

Die Aufklärung genetischer Faktoren bei Krankheiten: Chancen für Ursachenforschung und Prädiktion

Markus Nöthen

Alfried Krupp von Bohlen und Halbach – Professur für Genetische Medizin

Institut für Humangenetik

Abteilung für Genomik, Life & Brain



universität**bonn**



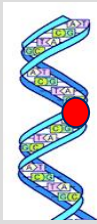
universitäts
klinikum**bonn**

TTGACTTTGGACTTGAATCGATAAAATCCGCATCATACCCATTTGGCCGGGTAAACCC
GGACGATTAGTCATCATGAGGGACTGGTFTTAGGTTTCCACATGACGTATGCATTAAACCCTTT
TTTGGTTCCTTCCCATTTGATTTGGTGTCCCCCTTTT
TTACGTATGACTAAGGCCACCATGGGACTGGTCAGTCATGCAATGACATAGACTGGTACCAT
GATCATGTCATTAGGGATTTTATTTTTAAAACGTATTATGGACCACAGGATCATGATCATGA

Monogene vs. multifaktorielle Krankheiten

Monogene Krankheiten

selten



Gen

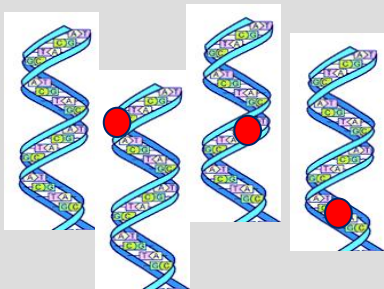
=

Krankheit

(z.B. Zystische Fibrose)

Multifaktorielle Krankheiten

häufig



Multiple Gene

+ Umgebungs-
faktoren =

Krankheit

(z.B. Hypertonie, Diabetes Typ I u. II,
psychiatrische Krankheiten)

Monogene vs. multifaktorielle Krankheiten

Krankheitsgene: Kontinuum der Penetranzen



Hohe Penetranz

(monogene
Krankheit)

Niedrige Penetranz

(multifaktorielle
Krankheit)

Identifizierung von Krankheitsgenen: monogene Krankheiten

Monogene Krankheiten mit identifizierten Gendefekt

1990	70
2000	1.300
2010	2.900

**1.800 monogene Krankheiten ohne Gendefekt
+ weitere noch nicht berichtete Krankheiten**



Voraussetzungen für sinnvolle prädiktive Diagnostik

- » Hohes Erkrankungsrisiko bei positivem Testergebnis (hinreichender positiver prädiktiver Wert)
- » Ausschluss der Erkrankung möglich (hinreichender negativer prädiktiver Wert)
- » Effektive Präventionsmöglichkeiten

Beispiel: Erblicher Dickdarmkrebs ohne Polyposis (HNPCC / Lynch-Syndrom) monogene Krankheiten

» etwa 2-3 % aller Darmkrebserkrankungen

» **klinisches Bild:**

Kolonkarzinom in jungem Alter (~ 44 J.)

Lokalisation bevorzugt im rechten Hemikolon

Häufig muzinöse/ siegelringzellige Adenokarzinome mit
entzündlicher Infiltration, Mikrosatelliteninstabilität

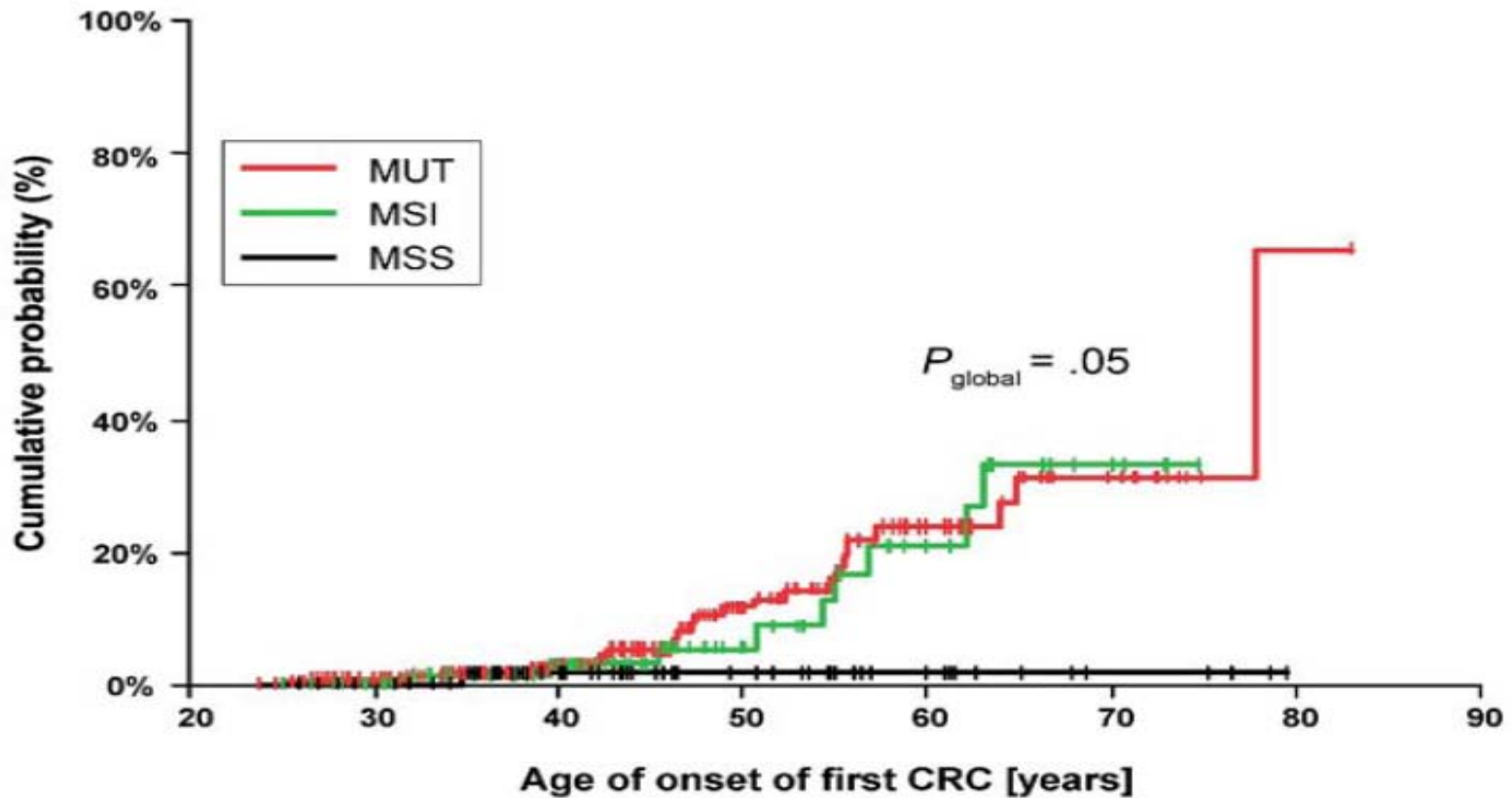
Häufig synchrone/ metachrone Zweitkarzinome (30 %)

