nicht genug statistische Power vorliegt, um das Vorhandensein von Gen-Geschlecht-Wechselwirkungen zu finden. Dazu sind größere Fallzahlen erforderlich. Liegt ein genetischer Effekt nur bei einem Geschlecht vor, dann entdeckt man ihn daher nicht und erhält falsch-negative Ergebnisse. Es ist auch üblich, die Assoziationstests für jedes Geschlecht einzeln zu wiederholen. Die Anzahl statistischer Tests und damit die Anzahl falsch-positiver Assoziationsresultate wird so vervielfacht, wenn man nicht adäquat für das multiple Testen korrigiert. Oft wird ein geschlechtsspezifischer genetischer Effekt

postuliert, wenn bei einem Geschlecht eine signifikante genetische Assoziation gefunden wird, beim anderen jedoch nicht. Viele Hinweise auf geschlechtsspezifische genetische Assoziationen aus solchen Studien erweisen sich in Validierungsstudien als falsch-positive Ergebnisse. Ein ernüchternder Artikel (Patsopoulos/Tatsioni/Ioannidis 2007) zeigte, dass es sich bei den meisten der 77 Artikel, die die Qualitätskriterien erfüllten und in denen insgesamt 432 geschlechtsspezifische genetische Effekte postuliert wurden, vermutlich um falsch-positive Ergebnisse handelte.

Genotyp-Geschlecht-Wechselwirkungen in Tierstudien – Vorteile und Grenzen

Wie bereits oben erwähnt, hat sich gezeigt, dass viele bei *ingezüchteten* Versuchstieren induzierte oder spontan auftretende Krankheiten eine geschlechtsspezifische Manifestation zeigen können. Ein Beispiel hierfür ist die Kollagen-induzierte rheumatoide Arthritis bei der Ratte (Meng et al. 2004). Diese Erkrankung zeigt – wie auch beim Menschen – hinsichtlich der Inzidenz wie auch der Schwere der Erkrankung eine Präferenz für das weibliche Geschlecht. Die Entstehung chemisch induzierter Tumoren in der Leber und im Nervensystem von Mäusen und Ratten erfolgt vorzugsweise beim männlichen Geschlecht (De Miglio et al. 2006; Koelsch et al. 2006). Tiermodelle für geschlechterabhängig auftretende komplexe genetische Erkrankungen bieten zwei unschätzbare Vorteile; die Lebensbedingungen der Tiere beider Geschlechter können zu einem hohen Ausmaß vereinheitlicht werden und das autosomale Genom ebenso wie das X-Chromosom sind bei beiden Geschlechtern identisch, während alle männlichen Tiere ein identisches Y-Chromosom aufweisen. Diese Konstellation erleichtert die Identifizierung des genetisch bedingten Anteils des geschlechterdifferenten Erkrankungsrisikos.

