

Öffentliche Anhörung des Deutschen Ethikrates

**Möglichkeiten und Grenzen prädiktiver
genetischer Diagnostik multifaktorieller
Erkrankungen**

3. Mai 2012

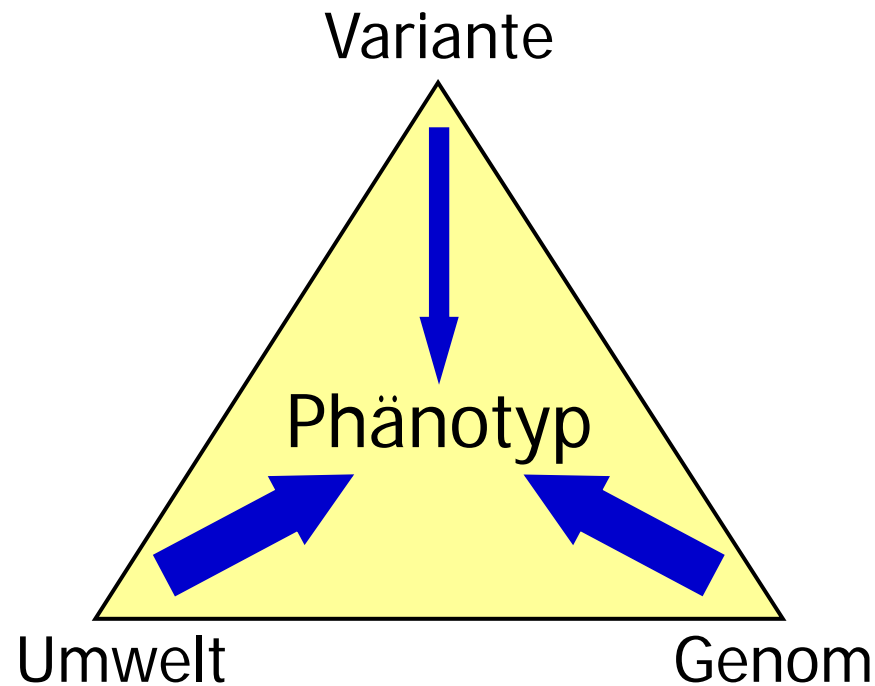
Prof. Dr. Michael Krawczak

Institut für Medizinische Informatik und Statistik

Christian-Albrechts Universität, Kiel

Genetische Epidemiologie

multifaktorielle ("komplexe") Erkrankungen



Diabetes, koronare Herzkrankheit
neuropsychiatrischer Erkrankungen, Krebs
Autoimmunerkrankungen

Diagnostik komplexer Erkrankungen

Ziele und Erwartungen

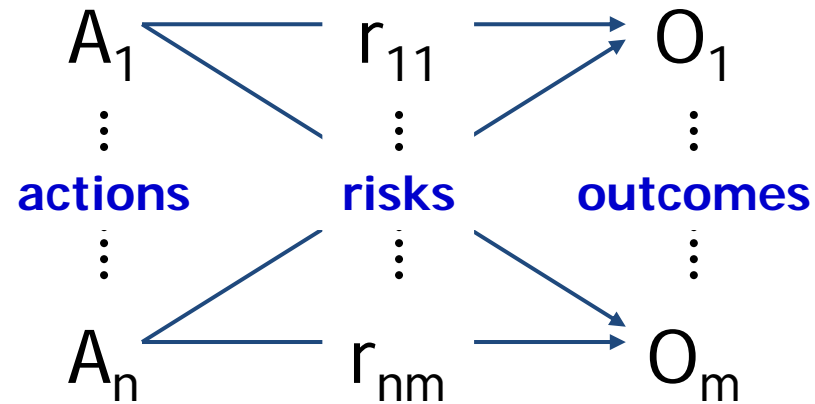


Nationales
Genomforschungsnetz

"The characterisation of genes involved in the aetiology of these [complex] diseases will open ways for a **better understanding of the pathophysiology** and will not only **improve diagnostics** but will also allow the development of **new therapeutic and preventive strategies**."

