universitäts klinikum bonn

Möglichkeiten und Grenzen prädiktiver genetischer Diagnostik psychiatrischer Krankheiten

Prof. Dr. med. Markus Nöthen
Institut für Humangenetik

- Prävalenz, Heritabilität
- Nosologische Konzepte
- Beispiel Schizophrenie
  - häufige Risikovarianten
    (GWAS Befunde, niedrige Penetranz)
  - seltene Risikovarianten
    (CNVs, höhere Penetranz)
- Exkurs Alzheimer Demenz
- Stellungnahmen zu Fragen

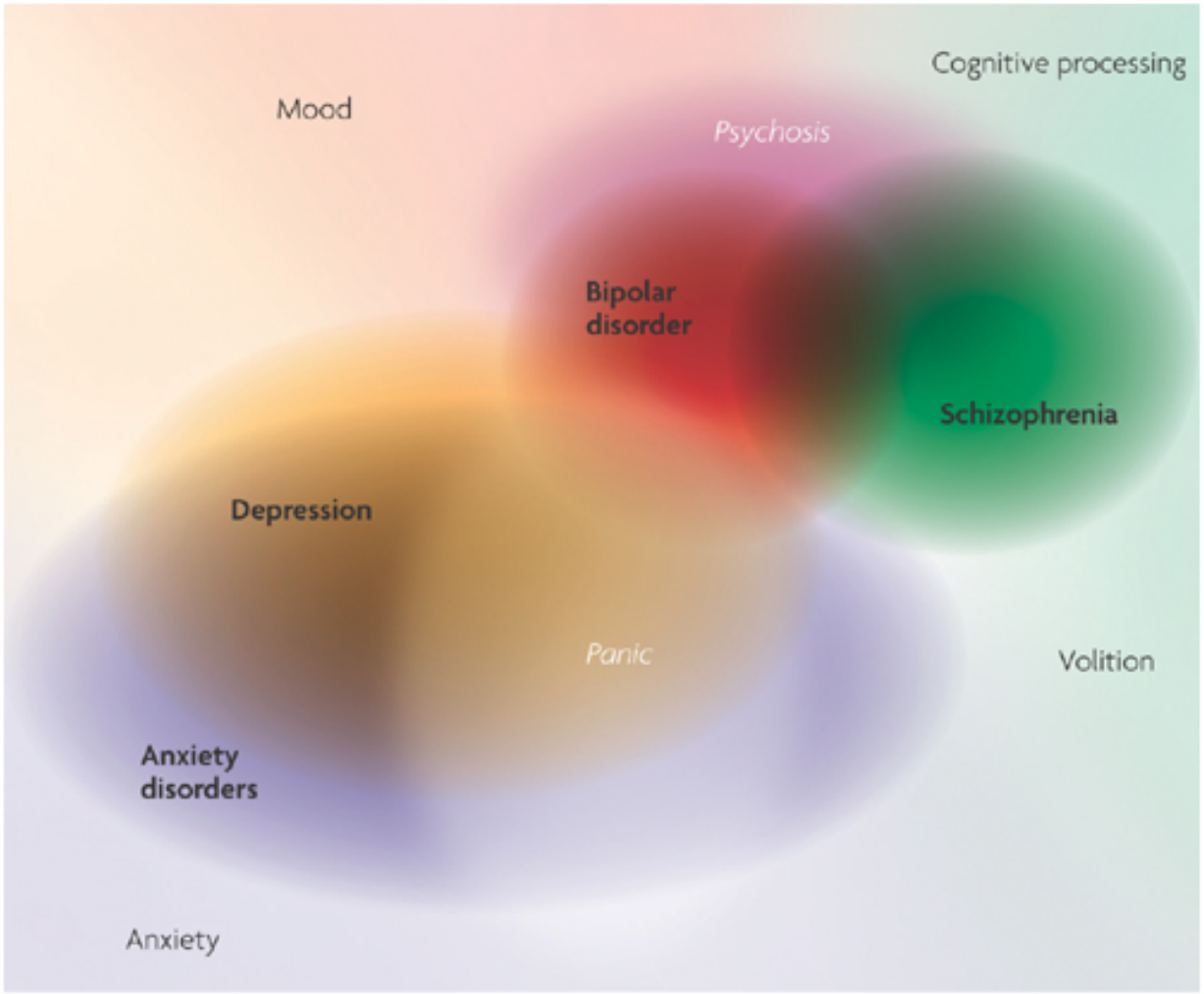
Lifetime prevalences	Unipolar depression	5-20%
	Bipolar disorder	0.5-1%
	Schizophrenia	0.5-1.5%
Heritability	Unipolar depression	30-60%
	Bipolar disorder	60-80%
	Schizophrenia	70-85%

