

Molekulare Medizin

Genetik und Epigenetik von Angsterkrankungen

ANGELIKA ERHARDT, SANDRA MEIER, JÜRGEN DECKERT
UNIVERSITÄTSKLINIKUM WÜRZBURG

Anxiety disorders are the most common mental disorders. The etiology is complex involving genetic and environmental factors. The first genome-wide association studies so far implicate a number of genetic loci, genome-wide epigenetic and therapy response related genetic studies are emerging. Genetic studies of anxiety disorders – as the most recent Psychiatric Genomics Consortium (PGC) group of disorders – are at the threshold of providing findings comparable to other mental disorders.

DOI: 10.1007/s12268-020-1366-6
© Die Autoren 2020

■ Angst und Furcht sind normale emotionale Reaktionen auf bedrohliche Situationen. Bei Patienten mit Angsterkrankungen sind die Angstreaktionen deutlich übersteigert und führen zur Einschränkung im Alltag und deutlichem Leidensdruck. Angsterkrankungen gehören zu den häufigsten psychischen Störungen

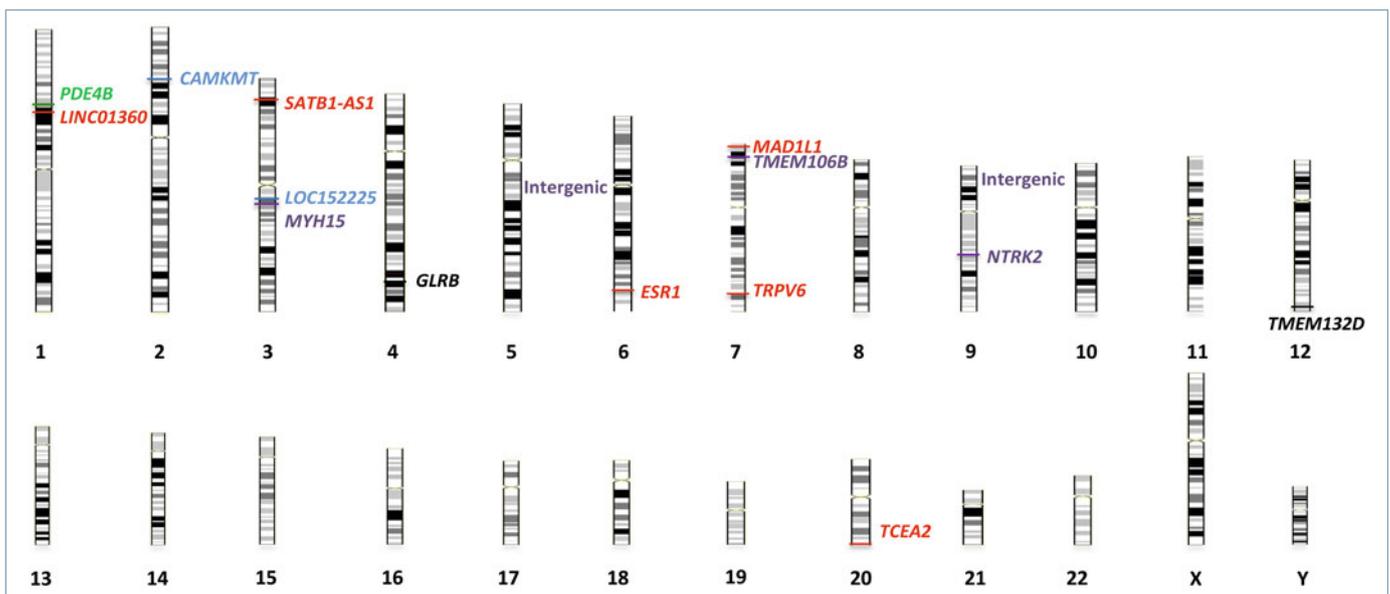
mit einer Lebenszeitprävalenz von über 20 Prozent [1] und umfassen Panikstörung, generalisierte Angststörung und Phobien.