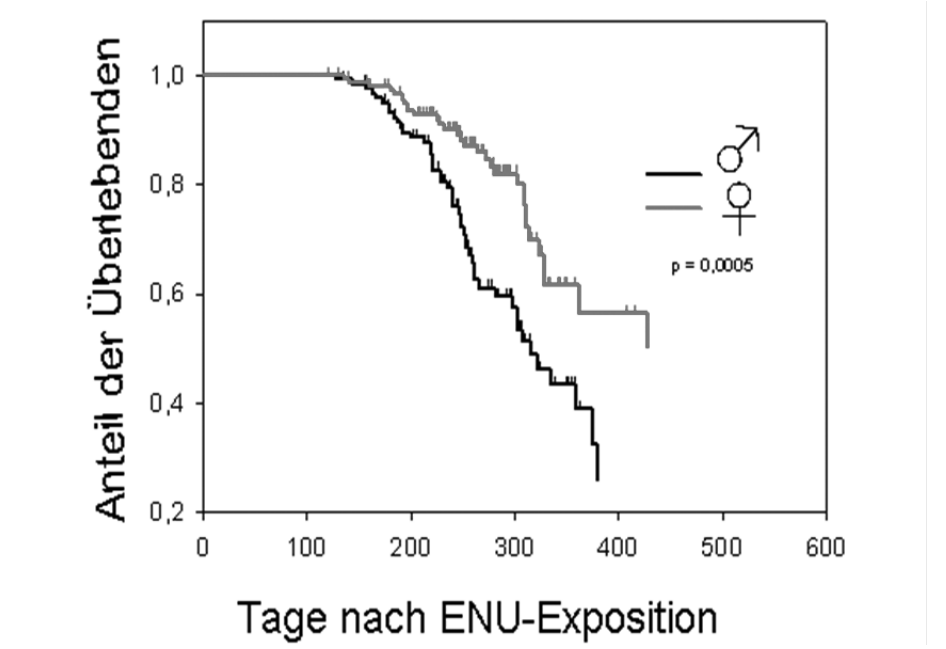
Werden im Tiermodell Gene entdeckt, die zu einem geschlechterabhängigen Erkrankungsrisiko beitragen, dann sind die homologen Gene beim Menschen als „Kandidatengene“ anzusehen, deren Wirkung überprüft werden muss.

Eigene Forschung zur chemisch induzierten Krebsentstehung

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der chemisch induzierten Krebsentstehung im peripheren Nervensystem (PNS) der ingezüchteten verschiedenen BD-Rattenstämme, die genetisch bedingt ein unterschiedliches Risiko gegenüber der Ausbildung bösartiger Tumoren haben. Während die Tiere des BDIX-Stammes nach Exposition gegenüber der mutagenen, krebsauslösenden Substanz N-Ethyl-N-nitrosoharnstoff (ENU) am ersten Tag nach der Geburt mit hoher Inzidenz (> 85 %) Tumoren des PNS (MPNST; maligne periphere Nervenscheidentumoren) vor allem in den Trigeminusnerven entwickeln, sind die Ratten des BDIV-Stammes resistent (Druckrey/Landschutz/Ivankovic 1970).

Wenn man BDIX- und BDIV-Ratten kreuzt, aus den daraus entstandenen Hybriden (F_1) eine weitere Generation (F_2) züchtet und diese Tiere mit ENU behandelt, entstehen die Tumoren des Nervensystems mit einer deutlichen Geschlechtsspezifität. In unseren Experimenten waren männliche F_2-Tiere (N= 122) beinahe doppelt so oft betroffen wie weibliche (N= 146); (39 % vs. 21 %; p = 0,002; log rank test) und entwickelten diese Tumoren sehr viel früher (B. U. Koelsch et al., 2006) (siehe Abb. 3).

Abbildung 3: Überlebenszeiten von (BDIX x BDIV) F_2-Ratten nach Kanzerogen-Behandlung

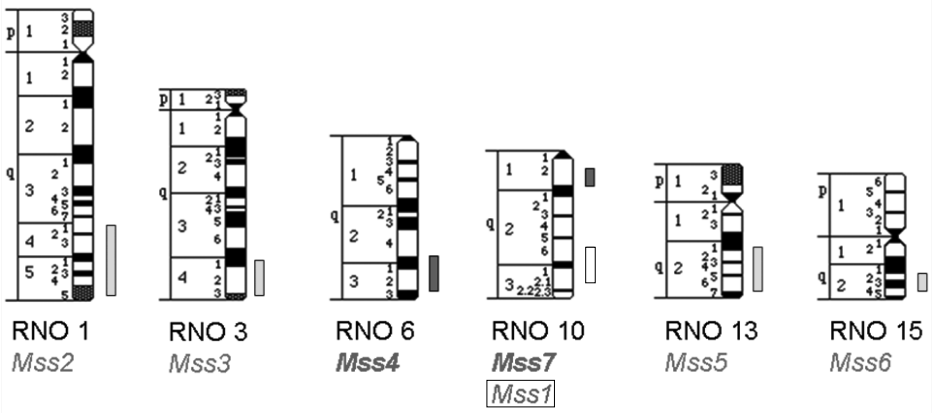


Die geschlechtsgetrennte Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenszeiten von 268 (BDIX x BDIV) F_2-Ratten nach Kanzerogen-Behandlung zeigt, dass männliche Ratten sehr viel früher an Tumoren erkranken und fast doppelt so häufig wie weibliche (39 % vs. 21 %). Quelle: modifiziert nach Koelsch et al. (2006).

