

# 4. **arriba**-SYMPOSIUM

19. März 2021

PERSONALISIERTE MEDIZIN

Personalisierte Medizin: Hoffnungen und Chancen

Stephan Ripke, 18. März 2021

## Psychiatric Genomics Consortium



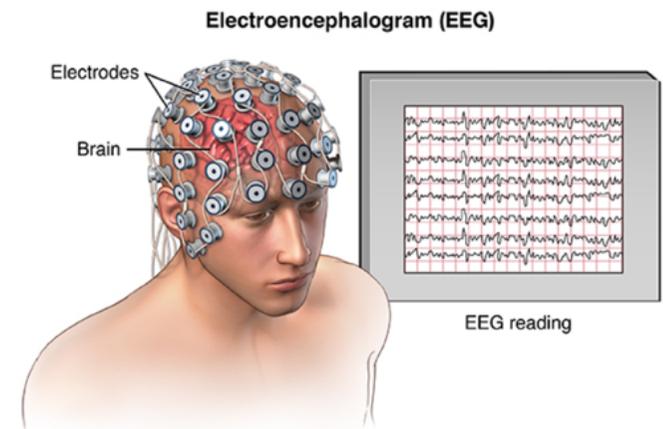
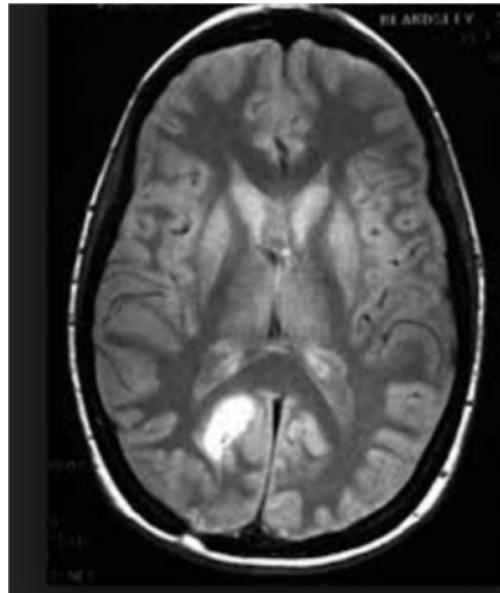
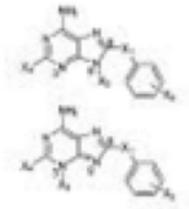
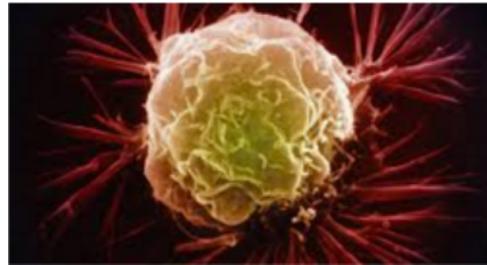
## PERSONALISIERTE MEDIZIN

Die personalisierte Medizin will etwas ganz Neues sein: nicht nur zugeschnitten auf die individuelle Konstellation, sondern auch präventiv, prädiktiv und partizipatorisch. Gesundheitliche Risiken sollen früh erkannt und spezifisch behandelt werden. Das Individuum soll sich informieren und sein Leben umstellen. Die Vertreter der konventionellen Medizin bzw. des regulären Gesundheitssystems werden zu Randfiguren, denn Anbieter von Labordienstleistungen (genetische Profile), Messgeräten (Quantified Self) etc. sind in direktem Kontakt mit dem Konsumenten. Wenn es um invasive und riskante Behandlungen geht, z.B. in der Hämatologie und Onkologie, soll eine personalisierte Medizin einen gezielten und schonenden Einsatz möglich machen.