Das Risiko für die Entwicklung einer Angsterkrankung bei Verwandten ersten Grades der Betroffenen ist etwa vier- bis sechsmal höher als das bei Verwandten von

gesunden Kontrollpersonen; in Zwillingsstudien wurde die Erbllichkeit von Angsterkrankungen auf 30–50 Prozent geschätzt [2]. Insgesamt sind Angsterkrankungen wie andere psychische Erkrankungen komplexe Erkrankungen, die durch ein Zusammenwirken von einer Vielzahl von Genen und Umweltfaktoren mit jeweils relativ kleinem Effekt entstehen. Als molekulargenetischer Ansatz wurden daher im Wesentlichen Assoziationsuntersuchungen durchgeführt, die die Häufigkeit genetischer Varianten zwischen Kohorten von Patienten und Kontrollen vergleichen. Zusätzlich geht man auch davon aus, dass epigenetische Prozesse, die die Effekte von Umweltfaktoren auf die Genexpression und Proteinproduktion vermitteln, eine große Rolle spielen.

Kandidatengenstudien

Bislang fokussierten bei Angsterkrankungen die meisten Assoziationsuntersuchungen auf die Untersuchung von Polymorphismen oder



▲ **Abb. 1:** Chromosomale Lokalisation von genomweit signifikanten Befunden bei Angsterkrankungen (*genecards.org*; blau [5], rot [6], gelb [7], grün [8], schwarz [9, 10]). *PDE4B*: Phosphodiesterase B; *LINC01360*: long intergenic non-protein coding RNA 1360; *CAMKMT*: Calmodulin-Lysin-N-Methyltransferase; *SATB1-AS1*: special AT-rich sequence-binding protein-1 antisense RNA 1; *LOC152225*: Locus unbekannter Funktion; *MYH15*: myosin heavy chain 15; *GLRB*: Glycinrezeptor, Beta-Untereinheit; *Intergenic*: nicht-codierende Region; *ESR1*: Östrogenrezeptor 1; *MAD1L1*: mitotic arrest deficient 1 like 1; *TMEM106B*: Transmembranprotein 106B; *TRPV6*: transient receptor potential cation channel subfamily V member 6; *NTRK2*: neurotrophic receptor tyrosine kinase 2; *TMEM132D*: Transmembranprotein 132D; *TCEA2*: transcription elongation factor A2.

Tab. 1: Kandidatengene mit genomweit signifikanten Befunden bei Angsterkrankungen.

Gensymbol/ Position	Genname	Funktion	Variante/Locus	Phänotyp/Referenz
<i>TMEM132D</i> <i>Chr12:q24.33</i>	Transmembranprotein 132D	Oligodendrocyten-Differenzierung	rs7309727	Panikstörung und Angstsymptomatik [9]
<i>GLRB</i> <i>Chr4:q32.1</i>	Glycinrezeptor, Beta-Untereinheit	Vermittlung postsynaptischer Erregungshemmung	rs7872693, rs19126602	Agoraphobe Symptome, Panikstörung [10]
<i>CAMKMT</i> <i>Chr2:p21</i>	Calmodulin-Lysin-N-Methyltransferase	Proteinmethylierung	rs1067327	Genomweite Assoziation mit Spektrum Angsterkrankungen/Angstsymptome [5]
<i>NTRK2</i> <i>Chr9:q21.33</i>	Neurotrophic receptor tyrosine kinase 2	Vermittlung von neurotrophen Effekten des BDNF	rs1187280	Angsterkrankungen über die Lebensspanne sowie Angstsymptome [7]
<i>MYH15</i> <i>Chr3:q13.13</i>	Myosin heavy chain 15	Muskelkontraktion	rs4855559	Angsterkrankungen über die Lebensspanne sowie Angstsymptome [7]
<i>TMEM106B</i> <i>Chr7:q21.3</i>	Transmembranprotein 106B	Funktionalität der Lysosomen, Morphologie der Dendriten	rs3807866	Angsterkrankungen über die Lebensspanne sowie Angstsymptome [7]
<i>PDE4B</i> <i>Chr1:p31.3</i>	Phosphodiesterase 4B	Zelluläre Mediatorfunktion	rs7528604	Genomweite Assoziation mit Spektrum Angst- und Stress-assoziierten Erkrankungen [8]
<i>SATB1-AS1</i> <i>Chr3:p24.3</i>	Special AT-rich sequence-binding protein-1 antisense RNA 1	Regulation der Genexpression, u. a. von CRH	rs4603973 rs4390955	Generalisierte Angst, Angsterkrankungen [6]
<i>ESR1</i> <i>Chr6:q25.1-q25.2</i>	Östrogenrezeptor 1	Vermittlung der Effekte von Östrogen	rs6557168	Generalisierte Angst, Angsterkrankungen bei europäischen Amerikanern [6]
<i>MAD1L1</i> <i>Chr7:p22:3</i>	Mitotic arrest deficient 1	Involviert in Mitose	rs56226325	Generalisierte Angst, Angsterkrankungen bei europäischen Amerikanern [6]
<i>TCEA2</i> <i>Chr20:q13.33</i>	Transcription elongation factor A2	Transkription, involviert in RNA-Polymerase-Prozesse	rs6090040	Generalisierte Angst, Angsterkrankungen europäischen Amerikanern [6]
<i>TRPV6</i> <i>Chr7:q34</i>	Transient receptor potential cation channel subfamily V member 6	Calciumhomöostase	rs575403075	Generalisierte Angst, Angsterkrankungen bei Afroamerikanern [6]