An diesen Tieren haben wir Assoziationsstudien durchgeführt, d. h., dass wir bei allen Tieren durch die genomweite Analyse von DNA-Sequenzvarianten festgestellt haben, welche Abschnitte des Genoms sie von den tumorempfindlichen BDIX-Großeltern und welche sie von den tumorresistenten BDIV-Großeltern geerbt haben. Dann untersuchten wir, ob bestimmte BDIX-Abschnitte besonders oft bei F_2-Tieren, die an einem Tumor erkrankt waren, vorkamen bzw. bestimmte BDIV-Abschnitte bei tumorfreien, also resistenten F_2-Tieren. Diese Daten werteten wir geschlechtergetrennt aus. Auf diese Weise sind sieben Abschnitte im Genom („Genorte“ Mss1–Mss7; Mss = mediating schwannoma susceptibility) kartiert worden, die mit der Empfindlichkeit bzw. Resistenz gegenüber der ENU-induzierten Tumorentstehung assoziiert sind (Koelsch et al. 2006) (siehe Abb. 4). Sie beeinflussen allelspezifisch und – abgesehen von Mss1 – auch geschlechterabhängig sowohl die Tumorrate als auch die Latenzzeit der Tiere eines Rat-

tenstamms. Es muss angenommen werden, dass dort die Gene liegen, die das Tumorrisiko geschlechtsspezifisch determinieren.

Abbildung 4: Genomweite Assoziationsanalysen



Durch genomweite Assoziationsanalysen konnte festgestellt werden, welche Chromosomensegmente der BDIV- und BDIX-Ratten mit dem geschlechterabhängigen Tumorrisiko gegenüber der ENU-induzierten Krebsentstehung im Nervensystem assoziiert sind. Identifiziert wurden 6 Genorte (Mss1–7) auf verschiedenen Chromosomen (RNO). Dunkelgrau dargestellte Loci sind spezifisch für weibliche, hellgrau dargestellte für männliche Ratten. Der Mss1-Locus übt keinen geschlechterabhängigen Effekt aus. Quelle: modifiziert nach Van den Berg/Kindler-Röhrborn (2012).

Das BDIV-Allel des Mss4-Genortes zeigt einen starken Effekt. Während es in weiblichen Tieren eine fast vollständige Tumorresistenz verursacht, hat es keinen Einfluss auf das männliche Tumorrisiko, wie Tabelle 1 zeigt. Wir haben also tatsächlich eine Genotyp-Geschlecht-Wechselwirkung gefunden, die im Absatz „Gen-Geschlecht-Wirkmodelle“ dem Modell 2.C entspricht (s. u.).

Wir züchteten daraufhin kongene Rattenstämme, d. h. tumorempfindliche BDIX-Ratten, die im Bereich des Mss4-Genortes auf Chromosom 6 ein genomisches Fragment der tumorresistenten BDIV-Ratte tragen. Nach NEU-Behandlung der Tiere zeigte sich, dass das integrierte BDIV-DNA-Fragment Tumorresistenz vermittelt: Weibliche Tiere waren mehrfach stärker vor der Entwicklung von Tumoren geschützt als männliche (Koelsch et al. 2011).

