

Pressemitteilung vom 2. Juli 2009

Referat Öffentlichkeitsarbeit

Leitung:
Sigrid Wolff, Dipl.-Psychologin

Telefon: 06 21 / 17 03-1301, -1302
Telefax: 06 21 / 17 03-1305
E-Mail: sigrid.wolff@zi-mannheim.de
E-Mail: info@zi-mannheim.de
Internet: www.zi-mannheim.de

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) – Kooperation europäischer Forschungszentren kommt in genomweiter Studie der Entstehung der Schizophrenie näher Online Veröffentlichung in *Nature*, 1. Juli 2009

München/Bonn/Mannheim, 02.07.2009 - Schizophrene Störungen zählen zu den komplex bedingten psychiatrischen Erkrankungen, die im Zusammenspiel genetischer und umweltbedingter Faktoren entstehen. Genetische Studien belegen, dass bei schizophrenen Störungen 80% der Varianz auf genetische Faktoren zurückzuführen sind.

Dieses Wissen ist nicht neu. Allerdings stehen erst seit Kurzem die notwendigen molekulargenetischen Untersuchungstechniken zur Verfügung, die es ermöglichen, das Genom systematisch nach Varianten zu durchsuchen, die das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken modulieren. Ein weiterer wichtiger Fortschritt liegt in der intensiven Zusammenarbeit der psychiatrisch genetisch forschenden Wissenschaftler begründet. Dank internationaler Kooperation stehen erstmals umfangreiche Stichproben von Patienten und Kontrollpersonen zur Verfügung, die genomweiten Studien eine ausreichende statistische Aussagekraft garantieren. Insgesamt wurden bei 2.663 schizophrenen Patienten und 13.498 Kontrollpersonen die genomweiten Untersuchungen gemeinsam ausgewertet und die besten Befunde bei insgesamt 4.999 weiteren Patienten und 15.555 Kontrollpersonen nachuntersucht.

In der jetzt zur Veröffentlichung in *Nature* anstehenden genetischen Untersuchung zur Schizophrenie arbeiteten Forschungszentren weltweit zusammen. Allein in Deutschland waren 3 Gruppen beteiligt, die sich bereits im Nationalen Genomforschungsnetz zusammengeschlossen hatten, um die genetischen Grundlagen der Schizophrenie aufzuklären: Arbeitsgruppen am Institut für Humangenetik der Universität Bonn (Arbeitsgruppenleitung: Professor Markus Nöthen und Privat-Dozent Sven Cichon), an der Psychiatrischen Universitätsklinik der LMU München (Arbeitsgruppenleitung: Professor Dan Rujescu) sowie am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim (Abteilungsleitung: Professor Marcella Rietschel). Diese drei Zentren waren schon im vorigen Jahr an der Entdeckung neuer, seltener genetischer Variationen, die zur Schizophrenie beitragen maßgeblich beteiligt und - wie Herr Prof. Rujescu sagt „ist es uns wiederum gelungen, weitere neue, häufig vorkommende genetische Risikofaktoren zu finden“. „Endlich kommen wir dem Ziel näher, bestehende Hypothesen zur Schizophrenie mit molekulargenetischen Methoden

wissenschaftlich belegen zu können“, so beschreibt Professor Nöthen das Besondere dieser weltweiten genetischen Studie.

„Die Ergebnisse deuten auf mehrere Regionen im Genom hin, die mit hoher Wahrscheinlichkeit an der Entstehung der Schizophrenie beteiligt sind“, kommentiert Privat-Dozent Cichon. Auf Chromosome 6 wurden Assoziationen mit mehreren Markern gefunden, die die Region des „MHC“ (= major histocompatibility complex) Komplexes umspannen. Diese Region enthält viele Gene, die für das Immunsystem des Menschen eine große Bedeutung besitzen. „Diese Befunde unterstützen eine schon seit langem bestehende Hypothese, dass das Immunsystem eine Rolle bei der Entstehung schizophrener Psychosen spielen könnte“ meint Professor Rietschel. Diese Hypothese beruht sowohl auf klinischen Beobachtungen, z.B. dass Virusinfekte im zweiten Trimenon der Schwangerschaft mit einer erhöhten Rate an Geburten später schizophrener Erkrankter einhergeht, als auch auf früheren Berichten von Kopplungs- und Assoziationsbefunden von Schizophrenie mit Markern aus dieser Region.