Wiederholungseinheiten in Kandidatengenen, die aufgrund ihrer biologischen Funktion, Befunden im Tiermodell oder Ergebnissen früherer Kopplungsstudien ausgewählt wurden.

Zu den am häufigsten untersuchten Kandidatengenen bei Angsterkrankungen gehören Gene, die mit monoaminergen Neurotransmittern und der Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) in Verbindung stehen. Darunter sind der 5-HTTLPR-Polymorphismus (Serotonin-Transporter-Längenpolymorphismus) des *SLC6A4*-Gens (Serotonin-Transporter-Gen), der Val158Met-Polymorphismus des *COMT*-Gens (Catechol-O-Methyltransferase-Gen) und ein Polymorphismus im Promotor des *MAOA*-Gens (Monoaminoxidase-A-Gen), aber auch das *FKBP5*- (FK-506-bindendes Protein 5) und das *CRHR1*-Gen (Corticotropin-freisetzendes Hormon-Rezeptor-1-Gen). Für diese wurden sowohl das häufigere Auftreten bestimmter Varianten als auch veränderte Methylierungsraten beschrieben [3, 4].

Genomweite Assoziationsstudien

In den letzten Jahren wurden Kandidatengenenstudien durch hypothesenfreie genomweite Assoziationsstudien (GWAS) ergänzt.

In einer GWAS werden Assoziationen von Hunderttausenden bis mehrere Millionen häufiger genetischer Varianten (Polymorphismen) untersucht. Als „genomweit signifikant“ gelten Gene, welche eine Assoziation mit einer Signifikanz von 5×10^{-8} erreichen.

Da Angsterkrankungen häufig in Kombination untereinander auftreten und von gemeinsamen Risikofaktoren auszugehen ist, wurden Cluster von Angsterkrankungen gemeinsam untersucht. Die erste GWAS-Metaanalyse, die Daten aus sieben unabhängigen Stichproben ($N > 18.000$) umfasste, verwendete diagnose- und symptombezogene Maße von Angsterkrankungen. In den diagnoseabhängigen Analysen wurde ein Locus in einem nicht charakterisierten nichtcodierenden RNA-Gen auf dem Chromosom 3q12.3 identifiziert, und in den symptombezogenen Analysen eine Variante im *CAMKMT*-Gen [5]. In der größten bisherigen GWAS für Angsterkrankungen ($N > 200.000$) wurden sechs genomweit signifikante Assoziationen identifiziert [6]. Die stärksten Assoziationen fanden sich auf dem Chromosom 3 in der Nähe des *SATB1*-Gens, einem Regulator der globalen Genexpression, und auf dem Chromosom 6 in der Nähe des *ESR1*-Gens, einem Östrogenrezeptor. Es fanden sich

Überlappungen zu Befunden bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen. In der zweitgrößten GWAS wurden binäre und dimensionale Maße von Angsterkrankungen ($N > 85.000$) untersucht und fünf genomweit signifikante Loci entdeckt. Darunter war die bereits mit dem Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus assoziiert beschriebene intergenetische Region auf dem Chromosom 9 [7]. Eine GWAS mit verschiedenen angst- und stressbedingten Diagnosen ($N > 31.000$) erbrachte eine genomweit signifikante Assoziation im *PDE4B*-Gen [8]. In drei der vier großen Untersuchungen wurden *LINC01360* und *PDE4B* als signifikant gefunden. Diagnose- wie symptombezogene (Angstausprägung) Untersuchungen zur Panikstörung [9–11] mit signifikanten Befunden z. B. zu *TMEM132D* und *GLRB* beruhen auf um einen Faktor 10 kleineren Stichproben ($N < 5.000$).