Zur Identifizierung des Gens bzw. der Gene, die überwiegend in weiblichen Tieren Tumorresistenz vermitteln, konnten nun tumorresistente Ratten gezüchtet werden, in denen das Mss4-Fragment nur noch einen Bereich von 2 Megabasen umfasst. Dieses Fragment enthält ca. 30 positionelle Kandidatengene. Zwei der funktionell interessantesten Gene in diesem Genort weisen Sequenzunterschiede in regulatorischen Abschnitten zwischen BDIV- und BDIX-DNA auf, die zu einer unterschiedlichen Genaktivität führen könnten. Da von einer anderen Arbeitsgruppe (Aoyama et al. 1989) gezeigt werden konnte, dass u. a. Östrogen eine wichtige Rolle für die Krebsentstehung im peripheren Nervensystem spielt und zudem geschlechterspezifische Effekte bei der Tumorentstehung vermittelt, ist der Östrogenrezeptor beta (Esr2), der die Aktivität einer Reihe anderer Gene östrogenabhängig reguliert, ein guter Kandidat für die Tumorresistenz der BDIV-Weibchen. Der

zweite Kandidat ist die Glutathionperoxidase 2 (Gpx2), der eine Rolle in unterschiedlichen Schritten der Krebsentstehung zugeschrieben wird (Brigelius-Flohe/Kipp 2009). Gpx2 ist ein Enzym, das die Zelle vor Schäden durch oxidativen Stress schützt. Oxidativer Stress beschreibt eine Situation, in der ein Übermaß an reaktiven Sauerstoffspezies im Rahmen normaler Stoffwechselvorgänge produziert wird. Werden diese Sauerstoffradikale nicht beseitigt, da z. B. die verantwortlichen Proteine nicht funktionstüchtig oder in zu geringer Menge vorhanden sind, wird die Zelle geschädigt. Durch Beseitigung der schädlichen Sauerstoffradikale könnte also Gpx2 die Tumorentstehung verhindern.

Tabelle 1: Häufigkeiten von tumor-erkrankten F_2-Tieren und relative Risiken der Ausbildung von MPNST in Abhängigkeit vom Geschlecht und des Genotyps für DNA Sequenzvarianten auf Chromosom 6

Geschlecht		Männliche Ratten			Weibliche Ratten		
Marker		Genotyp			Genotyp		
Position (Mb) auf Chr.6		IV/IV	IV/IX	IX/IX	IV/IV	IV/IX	IX/IX
D6Mgh5	Tumoren/n[1]	11 (37)	18 (54)	9 (22)	2 (37)	18 (58)	6 (29)
76.4	Tumoren%[2]	30%	33%	41%	5%	31%	21%
	RR[3]		0.81	1.0		5.7	3.8
	K[I4]		0.45-1.48	0.51-1.98		1.4-23.3	0.8-16
D6Mit1		11 (31)	22 (58)	14 (33)	1 (42)	19 (65)	9 (38)
98.8		35%	38%	42%	2%	29%	24%
			1.1	1.2		12.3	9.9
			0.6-1.9	0.6-2.2		1.7-88.3	1.3-74.9
Ngb		9 (26)	21 (57)	17 (39)	2 (43)	21 (74)	6 (26)
111.2		35%	37%	44%	5%	28%	23%
			1.1	1.3		11.6	9.5
			0.57-1.99	0.67-2.38		1.6-83.3	1.2-74.2

[1] Häufigkeiten von männlichen und weiblichen Tieren, die *MPNST*s entwickelt hatten, im Verhältnis zu allen mit ENU behandelten Tieren, in Abhängigkeit vom Genotyp der getesteten DNA-Sequenzvarianten (*D6Mgh4, D6Mit1, Ngb*) auf Rattenchromosom 6. [2] Prozent Tumoren. [3] Relatives Risiko. [4] Konfidenzintervall.

Die Tatsache, dass der stärkste Resistenzeffekt bei Weibchen mit BDIV-Resistenzallelen des Markers D6Mit1 auftritt, weist darauf hin, dass das resistenzvermittelnde Gen in der Nähe liegen muss. Quelle: modifiziert nach: Winzen et al. (2009).

