

Fachzeitschrift für Kinder- und Jugendgynäkologie –
Mitteilungsblatt der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e. V.
31. Jahrgang, November 2016

Kongresssplitter ESPE 2016

Esther M. Nitsche

Die Jahrestagung der europäischen Gesellschaft für pädiatrische Endokrinologie 2016 war wieder ein thematisch breit gefächertes Kongress. Teilnehmer aus vielen, auch außereuropäischen Ländern, haben neues Wissen aus der Grundlagenforschung, der Klinik aber auch den Randgebieten zusammengetragen.

Aus der Vielzahl der spannenden Kongress-Vorträge wird im Folgenden auf drei Themen besonders eingegangen.

Genomisches Imprinting und Evolution

Der Plenarvortrag hierzu wurde von Robert Feil aus Montreal gehalten. Ergab einen beeindruckenden Überblick über genomisches Imprinting aus einer evolutionären Perspektive und diskutierte neueste Daten vor dem Hintergrund der gängigen Hypothesen/Theorien bezüglich Sinn und möglicher evolutionärer Bedeutung des genomischen Imprintings.

Genomisches Imprinting dient, das ist schon länger bekannt, der Genregulation und führt dazu, dass von Genen entweder nur das mütterliche (MEGs – maternally inherited genes) oder nur das väterliche Allel (PEGs – paternally inherited genes) exprimiert wird.

Imprinting betrifft dabei nur eine exklusiv kleine Anzahl von Genen, verglichen mit jenen Genen, bei denen beide Allele exprimiert werden. Lange wurde angenommen, dass genetisches Imprinting ein Phänomen ist,

das spezifisch lebendgebärende Spezies betrifft, deren Nachwuchs pränatal über eine Placenta versorgt wird.

Inzwischen ist bekannt, dass diese genetische Besonderheit in Säugtieren, Insekten aber auch Pflanzsamen zu beobachten ist, nicht aber bei Reptilien (auch nicht den plazentaren Viviparen), Vögeln oder Schnabeltieren. Beuteltiere weisen weniger Imprinting auf, als die übrigen Säugtiere. Bekannt ist, dass Imprinting die Gendosis des dem Imprinting unterliegenden Gens beeinflusst.

Imprinting plazentarer Gene beeinflusst maßgeblich die Plazentamorphologie und trägt den speziesspezifischen Besonderheiten Rechnung (Maus – 1 Wurf aus mehreren Befruchtungen, mehrere Embryonen müssen versorgt werden versus Mensch – i.d.R. 1-Kind-Schwangerschaft).

Es existiert eine Korrelation zwischen Imprinting plazentarer Gene und dem Geburtsgewicht. Dabei ist Imprinting nicht auf die Embryonalzeit beschränkt, denn auch postna-

tal finden Imprintingprozesse statt, bei denen die Umwelt eine entscheidende Rolle spielt. Dies erklärt u. a., dass sich auch der Phänotyp einseitiger Zwillinge, je älter sie werden, sukzessive unterscheidet. Ein Phänomen, das bei getrennt aufwachsenden Zwillingen noch deutlicher ist.

Wir wissen, dass Imprintingfehler zu diversen Krankheiten führen, denen insbesondere eine Störung der Gehirnentwicklung und damit mentale Retardierung gemeinsam ist, aber auch Adipositas, Wachstumsstörungen, Krebserkrankungen sind hiermit häufig vergesellschaftet.

Aber: Eine biparentale Maus lebt länger, als eine biparentale!

Imprinting hat sich etwa zeitgleich bei den verschiedenen davon betroffenen Spezies entwickelt. Es handelt sich hierbei um ein noch relativ junges Phänomen und ist erst seit dem Jura nachweisbar (vor ca. 180 Mio Jahren). Im Tierreich betrifft es nur einen Teil der Lebewesen – dennoch ist anzunehmen, dass etwas, was sich in der betroffenen Population so hartnäckig hält, für diese einen Vorteil bietet (► Abb. 1).

Zwei Haupttheorien erläutern den

Vorteil, den ein Imprinting bietet:

- Die Kinship- oder parental conflict Theorie von Haig et al.: Das Abschalten eines Gens vermeidet eine Gen-Überdosis und ein Ungleichgewicht zwischen MEG und PEG um eine optimale Fitness und Expressionslevel beim Nachwuchs zu erreichen – bei zu gleicher Wahrung der Interessen des mütterlichen Organismus (eigenes Überleben, zukünftiger Nachwuchs)
- Die Co-Adaptation Theorie von Wolf et al.: Es erfolgt eine Selektion für das in der Gen-Gen-Interaktion fittere Allel und führt so zu Populationen mit sehr interaktivem Genpool, i.e. co-adapted Genes. Dies hat zwei Implikationen:
 - Intrauterin werden die mütterlichen Allele des Embryos besser mit den mütterlichen Genen interagieren (Placenta) > PEG werden vornehmlich ausgeschaltet
 - Intraindividuell werden benachbarte Gene stärker interagieren/tight linkage

Allerdings betrachten diese Untersuchungen nur ein isoliertes Gen! Und diese Ergebnisse erklärten den aus Methylierungsänderung entstehenden Phänotyp häufig nur unzureichend!

