

Genetisches Profil der Multiplen Sklerose: Risikogene und die „dunkle Materie“

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Weltweit sind etwa 2 Mio. Menschen erkrankt. MS betrifft vor allem junge Erwachsene, beginnt in den meisten Fällen als schubförmig-remittierende Verlaufsform, führt aber im Verlauf von 10 bis 15 Jahren in etwa 50–60% der Fälle zu einer progressiven neurologischen Behinderung. Etwa 10% der Patienten zeigen eine primär-chronische Verlaufsform.

Die schubförmig-remittierende Phase ist charakterisiert durch fokale entzündliche Läsionen der weißen Substanz des ZNS, die einhergehen mit Demyelinisierung, (oft inkompletter) Remyelinisierung und Gliose und zum Erscheinungsbild der kennzeichnenden „sklerotischen Plaques“ führen. Bereits früh in der Erkrankung kommt es auch zur Schädigung von Nervenfasern, im Verlauf zusätzlich zu Zeichen der Neurodegeneration. Der entzündliche Prozess wird höchstwahrscheinlich maßgeblich angetrieben von einem Subtyp der CD4⁺T-Lymphozyten (T_H17-Zellen), wobei in den entzündlichen Infiltraten neben CD4⁺T-Zellen auch CD8⁺T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und mononukleäre Zellen zu finden sind.

Familiäre Häufung der MS

Wie alle komplex-genetischen Erkrankungen ist auch MS charakterisiert durch eine erhöhte Inzidenz in Verwandten be-

troffener Patienten (zur Übersicht s. [6, 27]). Etwa 20% der Patienten aus Nord-europa zeigen eine positive Familienanamnese bei einer allgemeinen Krankheitsprävalenz in der Population von 0,1–0,3%. Populationsbasierte Familien- und Zwillingsstudien haben gezeigt, dass sich das Erkrankungsrisiko mit zunehmender Anzahl betroffener Familienmitglieder und zunehmendem Verwandtschaftsgrad ebenfalls erhöht: So haben ein Geschwister bzw. ein dizygoter Zwilling eines MS-Patienten ein etwa 5%iges Lebenszeitrisiko an MS zu erkranken, während ein monozygoter Zwilling ein etwa 25%iges Risiko aufweist. Die familiäre Aggregation scheint deutlich durch die genetische Komponente bedingt zu sein, und kulturelle oder Umweltkomponenten in der Familie scheinen hier nur einen geringen Einfluss zu haben. Dies zeigt eine Reihe von Studien: So hat etwa bei adoptierten MS-Patienten die adoptierende Familie ein Risiko für MS, das dem der normalen Bevölkerung entspricht, während die Ursprungsfamilie ein erhöhtes Risiko aufweist. Des Weiteren ist das Risiko von Halbgeschwistern ungefähr halb so groß wie das von vollen Geschwistern, unabhängig davon, ob sie getrennt oder zusammen aufgewachsen sind, und es besteht kein erhöhtes Risiko für die genetisch nichtverwandten Stiefgeschwister. Es kann daraus jedoch nicht abgeleitet werden, dass Umweltfaktoren keine Rolle spielen. Vielmehr scheinen Umweltfaktoren eher auf Populationsebene einen Einfluss zu haben, aber nur einen geringen

oder keinen Einfluss innerhalb von Familien [27].

Trotz der Evidenzen für den genetischen Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit gibt es, anders als bei Erkrankungen wie etwa der Alzheimer- oder Parkinson-Erkrankung, bei denen 5–10% der Patienten autosomal-dominante oder -rezessive Mutationen ausweisen (zur Übersicht s. [18]), keine Hinweise auf eine nach Mendel vererbte Form der Erkrankung. Die meisten MS-Familien haben nicht mehr als 2 oder 3 Erkrankte, ohne dass ein klares Vererbungsmuster erkennbar wäre. Nur in Einzelfällen sind Familien mit mehr Erkrankten beschrieben worden (z. B. [8, 13]). Hier gab es jedoch keine Kopplung zu chromosomalen Regionen, die auf eine hochpenetrante Mutation hinweisen könnte. Vielmehr wird angenommen, dass sowohl in familiären als auch in „sporadischen“ Fällen genetische Varianten, die auch in der gesunden Bevölkerung vorkommen können, in einer Vielzahl von Genorten („Loci“) eine Prädisposition zur Entstehung von MS bewirken und in der Interaktion mit weiteren intrinsischen sowie Umweltfaktoren zu einer Erkrankung führen können. Die Erblichkeit in Populationen europäischen Ursprungs, d. h. der Anteil phänotypischer Variation in der Bevölkerung, der durch vererbte Faktoren bedingt wird, wird auf etwa 40% geschätzt [26].