Kritiker weisen darauf hin, dass es gar nicht um das Individuum geht, sondern um den Absatz von neuen Technologien und um wirtschaftliche Interessen. Da das offizielle Gesundheitssystem umgangen wird, sind Bürger-Patienten diesen Interessen ausgeliefert. Sie werden zu heimlichen Datenlieferanten, Grundlage von gar manchem Geschäftsmodell. Unterschwellig werden Normen und Vorstellungen geprägt, wie z.B. die Auffassung, dass persönliche oder gesellschaftliche Probleme vor allem biologische Ursachen hätten. Die weit ausgreifenden Versprechungen der personalisierten Medizin lassen sich nur selten mit validen Studien belegen.

Diese Entwicklungen stellen Fragen: welche Rolle hat die Patient-Arzt-Beziehung im medizintechnischen Zeitalter? Wenn diese schon relativiert wird, wo liegen Sinn und Aufgaben von Entscheidungshilfen, die gerade hier zum Einsatz kommen sollen?

# Classic tools for medical diagnoses/research



# Schizophrenia

- Symptoms typically come on gradually, begin in young adulthood,
- 0.3–1.0% of people are affected by schizophrenia during their lifetimes, males > females
- Wide range of “**positive**” and “**negative**” Symptoms:
  - elusions, disordered thoughts and speech, and tactile, auditory, visual, olfactory and gustatory hallucinations
  - little emotion, poverty of speech, inability to experience pleasure, lack of desire to form relationships, and lack of motivation.
- Wide range of **cognitive** dysfunction: working memory, long-term memory, verbal declarative memory, semantic processing, episodic memory, attention, learning
- Additionally: anxiety disorders, major depressive illness, substance-use disorders

# Chlorpromazine

- it's drug characteristic (**blocking DRD2 receptor**) is still the central pharmacologic mechanism for treating psychotic diseases (schizophrenia)
- **Common side effects** include movement problems, sleepiness, dry mouth, low blood pressure upon standing, and increased weight.
- **Serious side effects** may include the potentially permanent movement disorder tardive dyskinesia, neuroleptic malignant syndrome, and low white blood cell levels

# Chlorpromazine cont.

- World Health Organization's List of Essential Medicines
  - “one of the great advances in the history of psychiatry”
- found 1950 in France in **anaesthetic** research
  - **incidental finding**

# Revolution Stalled

Steven E. Hyman

Science Translational Medicine October 10, 2012

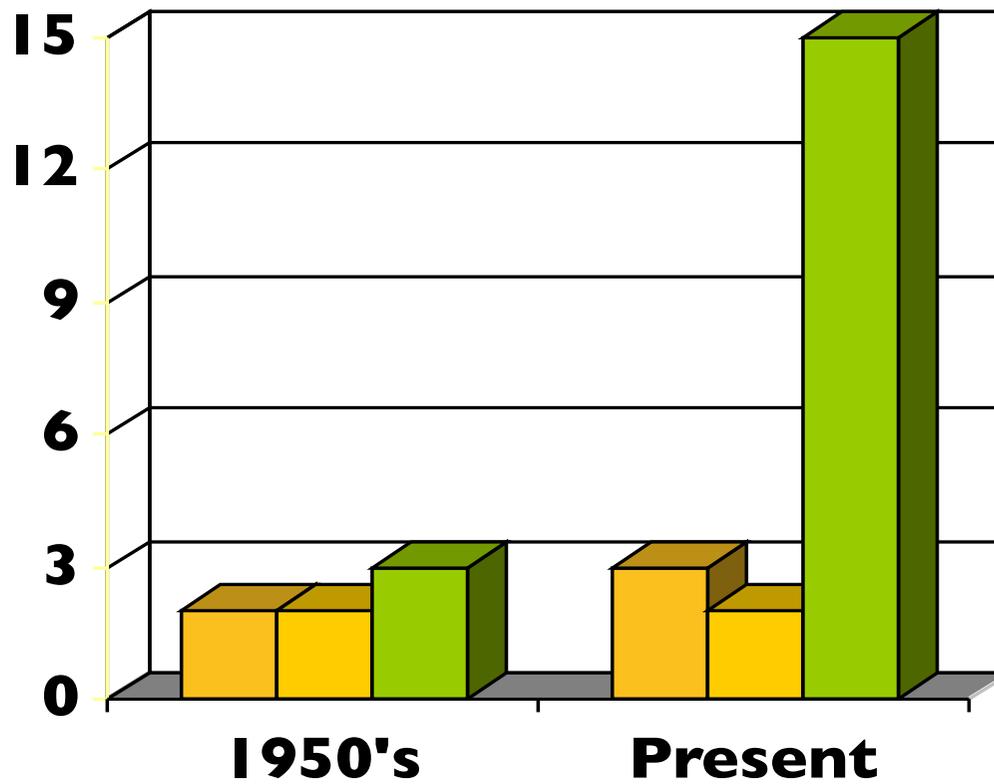
**Table 2. Major classes of drugs developed to treat psychiatric disorders. NE, norepinephrine; 5-HT, 5-hydroxytryptamine (serotonin); GABA,  $\gamma$ -aminobutyric acid.**

