Gene, Proteine und DNA – wie hängt das zusammen?

Die DNA ist der individuelle Bauplan für Menschen, Tiere und Pflanzen. Auf den Genen als Träger der Erbinformation befinden sich Anleitungen für die Grundbausteine, auf denen der gesamte Organismus aufgebaut ist. Diese Grundbausteine sind Eiweiße bzw. Proteine, die aus kleinen Einzelbestandteilen bestehen, den Aminosäuren.

Der Aufbau eines Gens gibt die Reihenfolge vor, in der Aminosäuren aneinandergekettet werden und so Proteine ergeben. Mit diesem Prozess erfolgt die Umsetzung des Bauplans bzw. des genetischen Codes in individuelle Merkmale. Unterschiedliche Baupläne in der DNA können zur Produktion unterschiedlicher Proteine führen.

Unterschiede zwischen verschiedenen Menschen entstehen auch dadurch, dass sie andere Varianten desselben Gens tragen. Welche Genvariante vorliegt, wird von den Eltern vererbt, kann aber auch durch spontane Veränderungen bedingt sein.

Allele, SNPs und Genvarianten – warum die DNA die Wirkung von Antidepressiva beeinflusst

Forschungsergebnisse des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München haben gezeigt: Das Ansprechen auf Antidepressiva hängt maßgeblich mit dem ABCB1-Gen zusammen. Dieses Gen liegt auf dem Chromosom 7 und trägt die Bauanleitung für das P-Glykoprotein, kurz P-gp. Dieses Protein wird an verschiedenen Stellen im Körper gebildet, unter anderem an der sogenannten Blut-Hirn-Schranke: Zwischen Blutkreislauf und dem Zentralnervensystem soll diese als Barriere dafür sorgen, dass beispielsweise Krankheitserreger und körperfremde Substanzen nicht ins Gehirn eindringen. P-gp arbeitet an dieser Schranke als Transporterprotein. Es schleust Stoffe, die dem Organismus potenziell schaden könnten, aktiv zurück in den Blutkreislauf und sorgt so dafür, dass deren Konzentration im Gehirn niedrig bleibt.

Alle Substanzen, die P-gp erkennt und aus dem Inneren der Zelle nach außen transportiert, bezeichnet man als Substrate des P-gp. Auch ein Großteil der gängigen Antidepressiva gehört zu den Substraten des Transporterproteins. Ihre Wirksamkeit können diese Wirkstoffe aber nur dann voll entfalten, wenn ihre Konzentration im Gehirn im richtigen Bereich liegt.

Am Max-Planck-Institut für Psychiatrie wurde ein Zusammenhang zwischen kleinen Unterschieden in der Bauanleitung auf dem ABCB1-Gen und der Aktivität von P-Glykoprotein nachgewiesen. Diese Unterschiede bezeichnet man als Einzelnukleotid-Polymorphismen oder kurz SNPs (englisch Single Nucleotide Polymorphisms). Man spricht von unterschiedlichen Allelen, also von voneinander abweichenden Ausprägungen, die ein Gen an einem Ort hat. Auf dem ABCB1-Gen gibt es insbesondere zwei SNPs, die mit dem Ansprechen auf Antidepressiva zusammenhängen und demnach mit der Effizienz von P-gp in Verbindung gebracht werden. Diese Einzelnukleotid-Polymorphismen beeinflussen somit, wie leistungsfähig das P-Glykoprotein arbeitet. Jeweils eine Variante liegt häufiger im menschlichen Gencode vor, bei dieser Ausprägung spricht man daher vom häufigen Allel. Dadurch ergeben sich vier Genvarianten:

Genvarianten auf dem ABCB1-Gen

	SNP 1	SNP 2
1	selten	selten
2	selten	häufig
3	häufig	selten
4	häufig	häufig

Je nachdem, welche Genvariante bei einem Menschen vorliegt, empfehlen sich unterschiedliche Behandlungsstrategien. Bei Patienten, bei denen P-gp sehr effektiv arbeitet, gelangt eine geringere Konzentration des Wirkstoffs ins Gehirn. Sie benötigen für einen Wirkungseintritt eine höhere Dosis des jeweiligen Antidepressivums. Bei Patienten, deren Transporterprotein in seiner Schutzfunktion geschwächt ist, besteht eine erhöhte Gefahr von Überdosierungen mit schlechterem Therapieansprechen und erhöhten Nebenwirkungen.

Mit dem ABCB1-Test erhält der Arzt wichtige Hinweise auf die für den Patienten jeweils passende Behandlungsstrategie.

Was ist das Besondere am ABCB1-Test, und wo liegen seine Grenzen?

Bisherige Testverfahren, die einen Zusammenhang zwischen DNA-Varianten und dem Ansprechen auf Antidepressiva untersuchen, betrachten lediglich den Medikamentenabbau in der Leber (sogenannte Cytochrom-P450-Tests). Bei Einnahme mehrerer Medikamente und der gerade bei älteren Menschen häufig eingeschränkten Nierenfunktion ist die Aussagekraft des CYP450-Tests bezüglich der Wirkstoffkonzentrationen im Blut nur begrenzt.

Der ABCB1-Test hat einen anderen Ansatz: Erstmalig lässt sich die Wirkstoffkonzentration im Gehirn, dem Wirkort von Antidepressiva, abschätzen. Auch die ABCB1-Diagnostik kann keine hundertprozentige Gewissheit über die Wirksamkeit eines Antidepressivums geben, da Gene bei psychiatrischen Erkrankungen immer in Wechselwirkung mit der Umwelt eine Rolle spielen und nicht bei allen Patienten der gleiche krankheitsverursachende Mechanismus vorliegt. Aber der ABCB1-Test ist eine wichtige Unterstützung für den Arzt bei der Wahl eines geeigneten Antidepressivums, da jeder Patient eine konkrete Behandlungsempfehlung erhält, die seinen individuellen genetischen Bauplan berücksichtigt.

SCHNELLER RICHTIG.