Weiterhin wurden in dieser Studie deutliche Hinweise für die Beteiligung genetischer Varianten in den Genen für Neurogranin auf Chromosom 11q24.2 und für den Transkriptionsfaktor TCF4 auf Chromosom 18q21.2 an der Entstehung der Schizophrenie gefunden. Diese Gene sind in Stoffwechselwege eingebunden, die eine Rolle bei der Gehirnentwicklung, dem Gedächtnis und der Kognition spielen. Störungen des Gedächtnisses und der Kognition sind, neben denen der Allgemeinheit bekannten Phänomene Wahn und Halluzination, die wesentlichen Symptome, die das Krankheitsbild einer Schizophrenie kennzeichnen. Die Autoren hoffen, dass ihre Befunde Ansatzpunkte für die Entwicklung neuartiger Therapien liefern werden.

Kontakt:

Institut für Humangenetik der Universität Bonn
Abteilung für Genomik, Forschungszentrum Life&Brain
Professor Markus Nöthen
Privat-Dozent Sven Cichon
E-Mail:
markus.noethen@uni-bonn.de
sven.cichon@uni-bonn.de

Psychiatrische Universitätsklinik der LMU München
Abteilung für Molekulare und Klinische Neurobiologie
Professor Dan Rujescu
E-Mail: dan.rujescu@med.uni-muenchen.de

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Professor Marcella Rietschel
Abteilung Genetische Epidemiologie in der Psychiatrie
J5, 68159 Mannheim
Tel: 0621 / 1703-6051
E-Mail: marcella.rietschel@zi-mannheim.de

Publikation:

Common variants conferring risk of schizophrenia. Hreinn Stefansson^{1*}, PhD, Roel A. Ophoff^{2,3*}, PhD, Stacy Steinberg^{1*}, PhD, Ole A. Andreassen⁴, MD PhD, Sven Cichon⁵, PhD, Dan Rujescu⁶, MD, Thomas Werge⁷, PhD, Olli P. H. Pietiläinen^{8,9}, B.Sc, Ole Mors¹⁰, MD PhD, Preben B. Mortensen¹¹, MD D.Med.Sc, Engilbert Sigurdsson^{12, 13}, MD M.Sc,

Omar Gustafsson¹, PhD, Mette Nyegaard¹⁴, PhD, Annamari Tuulio-Henriksson¹⁵, PhD, Andres Ingason¹, B.Sc, Thomas Hansen⁷, MSc, Jaana Suvisaari¹⁵, MD PhD, Jouko Lonnqvist¹⁵, MD PhD, Tiina Paunio¹⁶, MD PhD, Anders D. Børglum^{10,14}, MD PhD, Annette Hartmann⁶, PhD, Anders Fink-Jensen¹⁷, MD D.Med.Sc, Merete Nordentoft¹⁸, MD PhD DrMedSc, David Hougaard¹⁹, MD DrMedSc, Bent Norgaard-Pedersen¹⁹, MD DrMedSc, Yvonne Böttcher¹, PhD, Jes Olesen²⁰, MD PhD, René Breuer²¹, M.Sc, Hans-Jürgen Möller²², MD, Ina Giegling⁶, PhD, Henrik B. Rasmussen⁷, DVM PhD, Sally Timm²³, MD, Manuel Mattheisen⁵, MD, István Bitter²⁴, MD PhD, János M. Réthelyi²⁴, MD PhD, Brynja B. Magnúsdóttir^{12,13}, PhD, Thordur Sigmundsson^{12,13}, MD, Pall Olason¹, PhD, Gisli, Masson¹, PhD, Jeffrey R. Gulcher¹, MD PhD, Magnus Haraldsson^{12,13}, MD, Ragnheidur Fossdal¹, B.Sc, Thorgeir E. Thorgeirsson¹, PhD, Unnur Thorsteinsdóttir^{1,13}, PhD, Mirella Ruggeri²⁵, MD PhD, Sarah Tosato²⁵, MD, , MD, Barbara Franke²⁶, PhD, Eric Strengman², M.Sc, Lambertus A. Kiemeny²⁷, PhD, GROUP, Ingrid Melle⁴, MD PhD, Srdjan Djurovic²⁸, PhD, Lilia Abramova²⁹, PhD DrSci, Vasily Kaleda²⁹, PhD, Julio Sanjuan³⁰, MD PhD, Rosa de Frutos³¹, PhD, Elvira Bramon³², MRCPsych PhD, Evangelos Vassos^{32, 33}, MD PhD, Gillian Fraser³⁴, BA, Ulrich Ettinger^{32,33}, PhD, Marco Picchioni³², MRCPsych, Nicholas Walker³⁵, MD, Timi Touloupoulou³³, PhD, Anna C. Need³⁶, PhD, Dongliang Ge³⁶, PhD, Joeng Lim Yoon³⁷, M.Sc, Kevin V. Shianna³⁶, PhD, Nelson B. Freimer³, MD, Rita M. Cantor^{3, 37}, PhD, Robin Murray^{32,33}, FRCPsych DSc, Augustine Kong¹, PhD, Vera Golimbet²⁹, PhD DrSci, Angel Carracedo³⁸, MD PhD, Celso Arango³⁹, MD PhD, Javier Costas⁴⁰, PhD, Erik G. Jönsson⁴¹, MD PhD, Lars Terenius⁴¹, PhD, Ingrid Agartz⁴¹, MD PhD, Hannes Petursson^{12,13}, MD PhD, Markus M. Nöthen⁵, MD, Marcella Rietschel²¹, MD PhD, Paul M. Matthews⁴², MA (Oxon) MD DPhil FRCP, Pierandrea Muglia⁴³, Leena Peltonen^{8,9}, MD PhD, David St Clair³⁴, MD PhD, David B. Goldstein³⁶, MD PhD, Kari Stefansson^{1,13**}, MD PhD, David A. Collier, PhD^{32,44}.