Um festzustellen, ob und wie Esr2 und Gpx2 das Risiko, MPNSTs zu entwickeln, beeinflussen, werden derzeit weitere Rattenstämme gezüchtet, die nur die BDIV-Variante eines der beiden Gene der resistenten Ratte tragen. Nach NEU-Behandlung könnte sich zeigen, welches Gen für den Resistenzeffekt verantwortlich ist oder ob beide Gene so-

gar interagieren. Des Weiteren wollen wir untersuchen, ob das Resistenzgen (oder die Gene) im Nervensystem selbst aktiv ist oder in einem anderen Gewebe „von außerhalb" auf die Krebsentstehung einwirkt. Eine weitere wichtige Frage, die einer Klärung bedarf, ist die, ob die Sexualhormone Östrogen und Testosteron auch in unserem Modell eine Rolle spielen. Dies kann z. B. durch die NEU-Behandlung von weiblichen Tieren mit unterdrückter Östrogenausschüttung und männlicher Tiere mit erhöhtem Östrogenspiegel aufgeklärt werden. Sollte Östrogen protektiv gegenüber der Tumorentstehung wirken, müssten die weiblichen Tiere nun eine höhere Tumorinzidenz aufweisen, während die Inzidenz in männlichen Tieren sinken müsste.

Diskussion

Das komplexe Zusammenspiel von genetischen und exogenen Risikofaktoren für die Entstehung und den Verlauf von Krankheiten an sich und die Unterschiede dieser Interaktionen bei Männern und Frauen lässt sich mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden nicht umfassend untersuchen. Wir haben erläutert, dass dies in Tierstudien leichter ist, weil hier die nicht genetischen Faktoren kontrolliert werden können. Es wurden in den letzten Jahren Hinweise dafür gefunden, dass autosomale Genvarianten die Krankheitsentstehung und ihren Verlauf bei männlichen und weiblichen Tieren unterschiedlich beeinflussen. Dies legt die Vermutung nahe, dass auch beim Menschen autosomale Gene und externe Faktoren, darunter Gender-abhängige Determinanten bei Männern und Frauen, verschiedene Wirkungen auf die Krankheitsentstehung zeigen.

Es gibt bisher nur wenige genomweite Assoziationsstudien beim Menschen und im Tiermodell, bei denen Genotyp-Geschlecht-Wechselwirkungen systematisch untersucht wurden. Entdeckt man in explorativen Untersuchungen Hinweise auf deren Existenz, müssen weitere Studien so geplant werden, dass sie die für diesen Zweck bestmögliche statistische Analysemethode nutzen und eine genügend hohe Fallzahl haben, um Genotyp-Geschlecht-Wechselwirkungseffekte in plausibler Größenordnung auch statistisch untermauern zu können (Myers et al. 2014).

Vermutlich sind Genotyp-Geschlechtereffekte im Tiermodell stärker und damit leichter zu entdecken, da sowohl die genetische als auch die Umweltvariabilität geringer ist. Durch Übertragung der im Tierversuch erzielten Ergebnisse sollen Ansatzpunkte für eine wirkungsvolle geschlechterabhängige Prävention und/oder therapeutische Intervention für menschliche Erkrankungen aufgezeigt werden.

Die Übertragbarkeit der im Tierversuch erzielten Ergebnisse auf den Menschen wurde lange Zeit angezweifelt, doch in letzter Zeit konnten für einige im Tiermodell identifizierte Suszeptibilitäts- bzw. Resistenzgene direkte Homologe gefunden werden, die auch an der Entstehung der humanen Erkrankung beteiligt sind.