Adenome in 1/3 der Patienten

Häufig extrakolonische Manifestationen (u. a. Tumoren von
Endometrium, Magen, Dünndarm, Ovarien, Harnleitern,
Talgdrüsen)

Beispiel: Erblicher Dickdarmkrebs ohne Polyposis (HNPCC / Lynch-Syndrom)

» Lebenszeitrisiko für Kolonkarzinome: ca. 65 %



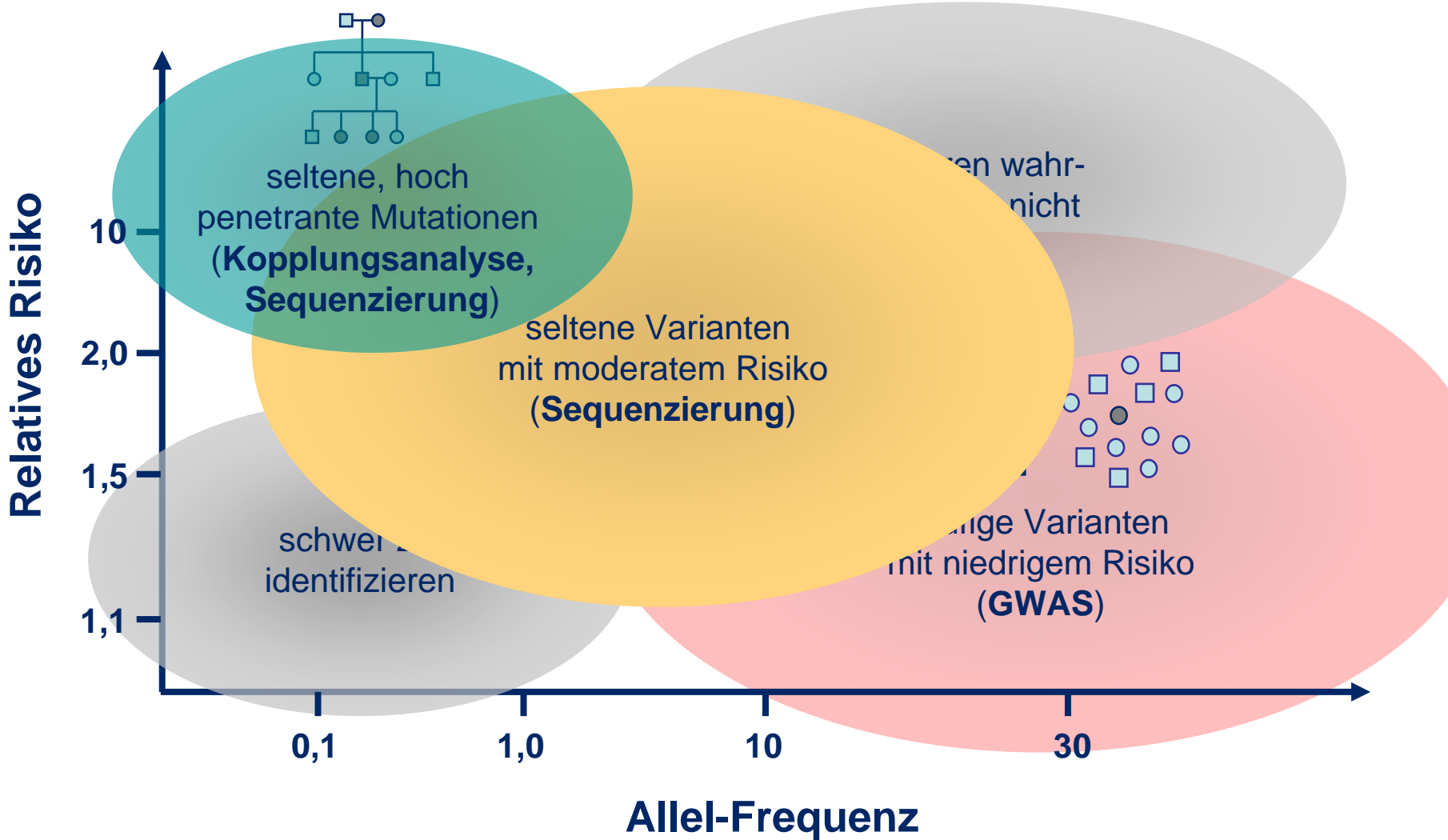
Beispiel: Erblicher Dickdarmkrebs ohne Polyposis (HNPCC / Lynch-Syndrom)