Bislang sind vier epigenomweite Studien für die Panikstörung und die generalisierte Angststörung verfügbar [12–15]. Diese noch recht kleinen Machbarkeitsstudien zeigen, dass die DNA-Methylierungsunterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit Angsterkrankungen moderat sind. Es gibt Hinweise für geschlechtsspezifische DNA-Methylierungsbefunde. Die ersten epigenom-

weiten Studien identifizierten neuartige Kandidatengene, z. B. *ASB1* und *HECA*.

Implikationen für die Therapie

Es zeichnet sich somit ab, dass die genetische Forschung zu Angsterkrankungen ähnlich wie bei anderen psychischen Erkrankungen künftig zur Identifikation neuer pathophysiologischer Mechanismen und damit zu neuen Therapieansätzen beitragen kann. Ein wesentlicher Ansatz in der Erforschung psychischer Erkrankungen analog zu onkologischen Erkrankungen ist die Definition von genetischen und epigenetischen Varianten, die die Personalisierung von Therapien erlauben.

Bei Angsterkrankungen gibt es für das Therapieansprechen neben Kandidatengenbefunden erste genomweite Assoziationsuntersuchungen, die allerdings bei bisher relativ kleinen Stichprobengrößen keine genomweiten Befunde ergaben [16, 17]. Untersucht wurde auch, ob die dynamische DNA-Methylierung durch kognitive Verhaltenstherapie verändert werden kann. Erste Machbarkeits-Kandidatengestudien konnten dies zeigen, z. B. bei Patienten mit Panikstörung für die Gene *FKBP5* sowie *MAOA* [18, 19]. Untersuchungen mit maschinellem Lernen, d.h. mit künstlichen Informatiksystemen, die auf der Grundlage genetischer und epigenetischer Daten im Zusammenspiel mit klinischen und bildgebenden Daten eine Prädiktion von Therapieeffekten entwickeln, werden aktuell z. B. im DFG-geförderten Sonderforschungsbereich TR 58 und in der BMBF-geförderten Protect-AD-Studie durchgeführt; letztere verfolgt das Ziel der Optimierung von psychotherapeutischer Behandlung bei Angsterkrankungen [20].

Zusammenfassung

Genetische Untersuchungen haben erste genomweit signifikante Befunde bei Angsterkrankungen ergeben (**Abb. 1, Tab. 1**). Die Befundlage entspricht derjenigen schizophrener Erkrankungen vor ca. zehn und affektiver Erkrankungen vor ca. fünf Jahren. Es finden sich Überlappungen zu anderen psychischen Erkrankungen und Persönlichkeitsmerkmalen. Als nächster Schritt steht eine Metaanalyse der publizierten großen Kohorten im Rahmen des PGC Anxiety an. Im Hinblick auf die größere Rolle von Umweltfaktoren bei der Entstehung spielen epigenetische Mechanismen möglicherweise eine größere Rolle als bei anderen psychischen Erkrankungen. Genetische und epigenetische Daten im Zusammenspiel mit anderen Daten haben das