Genetische Assoziationsstudien

Genetische Assoziationsstudien untersuchen einen statistischen Zusammen-

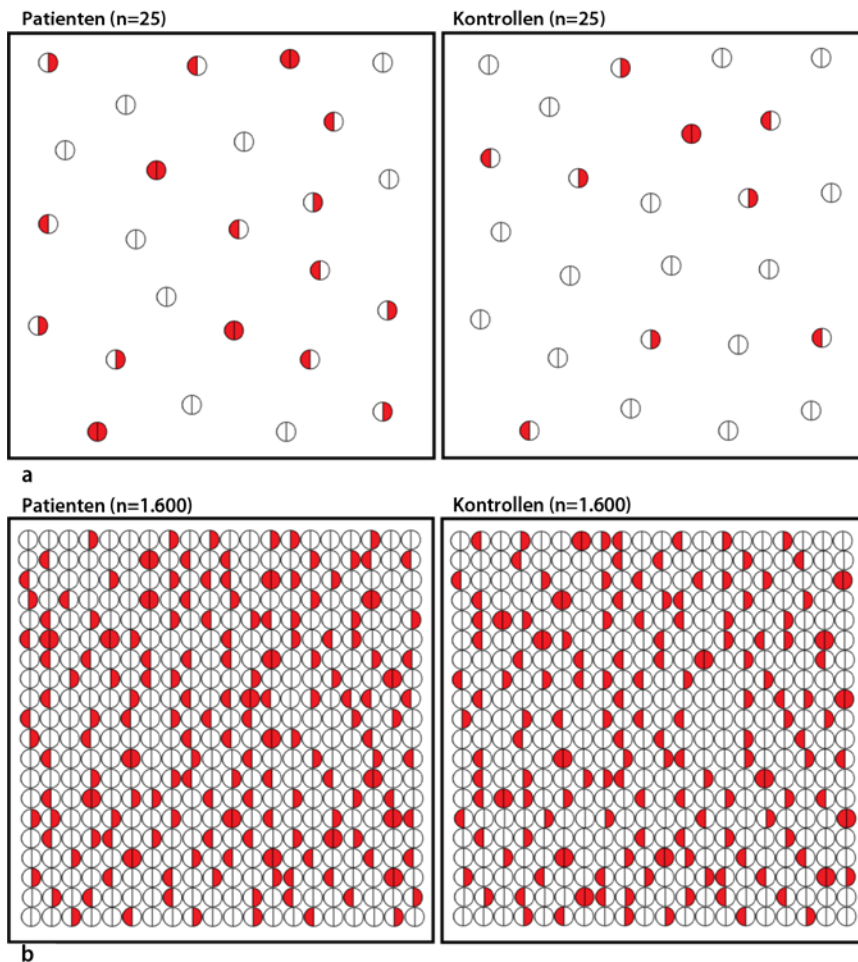


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der Verteilung einer genetischen Risikovariante in einer Patienten- und Kontrollstichprobe. Jede Person ist durch einen Kreis dargestellt und besitzt eine mütterliche und ein väterliche Kopie des Genoms. Trägt sie an der Stelle der genetischen Variante zwei Referenzallele, ist sie homozygot für das Referenzallel (weiße Kreise), trägt sie zwei Risikoallele, ist sie homozygot für das Risikoallel (rote Kreise); weist sie ein Referenzallel und ein Risikoallel auf, ist sie heterozygot für die Variante (weiß-rote Kreise). In **Abb. 1a** ist die Verteilung einer Variante in der Stichprobe dargestellt, die eine Erhöhung des Risikos der MS-Erkrankung bei Vorliegen mindestens einer Risikovariante um das 2,67-Fache zeigt (Odds Ratio [OR] = 2,67). Dies entspricht etwa der OR des HLA-DRB1*1501-Risikoallels. Die Frequenz des Risikoallels in der Patientenstichprobe beträgt hierbei 40%, in der Kontrollstichprobe 20% (entsprechend der Frequenz des HLA-Risikoallels in der europäischen Bevölkerung). Bei dieser Effektstärke und Allelfrequenz in der Stichprobe sind 25 Patienten und 25 Kontrollprobanden notwendig, um einen nominal-signifikanten p-Wert zu erlangen ($p < 0,05$). **Abb. 1b** zeigt die Verteilung einer Variante bei einer beobachteten OR von 1,12 in der Stichprobe. Dies entspricht etwa der mittleren beobachteten Effektstärke aller bisher etablierten MS-Risikovarianten. Die Allelfrequenz in der Patientenstichprobe beträgt hier 22%, in der Kontrollstichprobe 20%. Um hier ein nominal-signifikantes Ergebnis zu erreichen, sind 1600 Patienten und 1600 Kontrollen nötig. (Die Darstellung wurde zur Vereinfachung auf 400 Patienten und 400 Kontrollen limitiert.) Um genomweite Signifikanz ($p < 5 \times 10^{-8}$) zu erreichen, sind im Fall des Szenarios A (OR 2,67) etwa 160 Patienten und 160 Kontrollen notwendig, im Fall von Szenario B (OR 1,12) jedoch etwa 12.500 Patienten und 12.500 Kontrollprobanden

hang zwischen der Frequenz einer genetischen Variante, z. B. eines Einzelbasenaustausches („single nucleotide polymorphism [SNP]“), und bestimmten Phänotypen. Der Phänotyp kann ein qualitatives Merkmal sein, etwa das Vorkommen einer Erkrankung wie MS. Dabei wird die

Frequenz von genetischen Varianten in Patienten mit der in nichterkrankten Kontrollprobanden verglichen (**Abb. 1**). Die resultierenden Effekte von genetischen Varianten auf das Krankheitsrisiko werden gewöhnlich als „Odds Ratios [OR]“ angegeben, die bei Erkrankungen

mit geringer Prävalenz wie der MS dem „relativen Risiko“ entsprechen. Zum Beispiel erhöht eine genetische Variante mit einer OR von 2,0 oder 1,3 das Risiko der MS-Erkrankung um das 2-fache bzw. das 1,3-fache. Bei genetischen Assoziationsstudien in Familien wird getestet, ob bestimmte Varianten häufiger an erkrankte Kinder weitergegeben werden. Diese Methode hat jedoch eine geringere Trennschärfe („power“) als Fall-Kontroll-Studien und wird deshalb bei Assoziationsstudien zunehmend weniger eingesetzt. Neben qualitativen Merkmalen kann der Zusammenhang von genetischen Markern mit quantitativen Merkmalen untersucht werden, z. B. mit dem Erkrankungsalter oder dem Behinderungsgrad in der Patientenstichprobe.