Drug class	Prototype compound	Molecular target(s)
Mood stabilizer	Lithium ( $Li^+$ )	GSK3 $\beta$ , inositol 1-phosphatase*
Antipsychotic drugs	Chlorpromazine	Dopamine D <sub>2</sub> receptor
Antidepressants	Iproniazid, Imipramine	Monoamine oxidase, NE, and 5-HT transporters
Benzodiazepine receptor agonists	Chlordiazepoxide	GABA <sub>A</sub> receptor, benzodiazepine site

\*Although much research favors GSK3 $\beta$  (glycogen synthase kinase  $\beta$ ) as the relevant target of  $Li^+$ , the drug's mechanism of action remains uncertain.

“The molecular targets of all of today’s approved psychiatric drugs are the same as the targets of their pre-1960 prototypes (Table 2), and their mechanisms of action are not understood beyond a few initial molecular events<sup>13</sup>.”

**Number of  
Mech.  
Distinct  
Drugs**

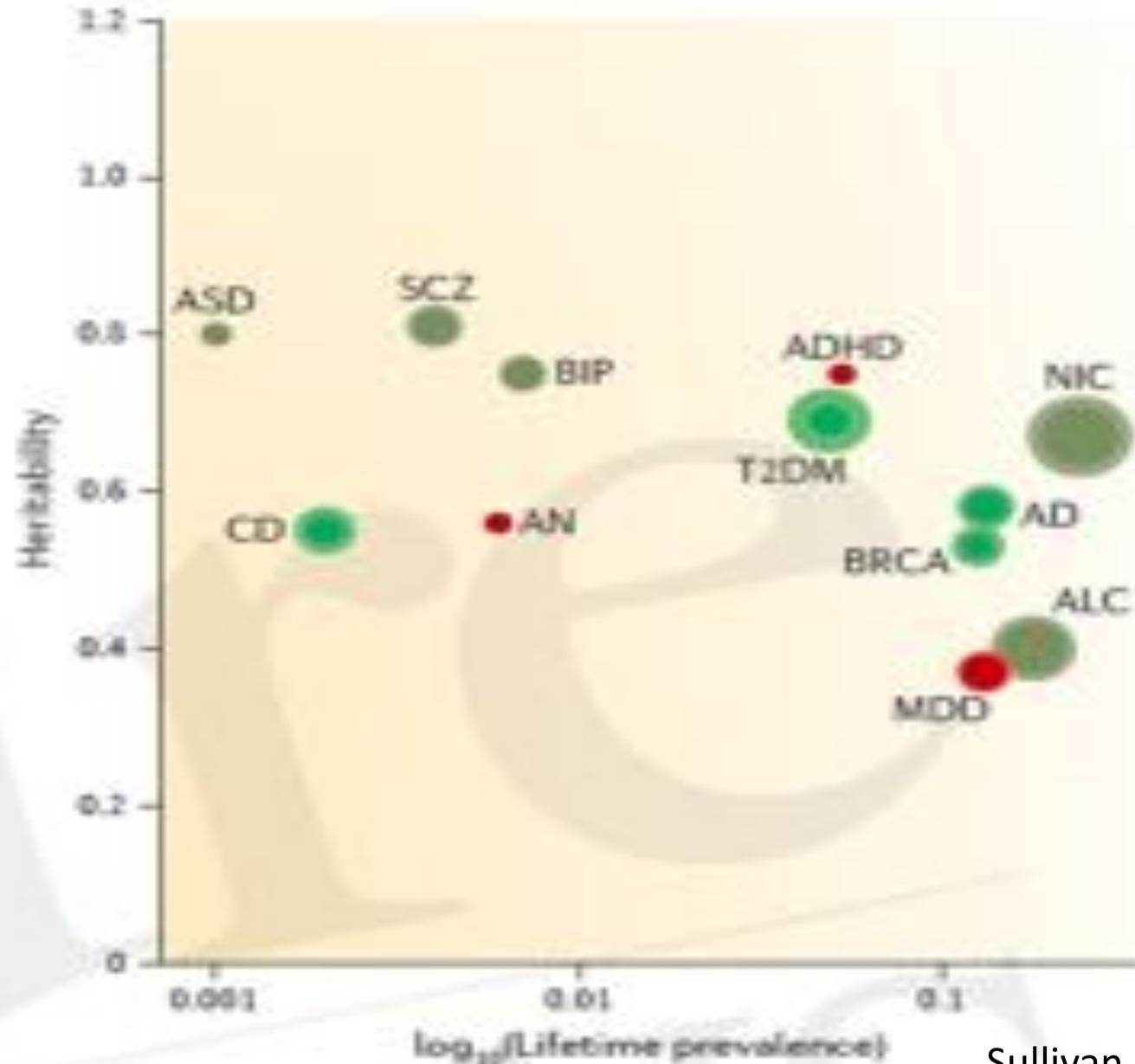


 **Depression**

 **Schizophrenia**

 **Heart Disease**

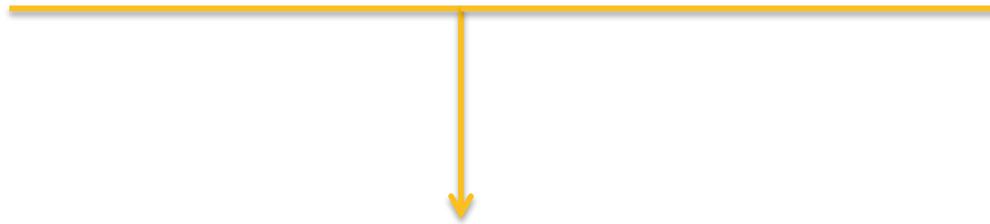
# Heritability consistent and indisputable...



# Genetics:

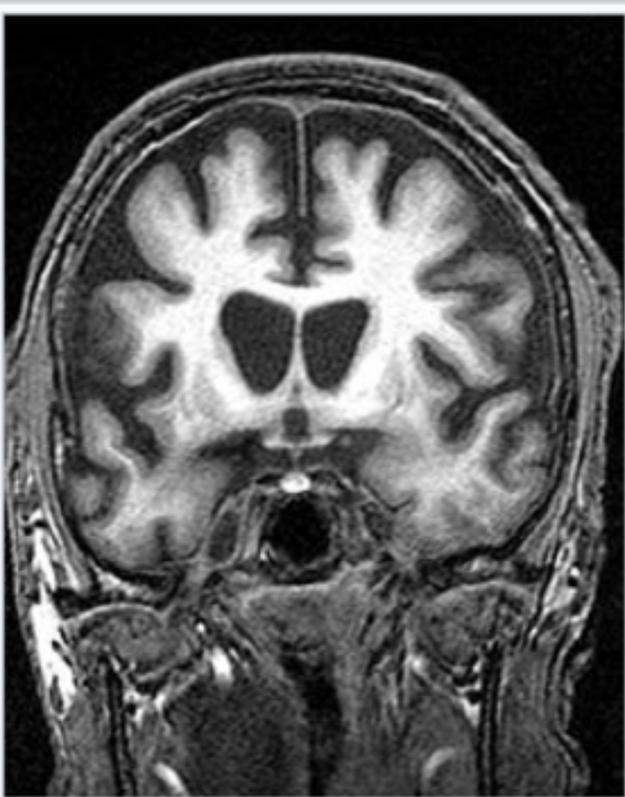
1. Predict if/when someone will develop a specific disorder, how severe it will be, and what treatment could work best.
2. Understand the biology of the disease so we can design better treatments, possible prevention strategies and early diagnostics.