Diagnostik komplexer Erkrankungen

Entscheidungstheorie



$$\Delta : \vec{r} \rightarrow \Delta(\vec{r}) \in \{A_1, \dots, A_n\}$$

$$\Delta(\vec{r}_{\text{pre-test}}) \neq \Delta(\vec{r}_{\text{post-test}})$$

für hinreichend viele Testpersonen
(Stichwort: "G×E Interaktion")

Diagnostik komplexer Erkrankungen

Entscheidungstheorie

- "Resources should be **distributed according to health-related needs.**"
- "[Need is] something **instrumental** or **goal-related**.
[...] Need as internal tension cannot be applied to health services since, e.g., even unconscious people have needs."
- "A goal-related need is by nature a relation, or **gap**, **between an actual state** concerning the individual **and a norm** that prescribes something desirable."

G×E Interaktion

Pharmakogenetik

DRUG/SMALL MOLECULE:
abacavir

Clinical PGx | PGx Research | Overview | Properties | Is Related To | Publications | Downloads/LinkOuts

Dosing Guidelines | Drug Labels | Clinical Annotations | Genetic Tests

CPIC Dosing Guideline - abacavir, HLA-B

Guidelines regarding the use of pharmacogenomic tests in dosing for abacavir have been published in Clinical Pharmacology and Therapeutics by the [Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium \(CPIC\)](#).

Download: [article](#) and [supplement](#).

Excerpt from the abacavir dosing guidelines:

We agree with others* that *HLA-B*57:01* screening should be performed in all abacavir-naive individuals before initiation of abacavir-containing therapy (see Table 1 below); this is consistent with the recommendations of the FDA, the US Department of Health and Human Services, and the European Medicines Agency. In abacavir-naive individuals who are *HLA-B*57:01*-positive, abacavir is not recommended and should be considered only under exceptional circumstances when the potential benefit, based on resistance patterns and treatment history, outweighs the risk.

*[Articles:18826546, 19640227, 21174626, 21412232] <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

Table 1: Recommended therapeutic use of abacavir based on HLA-B genotype

Likely phenotype	Genotypes	Examples of diplotypes	Implications for phenotypic measures	Recommendations for abacavir therapy	Classification of recommendation for abacavir therapy ^a
Very low risk of hypersensitivity (constitutes ~94% ^b of patients)	Absence of *57:01 alleles (reported as "negative" on a genotyping test)	*X*X ^c	Low or reduced risk of abacavir hypersensitivity	Use abacavir per standard dosing guidelines	Strong
High risk of hypersensitivity (~6% of patients)	Presence of at least one *57:01 allele (reported as "positive" on a genotyping test)	*57:01/*X ^c *57:01/*57:01	Significantly increased risk of abacavir hypersensitivity	Abacavir is not recommended	Strong

^a Rating scheme described in the [supplementary data](#)

^b See the [supplementary data](#) for estimates of genotype frequencies among different ethnic/geographic groups

^c *X = any *HLA-B* genotype other than *57:01.

HLA-B = human leukocyte antigen B

G×E Interaktion

Pharmakogenetik

Abacavir: Reverse-Transkriptase-Inhibitor zur Behandlung von AIDS; mit schweren möglichen Nebenwirkungen wie Fieber, Ausschlag, Übelkeit, Bauchschmerzen und Atemnot.