Typischerweise gibt es in genetischen Assoziationsstudien zwei Ansätze: Zum einen können in sog. Kandidatengenstudien gezielt genetische Varianten in Genen oder einer Gruppe von Genen getestet werden, die für eine Erkrankung funktionell interessant erscheinen, d. h. die z. B. in In-vitro- oder In-vivo-Studien pathophysiologisch mit der Erkrankung in Verbindung gebracht worden sind. Seit 2005 gibt es neben dem Kandidatengenansatz die Möglichkeit, in genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) „hypothesenfrei“ hunderttausende bis mehrere Millionen SNPs, die über das gesamte Genom verteilt sind, in einem einzigen Experiment zu testen. Hierbei werden genetische Varianten, die mit einer bestimmten Mindestfrequenz (häufig 1% oder 5%, sog. Polymorphismen) in der Referenzpopulation vorkommen, getestet, d. h. wenig häufige (<1%) genetische Varianten werden normalerweise nicht erfasst. Der bioinformatisch und statistisch sehr anspruchsvolle GWAS-Ansatz erfordert eine stringente Korrektur für multiples Testen. Gewöhnlich wird, unter der Annahme von bis zu 1 Mio. unabhängiger Genorte im menschlichen Genom, ein Signifikanzniveau von 5×10^{-8} angenommen. Häufig werden in diesen Studien statistisch „interessante“ Assoziationssignale anschließend in weiteren Stichproben derselben oder anderer Populationen gezielt validiert. Während der Kandidatengenansatz in vielen komplex-genetischen Erkrankungen zu der Identifizie-

Hier steht eine Anzeige.



Infobox 1 Internetadressen

- www.msgene.org
- www.msgene.org/largescale.asp
- www.pdgene.org

rung einiger weniger Risikogene geführt hat, die häufig die größten Effekte in den jeweiligen Erkrankungen zeigen, hat der genomweite Assoziationsansatz in den letzten Jahren zu der Identifizierung vieler weiterer Risikogene geführt, die typischerweise jedoch nur kleine bis moderate Effekte haben. Diese Situation trifft auch auf die MS zu und soll im Folgenden dargestellt werden.

HLA

Vor fast 40 Jahren wurde in der Anfangsphase der Kandidatengenforschung eine Assoziation von MS mit der HLA („human leucocyte antigen“ oder Transplantationsantigen)-Genregion auf Chromosom 6 beschrieben [17, 21], die sich in praktisch allen Nachfolgestudien in anderen Populationen bestätigt hat und die bis heute den stärksten Effekt auf das Erkrankungsrisiko aufweist. Die sehr genreiche HLA-Region (>160 proteinkodierende Gene) ist mit über 44.000 genetischen Varianten die variabelste Region des Genoms. Zugleich sind sehr viele genetische Varianten, die oft sogar in verschiedenen Genen liegen, miteinander gekoppelt, d. h. sie werden häufig miteinander vererbt. Etwa 40% der Gene der HLA-Region kodieren für Proteine, die im Immunsystem eine Rolle spielen. Deshalb ist es sehr schwierig, die tatsächlich funktionell relevanten Varianten oder Kombinationen von Varianten, sog. Haplotypen, zu identifizieren, die der Assoziation mit MS zugrunde liegen. Inzwischen hat sich herausgestellt, dass in den meisten Populationen europäischen Ursprungs sowie in der afroamerikanischen Population das sog. *HLA-DRBI*1501*-Allel, das einen Haplotyp darstellt, als Hauptrisikofaktor wirkt (zur Übersicht s. [28]). Es erhöht das Risiko einer MS-Erkrankung um das 2- bis 3-fache (OR ca. 2,6) und erklärt etwa 10% der Erblichkeit [26]. *HLA-DRBI* gehört zu den HLA-Klasse-II-Molekülen, die verantwortlich sind für die Präsentation von extrazellulären, potenziell patho-

genen Peptiden auf antigenpräsentierenden Zellen und damit für die Aktivierung von CD4⁺T-Zellen. Strukturelle Studien haben postuliert, dass der Haplotyp von *HLA-DRBI*1501* durch eine Veränderung der Form und Ladung bestimmter Strukturen an der Peptidbindungsstelle des HLA-II-Moleküls die Antigenbindung und -präsentation verändert [29].

Aufgrund der vielen immunologisch relevanten Gene in der HLA-Region wurde in der Folge nach zusätzlichen, von *HLA-DRBI*1501* unabhängigen Risikovarianten für MS gesucht. In den letzten Jahren konnten neben *HLA-DRBI*1501* weitere Assoziationen mit HLA-Klasse-I-Genen nachgewiesen werden (z. B. [7]). HLA-I-Komplexe sind verantwortlich für die Präsentation von intrazellulären Molekülen an der Oberfläche der jeweiligen Zellen und aktivieren zytotoxische CD8⁺T-Zellen. Eine Rolle von CD8⁺-Zellen für die Pathogenese der MS wird auch durch funktionelle Daten erhärtet (z. B. [10]). Der genaue Wirkmechanismus der MS-assoziierten genetischen Haplotypen in HLA-I- und HLA-II-Molekülen in dem pathogenetischen Prozess ist bisher jedoch kaum verstanden.