Neue Arbeiten zeigen, dass die Effekte sehr viel weitreichender sind. Dem Imprinting unterliegende Gene bilden hoch komplexe Netzwerke und der Effekt erschöpft sich nicht in der Abschaltung eines Gens. Dies konnte bei „Mann und Maus“ für mindestens 60 Gene nachgewiesen werden:

- Untersucht wurden zunächst Gene, die bei der Zellteilung und Differenzierung eine Rolle spielen.
- Die nachgewiesenen Netzwerke umfassen nicht nur Gene mit Imprinting, sondern auch Gene, die nicht dem Imprinting unterliegen

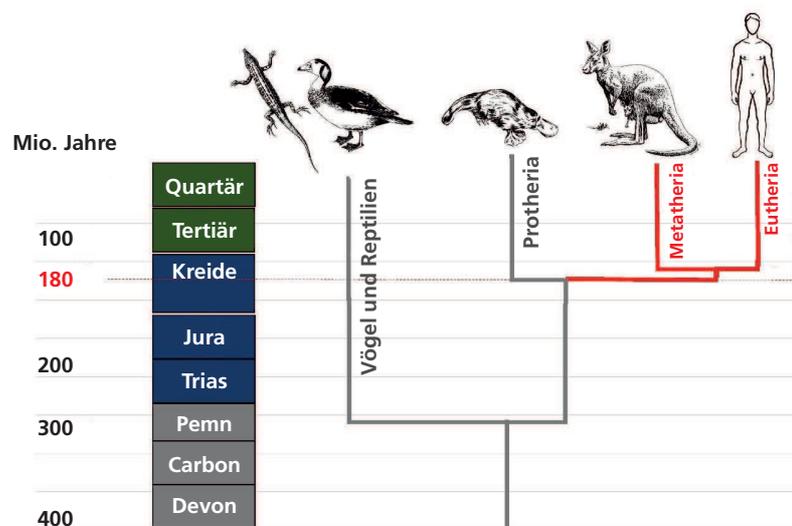


Abb. 1: Auftreten des Imprintings in der Evolution: Kein Imprinting bei Reptilien, Vögeln und Schnabeltieren, wenig bei Beuteltieren, deutlich bei allen anderen Säugetieren ab dem Jura (vor ca. 180 Mio Jahren)

- in diesem Fall Gene der extrazellulären Matrix.
- Die nachgewiesenen Netzwerke umfassen nicht nur Gene in unmittelbarer Nachbarschaft des Imprintings (Cis-regulation) sondern auch weit entfernte Gene, teilweise auf verschiedenen Chromosomen (Trans-regulation)
- In wieweit dies alle Zelltypen betrifft oder nur einzelne Gewebe bleibt zu untersuchen.

Hypothese: MEG mit transregulatorischer Funktion dämpfen die Expression des PEG und andersherum

Experimentell konnte tatsächlich gezeigt werden, dass MEG und PEG koordiniert herauf und herunter reguliert werden.

R. Feil erklärte das durch ein „Lauschen“ („eavesdropping“) des von Imprinting betroffenen Gens auf das exprimierte und Verminderung der Expressionsrate durch eigene micro-RNAs = ein transhomologer Effekt imprinteter Gencluster.

Diese Transregulation konnte in Maus-Experimenten mit Knock-out-Modellen für das dem Imprinting un-

terliegende Allel nachgewiesen werden. Hier zeigte R. Feil komplexe Grafiken mit hoch- und Runterregulation vieler Genloci, MEG und PEG, die nur teilweise selbst dem Imprinting unterlagen.