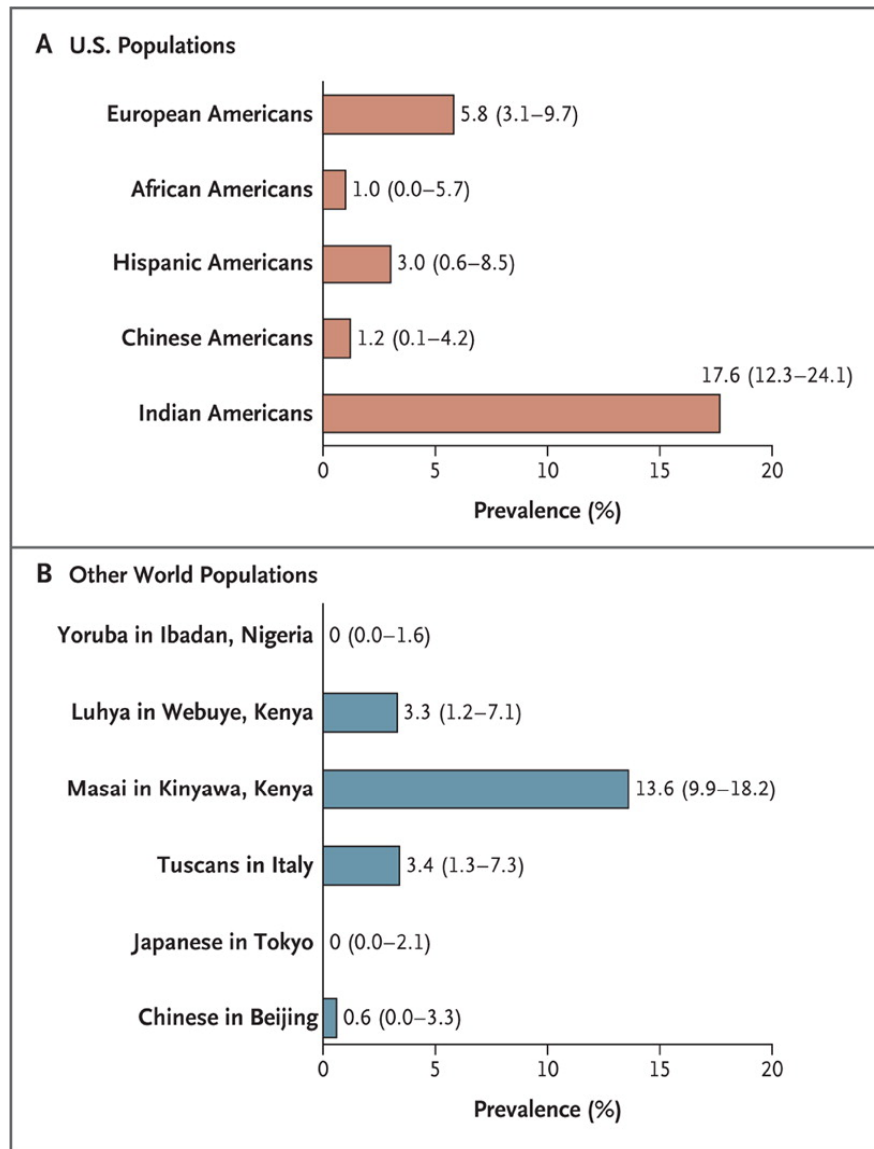
Table 4. Performance Characteristics of HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity Reaction to Abacavir in the Control Group.*

Subgroup	Positive for HLA-B*5701	Negative for HLA-B*5701	Total	Performance Characteristic for Hypersensitivity Reaction
	<i>number of patients</i>			<i>percent (95% CI)</i>
Clinically diagnosed hypersensitivity reaction				
Total population that could be evaluated				
Hypersensitivity reaction	30	36	66	Sensitivity: 45.5 (33.1–58.2)
No hypersensitivity reaction	19	762	781	Specificity: 97.6 (96.2–98.5) PPV: 61.2 (46.2–74.8) NPV: 95.5 (93.8–96.8)

OR = 33.4 (95%CI: 17.2 – 65.0)

Mallal S, et al. (2008) N. Engl. J. Med. 358: 568-579.

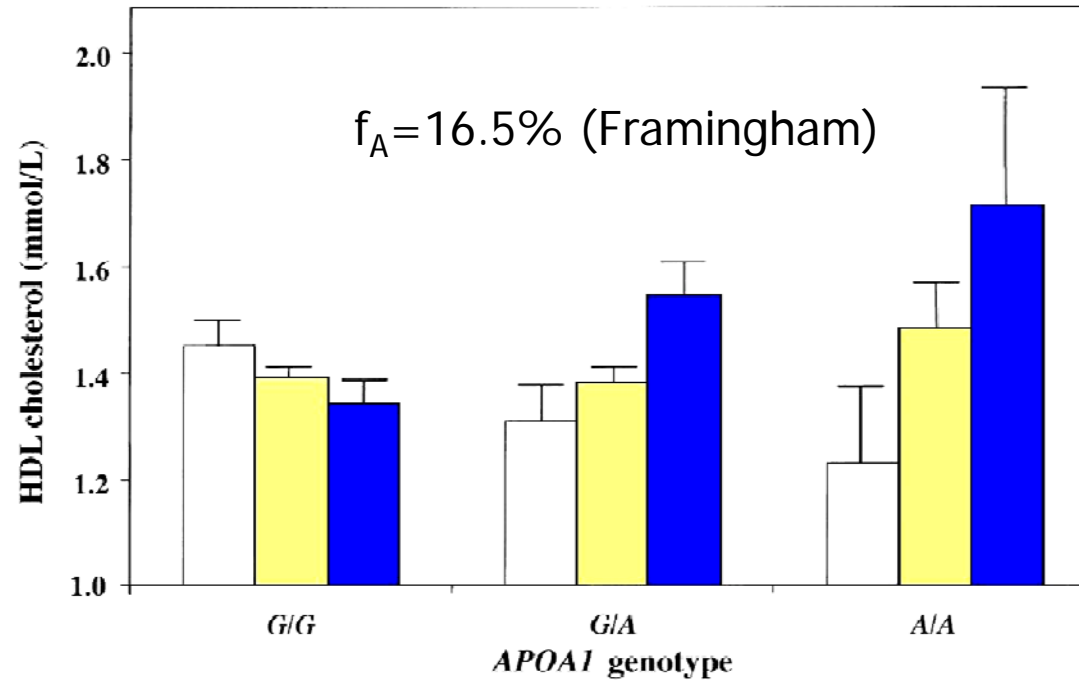
Populationshäufigkeit HLA-B*5701 (rs2395029)