¹CNS Division, deCODE genetics, Sturlugata 8, IS-101, Reykjavik, Iceland.

²Department of Medical Genetics and Rudolf Magnus Institute of Neuroscience, University Medical Center Utrecht, Universiteitsweg 100, 3584 CG, Utrecht, The Netherlands.

³UCLA Center for Neurobehavioral Genetics, Charles E. Young Drive South, Los Angeles, California 90024, USA.

⁴Dept. of Psychiatry, Ullevål University Hospital and Institute of Psychiatry, University of Oslo, Kirkeveien 166, N-0407 Oslo, Norway.

⁵Department of Genomics, Life & Brain Center, University of Bonn, Sigmund-Freud-Strasse 25, D-53127 Bonn, Germany.

⁶Division of Molecular and Clinical Neurobiology, Department of Psychiatry, Ludwig-Maximilians-University, Nußbaumstrasse 7, 80336 Munich, Germany.

⁷Research Institute of Biological Psychiatry, Mental Health Centre Sct. Hans Copenhagen University Hospital, DK-4000 Roskilde, Denmark.

⁸Institute of Molecular Medicine, Biomedicum Helsinki, Haartmaninkatu 8, 00290 Helsinki, Finland.

⁹Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, UK.

¹⁰Centre for Psychiatric Research, Aarhus University Hospital, Risskov, Skovagervej 2, 8240 Risskov, Denmark.

¹¹National Centre for Register-based Research, Aarhus University, Taasingegade 1, DK-8000 Aarhus, Denmark.

¹²Department of Psychiatry, National University Hospital, Hringbraut, 101 Reykjavik, Iceland.

¹³University of Iceland, School of Medicine, Laeknagardi, 101 Reykjavik, Iceland

¹⁴Department of Human Genetics, The Bartholin Building, Aarhus University, DK-8000 Arhus C, Denmark.

¹⁵Department of Mental Health and Alcohol Research, National Public Health Institute, Mannerheimintie 166, FIN-00300 Helsinki, Finland.

¹⁶Department for Molecular Medicine, National Public Health Institute, Biomedicum, Haartmaninkatu 8, 00290 Helsinki, Finland.

¹⁷Mental Health Centre Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark.

¹⁸Psychiatric Centre Bispebjerg, Building 13A, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 Copenhagen NV, Denmark.

¹⁹Section of Neonatal Screening and Hormones, Dept. Clinical Chemistry and Immunology, The State Serum Institute, Artillerivej 5, 2300 Copenhagen S, Denmark.