Krebsfrüherkennungsprogramm

- » jährlich ab dem 25. Lebensjahr:**
 - körperliche Untersuchung**
 - Sonographie Abdomen**
 - komplette Koloskopie**
 - für Frauen: transvaginale Sonographie.**

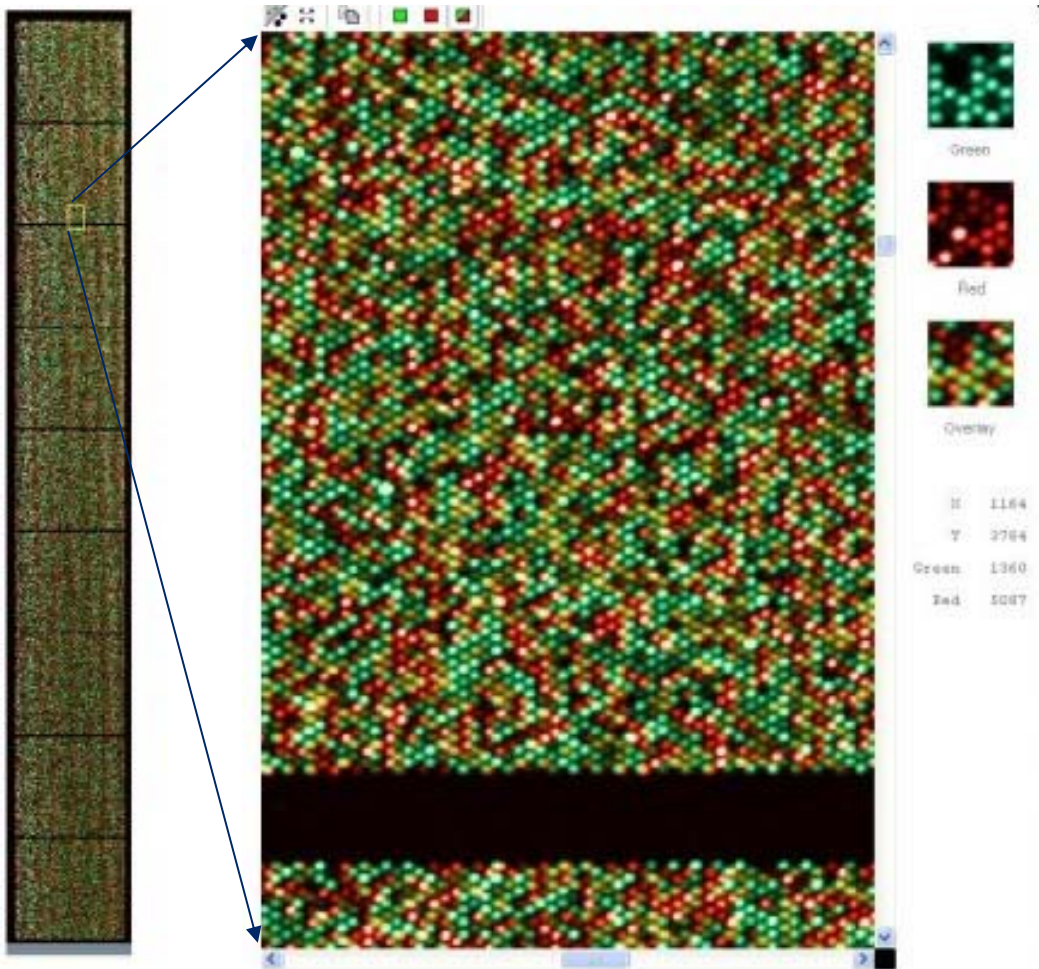
- » ab dem 35. Lebensjahr zusätzlich:**
 - Ösophago-Gastro-Duodenoskopie**
 - für Frauen: Endometriumbiopsie**

Identifizierung von Krankheitsgenen



GAATTGACTTTGGACTTGAATCGATGAAATCGGATCAATACCCATTTGGCTGGGTAACCC
GGACG
TTGGAGGGTTTGGGGCCCAATTCATGATCTCTCAAGGAGATACGATCATGTCCCCCCTTT
TTACC
GACTGGTACCAT
GATCATGTCATTTAGGGATTTTATTTTTAAAACGTATTATGGACCACAGGATCATGATCATGA