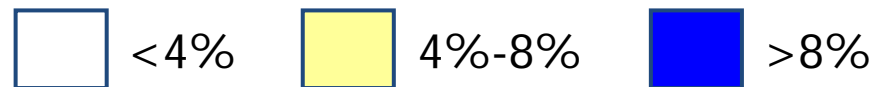
Rotimi CN, Jorde LB (2010) N. Engl. J. Med. 363: 1551-1558.

G×E Interaktion

APOA1 -75G>A



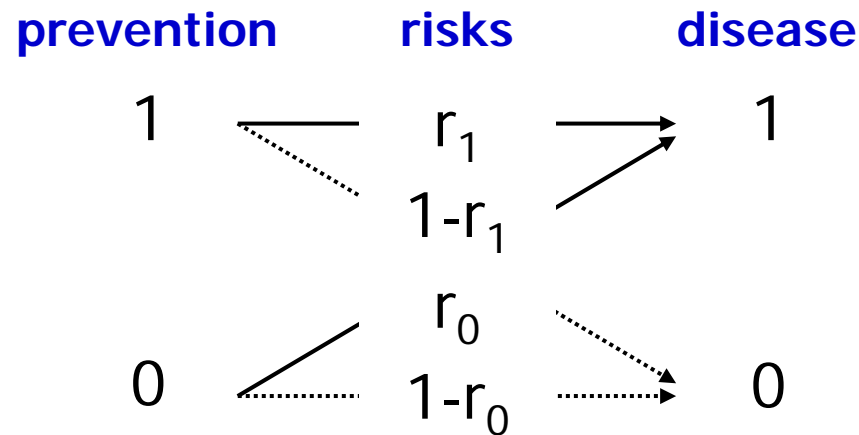
Nahrungsanteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren



Ordovas et al. (2002) Am. J. Clin. Nutr. 75: 38-46.

Diagnostik komplexer Erkrankungen

G×E Interaktion



Szenario 1

$$\Delta(\vec{r}_{\text{pre-test}}) = 1, \Delta(\vec{r}_{\text{post-test}}) = 0$$

