



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Functional analysis of a Single Nucleotide Polymorphism in the human Period 1 gene that mediates stress-induced alcohol drinking behaviour

Autor: Li Dong
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. G. Schumann

In der vorliegenden Studie wurden die Effekte eines funktionellen Einzelbasenaustausches (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) im Promotor des Period 1 genes (PER1) und die Mechanismen, die der Assoziation mit stressinduziertem Alkoholtrinkverhalten zugrunde liegen, untersucht. Zuvor konnten Ergebnisse der Arbeitsgruppe bereits zeigen, dass ein Gen der zirkadianen Rhythmik, PER1, mit Alkoholkonsum assoziiert ist, sowie dass ein funktioneller Polymorphismus (SNP rs3027172) in der Promotorregion des PER1 Gens mit einem erhöhten Alkoholkonsum bei solchen Jugendlichen assoziiert ist, die in früher Kindheit großem psychosozialen Stress ausgesetzt waren.

Um diesen SNP funktionell zu analysieren wurde eine genotyp-spezifische PER1 Gen-Expression in EBV-transformierten B-Lymphozyt-Zelllinien unter Verwendung von qRT-PCR untersucht. Sequenzanalysen zeigten, dass der SNP rs3027172 des PER1 Gens zwei unterschiedliche Bindestellen von Transkriptionsfaktoren verändert: eine NF- κ B Bindestelle, sowie eine nicht-kanonische E2-box Bindestelle. Während der Untersuchung der Gen-Umwelt Interaktion konnte ein neuartiger zellulärer Mechanismus der cortisolinduzierten, genotypspezifischen Aktivierung der PER1 Expression, die Zink-Finger Proteine wie beispielsweise SNAIL1 umfasst, identifiziert werden. SNAIL1 als einer der E2-box Bindungsfaktoren bindet, wie im Rahmen von Electrophoretic Mobility Shift Assay (EMSA) Experimenten bestätigt, vorzugsweise an das T Allel des SNP rs3027172 im PER1 Gen. Dies legte nahe, dass der SNP rs3027172 im PER1 Gen die PER1 Genexpression durch differentielle Bindung von SNAIL1 anregen kann.

PER1 SNP rs3027172 genotypspezifische Zelllinien zeigten auch eine differentielle Expression nach Behandlung mit Tumor Nekrose Faktor (TNF)-Alpha, jedoch nicht nach Behandlung mit einigen Neurotransmittern. Desweiteren zeigten Methylierungs-Studien in der Region um den SNP eine hypomethylierte Zone, die möglicherweise die PER1 Genaktivierung zur Anpassung an veränderte Umweltbedingungen erleichtert.

Die Daten aus humanen Assoziationsstudien und die Effekte der Kortisolstimulation stimmen mit Tierexperimenten überein, die vermehrtes stressbezogenes Trinken von Per1 Knock-Out Mäusen beobachteten. Insgesamt identifizieren die Daten dieser Arbeit eine neuartige Funktion des zirkadianen Rhythmik Genes PER1, durch die Beschreibung einer stressbezogenen Gen-Umwelt Interaktion und tragen außerdem zur Klärung der neurobiologischen Mechanismen bei, die riskantes Alkohol-Trinkverhalten verursachen.