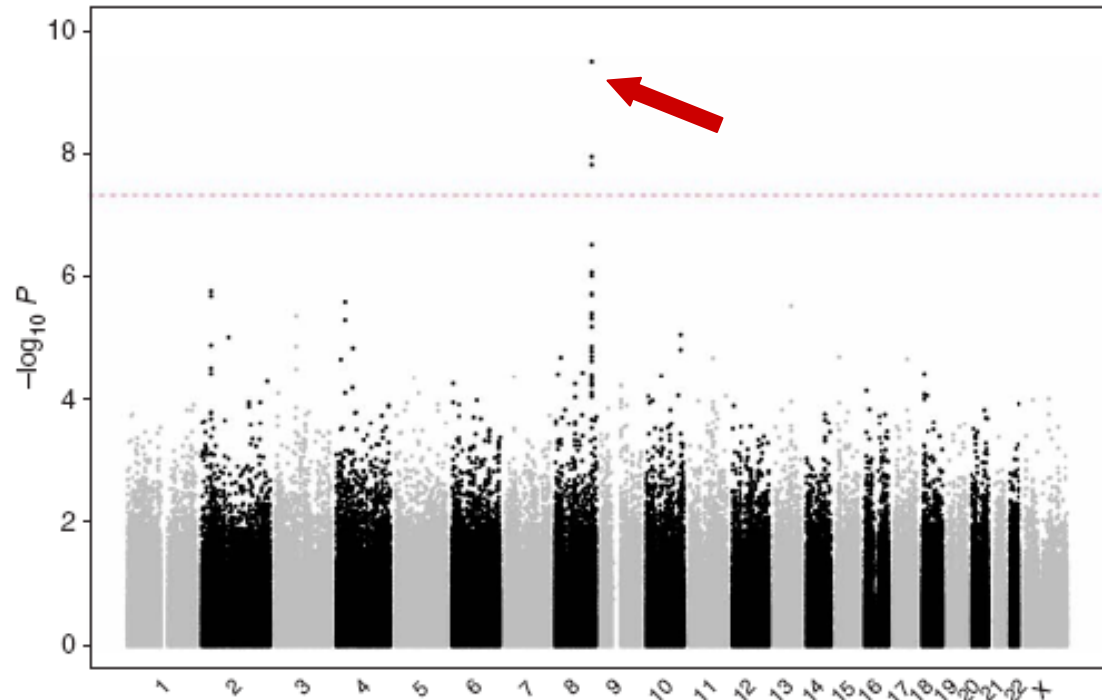
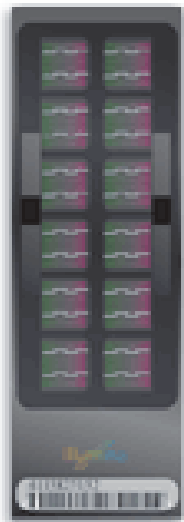
Identifizierung von Krankheitsgenen: Genomweite Assoziationsuntersuchungen



Scan of an individuals DNA with an array
harbouring a genome wide set of 550,000
tag SNP markers (Illumina)