$$\frac{r_0}{r_1} \gg \frac{r_{0,g}}{r_{1,g}}$$

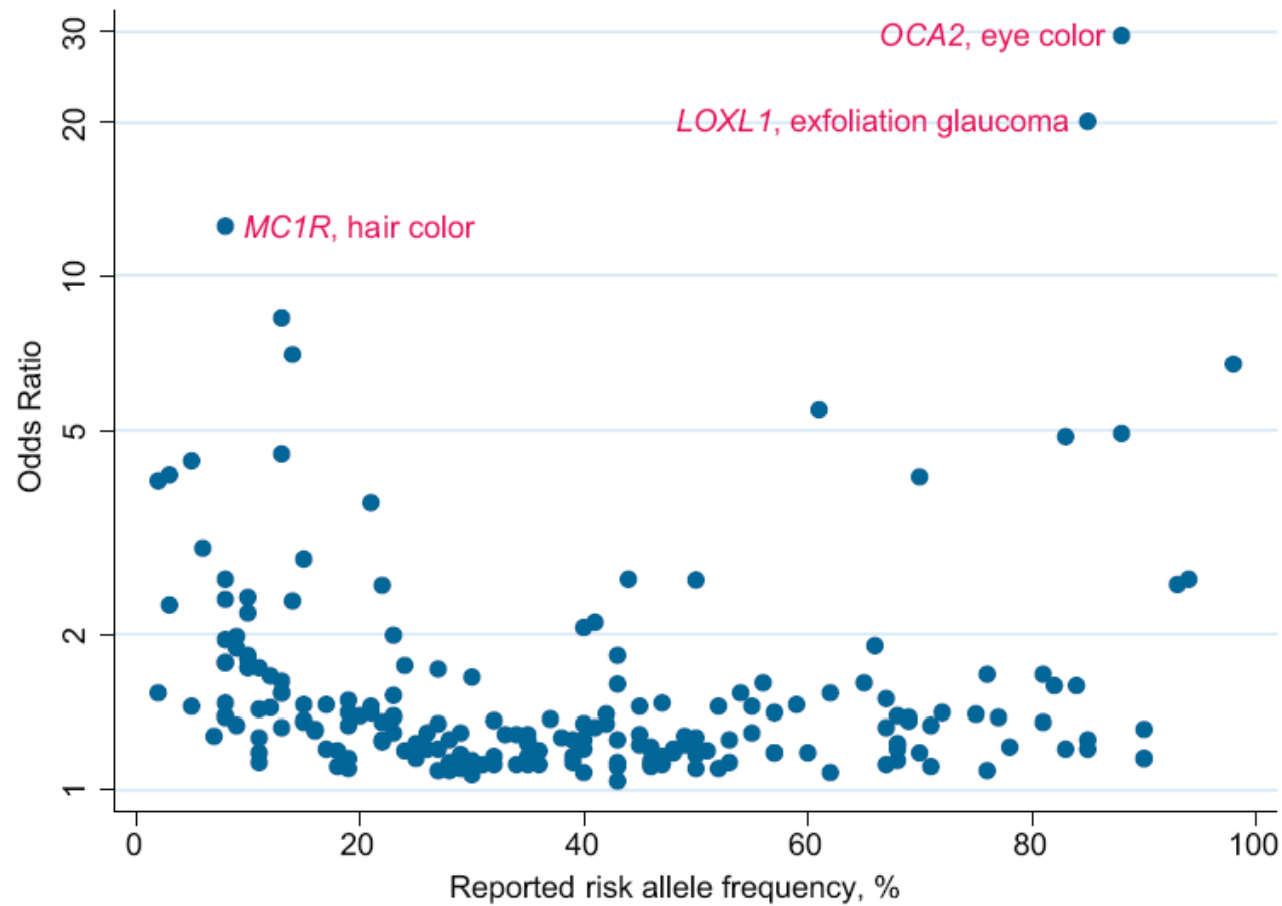
Szenario 2

$$\Delta(\vec{r}_{\text{pre-test}}) = 0, \Delta(\vec{r}_{\text{post-test}}) = 1$$

$$\frac{r_0}{r_1} \ll \frac{r_{0,g}}{r_{1,g}}$$

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)

Effektstärken



227 Assoziationen

OR Median: 1.33

OR IQR: 1.20 - 1.61

Hindorff LA, et al. (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106: 9362-9367.

PRODUKTE

- DNA+Ernährungsprogramm »
- DNA+Verdauung »
- DNA+Stoffwechsel »
- DNA+Bewegung »
- DNA+Pharma »
- DNA+Augen »**
 - DNA+Grünstar
 - DNA+Makula
- DNA+Herz »
- DNA+Beauty »
- DNA+Nachwuchs »
- DNA+Krebs »

Der Grüne Star (Glaukom)

Der Grüne Star ist eine häufige Augenkrankheit, welche von Ärzten oft fehldiagnostiziert wird und im schlimmsten Fall, bei fehlender Behandlung, zur vollkommenen Blindheit führen kann. Bei frühzeitiger Behandlung lassen sich schlimme Konsequenzen der Erkrankung jedoch meist problemlos verhindern.



DNA+Grünstar
testet das Grünstar-Gen

- Produktübersicht
- Krankheit & Symptome
- Gene und Häufigkeit**
- Eignung
- Videoberatung

Informationen zu den Genen und häufigen Gendefekten

Es wurde ein Gen identifiziert, die an der Funktion der Ablassventile im Inneren des Auges beteiligt sind.

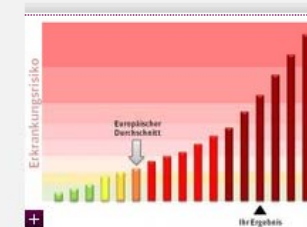
Das Gen, das im DNA+Grünstar Gentest getestet wird:

→ Grünstar-Gen 1 (LOXL SNP rs3825942)

Jeder Mensch besitzt zwei Gene jedes Typs und mehr als die Hälfte (etwa 65%) der Europäer tragen einen Defekt in beiden Genen eines Typs und haben ein **27-fach höheres Krankheitsrisiko** als Personen, die keinen Gendefekt tragen.