²⁰Department of Neurology, 57 Nordre Ringvej, Glostrup Hospital, Glostrup, DK-2600 Copenhagen, Denmark.

²¹Department of Genetic Epidemiology in Psychiatry, Central Institute of Mental Health, University of Heidelberg, J5, D-68159 Mannheim, Germany.

²²Department of Psychiatry, Ludwig-Maximilians-University, Nußbaumstrasse 7, 80336 Munich, Germany.

²³Mental Health Centre Frederiksberg, Copenhagen University Hospital, DK-2000 Frederiksberg, Denmark.

²⁴Semmelweis University, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Budapest, Hungary.

²⁵Section of Psychiatry and Clinical Psychology, University of Verona, Verona, 37134 Verona, Italy.

²⁶Department of Human Genetics, Radboud University Nijmegen Medical Centre, PO Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands.

²⁷Department of Epidemiology & Biostatistics and Department of Urology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, PO Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands.

²⁸Department of Medical Genetics, Ullevål University Hospital and Institute of Psychiatry, University of Oslo, Kirkeveien 166, N-0407 Oslo, Norway.

²⁹Mental Health Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Zagorodnoe sh. 2/2, 117152 Moscow, Russia.

³⁰Unidad de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, CIBERSAM, Spain.

- 31Departamento de Genética. Facultad de Biología. Universidad de Valencia, CIBERSAM, Spain.
- 32Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, King's College, London SE5 8AF, UK.
- 33Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, King's College, London SE5 8AF, UK.
- 34Department of Mental Health, University of Aberdeen, Royal Cornhill Hospital, Aberdeen AB25 2ZD, UK.
- 35Ravenscraig hospital, Inverkip Road, Greenock PA16 9HA, UK.
- 36Institute for Genome Sciences & Policy, Center for Population Genomics & Pharmacogenetics, 4011 GSRB II 103 Research Drive, Duke University, DUMC Box 3471, Durham, North Carolina 27708, USA.
- 37Department of Human Genetics, UCLA, 695 Charles Young Drive South, Los Angeles, California 90095, USA.
- 38Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica-Complexo Universitario Hospitalario de Santiago, and CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), IML- Universidade de Santiago de Compostela, Spain.
- 39Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid, Spain.
- 40Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, and CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Santiago de Compostela, Spain.
- 41Department of Clinical Neuroscience, HUBIN project, Karolinska Institutet and Hospital, R5:00, SE-171 76 Stockholm, Sweden.
- 42Clinical Imaging Centre, Clinical Pharmacology and Discovery Medicine, GlaxoSmithKline, Hammersmith Hospital, London W12 ONN, UK.
- 43Medical Genetics, GlaxoSmithKline R&D, Via A. Fleming 4, 37135 Verona, Italy.
- 44Psychiatric Laboratory, Department of Psychiatry, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan, China.
- 45Department of Psychiatry, Rudolf Magnus Institute of Neuroscience, University Medical Center Utrecht, The Netherlands.
- 46Academic Medical Centre University of Amsterdam, Department of Psychiatry, Amsterdam, The Netherlands.
- 47Maastricht University Medical Centre, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, Maastricht, The Netherlands.
- 48University Medical Center Groningen, Department of Psychiatry, University of Groningen, The Netherlands.

The following funding acknowledgements from the authors appear at the end of the paper: This work was sponsored by EU grants LSHM-CT-2006-037761 (Project SGENE), PIAP-GA-2008-218251 (Project PsychGene) and HEALTH-F2-2009-223423 (Project PsychCNVs). Genotyping of the Dutch samples was sponsored by NIMH funding, R01 MH078075. This work was also supported by the National Genomic Network (NGFN-2) of the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) and Marie Curie grant PIAP-GA-2008-218251 (PsychGene). M.M.N. received support from the Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung. We are grateful to S. Schreiber and M. Krawczak for providing genotype data for PopGen controls, and to K.-H. Jöckel and R. Erbel for providing control individuals from the Heinz Nixdorf Recall Study. Recruitment of the patients from Munich was partially supported by GlaxoSmithKline (GSK). We are grateful to the Genetics Research Centre (GRC) GmbH, an initiative by GSK and LMU. The genotyping of NFBC66 was financially supported by National Institutes of Health grant 1R01HL087679-01, STAMPEED.