Andere Kandidatengenstudien

Nach der frühen und erfolgreichen Identifizierung der HLA-Genregion als Risikofaktor für MS wurden über mehr als 30 Jahre in hunderten von Studien mehr als 600 andere, zumeist immunologisch interessante Gene auf ihre Assoziation mit MS getestet und dutzende potenzielle Risikogene postuliert (für einen Überblick über die Datenlage s. www.msgene.org, **Infobox 1**). Zu den am häufigsten untersuchten Genen gehören *APOE*, *CCR5*, *CTLA4*, *IFNG*, *ICAMI*, *IGH@*, *IL1A* und *B*, *IL4*, *IL6* und *IL10*, *IL1RN*, *MBP*, *TRB@* sowie mitochondriale Gene. Für keines dieser Gene gibt es jedoch bisher überzeugende Evidenzen für eine Assoziation mit MS. Gründe für die fehlende Identifizierung von weiteren Risikogenen mithilfe des Kandidatengen-Ansatzes sind vielfältig: So wurden etwa Effektgrößen weiterer potenzieller genetischer Risikovarianten überschätzt und deshalb zu kleine Stichproben untersucht. Begrenzte

Einblicke in die pathogenetischen Mechanismen führten zur Wahl von ungeeigneten Kandidatengen, und das genaue Spektrum genetischer Variationen im Genom war bis zur Vollendung verschiedener Genomprojekte nur unzureichend bekannt. Liberale Signifikanzniveaus ohne Korrektur für multiples Testen führten häufig zu initial falsch-positiven Ergebnissen, und es kam zu falsch-positiven und -negativen Ergebnissen durch unkontrollierte Verzerrungen („Bias“), etwa durch eine ethnische Durchmischung der Stichproben („Populationsstratifikation“). Eine bemerkenswerte Ausnahme aus dem Ende der Kandidatengen-Ära stellt die Identifizierung des MS-Risikogens *IL7R* dar, das für die α -Kette des Interleukin-7-Rezeptors kodiert [11, 19, 30].

Genomweite Assoziationsstudien

Im Jahr 2007 wurde die erste GWAS in MS veröffentlicht, die die Assoziation mit dem HLA-Locus und *IL7R* bestätigten konnte und zugleich eine Assoziation mit *IL2RA* beschrieb ([12], **Tab. 1**). Seitdem sind 8 GWAS publiziert worden, die rund 50 MS-Risiko-Loci berichteten, die genomweit signifikante ($p < 5 \times 10^{-8}$) Evidenz für eine Assoziation zeigten (für eine Übersicht s. **Tab. 1**). Dabei hat sich mit immer größer werdender Studiengröße und damit größerer Power auch die Anzahl der beschriebenen und im Folgenden validierten MS-Risikogene vergrößert. Des Weiteren wurden in anderen umfassenden Assoziationsstudien, z. B. großangelegten GWAS-Validierungsstudien oder GWAS-Metaanalysen, weitere MS-Risikogene gefunden (für eine Übersicht s. www.msgene.org/largescale.asp, **Infobox 1**; [31]).

Die kürzlich veröffentlichte größte GWAS [26], die Proben verschiedener europäischer Länder sowie der USA einschloss, hat in ca. 10.000 Fällen und ca. 17.000 Kontrollen die Assoziation mit 23 der zuvor postulierten MS-Genen bestätigt und außerdem 29 neue potenzielle MS-Gene beschrieben (**Tab. 1**). Letztere wurden in der Studie bereits in den Datensätzen früherer GWAS validiert. Dennoch bedarf es weiterer Daten in unabhängigen Stichproben, um die Rol-

le dieser neuen Genorte für das MS-Risiko zweifelsfrei zu klären und z. B. die funktionell relevanten Sequenzvarianten ausfindig zu machen. Die GWAS konnte ebenfalls die von *HLA-DRB1* unabhängige Assoziation von HLA-Klasse-I-Genen bestätigen. Insgesamt haben die durch die GWAS der letzten Jahre identifizierten Genorte kleine bis moderate Effekte auf das MS-Risiko. Die mittlere Effektstärke (OR) beträgt ca. 1,12 (1,1–1,3), d. h. sie beträgt nur ca. ein Zehntel des HLA-Effekts. Das ist vergleichbar mit der Effektstärke von GWAS-Loci anderer komplex-genetischer Erkrankungen [14]. *GALC*, *CD86* und *PTGER4* haben mit ORs von 1,26, 1,21 und 1,21 die größten Effekte unter den durch GWAS identifizierten MS-Risiko-Loci. Bei Kombination aller bis heute identifizierter Risiko-Loci einschließlich des HLA-Locus sind etwa 17% der Erbllichkeit erklärbar [26].

Trotz individuell kleiner Effektstärken bieten die identifizierten Genorte einen einzigartigen Einblick in die genetische Architektur der Erkrankung und mögliche zugrunde liegende Pathomechanismen. So sind die überwiegende Mehrzahl der MS-Risikogene, die in der letzten großen GWAS gefunden wurden [26], beteiligt an immunologischen Prozessen, besonders zytokinabhängigen Signalwegen und anderen Signaltransduktionswegen von immunologischer Relevanz. Zwei weitere Gene (*CYP27B1*, *CYP24A1*), die eine Rolle im Vitamin-D-Stoffwechsel spielen, zeigen ebenfalls eine Assoziation, was aufgrund des lange postulierten Umwelteffekts von Vitamin D und Sonneneinstrahlung auf das MS-Risiko (zur Übersicht s. [23]) sehr interessant ist. Lediglich zwei Gene, die eine Assoziation mit MS zeigen (*GALC*, *KIF21B*), könnten in primär neurodegenerativen Prozessen eine Rolle spielen. Somit sind die genetischen Evidenzen für einen primär neurodegenerativen Pathomechanismus bei der MS bisher eher schwach [26].