Identifizierung von Krankheitsgenen: Genomweite Assoziationsuntersuchungen

SNP-Arrays

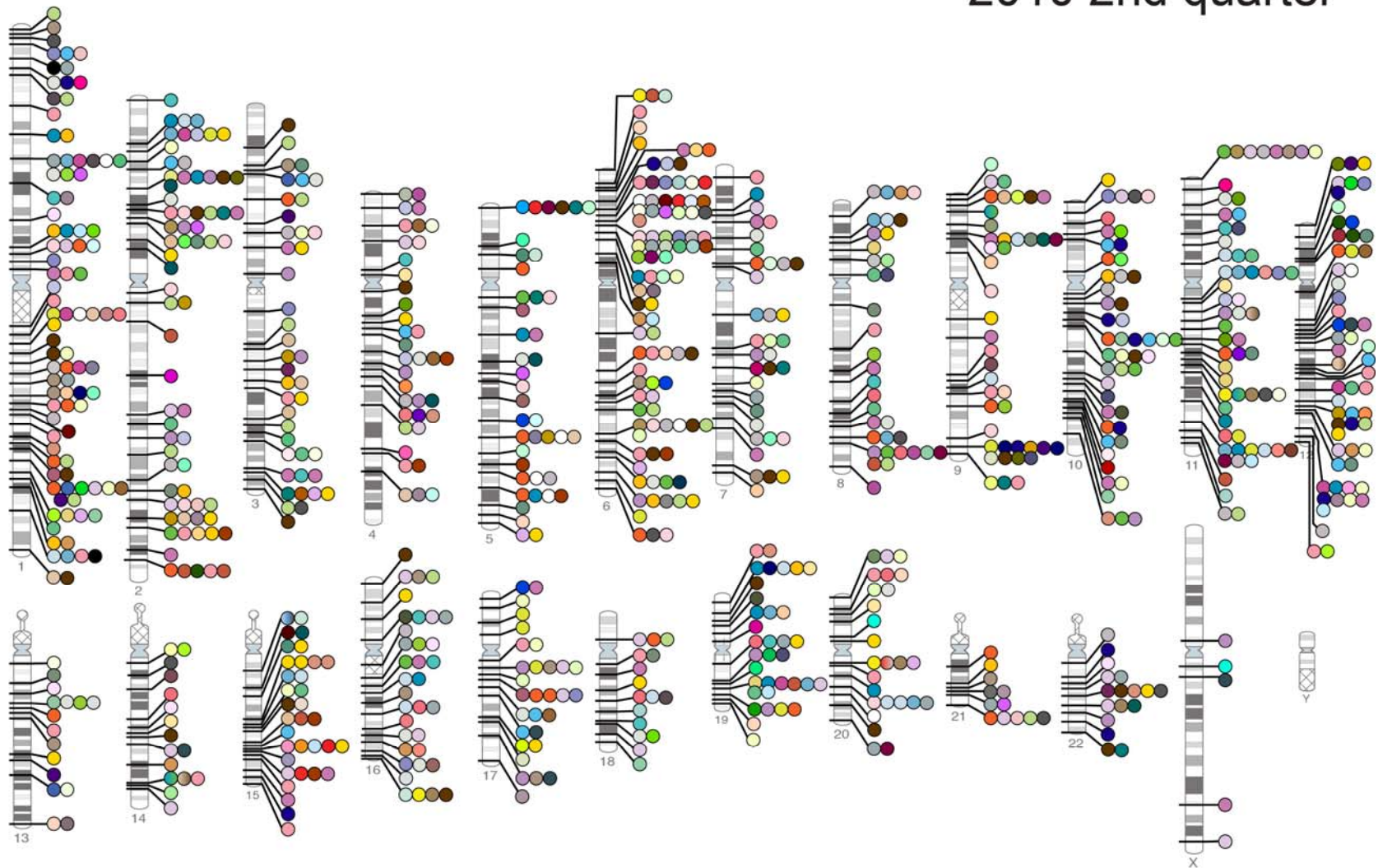


Lippen-Kiefer-Gaumenspalte

Arbeitsgruppe Dr. Elisabeth Mangold
Birnbaum et al. 2008 Nature Genetics
Mangold et al. 2009 Nature Genetics

Identifizierung von Krankheitsgenen: Genomweite Assoziationsuntersuchungen

2010 2nd quarter



Identifizierung von Krankheitsgenen: Genomweite Assoziationsuntersuchungen

- Acute lymphoblastic leukemia
- Adhesion molecules
- Adiponectin levels
- Age-related macular degeneration
- AIDS progression
- Alcohol dependence
- Alzheimer disease
- Amyotrophic lateral sclerosis
- Angiotensin-converting enzyme activity
- Ankylosing spondylitis
- Arterial stiffness
- Asthma
- Atherosclerosis in HIV
- Atrial fibrillation
- Attention deficit hyperactivity disorder
- Autism
- Basal cell cancer
- Bipolar disorder
- Biliary atresia
- Bilirubin
- Birth weight
- Bladder cancer
- Blond or brown hair
- Blood pressure
- Blue or green eyes
- BMI, waist circumference
- Bone density
- Breast cancer
- C-reactive protein
- Cardiac structure/function
- Carnitine levels
- Carotenoid/tocopherol levels
- Celiac disease
- Chronic lymphocytic leukemia
- Cleft lip/palate
- Cognitive function
- Conduct disorder
- Colorectal cancer
- Corneal thickness
- Coronary disease
- Creutzfeldt-Jakob disease
- Crohn's disease
- Cutaneous nevi
- Dermatitis
- Drug-induced liver injury
- Eosinophil count
- Eosinophilic esophagitis
- Erythrocyte parameters
- Esophageal cancer
- Essential tremor
- Exfoliation glaucoma
- Eye color traits
- F cell distribution
- Fibrinogen levels
- Foliate pathway vitamins
- Freckles and burning
- Gallstones
- Glioma
- Glycemic traits
- Hair color
- Hair morphology
- HDL cholesterol
- Heart failure
- Heart rate
- Height
- Hemostasis parameters
- Hepatitis
- Hirschsprung's disease
- HIV-1 control
- Homocysteine levels
- Idiopathic pulmonary fibrosis
- IgE levels
- Inflammatory bowel disease
- Intracranial aneurysm
- Iris color
- Iron status markers
- Ischemic stroke
- Juvenile idiopathic arthritis
- Kidney stones
- LDL cholesterol
- Leprosy
- Leptin receptor levels
- Liver enzymes
- LP (a) levels
- LpPLA(2) activity and mass
- Lung cancer
- Major mood disorders
- Malaria
- Male pattern baldness
- Matrix metalloproteinase levels
- MCP-1
- Melanoma
- Menarche & menopause
- Multiple sclerosis
- Myeloproliferative neoplasms
- Narcolepsy
- Nasopharyngeal cancer
- Neuroblastoma
- Nicotine dependence
- Obesity
- Open angle glaucoma
- Open personality
- Optic disc parameters
- Osteoarthritis
- Osteoporosis
- Otosclerosis
- Other metabolic traits
- Ovarian cancer
- Pancreatic cancer
- Pain
- Paget's disease
- Panic disorder
- Parkinson's disease
- Periodontitis
- Peripheral arterial disease
- Phosphatidylcholine levels
- Phytosterol levels
- Platelet count
- Primary biliary cirrhosis
- PR interval
- Prostate cancer
- Protein levels
- Psoriasis
- Pulmonary funct. COPD
- QRS interval
- QT interval
- Quantitative traits
- Recombination rate
- Red vs. non-red hair
- Renal function
- Response to antidepressants
- Response to antipsychotic therapy
- Response to hepatitis C treat
- Response to statin therapy
- Restless legs syndrome
- Rheumatoid arthritis
- Schizophrenia
- Serum metabolites
- Skin pigmentation
- Smoking behavior
- Speech perception
- Sphingolipid levels
- Statin-induced myopathy
- Stroke
- Systemic lupus erythematosus
- Systemic sclerosis
- Telomere length
- Testicular germ cell tumor
- Thyroid cancer
- Tooth development
- Total cholesterol
- Triglycerides
- Type 1 diabetes
- Type 2 diabetes
- Ulcerative colitis
- Urate
- Venous thromboembolism
- Vertical cup-disc ratio
- Vitamin B12 levels
- Vitamin D insufficiency
- Vitiligo
- Warfarin dose
- Weight
- White cell count
- YKL-40 levels