Defekte Gene zu besitzen bedeutet jedoch nicht unweigerlich, dass es zur Krankheit kommen muss, da nur ein Teil der Betroffenen die Krankheit auch tatsächlich entwickelt.

Bei diesem Krankheitsrisiko ist vor allem die Früherkennung wichtig. Daher ist es für Betroffene von großer Bedeutung, von ihrem Risiko zu wissen und entsprechend auf Früherkennungsmaßnahmen zu achten, sodass eine Behandlung rechtzeitig beginnen kann.



Prädiktive Diagnostik

LOXL1 und Glaukom

"Jeder Mensch besitzt zwei Gene jedes Typs und mehr als die Hälfte (etwa 65%) der Europäer tragen einen Defekt in beiden Genen eines Typs und haben ein **27-fach höheres Krankheitsrisiko** als Personen, die keinen Gendefekt tragen."

"Bei diesem Krankheitsrisiko ist vor allem die **Früherkennung wichtig**. Daher ist es für Betroffene von großer Bedeutung, von ihrem Risiko zu wissen und entsprechend auf Früherkennungsmaßnahmen zu achten, sodass eine Behandlung rechtzeitig beginnen kann."

Prädiktive Diagnostik

LOXL1 und Glaukom

Glaukom-Lebenszeitrisiko eines Mitteleuropäers: 4%

$$0.65 \cdot 27 \cdot r + 0.35 \cdot r = 0.04$$



$$17.9 \cdot r = 0.04$$



$$r = 0.0022$$



$$27 \cdot r = 0.0594$$

In 35% der Bevölkerung fällt das Glaukom-Risiko durch den Test von 4% auf 0.2%, während es bei 65% von 4% auf 6% steigt.

Risiko-Profile

Kombination genetischer Prädiktoren


The screenshot displays the Genova Diagnostics website interface. At the top, there is a navigation bar with links for 'myGDx Log In', 'Billing & Payments', 'Customer Support', 'International', and 'Genova UK'. The main header features the Genova Diagnostics logo with the tagline 'Improving Healthcare for Chronic Disease' and a search bar. A vertical navigation menu on the left lists: Home, About GDx, Clinicians, Patients, Medical Education, Tests, and Contact Us. The central content area is titled 'Tests / Product Information' and features the 'GENOVATIONS' logo. The main heading is 'DetoxiGenomic® Profile' with a link to a 'Print (Print-friendly Version)'. Below this is a 'DESCRIPTION:' section stating: 'This test evaluates SNPs associated with increased risk of impaired detoxification capacity especially when exposed to environmental toxins. It also identifies individuals potentially susceptible to adverse drug reactions.' A section titled 'Here are a few other related panels:' lists: Oxidative Stress Analysis 2.0 (Blood), CardioGenomicPlus™ Profile, Comprehensive Inflammation Panel, EstroGenomic™ Profile, ImmunoGenomic® Profile, NeuroGenomic™ Profile, and OsteoGenomic® Profile. On the right side, there is a large image of a smiling couple in a kitchen preparing food. Below the image is a vertical menu with the following items: General Description, Analyte List, Turn Around Time, Specimen Requirements, Kit Instructions, Sample Report, Test Description, Additional Information, Presentation, and Order Now. At the bottom right, there is a 'Get ADOBE® READER' button.

www.gdx.net

Risiko-Profile

CardiGenomiPlus Profile (13 Polymorphismen)

CardioGenomicPlus Profile



63 Zilcoe Street
Asheville, NC 28801
© Genova Diagnostics


Patient: **SAMPLE PATIENT**
Age: 54
Sex: M
MRN:

Order Number:
Completed: January 31, 2008
Received: January 26, 2008
Collected: January 15, 2008