Die genaue Aufklärung der zugrundeliegenden Funktion der identifizierten MS-Risiko-Gene, z. B. durch In-vitro- oder In-vivo-Experimente oder durch Untersuchung von Endophänotypen der MS, kann unser Verständnis von der Pathophysiologie der MS vertiefen und ggf. erweitern. Dies kann jedoch unter Um-

Nervenarzt 2012 · 83:705–713 DOI 10.1007/s00115-011-3438-9
© Springer-Verlag 2012

C.M. Lill · F. Zipp

Genetisches Profil der Multiplen Sklerose: Risikogene und die „dunkle Materie“

Zusammenfassung

Multiple Sklerose (MS) ist eine multifaktorielle Erkrankung, die auf der Grundlage von Wechselwirkungen genetischer und umweltbedingter Faktoren entsteht. Sie tritt gehäuft familiär auf, die Vererbung folgt aber nicht den klassischen mendelschen Regeln. Das Risiko einer MS-Erkrankung wird genetisch vielmehr beeinflusst durch dutzende bis hunderte von genetischen Varianten, die auch in der Normalbevölkerung vorkommen. Den größten, seit 40 Jahren bekannten Risikoeffekt haben genetische Varianten in der HLA-Region, die das Risiko einer MS um das Zwei- bis Dreifache erhöhen. In den letzten Jahren konnten durch genomweite Assoziationsstudien (GWAS) fast 60 weitere Risikofaktoren identifiziert werden. Jeder dieser genetischen Fak-

toren führt zu einer moderaten Erhöhung des Risikos (mit Odds Ratios von 1,1–1,3). Die zurzeit bekannten genetischen Risikofaktoren machen jedoch nur einen geringen Anteil der Erbllichkeit der MS aus. Die durch den GWAS-Ansatz nicht identifizierbaren genetischen Risikofaktoren, gelegentlich auch als „dunkle Materie“ bezeichnet, sind möglicherweise durch andere vererbte Faktoren bedingt wie etwa strukturelle Variationen im Genom, seltene Sequenzvarianten sowie vererbte epigenetische Modifikationen.

Schlüsselwörter

Multiple Sklerose · Genetik · Genomweite Assoziationsstudien · Familiäre Häufung · HLA-Region

The genetic profile of multiple sclerosis: risk genes and the „dark matter“

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a genetically complex disease caused by the interplay of genetic and environmental factors. While it shows substantial familial accumulation, there is no evidence for typical Mendelian transmission within families. Instead, MS risk is likely governed by dozens to hundreds of genetic variants, which can also be present in the general population. The strongest genetic risk factor for MS was identified 40 years ago and lies within the HLA locus. It increases the risk of developing MS by two- to threefold. Within the last few years, genome-wide association studies (GWAS) have led to the identification of nearly 60 additional genetic risk loci. Each of these loci yields a modest to moderate risk

increase (odds ratios of 1.1–1.3). Even in combination, however, the currently known risk variants merely account for a small fraction of the disease's heritability. It is likely that a major fraction of genetic MS risk that cannot be explained by GWAS, sometimes termed the “dark matter” of GWAS, is caused by other factors, such as structural variations of the genome, rare sequence variants, or inherited epigenetic modifications.

Keywords

Multiple sclerosis · Genetics · Genome-wide association study · Familial aggregation · HLA locus

ständen ein schwieriger Prozess sein. So ist es selbst bei anderen, eindeutig monogenen Erkrankungen oder auch bei der seit Jahrzehnten bekannten HLA-Assoziation der MS immer noch nicht gelungen, eine eindeutige Funktionsbeziehung aufzuzeigen.

Gemeinsame Risikofaktoren autoimmunologischer Erkrankungen

In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass einige der MS-Risiko-Loci auch in anderen Autoimmunerkrankungen Assoziationen zeigen wie etwa in Typ-1-Diabetes, systemischem Lupus erythematoses, rheumatoider Arthritis, Psoriasis und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [14]. Keine Überlappung besteht hingegen zwischen MS und den bisher

Tab. 1 Überblick über genomweite Assoziationsstudien in Multipler Sklerose^a

GWAS	Population(en) GWAS (Validierungsphase)	Studiendesign und Stichprobengröße GWAS (Validierungsphase) ^b	Anzahl SNPs GWAS (Validierungsphase)	Postulierte genetische Loci ^c
IMSGC [12]	USA, Großbritannien (USA, Großbritannien)	FB: 931/2431 (FB: 609 trios, CC: 2322/2987)	334.923 (110)	HLA, IL2RA, IL7RA
Comabella et al. [5]	Spanien (Spanien, USA)	CC: 242/242 (CC: 553/1033)	428.867 (320)	HLA, 13q31.3
Aulchenko et al. [1]	Niederlande (Niederlande, Schweden, Kanada)	CC: 45/195 (FB: 1318 trios, CC: 1316/1423)	211.555 (1)	KIF1B
Baranzini et al. [3]	USA, Schweiz, Niederlande (-)	CC: 978/883 (-)	551.642 (-)	HLA, GPC5
ANZgene [2]	Australien, Neuseeland, USA, Großbritannien (Australien, Neuseeland)	CC: 1618/3413 (CC: 2256/2310)	302.098 (91)	HLA, CD40, CYP27B1, CD58, EVIS, IL2RA, CLEC16A, IL7R, TYK2
Jakkula et al. [16]	Finnland (Finnland, Norwegen, Dänemark sowie publizierte GWAS-Datensätze)	CC: 68/136 (CC: 4570/10139)	297.343 (28)	HLA, STAT3
Nischwitz et al. [22]	Deutschland (-)	CC: 592/825 (-)	~300.000 ^d (-)	HLA, VAV2, ZNF433
Sanna et al. [24]	Sardinien (Sardinien)	CC: 882/872 (CC: 1775/2005)	6.607.266 (9)	HLA, CBLB
IMSGC [26]	Europe und USA (publizierte GWAS-Datensätze)	CC: 9772/17376 (CC: 4355/7490)	465.434 (102)	HLA, AGAP2, BACH2, BATF, C1orf106, C3orf1, CD5, CD58, CD86, CLEC16A, CLECL1, CYP24A1, DKKL1, EVIS, GALC, HHEX, IL12B, IL2RA, IL7R, IL22RA2, IRF8, MALT1, MAPK1, MERTK, MMEL1, MPV17L2, MYB, MYC, NCOA5, NFKBIZ, PLEK, PTGER4, RGS1, SCOD, SLC30A7, SP140, STAT3, TAGAP, THEMIS, TNFRSF1A, TNFSF14, ZFP36L1, ZMIZ1, ZNF767, 2p21, 3p24.1 ^e

