A Psychobiological Perspective on the Association of Common Glucocorticoid Receptor Gene Polymorphisms with Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis Regulation

Robert Kumsta

Cuvillier Verlag Göttingen

A Psychobiological Perspective on the Association of Common Glucocorticoid Receptor Gene Polymorphisms with Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis Regulation

Robert Kumsta

Cuvillier Verlag Göttingen

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.ddb.de abrufbar.
1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2007
Zugl.: Trier, Univ., Diss., 2007

978-3-86727-155-4

Cover Illustration: „Colours of Depression"

by Raj S Ramesar
Professor of Human Genetics
Faculty of Health Sciences
University of Cape Town
South Africa

In: Savitz JB, Cupido CL, Ramesar RS (2006) Trends in Suicidology: Personality as an Endophenotype for Molecular Genetic Investigations. PLoS Med 3(5): e107 doi:10.1371/journal.pmed.0030107

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen
Telefon: 0551-54724-0
Telefax: 0551-54724-21
www.cuvillier.de

1. Auflage, 2007
Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86727-155-4

Meinen Eltern

Jitka und Stanislav Kumsta

Danksagung

Dank geht an meine Betreuer Prof. Dirk Hellhammer und Dr. habil. Stefan Wüst für die konstante Unterstützung, intensive Betreuung und die Förderung und Motivation, die mir über die Jahre zugekommen ist.

Weiterhin danke ich allen Studenten, Laborkräften und Ärztinnen, die das Projekt mit all ihrer Tatkraft, Sorgfalt und Expertise unterstützt haben: Don Felice Felix Bleckmann, Iris Thiel, Alexander Uhde, Kathrin Utz und Ines Wilhelm.
Annemie Fritzen, Ingrid Frühauf, Andrea Gierens, Stephanie Hartmann, Celine Pleimling, Irmtraut Reinert, Nicole Reinert.
Irmgard Layes und Monika Rendenbach.

I am also very greatful to Dr. Liesbeth van Rossum and Dr. Jan-Willem Koper from Erasmus Medical Center, Rotterdam, for the excellent collaboration on the GR SNPs, for interesting and fruitful discussions and assistance with genotyping and manuscript preparation.

Ein besonderer Dank geht an Sonja Entringer und Irmgard Layes, für ihre Unterstützung am Projekt, die abwechslungsreiche und lebhafte Zeit in unserem Dreier-Großraumbüro und natürlich die fachlichen Diskussionen und medizinische Unterstützung.

Prof. Jobst Meyer, Dirk Moser, Felix Dulich und meiner Schwester Caroline Kumsta möchte ich danken für interessante Diskussionen und geduldige Nachhilfe in Genetik, Molekularbiologie und Biochemie.

Ein besonderer Dank geht an Sabine Albertz, für all die Unterstützung und Geduld, die eine unschätzbare Hilfe für mich waren.

Meiner Familie, vielen Dank für die stetige Unterstützung und das frühe Wecken meiner wissenschaftlichen Neugier, und ohne dass Worte dies angemessen ausdrücken könnten, für alles weitere darüber hinaus.

Table of Contents

Abbreviations

A	adenine
ACTH	adrenocorticotropic hormone
AF-1	activating function 1
ANOVA	analysis of variance
AP1	activator protein 1
AUC	area under the curve
AVP	arginine-vasopressin
Bp	basepair
BMI	body mass index
BNST	bed nucleus of the stria terminalis
C	cytosine
CAR	cortisol awakening response
CBG	corticosteroid binding globulin
CRH	corticotrophin-releasing hormone
DBD	DNA binding domain
Dex	Dexamethasone
DNA	deoxyribonucleic acid
DST	Dexamethasone Suppression Test
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
fMRI	functional magnetic resonance imaging
G	guanine
GABA	γ-aminobutyric acid
GC	glucocorticoid
GLM	general linear model
GR	glucocorticoid receptor
GRE	glucocorticoid response element
GRIP1	glucocorticoid receptor interacting protein-1
h	hours
HPA	hypothalamus-pituitary-adrenal
Hsp	heat shock protein
IFN-γ	interferon-γ
IL	interleukin
K	lysine

Kb	kilobase
LBD	ligand binding domain
LPS	lipopolysaccharid
mRNA	messenger RNA
min	minutes
MR	mineralocorticoid receptor
ms	milliseconds
nGRE	negative glucocorticoid response element
NGFI-A	nerve growth factor-induced protein A
NFκB	nuclear factor κ B
OC	oral contraceptives
PET	positron emission tomography
POMC	pro-opiomelanocortin
PTSD	post traumatic stress disorder
PVN	paraventricular nuclei
R	arginine
RFLP	restriction fragment length polymorphism
RNA	ribonucleic acid
SAGE	serial analysis of gene expression
SEM	standard error of the mean
SNP	single nucleotide Polymorphism
SRp30c	serine-arginine-rich protein 30c
Stat5	signal transducer and activator of transcription 5
T	thymine
TAD	transactivating domain
TNF-α	tumor necrosis factor
TSST	Trier Social Stress Test
UTR	untranslated region
WHR	waist-to-hip ratio
5-HT	serotonin
5-HTT	serotonin transporter
11β-HSD	11β-hydroxysteroid dehydrogenase

Index of Figures and Tables

Figures

Tables

CHAPTER 1

Introduction and Outline