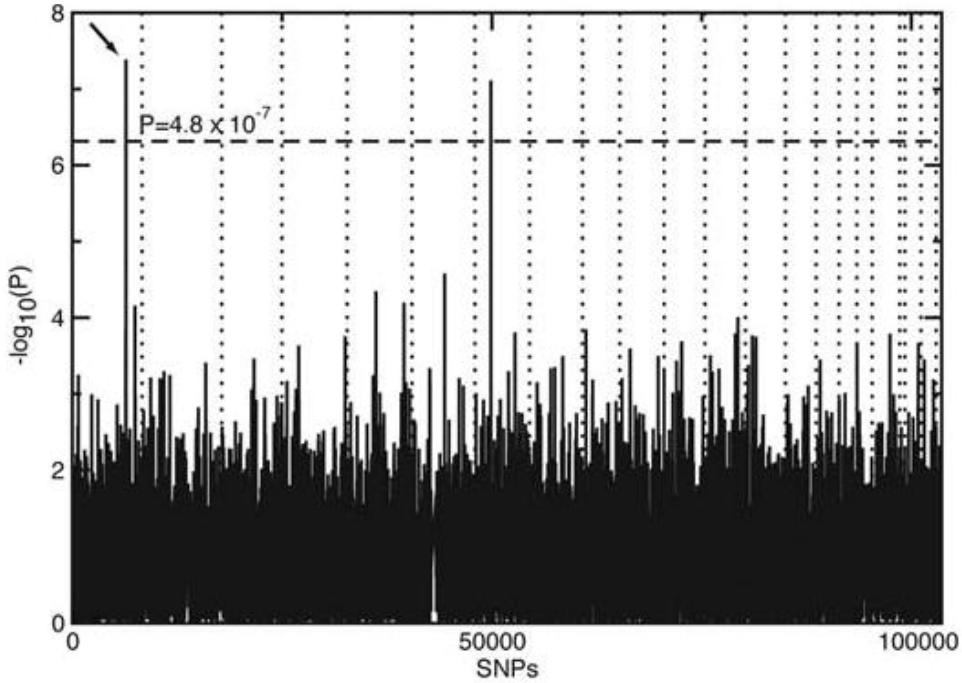
Genomweite Assoziationsstudien identifizieren neue biologische Krankheitsursachen

Makuladegeneration	Alternativer Weg der Komplementaktivierung
Diabetes Typ II	39 genetische Loci ohne offensichtlichen Zusammenhang mit dem Glukosestoffwechsel
Autoimmunerkrankungen	ca. 50% krankheitsübergreifend ca. 50% spezifisch
Sichelzellenanämie	Regulatorischer Stoffwechselweg für HbF
Genexpression	>1000 genetische Loci, die zu interindividuellen Unterschieden in der Genexpression führen

...TGGAC...TGGAC...TGAAT...TAAAT...CCGCAT...CAT...CATA...CCAT...TGGC...GGG...TAA...CC...
...GGACGAT...GTCA...CATGA...GGC...GTG...TTTCCACATGACGTATGCATTAAACCCTTT...
...TTTGGAGGG...TGGGG...CCATTCA...GAT...CTCAAGGAGATACGATCATGTCCCCCCTTT...
...TTACGTA...G...ATAGACTGGTACCAT...
...GATCATGTCATTTAGGGATTTTATT...TAAAACGTATTATGGACCACAGGATCATGATCATGA...