# Recessive Trait – blue eyes

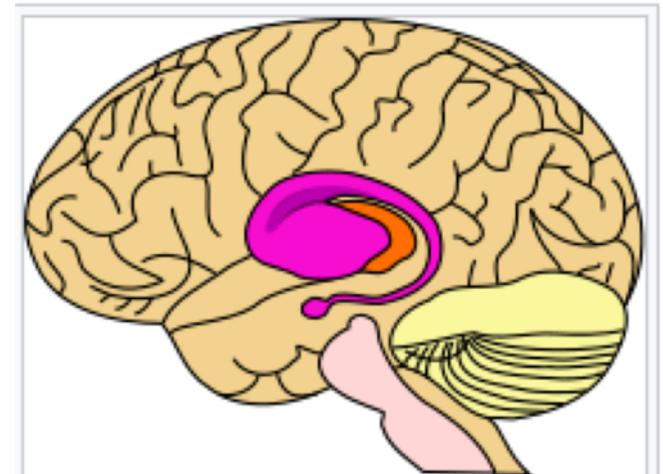


# Huntington's Disease

- Symptoms:
  - subtle problems with mood or mental abilities
  - general lack of coordination and an unsteady gait
  - uncoordinated, jerky body movements
  - Mental abilities generally decline into dementia
  - Symptoms usually begin between 30 and 50 years of age



Coronal section from an MR brain scan of a patient with HD, showing atrophy of the heads of the caudate nuclei, enlargement of the frontal horns of the lateral ventricles (hydrocephalus *ex vacuo*), and generalized cortical atrophy<sup>[48]</sup>



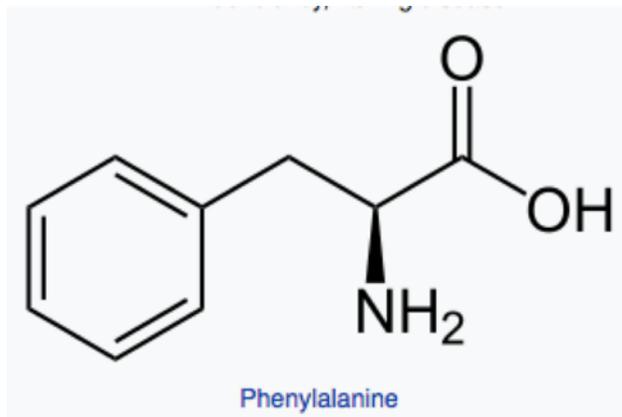
Area of the brain most damaged in early Huntington's disease—striatum (shown in purple)