Genetically complex (multifactorial) diseases

- Common genetic variants with small effects
- Rare variants with small to large effects
- Gene-gene interaction (epistasis)
- Gene-environment interaction

Psychiatrische Krankheiten – überlappende Störungsdimensionen

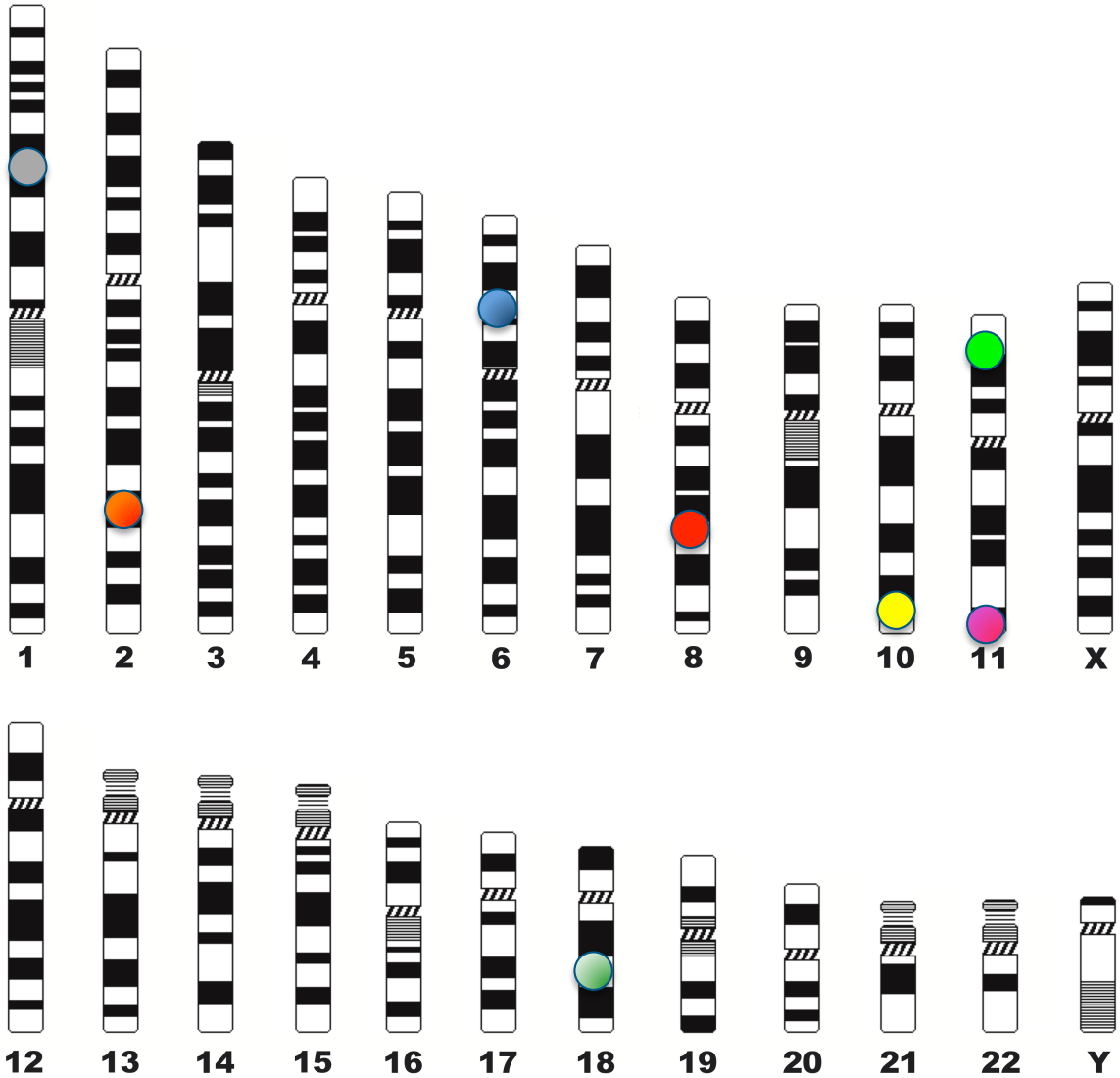
universitäts klinikum bonn



Nature Reviews | Genetics

Burmeister et al. 2008

Genetische Befunde bei der Schizophrenie – GWAS Studien



Year *Study*

2008 O'Donovan et al. Nat. Genet.
2008 Stefansson et al. Nature
2009 ISC et al. Nature
2009 Shi et al. Nature
2011 Rietschel et al. Mol. Psych.
2011 PGC Schizophrenia, Nat. Genet.

- ***ZNF804A***
- **MHC region**
- ***NRGN***
- ***TCF4***
- ***AMBRA1***
- ***mir 137***
- ***CSMD1***
- ***NTSC2***

Einsichten in die Biologie:

Neuronale Entwicklung
Immunprozesse
Synaptische Prozesse

GWAS Erfolge im Vergleich verschiedenener multifaktorieller Krankheiten

universitäts klinikum bonn

Numbers of Cases and Significant Regions in 72 Studies of 11 Complex Traits

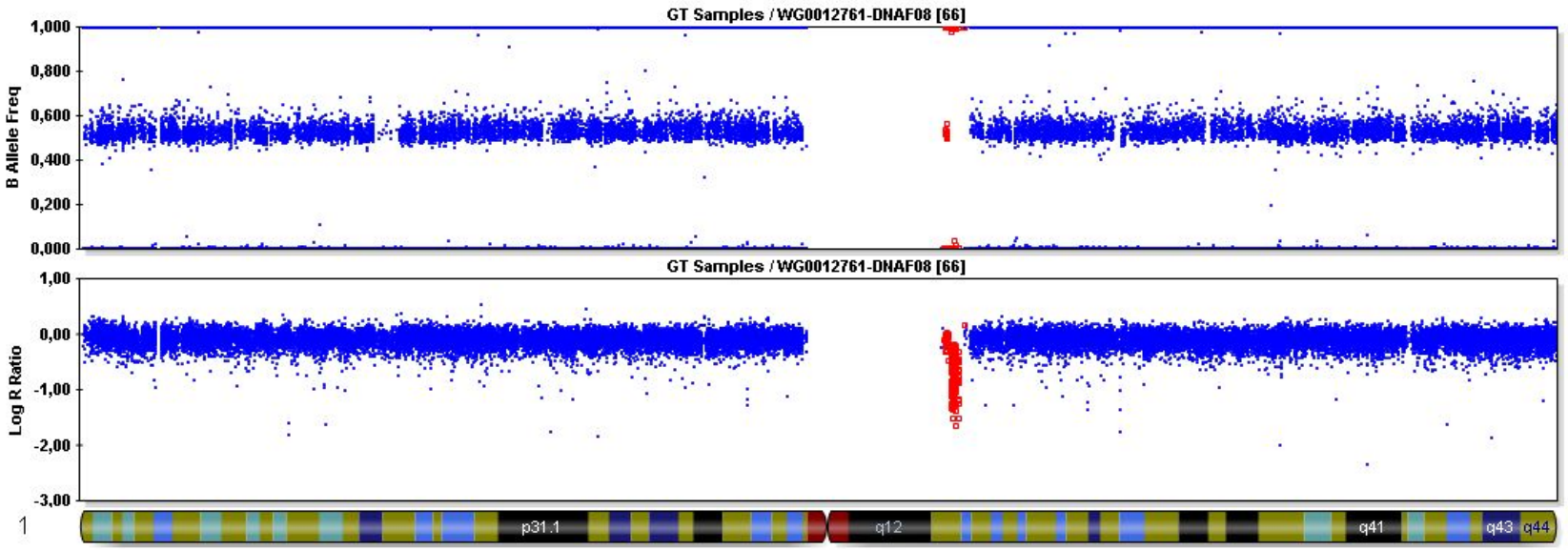
Trait	Heritab.	Studies	Loci	Max N_{case}	*Slope/ 1000 cases*	*N-to-first*	*P value*
BMI	0.59	5	32	249,746	0.1	20,500	0.002
Breast CA	0.25	6	8	26,258	0.2	1,050	0.05
T2DM	0.26	8	14	42,542	0.3	3,273	0.0007
Lung CA	0.08	8	3	7,560	0.4	3,350	0.001
SCZ	0.81	9	8	17,836	0.4	4,950	0.0004
AMD	0.46	4	7	6,777	0.5	50	ns
MS	0.41	8	6	4,839	0.5	260	ns
Height	0.81	9	180	183,727	1.1	22,709	0.000005
T1DM	0.88	3	15	12,385	1.3	1,592	ns
Crohn's	0.60	6	71	22,027	3.1	1,248	0.01
SLE	0.44	6	12	2,552	3.5	86	0.02