Ein sehr eindrucksvolles Beispiel bietet ein Mausmodell für bösartige Tumoren der Leber, die sowohl bei Nagern als auch bei Menschen überwiegend bei männlichen Tieren/Männern entstehen. Die weibliche Resistenz und männliche Suszeptibilität werden durch ein Zusammenspiel des Östrogenrezeptors α bzw. des Androgenrezeptors mit den Transkriptionsfaktoren Foxa1/2 bewirkt, durch das geschlechtsspezifische Signalwege

aktiviert werden. Frauen, die konstitutionell im Genom veränderte Bindungsstellen für diese Molekülkomplexe haben, die deren Bindung behindern, haben ein erhöhtes Risiko, Lebertumoren zu entwickeln (Li et al. 2012).

Es ist gut vorstellbar, dass beim Menschen nicht nur direkte Homologe von Genen, die im Nagermodell Krankheitsresistenz bzw. -suszeptibilität vermitteln, sondern auch solche, die in dasselbe regulatorische Netzwerk eingebunden sind oder zur gleichen Genfamilie gehören, kausal an der geschlechterspezifischen Veranlagung oder an der Resistenz gegenüber einer bestimmten Krankheit beteiligt sind.

Im Tiermodell durch Assoziationsanalysen und nachfolgende Studien an congenen Tieren entdeckte Gene, die geschlechterabhängig gegenüber der Tumorentstehung prädisponieren oder Resistenz vermitteln, sollten als Kandidatengene beim Menschen ebenfalls durch Assoziationsstudien an beiden Geschlechtern validiert werden. Nachfolgend könnten wiederum im Tiermodell Experimente zur medikamentösen Prävention und Therapie von Tumorerkrankungen durchgeführt werden, deren Resultate im Weiteren auf ihre Übertragbarkeit bei Männern und Frauen geprüft werden müssten, um so schließlich zu maßgeschneiderter Gesundheitsversorgung für beide Geschlechter zu gelangen.

Literaturverzeichnis

Aoyama, Hideyuki; Naito, Masashi; Fujimoto, Nariaki; Oda, Miyo; Naito, Yukiko; Mori, Masahiro & Ito, Akihiro. (1989). Effects of sex difference, gonadectomy and estradiol on N-ethyl-N-nitrosourea-induced trigeminal nerve tumors in rats. *Carcinogenesis, 10*(8), 1505–1509. http://dx.doi.org/10.1093/carcin/10.8.1505

Boffetta, Paolo; Hashibe, Mia; La Vecchia, Carlo; Zatonski, Witold & Rehm, Jürgen. (2006). The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *International Journal of Cancer, 119*(4), 884–887. http://dx.doi.org/10.1002/ijc.21903

Brigelius-Flohe, Regina & Kipp, Anna. (2009). Glutathione peroxidases in different stages of carcinogenesis. *Biochimica Biophysica Acta, 1790*(11), 1555–1568. http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.03.006

Cook, Michael B.; Dawsey, Sanford M.; Freedman, Neal D.; Inskip, Peter D.; Wichner, Sara M.; Quraishi, Sabah M. & McGlynn, Katherine A. (2009). Sex disparities in cancer incidence by period and age. *Cancer Epidemiology, Biomarkers &Prevention, 18*(4), 1174–1182. http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-1118

De Miglio, Maria R.; Virdis, Patrizia; Calvisi, Diego F.; Frau, Maddalena; Muroni, Maria R.; Simile, Maria M. & Feo, Francesco. (2006). Mapping a sex hormone-sensitive gene determining female resistance to liver carcinogenesis in a congenic F344.BN-Hcs4 rat. *Cancer Research, 66*(21), 10384–10390. http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2881

Druckrey, Herrmann; Landschutz, Christoph & Ivankovic, Stanislav. (1970). [Transplacental induction of malignant tumours of the nervous system. II. Ethyl-nitrosurea in 10 genetically defined strains of rats]. *Zur Krebsforschung, 73*(4), 371–386. http://dx.doi.org/10.1007/BF00524174

Ellegren, Hans & Parsch, John. (2007). The evolution of sex-biased genes and sex-biased gene expression. *Nature Reviews Genetics, 8*(9), 689–698. http://dx.doi.org/10.1038/nrg2167