# Huntington's Disease

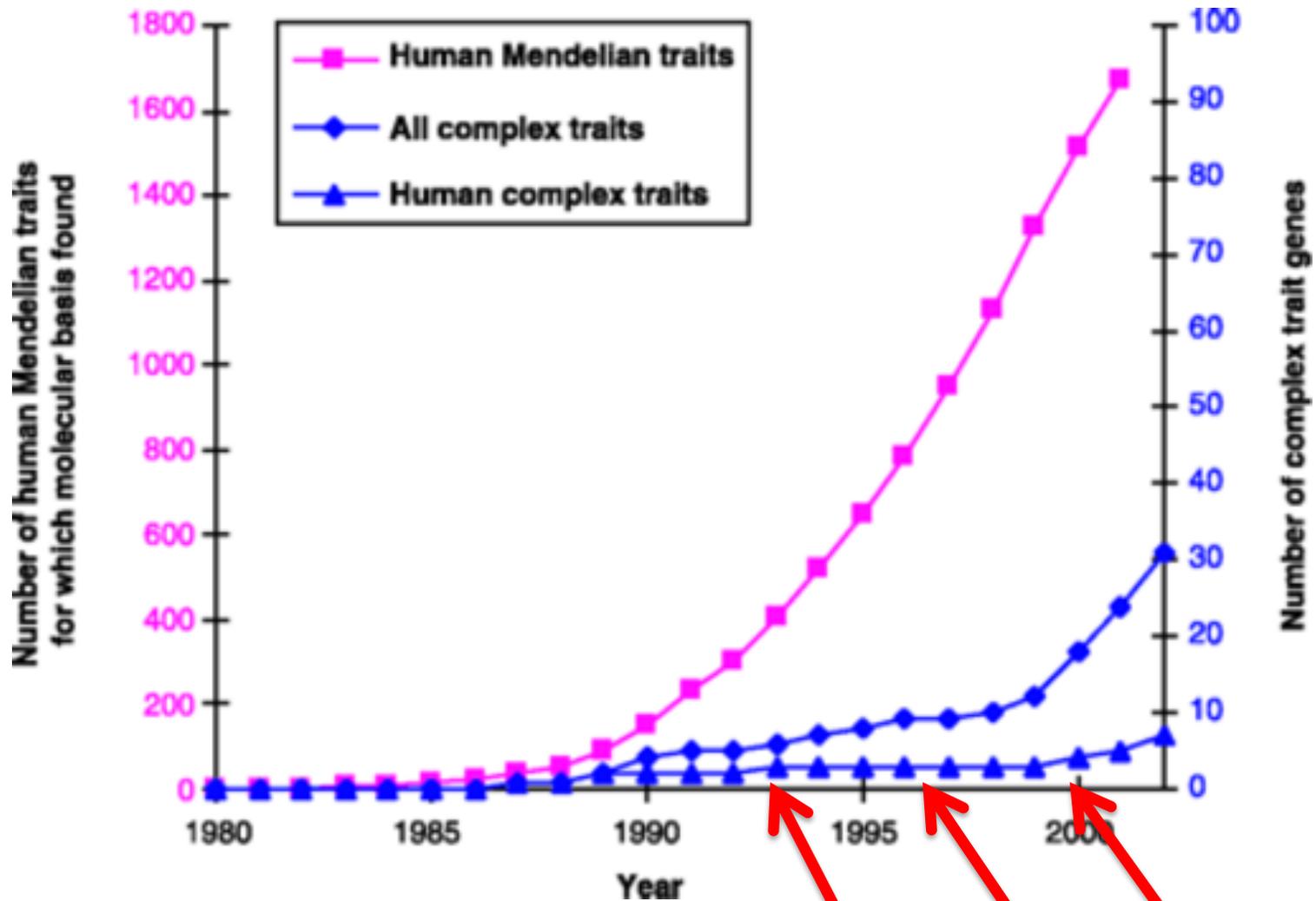
- HD affects about **4 to 15 in 100,000** people of European descent.
- HD is typically **inherited** from a person's parents.
- Diagnosis is by **genetic testing**, which can be carried out at any time, regardless of whether or not symptoms are present.
- The disease is caused by an **autosomal dominant** mutation in either of an individual's two copies of a gene called *Huntingtin*.
- There is no cure for HD.

# Genetic Testing – PKU (Phenylketonuria)

- Inherited (autosomal recessive) disorder that increases the levels of **phenylalanine** in the blood
- If PKU is **not treated**, phenylalanine can build up to harmful levels in the body, causing **intellectual disability and other serious health problems**
- PKU occurs in **1 in 10,000 to 15,000** newborns
- Most cases of PKU are detected shortly after birth by **newborn screening**, and treatment is started promptly
- People who are diagnosed early and maintain **a strict diet** can have **normal health and a normal life span**