Note: Abbreviations. BMI, body mass index; CA, cancer; T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus; AMD, age-related macular degeneration; MS, multiple sclerosis; SLE, systemic lupus erythematosus. Slope is in units of number of number of genome-wide significant regions per 1000 cases. N-to-first is the number of cases required to get the first genome-wide significant finding. P value is the significance of the slope.

Kim et al. 2011 Schizophr Bull

Genetische Befunde bei der Schizophrenie – Seltene 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)

Submikroskopische genomische Aberrationen (CNVs) bei der Schizophrenie

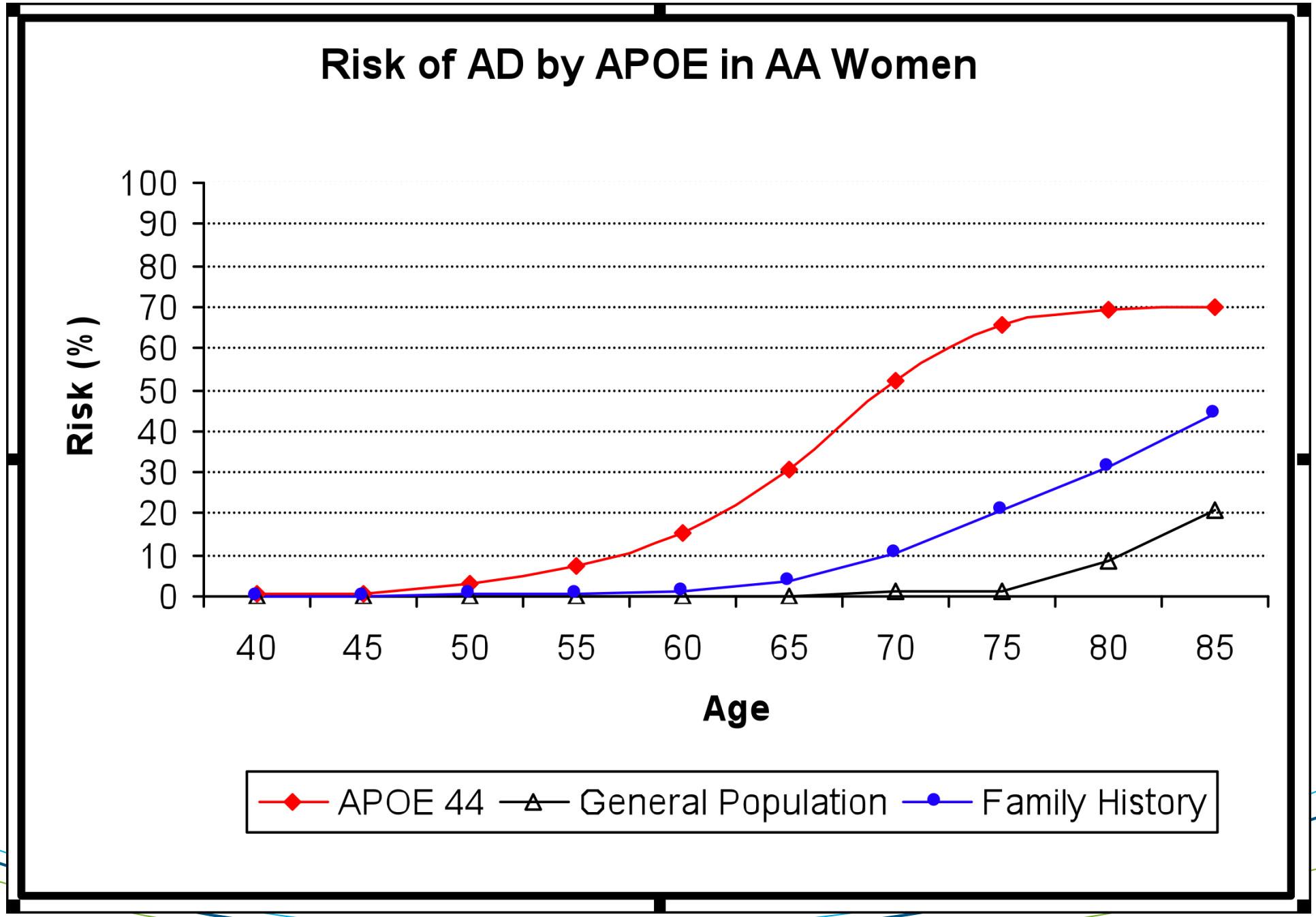
Locus	Gene(s)	Copy number change	Frequency in SCZ (%)	OR	Other Associated Disorder
Replicated significant associations from case-control studies					
1q21.1	**~10 genes**	**Deletion**	**0.23-0.32**	**6.6-14.8**	**Dev. Delay**
15q13.3	**~10 genes**	**Deletion**	**0.17-0.3**	**11.5-17.9**	**Epilepsy, MR**
16p11.2	**>25 genes**	**Duplication**	**0.3**	**8.3-25.4**	**ASD**
22q11.2	**>25 genes**	**Deletion**	**0.5-2.0**	**30**	**VCFS, Anxiety, Depression, ADHD, OCD**
2p16.3	**NRXN1**	**Deletion**	**0.47**	**9.0**	**ASD, MR**
Significant association reported in a single cohort					
15q11.2	**~10 genes**	**Deletion**	**0.55**	**2.73**	**ASD, Dev. Delay**