Potenzial zur Personalisierung der Therapie von Angsterkrankungen. ■

Literatur

- [1] Jacobi F, Wittchen HU, Höltling C et al. (2004) Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 34:597–611
- [2] Hettema JM, Neale MC, Kendler KS (2001) A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 158:1568–1578
- [3] Meier SM, Deckert J (2019) Genetics of anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep* 21:16
- [4] Schiele MA, Domschke K (2018) Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders. *Genes, Brain Behav* 17:e12423
- [5] Otowa T, Hek K, Lee M et al. (2016) Meta-analysis of genome-wide association studies of anxiety disorders. *Mol Psychiatry* 21:1391–1396
- [6] Levey DF, Gelernter J, Polimanti R et al. (2020). Reproducible genetic risk loci for anxiety: results from ~ 200,000 participants in the Million Veteran Program. *Am J Psychiatry* 177:223–232
- [7] Purves KL, Coleman JRI, Meier SM et al. (2019) A major role for common genetic variation in anxiety disorders. *Mol Psychiatry*, doi: 10.1038/s41380-019-0559-1
- [8] Meier SM, Trontti K, Purves KL et al. (2019). Genetic variants associated with anxiety and stress-related disorders. *JAMA Psychiatry* 76:924
- [9] Erhardt A, Akula N, Schumacher J et al. (2012) Replication and meta-analysis of *TMEM132D* gene variants in panic disorder. *Transl Psychiatry* 2:e156
- [10] Deckert J, Weber H, Villmann C et al. (2017) *GLRB* allelic variation associated with agoraphobic cognitions, increased startle response and fear network activation: a potential neurogenetic pathway to panic disorder. *Mol Psychiatry* 22:1431–1439
- [11] Forstner AJ, Awasthi S, Wolf C et al. (2019) Genome-wide association study of panic disorder reveals genetic overlap with neuroticism and depression. *Mol Psychiatry*, doi: 10.1038/s41380-019-0590-2
- [12] Iurato S, Carrillo-Roa T, Arloth J et al. (2017) DNA methylation signatures in panic disorder. *Transl Psychiatry* 7:1287
- [13] Emeny RT, Baumert J, Zannas AS et al. (2018). Anxiety associated increased CpG methylation in the promoter of *Asb1*: a translational approach evidenced by epidemiological and clinical studies and a murine model. *Neuropsychopharmacology* 43:342–353

- [14] Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Miyagawa T et al. (2017) Epigenome-wide association study of DNA methylation in panic disorder. *Clin Epigenetics* 9:6
- [15] Ziegler C, Grundner-Culemann F, Schiele MA et al. (2019) The DNA methylome in panic disorder: a case-control and longitudinal psychotherapy-epigenetic study. *Transl Psychiatry* 9:314
- [16] Jung J, Tawa EA, Muench C et al. (2017) Genome-wide association study of treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *Psychiatr Res* 254:8–11
- [17] Rayner C, Coleman JRI, Purves KL et al. (2019) A genome-wide association meta-analysis of prognostic outcomes following cognitive behavioural therapy in individuals with anxiety and depressive disorders. *Transl Psychiatry* 9:150
- [18] Ziegler C, Richter J, Mahr M et al. (2019) *MAOA* gene hypomethylation in panic disorder-reversibility of an epigenetic risk pattern by psychotherapy. *Transl Psychiatry* 6:e773
- [19] Roberts S, Keers R, Breen G et al. (2019) DNA methylation of *FKBP5* and response to exposure-based psychological therapy. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 180:150–158
- [20] Deckert J, Erhardt A (2019) Predicting treatment outcome for anxiety disorders with or without comorbid depression using clinical, imaging and (epi)genetic data. *Curr Opin Psychiatry* 32:1–6

Funding: Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Open Access: Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Jürgen Deckert
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie
Zentrum für Psychische Gesundheit
Universitätsklinikum Würzburg
Margarete-Höppel-Platz 1
D-97080 Würzburg
Deckert_j@ukw.de

AUTOREN



Angelika Erhardt

1996–2002 Medizinstudium an der LMU München; dort 2003 Promotion und 2012 Habilitation. 2020 Professur für Klinische Angstforschung an der Universität Würzburg. Seit 2006 Angstforschung am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München.



Sandra Meier

2003–2008 Psychologiestudium an der Universität Basel, Schweiz. 2013 Promotion in Humanwissenschaften an der Universität Heidelberg. 2013–2018 Postdoc-Fellowship in Epidemiologie und Genetik von Angsterkrankungen an den Universitäten Aarhus und Kopenhagen, Dänemark. 2018 Exzellenzprofessur in Kinder- und Jugendpsychiatrie an der Universität Dalhousie, Halifax, Kanada.



Jürgen Deckert

1977–1984 Medizinstudium, 1985 Promotion, 1997 Habilitation, 2006 Professur für Psychiatrie. Seit 2019 Sprecher Interdisziplinäres Zentrum für Angsterkrankungen an der Universität Würzburg. 1985–1988 DFG-Stipendium National Institut of Mental Health (NIMH) und 1994–1996 Humangenetik Bonn. Seit 2007 Angstforschung im Rahmen von SFB TRR 58, GK 1253 und PanikNetz/Protect-AD, seit 2017 Ko-Sprecher PGC Anxiety.