Higaki, Jitsuo; Baba, Shunroku; Katsuya, Tomohiro; Sato, Noriyuki; Ishikawa, Kazuhiko; Mannami, Toshihumi & Ogihara, Toshio. (2000). Deletion allele of angiotensin-converting

enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men: the Suita Study. *Circulation, 101*(17), 2060–2065. http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.101.17.2060

Isensee, Jörg & Ruiz Noppinger, Patricia. (2007). Sexually dimorphic gene expression in mammalian somatic tissue. *Gender Medicine, 4 Suppl B*, 75–95. http://dx.doi.org/10.1016/S1550-8579(07)80049-0

Koelsch, Bernd U.; Fischer, Christine; Neibecker, Markus; Schmitt, Nina; Schmidt, Ortrud; Rajewsky, Manfred F. & Kindler-Rohrborn, Andrea. (2006). Gender-specific polygenic control of ethylnitrosourea-induced oncogenesis in the rat peripheral nervous system. *International Journal of Cancer, 118*(1), 108–114. http://dx.doi.org/10.1002/ijc.21287

Koelsch, Bernd; Winzen-Reichert, Bettina; Fischer, Christine; Kutritz, Andrea; van den Berg, Linda & Kindler-Rohrborn, Andrea. (2011). Sex-biased suppression of chemically induced neural carcinogenesis in congenic BDIX.BDIV-Mss4a rats. *Physiological Genomics, 43*(10), 631–639. http://dx.doi.org/10.1152/physiolgenomics.00246.2010

Li, Zhaoyu; Tuteja, Geetu; Schug, Jonathan & Kaestner, Klaus H. (2012). Foxa1 and Foxa2 are essential for sexual dimorphism in liver cancer. *Cell, 148*(1–2), 72–83. http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.026

Meng, Hsiang-Chi; Griffiths, Marie M.; Remmers, Elaine F.; Kawahito, Yutaka; Li, Wentian; Neisa, Roberto & Gulko, Percio S. (2004). Identification of two novel female-specific non-major histocompatibility complex loci regulating collagen-induced arthritis severity and chronicity, and evidence of epistasis. *Arthritis Rheumatism, 50*(8), 2695–2705. http://dx.doi.org/10.1002/art.20366

Myers, Rachel A.; Scott, Nicole M.; Gauderman, W. James; Qiu, Weiliang; Mathias, Rasika A.; Romieu, Isabelle & Nicolae, Dan L. (2014). Genome-wide interaction studies reveal sex-specific asthma risk alleles. *Human Molecular Genetics, 23*(19), 5251–5259. http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddu222

O'Donnell, Christopher J.; Lindpaintner, Klaus H.; Larson, Martin G.; Rao, Valluri S.; Ordovas, Jose M.; Schaefer, Ernst J. & Levy, Daniel. (1998). Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation, 97*(18), 1766–1772. http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.97.18.1766

Ober, Carol; Loisel, Dagan A. & Gilad, Yoav. (2008). Sex-specific genetic architecture of human disease. *Nature Reviews Genetics, 9*(12), 911–922. http://dx.doi.org/10.1038/nrg2415

Patsopoulos, Nikolaos A.; Tatsioni, Athina & Ioannidis, John P. (2007). Claims of sex differences: an empirical assessment in genetic associations. *Journal of the American Medical Association*, *298*(8), 880–893. http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.8.880

Payne, Sarah. (2001). 'Smoke like a man, die like a man'?: a review of the relationship between gender, sex and lung cancer. *Social Science & Medicine, 53*(8), 1067–1080. http://dx.doi.org/10.1016/S0277-9536(00)00402-0

Regitz-Zagrosek, Vera & Espinola-Klein, Christine. (2006). Schlagen Frauenherzen anders? *Kardiologie up2date, 2*, 255–269.