<i>Apo E</i>	<i>Apolipoprotein E : CHOLESTEROL REGULATION</i>
<p>Location: Chromosome 19 APOE APO E2: cys / cys APO E3: cys / arg APO E4: arg / arg Your Genotype:</p> <div style="display: flex; justify-content: center; gap: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px; background-color: #90EE90;">2</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px; background-color: #FFD700;">3</div> </div> <p style="font-size: x-small;">The two SNPs lead to 3 possible variants for each chromosome, known as ApoE2, E3, & E4.</p>	<p>Apolipoprotein E (Apo E) plays a key role in lipid metabolism by helping to remove dietary cholesterol (chylomicrons and VLDL) from the bloodstream.</p> <p>Health Implications</p> <ul style="list-style-type: none"> · The APO E2/3 genotype is common, accounting for 10-15% of most populations · APO E2 is associated with lower LDL cholesterol and higher HDL-C, but higher triglycerides (as found in Metabolic Syndrome) compared to the other genotypes · APO E2 also confers a lower risk of atherosclerosis, myocardial infarction, stroke, and osteoporosis, and higher antioxidant activity <p>Treatment Options</p> <ul style="list-style-type: none"> · The cholesterol-lowering effect of a low saturated fat and low cholesterol diet is least effective with E2 individuals · Minimize high-glycemic index foods, which produce the largest triglyceride (TG) response in E2 carriers · Dietary fiber, fish oils, and exercise generally improve the lipid profile in this genotype; fish oils reduce TGs most effectively in E2 individuals · Alcohol may reduce LDL-C in men (neutral in women) · E2 individuals generally respond the most favorably to statins and would therefore likely respond to statin mimetics such as inositol hexaniacinate, red rice yeast, and policosanol · Gemfibrozil may be particularly effective at lowering TGs and total cholesterol · HRT improves the lipid profile in this genotype, although oral estrogen may significantly increase TGs

Key

-- Neither chromosome carries the genetic variation.	+ + Gene activity increased
+ One chromosome (of two) carries the genetic variation.	+ - Gene activity decreased
+ + Both chromosomes carry the genetic variation. (You inherit one chromosome from each parent)	



© Genova Diagnostics · CLIA Lic. #34D0655571 · Medicare Lic. #34-8475
GALA17003 0019

Patient: SAMPLE PATIENT ID: Page 2

<i>CETP</i>	<i>Cholesterol Ester Transfer Protein : CHOLESTEROL REGULATION</i>
<p>Location: Chromosome 16 TAQ1B Your Genotype:</p> <div style="display: flex; justify-content: center; gap: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px; background-color: #90EE90;">-</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px; background-color: #90EE90;">-</div> </div>	<p>CETP is a plasma glycoprotein that plays a major role in regulating levels of LDL- and HDL-cholesterol. Higher CETP activity tends to increase LDL-C, while decreasing HDL-C.</p> <p>Health Implications</p> <ul style="list-style-type: none"> · Taq1B genotype promotes lower CETP activity and LDL-cholesterol and higher HDL-C. LDL and HDL particle size also tends to be higher · This Rsa 1 polymorphism confers some increased cardiovascular risk, especially in women or when high triglycerides · Protective effect of Taq1B on HDL is blunted in smokers and individuals with insulin resistance and/or obesity <p>Treatment Options</p> <ul style="list-style-type: none"> · Smoking cessation preserves protective effect of HDL · Alcohol may further atherosclerosis risk in this Rsa genotype · Maintain optimal insulin sensitivity, body weight, and triglyceride levels
<p>Location: Chromosome 16 RSA I405V Your Genotype:</p> <div style="display: flex; justify-content: center; gap: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px; background-color: #FF0000; color: white;">+</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px; background-color: #0000FF; color: white;">-</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px; background-color: #90EE90;">-</div> </div>	
<p>Location: Chromosome 16 D442G Your Genotype:</p> <div style="display: flex; justify-content: center; gap: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px; background-color: #90EE90;">-</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px; background-color: #90EE90;">-</div> </div>	

<i>SELE</i>	<i>E-Selectin : CHOLESTEROL METABOLISM</i>
<p>Location: Chromosome 1q23 S128R Your Genotype:</p> <div style="display: flex; justify-content: center; gap: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px; background-color: #FF0000; color: white;">+</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px; background-color: #0000FF; color: white;">-</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px; background-color: #90EE90;">-</div> </div>	<p>E-selectin facilitates adhesion and infiltration of neutrophils through the endothelium into the arterial intima after NF-κB-mediated inflammation, a critical and early event in the development of atherosclerosis.</p> <p>Health Implications</p> <ul style="list-style-type: none"> · Increased adhesion of E-selectin leads to atherosclerosis & restenosis · Enhanced thrombin production, increasing the risk of coagulation <p>Treatment Options</p> <ul style="list-style-type: none"> · Increase Q-3 fatty acids, which are inversely related to E-selectin level. Avoid trans fats, which can increase level 20% · NF-κB inhibitors reduce cytokine-induced E-selectin expression. · Avoid smoking to decrease E-selectin expression in blood vessels · Estrogen therapy reduces E-selectin levels post-menopausally · Weight loss reduces E-selectin in obese individuals

© Genova Diagnostics · CLIA Lic. #34D0655571 · Medicare Lic. #34-8475

Risiko-Profile

Kombination genetischer Prädiktoren

Die Multiplikation relativer Risiken ist nur zulässig, wenn es **bekanntermaßen** keine G×G Interaktion gibt.