^a Bis zum 01.09.2011 publiziert, mehr als 100.000 SNPs getestet. Adaptiert an die MSGene-Webseite (www.msgene.org/largescale.asp). ^b Die Zahl der Probanden im CC-Design ist angegeben als „Anzahl Patienten/Kontrollen“. ^c Postulierte Gene stellen die Gene dar, die in den jeweiligen GWAS als potenzielle Risikogene hervorgehoben wurden. **Fettgedruckte Gennamen** indizieren Assoziation mit genomweiter Signifikanz in den jeweiligen Studien. Im Fall der Assoziation mit einem SNP, für den keine Genannotation möglich ist (Lokalisation in einer „Gen-Wüste“), wurde die chromosomale Region angegeben. ^d Genaue Anzahl nicht angegeben. ^e Nur die Loci, die genomweite Signifikanz ($p < 5 \times 10^{-8}$) zeigen. **GWAS** genomweite Assoziationsstudie, **IMSGC** International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, **ANZgene** Australian and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium. **FB** familienbasiertes Design, **CC** Fall-Kontroll („Case-control“-Design, **SNP** „single nucleotide polymorphism“.

bekanntem Genorten in neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer, frontotemporaler Demenz oder amyotropher Lateralsklerose [18]. Lediglich in der Parkinson-Krankheit wurde vor kurzem eine Assoziation mit dem HLA-Locus (*HLA-DRA*, *HLA-DRB5*) berichtet, die jedoch eine wesentlich kleinere Effektstärke aufweist (OR ca. 1,3; für weitere Details s. www.pdgene.org, **Infobox 1**).

Die „dunkle Materie“

Es kann erwartet werden, dass durch noch größere Studien und Studien in anderen Populationen weitere MS-Risikogene identifiziert werden. Die meisten Loci mit moderaten Effekten sind durch die vorausgegangenen GWAS vermutlich bereits identifiziert wurden, sodass durch größere Stichproben v. a. neue Loci mit

noch kleineren Effektstärken (ORs <1,15) identifiziert werden. Auch die Testung weiterer Marker wird höchstwahrscheinlich zur Identifizierung zusätzlicher Risikogene führen. In der kürzlich veröffentlichten GWAS [26] wurden „nur“ ca. 500.000 SNPs untersucht. Es ist seit einiger Zeit möglich, aufgrund von Informationen aus Referenzpopulationen über den Grad der Kopplung der untersuchten SNPs bis zu 10 Mio. weitere nicht direkt getestete SNPs in den Probanden zu berechnen, d. h. zu „imputieren“, und diese in der Stichprobe auf Assoziation mit der Erkrankung zu testen. Es kann erwartet werden, dass die Imputation aller verfügbaren GWAS-Datensätze inklusive der letzten großen GWAS sowie die Zusammenführung dieser Datensätze mittels Metaanalyse die Anzahl der MS-Risiko-Loci noch einmal substanzial erhöht

werden wird, was auch zur Identifikation von Genen mit moderaten Effektstärken (mit ORs bis zu ca. 2) führen könnte. Des Weiteren haben die meisten bisherigen Kandidatengenstudien sowie alle GWAS bisher ausschließlich Populationen europäischen Ursprungs getestet. GWAS in anderen Ethnizitäten, etwa in asiatischen oder arabischen Populationen, könnten wertvolle Einblicke in die potenzielle ätiologische Heterogenität der MS gewähren.

Die Schätzung, dass bisher nur etwa 17% der Erblichkeit der MS durch die identifizierten Risiko-Loci bekannt ist, entspricht der Situation in anderen komplex-genetischen Erkrankungen. Berechnungen haben ergeben, dass im besten Fall nur bis zu 50% der Gesamterblichkeit durch mithilfe von GWAS identifizierten Risikogenorten erklärt werden kann – mit anderen Worten, der größte Anteil der

Hier steht eine Anzeige.



Genetik an der Krankheitsvarianz bleibt unerklärt. Dieses Phänomen wurde als „the dark matter of GWAS“ („dunkle Materie der GWAS“) bezeichnet. Das bedeutet, dass zusätzliche genetische oder erbliche Risikofaktoren existieren müssen, aber GWAS nicht geeignet sind, sie zu dektieren [4, 20]. Eine Reihe von Vermutungen sind aufgestellt worden, woraus diese „dunkle Materie“ bestehen könnte (zur Übersicht s. z. B. [9, 20]):

- Es könnten strukturelle genetische Varianten (Deletionen, Duplikationen und Inversionen) eine Rolle spielen.
- Es könnte genetische Varianten geben, die große Effektstärken haben, aber mit einer Frequenz in der Bevölkerung von $<< 1\%$ selten vorkommen. Beispiele dafür gibt es in anderen Erkrankungen, z. B. *GBA*-Gen in der Parkinson-Erkrankung (s. www.pdgene.org; [31]). Diese beiden Möglichkeiten werden in Kürze mit dem Einsatz neuer Hochdurchsatz-Sequenzieretechnologien, dem sog. „next generation sequencing“, überprüfbar sein. Dabei können alle Exone eines Genoms („whole-exome sequencing“) bzw. das ganze Genom („whole-genome sequencing“) komplett durchsequenziert werden und nach krankheitsauslösenden und prädisponierenden Sequenzvarianten abgesucht werden. Dies ermöglicht neben der Erfassung bereits bekannter Polymorphismen eine Identifizierung und Testung bis dahin unbekannter struktureller oder seltener Varianten.
- An der „dunklen Materie“ könnten darüber hinaus epigenetische Effekte, die von der Elterngeneration weitergegeben werden und sequenzunabhängig sind, eine Rolle spielen, z. B. durch DNA-Methylierung und Histone-modifikationen. Auch dies ist in zunehmendem Maße durch „next generation sequencing“ erfassbar.
- Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen könnten eine Rolle spielen, die Effekte zeigen, die mit den bisher eingesetzten, vergleichsweise einfachen statistischen Assoziationsmodellen nicht zu erfassen sind. Gen-Umwelt-Interaktionen werden am schwierigsten zu untersuchen sein durch die ungenügende Kenntnis und Erhe-