Ebenfalls nachgewiesen werden konnten cis- und transregulatorische Effekte für das Prader-Willi- und Angelman-Syndrom. Besonders bemerkenswert in diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen zum Silver-Russel (SRS)- und Wiedemann-Beckwith (WBS)-Syndrom: Während in 5 % der Fälle mit WBS, einem durch Gigantismus, Makroglossie und Exomphalus gekennzeichneten und mit mentaler Retardierung einhergehenden Syndrom eine Hypermethylierung des imprinting center 1 (IC1) gefunden wird, finden sich in 35–50 % der Fälle mit SRS; für das eine intrauterine Wachstumsretardierung und ein Kleinwuchs charakteristisch sind, in der gleichen Region eine Hypomethylierung. Die epigenetischen Veränderungen führen neben der Beeinflussung anderer Genen zu einer veränderten Expression von IGF-2 und so zu Gigantismus bzw. Kleinwuchs. Erklären

diese neuen Erkenntnisse auch, den Phänotyp des Ullrich-Turner-Syndroms vor dem Hintergrund, dass bei 46 XX Frauen doch auch ein X-Chromosom als Barrkörperchen scheinbar inert am Zellkernrand schlummert? Nein. Die „Ruhigstellung“ des zweiten X-Chromosoms erfolgt nicht durch Imprinting, sondern durch eine große Menge von nichtkodierenden RNAs. Einzelne DNA-Schleifen aber entkommen dieser Inaktivierung und werden doch abgelesen. Es ist anzunehmen, dass der Wegfall dieser „escaped genes“ den Phänotyp bedingt, abgesehen davon, dass das Fehlen eines Chromosoms zu Problemen bei der Zellteilung führt.

Während es schwer wird, Wolfs co-adaptative Hypothese mit den neuen Erkenntnissen in Einklang zu bringen, macht die Kinship-oder parental-conflict-Theorie auch angesichts der Beobachtungen von cis- und transregulatorischen Effekten weiterhin Sinn und scheint sogar bestätigt.

Sicher scheint auf Grund der dargestellten Arbeiten, dass die Implikationen des möglichen Vorteils des Imprintings für eine Population damit über die Mutter-Kind-Einheit deutlich hinaus zu gehen scheinen. So ist denkbar, dass die phänotypischen Besonderheiten, aber auch Probleme von Kreuzungen nahe verwandter Spezies auf Imprinting Phänomene und der damit verbundenen komplexen Regulation zurückgehen d. h., dass Imprinting evolutionär betrachtet zu einer Hybridisierungsbarriere führt, mit dem Effekt, dass sich Subspezies immer stärker individualisieren.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Imprinting ein komplexer Vorgang ist, von dem offenbar bisher nur „die Spitze des Eisbergs“ bekannt ist. Neue Ergebnisse zeigen, dass nicht etwa nur Säugetiergene dem Imprinting unterliegen, es wur-

de auch bei Pflanzen und Insekten nachgewiesen, aber nicht bei Vögeln oder Reptilien. Neue Ergebnisse zeigen, dass die Effekte des Imprintings erheblich weitreichender sind, als zunächst angenommen. Imprinted Gene Clusters bilden komplexe Netzwerke mit anderen Genen und üben sowohl einen cis- als auch einen transregulatorischen Effekt aus. Über den Nutzen, den eine Spezies hiervon hat, kann nur spekuliert werden – möglicherweise ist einerseits eine Hybridisierungsbarriere bei zugleich zwingend zweigeschlechtlicher Fortpflanzung/Schutz vor Parthenogenese aus Sicht der Evolution ein solcher Effekt.

Endocrine Disruptoren

Über Endocrine Disruptoren wurde von der Autorin bereits mehrfach berichtet, da es ein Gebiet mit weiterhin großer wissenschaftlicher Aktivität darstellt. In dem Vortrag mit dem Titel „Environmental chemicals, brain development and human intelligence“ fokussierte sich Prof. Barbara Demeneix jedoch nicht auf die Disruptoren der Sexualsteroidrezeptoren, sondern auf Substanzen, die die Schilddrüsenhormonfunktion beeinträchtigen. Sie präsentierte eindrucksvolle und zugleich bedrückende Zahlen, die Entwicklung der Umweltbelastung durch chemische Substanzen betreffend, und berichtete über einen Anstieg für Intelligenzminderung und psychiatrische Auffälligkeiten bei Jugendlichen in North Carolina. Eine große und steigende Zahl Jugendlicher habe einen IQ < 70, einer von 42 Jugendlichen leide unter einer Autismusspektrumstörung, 14 % der Jungen hätten die Diagnose ADHS. Arbeiten zum Zusammenhang zwischen einer unzureichenden Schilddrüsenhormonwirkung in der Frühschwangerschaft und den genannten Störungen sind bekannt (u. a. T. Korevaar), jedoch nicht als ausschließliche Ursache. Auf Grund der dargestellten Datenlage zu postulieren, die Ursache der zunehmenden mentalen

Störungen beruhe auf einer Disruption der Schilddrüsenhormonwirkung durch entsprechende Umweltchemikalien erscheint noch recht mutig. Eine valide Hypothese und Ansatzpunkt für eine überaus zukunftsrelevante Forschung ist scheint es jedoch darzustellen.