17p12	**~10 genes**	**Deletion**	**0.13**	**7.8**	**HNPP**
16p13.1	**~14 genes**	**Duplication**	**0.30**	**3.3**	**Dev. Delay**
1q42.2	**DISC1**	**Balanced translocation**	**NA**	**NA**	**BD, MDD**
Observations in individual families					
1p31.3	PDE4B	Balanced translocation	NA	NA	
14q13.1	NPAS3	Balanced translocation	NA	NA	
7q35	CNTNAP2	Deletion	NA	NA	ADHD, ASD
15p13.1	APBA2	Duplication	NA	NA	

universitäts klinikum bonn

Hoch-penetrante Mutationen bei der früh-beginnenden Alzheimer-Demenz

Chromosome	Gene	Age-at-onset	Pattern	Penetrance
21q21.3	APP	30 to 60	AD	high
14q24.13	PS1	30 to 50	AD	high
1q31.42	PS2	50 to 70	AD	high

.



Cupples et al., Genetics in Medicine, 2004
Christensen et al., Genetics in Medicine, 2008

Stellungnahme zu Fragen

- Eine prädiktive genetische Diagnostik ist derzeit allenfalls bei seltenen CNVs möglich (Penetranz der bisher identifizierten CNVs für den psychiatrischen Phänotyp maximal 20-30%)
- Es gibt bisher keine präventiven oder therapeutischen Konsequenzen
  - in der zukünftigen Perspektive am ehesten therapeutische Konsequenzen durch Stratifizierung ätiologischer Subgruppen
- CNV-Screening wird für die Differentialdiagnose diskutiert
  - bis auf das VCFS-Syndrom sind aber bisher noch keine CNV-assoziierten Krankheitsbilder hinreichend klinisch definiert