Genotyp	A+	A-
B+	0.4	0.2
B-	0.3	0.1

$$rr(A+, B+) = 4.00$$

f(A+)	f(B+)	rr(A+)	rr(B+)	rr(A+)·rr(B+)
0.10	0.10	2.82	1.83	5.16
0.10	0.50	2.33	1.83	4.26
0.50	0.10	2.82	1.50	4.23
0.50	0.50	2.33	1.50	3.50

Risiko-Profile

CardiGenomiPlus Profile (13 Polymorphismen)

CETP		Cholesterol Ester Transfer Protein : CHOLESTEROL REGULATION
Location: Chromosome 16 TAQ1B Your Genotype:		CETP is a plasma glycoprotein that plays a major role in regulating levels of LDL- and HDL-cholesterol. Higher CETP activity tends to increase LDL-C, while decreasing HDL-C.
 		Health Implications <ul style="list-style-type: none"> · Taq1B genotype promotes lower CETP activity and LDL-cholesterol and higher HDL-C; LDL and HDL particle size also tends to be higher · This Rsa1 polymorphism confers some increased cardiovascular risk, especially in women or when high triglycerides · Protective effect of Taq1B on HDL is blunted in smokers and individuals with insulin resistance and/or obesity
RSA I405V Your Genotype:		
  		
D442G Your Genotype:		Treatment Options <ul style="list-style-type: none"> · Smoking cessation preserves protective effect of HDL · Alcohol may further atherosclerosis risk in this RSA genotype · Maintain optimal insulin sensitivity, body weight, and triglyceride levels
 		

Schlussfolgerungen

5. Wie schätzen Sie den Einfluss von Exogenen- und Zufallsfaktoren auf die Prädiktion komplexer Krankheiten ein? Wie wirken sich diese auf die statistische Verteilung aus?

Maßgebliche G×E Interaktionen sind für komplexe Erkrankungen entweder nicht bekannt oder nicht hinreichend präzise quantifiziert, um sie in einer prädiktiven Diagnostik adäquat berücksichtigen zu können.

6. Wie schätzen Sie die bisherige Entwicklung der Auffindung von Assoziationen zwischen genetischen Informationen und krankheitsrelevanten Symptomen ein?

Diese Assoziationen sind von großem grundlagenwissenschaftlichen Wert, haben aber – außer in der Pharmakogenetik – keine oder nur eine geringe klinische Bedeutung.

Schlussfolgerungen

7. Was halten Sie von großen Bevölkerungsscreenings hinsichtlich GWAS (genome-wide association studies)?
Populationsgenetische Aspekte?
Populationsweite GWAS sind weder praktisch durchführbar noch wissenschaftlich sinnvoll. Der Powergewinn käme einer kleinen Anzahl wissenschaftlich relevanter zu Lasten einer Vielzahl irrelevanter Assoziationen zugute.
10. Welche Voraussetzungen (Aussagesicherheit von Tests, Ausbildungsstandard von Ärzten) müssen für eine klinische Anwendung der Risikovorhersage geben sein?
Die post-test Modifikation des individuellen Risikos muss bei hinreichend vielen Personen handlungsrelevant sein.

Schlussfolgerungen

13. Wie beurteilen Sie den möglichen Einsatz prädiktiver genetischer Tests in Screeningprogrammen?

Screening verlangt einen hohen negativ prädiktiven Wert, der sich bei den meisten genetischen Tests nur auf Kosten der Effizienz erreichen ließe (d.h. nur eine geringer Teil der Bevölkerung würde damit "negativ" getestet).

15. Wie sollte man mit Überschussinformationen gegenüber dem Patienten umgehen?

Bei der gezielten Analyse bekannter genetischer Varianten entsteht keine "Überschussinformation"! Für Varianten, die im Rahmen einer Vollsequenzierung entdeckt werden, hängt die Antwort von der Evidenzbasis für der Krankheitswert ab. Die letztliche Entscheidung über den Umgang damit liegt beim Patienten.