Rinn, John L. & Snyder, Michael. (2005). Sexual dimorphism in mammalian gene expression. *Trends in Genetics, 21*(5), 298–305. http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2005.03.005

Van den Berg, Linda & Kindler-Röhrborn, Andrea. (2012). Das individuelle Krebsrisiko. Spielt das Geschlecht eine Rolle? *Unikate*, *41*, 10–18.

Whitacre, Caroline C. (2001). Sex differences in autoimmune disease. *Nature Immunology, 2*(9), 777–780. http://dx.doi.org/10.1038/ni0901-777

Winzen, Bettina; Koelsch, Bernd U.; Fischer, Christine & Kindler-Röhrborn, Andrea. (2009). Genetic basis of sex-specific resistance to neuro-oncogenesis in (BDIX x BDIV) F2 rats. *Mammalian Genome, 20*, 741–748. http://dx.doi.org/10.1007/s00335-009-9226-1

Zhao, Chunyan; Gao, Hui; Liu, Yawen; Papoutsi, Zoi; Jaffrey, Sadaf; Gustafsson, Jan-Ake & Dahlman-Wright, Karin. (2010). Genome-wide mapping of estrogen receptor-beta-binding

regions reveals extensive cross-talk with transcription factor activator protein-1. *Cancer Research, 70*(12), 5174–5183. http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4407

Zu den Personen

Christine Fischer, Dr. sc. hum, Diplom-Mathematikerin, Leiterin der Arbeitsgruppe Statistik in der Genetik am Institut für Humangenetik der Universität Heidelberg. Arbeitsschwerpunkte: Familienstudien, Risikoberechnung in Familien.
Kontakt: Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 366, 69120 Heidelberg
E-Mail: Cfischer@uni-hd.de

Andrea Kindler-Röhrborn, PD Dr. med, Leiterin der Arbeitsgruppe „Molekulargenetische Präventionsforschung" am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Essen, Universität Duisburg-Essen. Arbeitsschwerpunkte: molekulare Genetik und Physiologie des Krebsrisikos.
Kontakt: Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen
E-Mail: andrea.kindler@uk-essen.de

Glossar

Allel: eine oder mehrere alternative Formen eines Gens oder einer DNA-Variante
Autosom: alle Chromosomen mit Ausnahme der Geschlechtschromosomen
Gen: ein Abschnitt DNA mit der biologischen Information für die Bildung eines Eiweißes bzw. einer RNA
Genom: das gesamte genetische Material einer Zelle oder eines Individuums
Genomweite Assoziationsstudie: Studie zur Untersuchung von sehr vielen genomweit verteilten DNA-Varianten bei PatientInnen einer bestimmten Erkrankung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit dem Ziel, genetische Risikofaktoren für die Erkrankung zu finden
Genotyp: die spezifische Kombination zweier Allele bei einem Gen oder einer DNA-Variante; hat man z. B. das Allel A an einer Stelle auf dem mütterlichen und das Allel a an derselben Stelle auf dem väterlichen Chromosom, ist der Genotyp Aa. Mögliche Genotypen sind AA, Aa und aa.
geschlechterabhängig: unterschiedlich bei Frauen und Männern
geschlechtsspezifisch: nur bei einem Geschlecht vorhanden
Geschlechtereffekt: unterschiedlicher Effekt bei Frauen und Männern
Inzucht: (in der Tierzucht) Kreuzung möglichst naher Verwandter (Bruder/Schwester), um genetisch möglichst reinerbige Tierstämme zu erhalten
Kandidatengen: ein Gen, das in Vorstudien oder aufgrund von Analogien mit einer Krankheit in Verbindung gebracht wurde
Megabase: 1 x 10^6 Basenpaare
MPNST: maligner peripherer Nervenscheidentumor
Polymorphismus/DNA-Sequenzvariante: Stelle auf dem Genom, an der verschiedene Ausprägungen auftreten, sie heißen Allele oder DNA-Varianten. Sie heißt Polymorphismus, wenn das seltenere Allel eine Häufigkeit von mehr als 1 Prozent in der Bezugspopulation hat.