Vom Gen zur Therapie: Altersabhängige Makuladegeneration

Komplement Faktor H



96 Patienten, 50 Kontrollpersonen

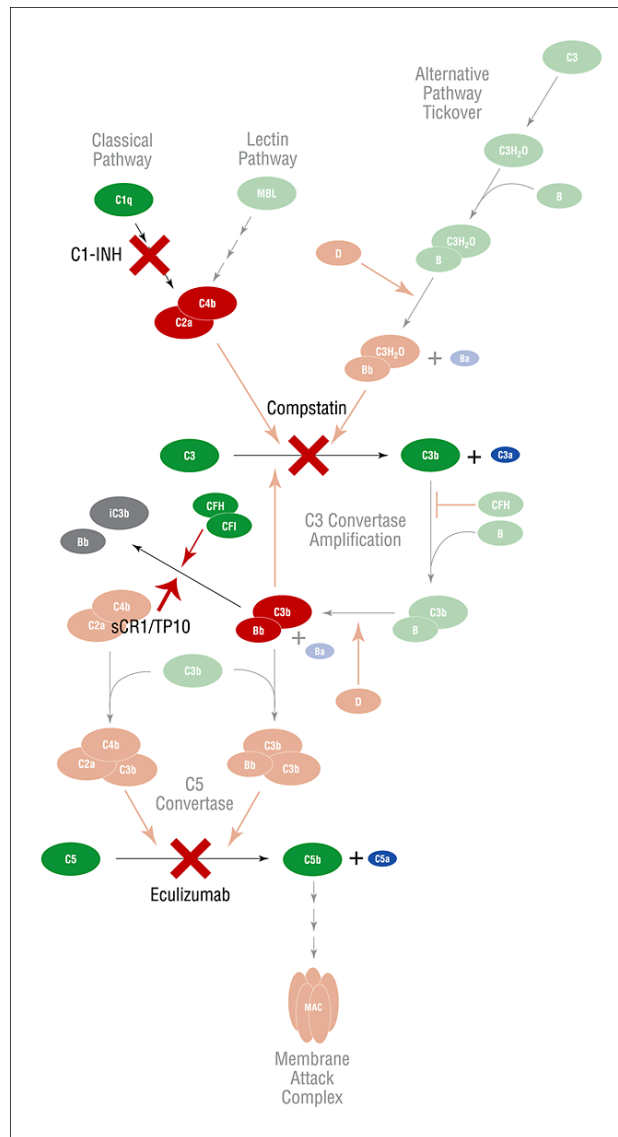
Klein et al. (2005) Science 308:385-389..

Vom Gen zur Therapie: Altersabhängige Makuladegeneration

Die Identifizierung von Komplement Faktor H hat zu einer Flut von Studien zu immunologischen Mechanismen bei der Krankheit geführt.

PUBMED Suche findet unter den Stichwörtern „Immunology“ und „Macular Degeneration“ > 350 publications (<40 vor 2005).

Vom Gen zur Therapie: Altersabhängige Makuladegeneration



Testung häufiger genetischer Varianten: Medizinisch sinnvoll oder überflüssig?



[How deCODEme Works](#) [Health](#) [Ancestry](#) [Genetics Explained](#) [Try Demo](#) [Store](#) [Login](#)



deCODE your health

Calculate genetic risk – Empower prevention
your genes are a road-map to better health

Discover your ancestral roots
your genetic relationship to world populations

[News >](#) [Pancreatic Cancer added to deCODEme Complete Scan](#)

Price from
\$500 USD

[Go To Store](#)



“Now we have the ability to test someone's genetic risk for certain disease states and then make clinical decisions based on that genetic backdrop”

Amy Doneen, Nurse Practitioner

[read our customer stories](#)



deCODEme Complete Scan

Discover your Genetic risk for 50 diseases and traits ranging from Heart Attack and Diabetes to Alcohol Flush Reaction and Testicular Cancer.

[our Complete Scan](#)



deCODEme Cardio Scan

Discover your genetic risk for the most common types of cardiovascular diseases, including Heart Attack and Atrial Fibrillation.

[our Cardio Scan](#)

NEW



deCODEme Cancer Scan

Calculate your genetic risk for seven common cancers including Lung Cancer, Skin Cancer, Breast Cancer and Prostate Cancer.

[our Cancer Scan](#)

NEW

Scientific leadership

deCODE leads the field in the discovery of genetic variants for common diseases

[deCODE's scientific discoveries](#)

Compare with competitors

We capture more medically relevant genetic variants than our competitors

[compare our genetic tests](#)

RSS

[News from our blog >](#)

[Smoking: New Genetic Factors Behind Nicotine Dependence and Lung Cancer](#)

[deCODEme Home](#) [News Blog](#) [FAQ](#) [Glossary](#) [Privacy Policy](#) [Terms of Use](#) [Service Agreement](#) [Code of Conduct](#) [Sitemap](#) [Login](#) [Contact Us](#)



© 2001-2010 deCODE genetics, all rights reserved, deCODE and deCODEme are trademarks of deCODE genetics. (2010-06-08). The deCODEme.com website is for informational purposes only and should NOT be used for medical decision making without consulting your physician. Some services are not available to residents of certain U.S. states.

This site complies with the HONcode standard for trustworthy health information: [verify here](#).

“missing heritability”

- Ungenügende Abdeckung durch verwendete Arrays?
- Polygener Hintergrund?
 - Seltene Varianten?
 - Epistase?

The case of the missing heritability

When scientists opened up the human genome, they expected to find the genetic components of common traits and diseases. But they were nowhere to be seen. **Brendan Maher** shines a light on six places where the missing loot could be stashed away.

If you want to predict

LISTING FOUR

Even though these genome-wide association

contribute to a variety of traits and common

NEWS

Bedeutung seltener genetischer Varianten?