bung von relevanten Umweltfaktoren, schwer zu kontrollierenden Bias (etwa durch inadäquates Studiendesign, fehlerhafte Datenerhebung, Störvariablen) sowie geringe Power in den Analysen.

Fazit für die Praxis

Würden wir die genetische Architektur der MS vollständig verstehen, wäre prinzipiell die DNA-Sequenz der optimale Biomarker, da sie unverändert seit Lebensbeginn vorhanden und erfassbar ist. Aufgrund der dort enthaltenen Information könnte eine individuelle Prädiktion des MS-Risikos erstellt werden, und es könnten abgestimmte Präventionsmaßnahmen ergriffen werden. Damit wäre das oft gebrauchte Schlagwort der „personalisierten Medizin“ in der Genetik Realität geworden. Wie oben ausgeführt, kennen wir jedoch bisher nur einen kleinen Anteil des genetischen Profils der Erkrankung. Aus diesem Grund ist es zurzeit nicht möglich, individuelle Vorhersagen für das MS-Risiko abzuleiten. Ein erster Versuch solch einer Vorhersage mit 16 zu der Zeit bekannten Risikomarkern konnte Probanden in Risikokategorien einteilen, von denen die Kategorie mit dem höchsten genetischen Risikoprofil ein 5-fach erhöhtes Risiko einer MS hatte [15], was jedoch bei dem eher geringen Lebenszeitrisko von MS eine nur geringe Bedeutung hat: Ausgehend von einer Prävalenz von 0,1–0,3% ergäbe das im Falle der höchsten Risikokategorie lediglich eine Erhöhung des Lebenszeitriskos auf 0,5–1,5%. Im Vergleich hierzu wird das Risiko von Verwandten 1. Grades bei MS-Patienten auf 3–5% geschätzt (s. oben). Es kann erwartet werden, dass mit der Erweiterung unserer Kenntnis über die genetische Architektur der MS bessere Vorhersagen über das individuelle Risiko möglich sind. Sollten tatsächlich verschiedene seltene Varianten mit höheren Effektstärken eine Rolle für das MS-Risiko spielen, würde das die Möglichkeiten einer Prädiktion entscheidend verbessern [25]. Zum jetzigen Zeitpunkt jedoch erbringt eine Vorhersage des Erkrankungsrisikos durch genetisches Testen im Falle der MS keinen Informations-

gewinn. Die Nutzung von „Direct-to-consumer“-Angeboten einer genetischen Testung mit dem Ziel der Prädiktion der MS-Erkrankungswahrscheinlichkeit mag auf Seiten der Beteiligten zu falschen Schlussfolgerungen führen und sollte ärztlicherseits nicht unterstützt werden. Doch auch wenn die mit einem erhöhten MS-Risiko assoziierten genetischen Varianten jeweils nur kleine Effekte haben, so geben sie dennoch entscheidende Hinweise darauf, welche Gene funktionell bei der Entstehung der MS involviert sind. Deshalb könnten die gewonnenen Erkenntnisse und die verfügbare Methodik schon jetzt hilfreich sein, verbesserte und neue Therapiemöglichkeiten zu entwickeln. So ist bemerkenswert, dass einige der identifizierten MS-Risiko-Gene bereits Angriffspunkte für verfügbare MS-Therapien darstellen, d. h. *VCAM1* in der Natalizumab-Therapie, *IL2RA* in der Dacizumab-Therapie und einige Gene, die in Interferon- β -beeinflussten Signalwegen eine Rolle spielen. Die neuen MS-Risiko-Gene, die wir mit einem internationalen Netzwerk identifizieren konnten [26], unterstreichen in jedem Fall die wichtige Rolle des Immunsystems in der Multiplen Sklerose.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. F. Zipp
Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Johannes-Gutenberg-Universität
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
zipp@uni-mainz.de

Danksagung. Unser Dank gilt allen Mitarbeitern und Kollaborateuren, die zur Erstellung und Aktualisierung der MSGene-Datenbank beigetragen haben, besonders Dr. Lars Bertram, Dr. Esther Meissner, Maria Liebsch und Ute Zauft. Wir danken Dr. Lars Bertram für hilfreiche Diskussionen und das kritische Lesen des Manuskripts. Die MSGene-Datenbank wird gefördert durch EMD Serono, Inc.

Interessenskonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aulchenko YS, Hoppenbrouwers IA, Ramagopalan SV et al (2008) Genetic variation in the KIF1B locus influences susceptibility to multiple sclerosis. *Nat Genet* 40:1402–1403

2. Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZgene) (2009) Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20. *Nat Genet* 41:824–828
3. Baranzini SE, Wang J, Gibson RA et al (2009) Genome-wide association analysis of susceptibility and clinical phenotype in multiple sclerosis. *Hum Mol Genet* 18:767–778
4. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE (2010) The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron* 68:270–281
5. Comabella M, Craig DW, Camiña-Tato M et al (2008) Identification of a novel risk locus for multiple sclerosis at 13q31.3 by a pooled genome-wide scan of 500,000 single nucleotide polymorphisms. *PLoS One* 3:e3490
6. Compston A, Coles A (2008) Multiple sclerosis. *Lancet* 372:1502–1517
7. Cree BAC, Rioux JD, McCauley JL et al (2010) A major histocompatibility Class I locus contributes to multiple sclerosis susceptibility independently from HLA-DRB1*15:01. *PLoS One* 5:e11296
8. Dymant DA, Cader MZ, Willer CJ et al (2002) A multigenerational family with multiple sclerosis. *Brain* 125:1474–1482
9. Eichler EE, Flint J, Gibson G et al (2010) Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat Rev Genet* 11:446–450
10. Friese MA, Jakobsen KB, Friis L et al (2008) Opposing effects of HLA class I molecules in tuning autoreactive CD8⁺ T cells in multiple sclerosis. *Nat Med* 14:1227–1235
11. Gregory SG, Schmidt S, Seth P et al (2007) Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nat Genet* 39:1083–1091
12. Hafler DA, Compston A, Sawcer S et al (2007) Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genome-wide study. *N Engl J Med* 357:851–862
13. Haghighi S, Andersen O, Nilsson S et al (2006) A linkage study in two families with multiple sclerosis and healthy members with oligoclonal CSF immunopathy. *Mult Scler* 12:723–730
14. Hindorf LA, Sethupathy P, Junkins HA et al (2009) Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:9362–9367
15. De Jager PL, Chibnik LB, Cui J et al (2009) Integration of genetic risk factors into a clinical algorithm for multiple sclerosis susceptibility: a weighted genetic risk score. *Lancet Neurol* 8:1111–1119
16. Jakkula E, Leppä V, Sulonen AM et al (2010) Genome-wide association study in a high-risk isolate for multiple sclerosis reveals associated variants in STAT3 gene. *Am J Hum Genet* 86:285–291
17. Jersild C, Svejgaard A, Fog T (1972) HL-A antigens and multiple sclerosis. *Lancet* 1:1240–1241
18. Lill CM, Bertram L (2012) Towards unveiling the genetics of neurodegenerative diseases. *Sem Neurol* (in press)
19. Lundmark F, Duvefelt K, Iacobaeus E et al (2007) Variation in interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. *Nat Genet* 39:1108–1113
20. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ et al (2009) Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461:747–753
21. Naito S, Namerow N, Mickey MR, Terasaki PI (1972) Multiple sclerosis: association with HL-A3. *Tissue Antigens* 2:1–4
22. Nischwitz S, Cepok S, Kroner A et al (2010) Evidence for VAV2 and ZNF433 as susceptibility genes for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 227:162–166
23. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC (2010) Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain* 133:1869–1888
24. Sanna S, Pitzalis M, Zoledziwska M et al (2010) Variants within the immunoregulatory CBLB gene are associated with multiple sclerosis. *Nat Genet* 42:495–497
25. Sawcer S, Ban M, Wason J, Dudbridge F (2010) What role for genetics in the prediction of multiple sclerosis? *Ann Neurol* 67:3–10
26. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M et al (2011) Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 476:214–219
27. Sawcer S (2008) The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain* 131:3118–3131
28. Schmidt H, Williamson D, Ashley-Koch A (2007) HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a HUGO review. *Am J Epidemiol* 165:1097–1109
29. Smith KJ, Pyrdol J, Gauthier L et al (1998) Crystal structure of HLA-DR2 (DRA*0101, DRB1*1501) complexed with a peptide from human myelin basic protein. *J Exp Med* 188:1511–1520
30. Zhang Z, Duvefelt K, Svensson F et al (2005) Two genes encoding immune-regulatory molecules (LAG3 and IL7R) confer susceptibility to multiple sclerosis. *Genes Immun* 6:145–152
31. Lill CM, Roehr JT, McQueen M et al (2012) Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson's Disease genetics: The PDGene database (Manuskript unter Begutachtung)

Neuer Mechanismus des Vergessens

Berner Forscher haben im Gehirn einen Mechanismus nachgewiesen, der für das Vergessen von Informationen verantwortlich sein könnte. Dabei spielen die Astrozyten und ein vom Gehirn selbst produzierter cannabisähnlicher Stoff eine wichtige Rolle. Aktiviert eine vorgeschaltete Nervenzelle eine Synapse, nachdem die nachgeschaltete Nervenzelle schon einen elektrischen Impuls generiert hat, kommt diese Information zu spät. Wiederholt sich dieser Vorgang häufig, sendet die nachgeschaltete Nervenzelle dämpfende Botenstoffe aus. Dies bewirkt eine Schwächung der Verbindung zwischen den beteiligten Nervenzellen. Die Forscher haben festgestellt, dass dieses Signal über die Astrozyten übermittelt wird. Astrozyten umschließen die Kontaktstelle der beiden Nervenzellen. Sendet die nachgeschaltete Nervenzelle eine cannabisähnliche Substanz ab, wird diese von den Astrozyten über sogenannte CB1-Rezeptoren wahrgenommen und an die vorgeschaltete Zelle weitergeleitet.

Dieser Zusammenhang könnte eine Erklärung dafür sein, weshalb Cannabis in gewissen Fällen erfolgreich als Schmerzmittel eingesetzt wird. Durch ein gezieltes Aktivieren der an diesen Synapsen sitzenden Astrozyten besteht nun die Hoffnung, Schmerzpatienten gezielt helfen zu können.

Literatur: Min R, Nevean T (2012) Astrocyte signaling controls spike timing-dependent depression at neocortical synapses. *Nat Neurosci*. Epub ahead of print, DOI: 10.1038/nn.3075

Quelle: Universität Bern,
<http://www.unibe.ch>