Individuelle Ernährungsoptimierung

Und schließlich ist da noch etwas, was wir alle auf Grund unseres klinischen Alltags immer vermutet haben und was unbedingt noch Erwähnung verdient: Nahrung wird hoch individuell verstoffwechselt! Hierzu wurde in der Yearbooksitzung eine Arbeit zitiert von Zeevi und Mitarbeitern: „Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses“ erschienen im November 2015 in Cell. Die Untersuchungen umfassten zum einen die Darmflora, zum anderen Blutzuckerverläufe nach standardisierten Mahlzeiten. Der Blutzuckeranstieg war intraindividuell reproduzierbar, schwankte jedoch interindividuell erheblich. Besonders bemerkenswert war dabei, dass das gleiche Lebensmittel bei verschiedenen Individuen einen deutlich unterschiedlichen glykämischen Index aufwies, und das unabhängig vom Kohlehydratanteil. So konnte Brot bei einer Testperson einen steilen Blutzuckeranstieg bewirken, eine Banane aber einen eher flachen und bei einer anderen Testperson war es umgekehrt. Wenn sich die Ergebnisse dieser Untersuchungen auch an einem größeren Kollektiv bestätigen, so wird dies erhebliche Auswirkungen auf die Ernährungsberatung von Patienten mit Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels in unserem klinischen Alltag haben!

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Esther Maria Nitsche
Lindenstraße 13
23558 Lübeck

Ausschreibung

Ausschreibung von 3 Reisestipendien für junge Ärztinnen und Ärzte in Weiterbildung zum Facharzt für Gynäkologie oder Pädiatrie mit Interesse an der Kinder- und Jugendgynäkologie

Die Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie vergibt 3 Reisestipendien im Höhe von je 500 Euro für den nächsten Europäischen Kongress für Kinder- und Jugendgynäkologie der vom 07.–10.06.2017

in Vilnius/Litauen stattfindet. Informationen über den Kongress unter www.eurapag2017.eu

Voraussetzung ist die Einreichung eines Posters mit einem kindergynäkologischen Thema für das Berliner Symposium 2017. Aus den eingereichten Postern werden die drei besten Beiträge ausgewählt. Abstracts können bis zum 10.02.2017 über das Online-Formular, welches

Sie unter www.if-kongress.de/veranstaltungen finden, eingereicht werden.

Für Rückfragen wenden Sie sich gerne an Frau Dr. Stephanie Lehmann-Kannt/Homburg Saar (stephanie.lehmann@uks.de) oder an Frau Dr. Ivonne Bedei, Frankfurt am Main (ivonne.bedei@klinikumfrankfurt.de).

Einladung zur ordentlichen Mitgliederversammlung der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V.

10. Berliner Symposium für Kinder- und Jugendgynäkologie

Im Rahmen des 10. Berliner Symposiums vom 27. bis 29. April 2017 findet satzungskonform unsere ordentliche Mitgliederversammlung statt. Es wird diesmal auch die Wahl des Vorstandes anstehen.

Wir würden uns sehr freuen, Sie in Berlin zu unserem Symposium (Programm ab sofort online unter: www.kindergynaekologie.de) und besonders bei der Mitgliederversammlung zu begrüßen!

Ort: dbb forumBerlin zum 10. Berliner Symposium für Kinder-

und Jugendgynäkologie, Friedrichstraße 169, 10117 Berlin

Datum: Freitag, 28. April 2017

Uhrzeit: 17.00–18.00 Uhr

Raum: siehe Ausschilderung vor Ort sowie Programm des 10. Berliner Symposiums.

korasion-Impressum

Schriftleitung: P. Oppelt, Prof. Dr. med. Helmuth-Günther Dörr (Erlangen, www.kindergynaekologie.de)

Redaktion: I. Bedei (Frankfurt), D. Mackert (Kulmbach)

Bezug: korasion erscheint 4-mal im Jahr (Bezug für Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V. kostenlos – kann aus technisch/wirtschaftlichen Gründen nur zusammen mit der gyne bezogen werden); Jahresbezugspreis für alle 8 Fachzeitschriften gyne: 68,- Euro inkl. Porto und MwSt.

Herausgeber und Verleger: Mediengruppe Oberfranken – Fachverlage GmbH & Co. KG, E.-C.-Baumann-Str. 5, 95326 Kulmbach.
Geschäftsführer: Walter Schweinsberg, Bernd Müller

Druck: creo Druck & Medienservice GmbH, 96050 Bamberg

Bei Einsendung von Manuskripten wird das Einverständnis zur vollen/teilweisen Veröffentlichung vorausgesetzt. Für veröffentlichte Beiträge behält sich der Verlag das ausschließliche Recht der Verbreitung/Vervielfältigung/Übersetzung (auch v. Auszügen) vor. Nachdruck (auch auszugsweise) nur mit Genehmigung des Verlages.

ISSN 0179 9185