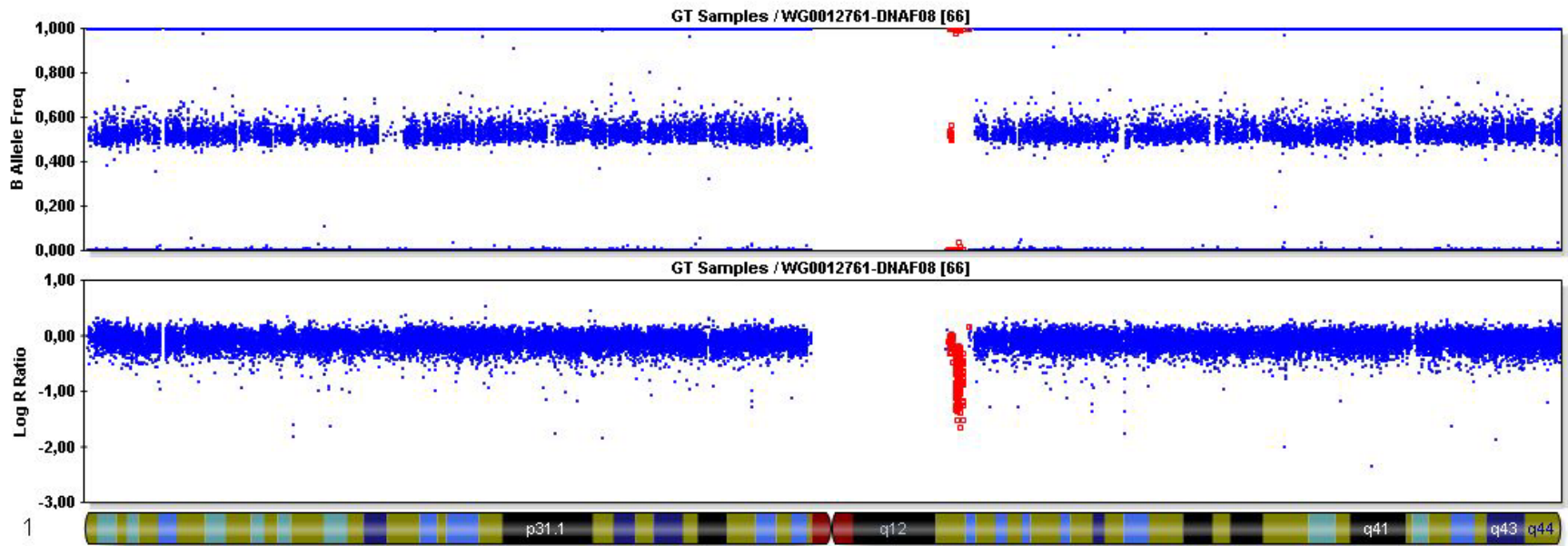
Seltene Varianten können einen signifikanten Beitrag zur Entstehung von Krankheiten leisten (\uparrow ORs, kumulativer Effekt)

Es gibt Gene, die nur seltene Varianten aufweisen und damit der Entdeckung durch genomweite Assoziationsuntersuchungen entgehen.

Eine erste genomweite Sicht auf die Beteiligung von seltenen Varianten (CNVs) an der Entstehung von Volkskrankheiten durch die Array-basierten Daten (z.B. SNP-Arrays) möglich.

Bedeutung seltener genetischer Varianten?

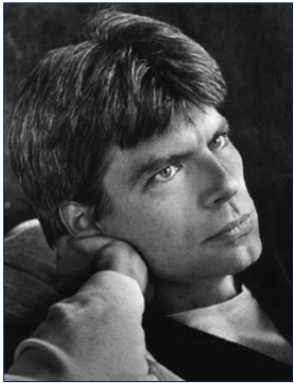
Seltene Mikrodeletionen auf Chromosom 1 (1q21) sind stark mit dem Risiko einer Schizophrenie zu entwickeln assoziiert (4200 Patienten, 39800 Kontrollpersonen: OR=14,83)



Stefansson*, Rujescu*, Cichon* et al., Nature (2008)

...TACTGACTTTGGAC...GAATCGATAAAAATCGGCATCATCATACCAATGGCCGGGTAAACCC...
...GACGATTAGTCATCATGAGGGACTGGTTTAGGTTTCCACATGACGTATGCATTAAACCCTTT...
...TTT...
...TTACGTAAGACTAAGGCCACCATGGGACTGGTCAGTCATGCATGACATAGACTGGTACCAT...
...GATCATGTCATTTAGGGATTTTATTTTTAAAACGTATTATGGACCACAGGATCATGATCATGA...

Sequenzierung individueller menschlicher Genome



Richard Powers



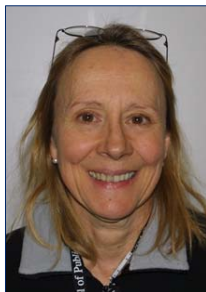
George Church



James Watson



Craig Venter



Ausblick

- Die Mehrzahl der Gene, die einen wesentlichen Beitrag zu einem Phänotyp beim Menschen (Krankheit oder Variabilität im Normalen) leistet, werden identifiziert werden.
- Die Identifizierung der Krankheitsgene wird zu einem tiefgreifenden Verständnis der Krankheitsursachen und der beteiligten Stoffwechselwege führen.
- Epidemiologische Ansätze werden es erlauben Risiken auf individueller und Populationsebene abzuschätzen → Bestandteil prädiktiver Modelle
- Das Verständnis der genetischen Grundlagen wird zunehmend auch komplexe Gen-Gen und Gen-Umwelt Interaktionen erschließen.
- Die Kenntnis der Krankheitsursachen wird rational begründete Krankheitsklassifikationen, Präventiv- und Therapiemaßnahmen ermöglichen.