# Success of research in mendelian traits vs. complex traits

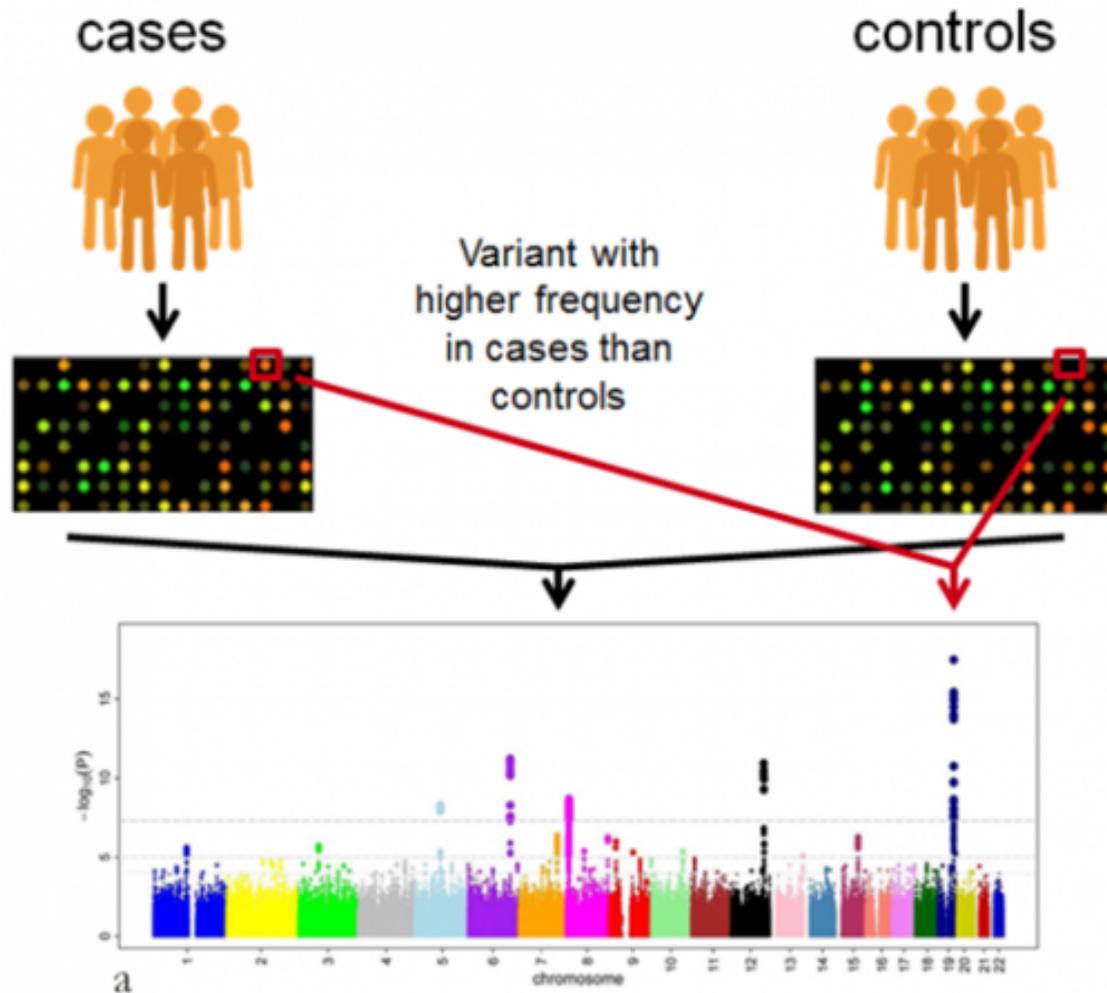


Glazier, Nadeau and Aitman, *Science* 2002

*Dark Ages of complex trait genetics*

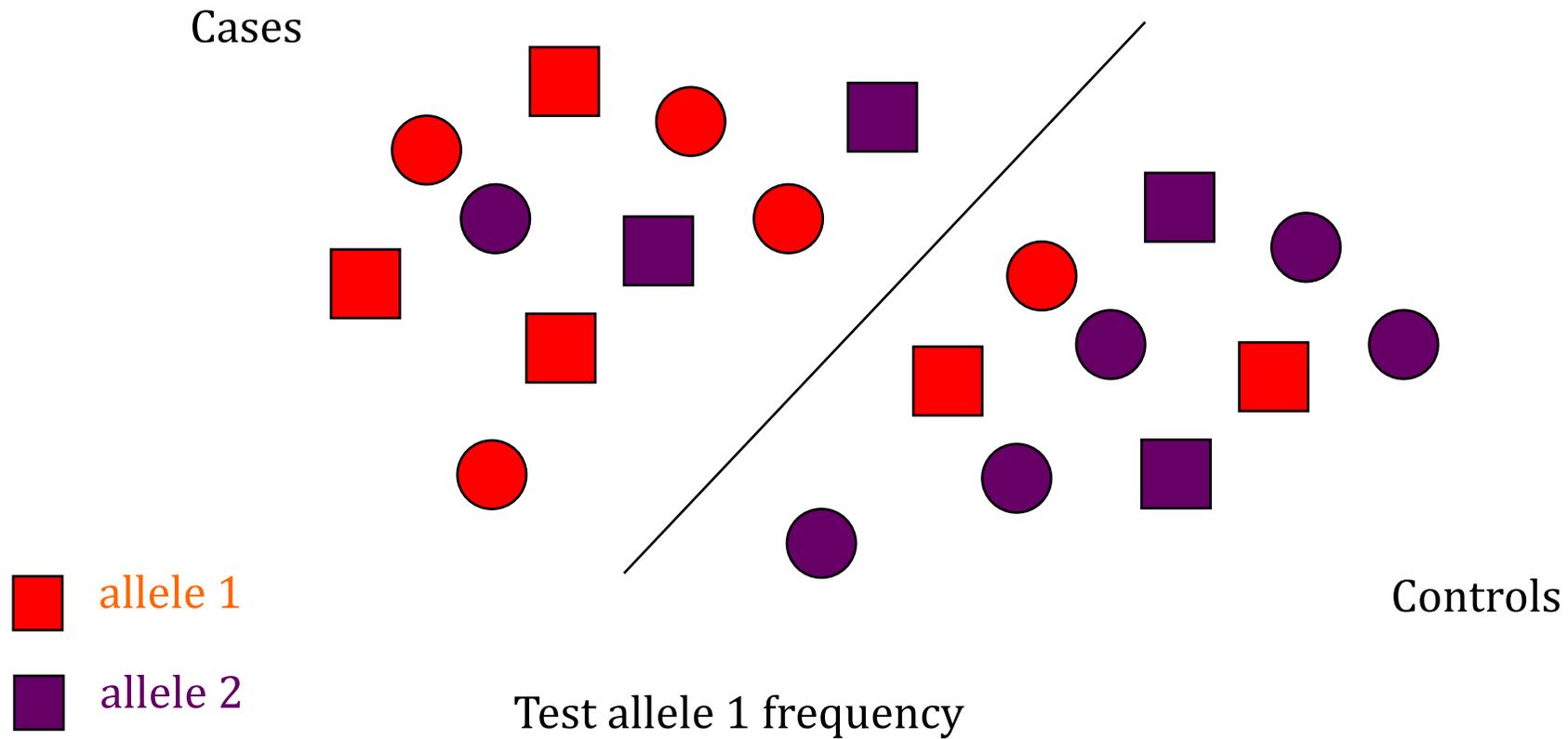
# Study design for gene-finding studies in complex disorders

## GWAS = current gold standard



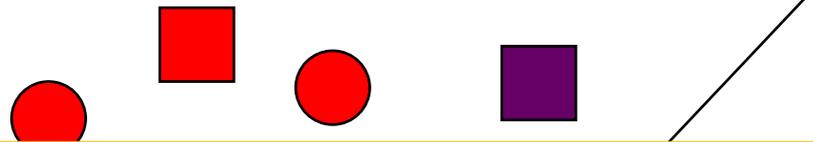
- Hypothesis-generating
- Tests > 7.000.000 single nucleotide polymorphisms (SNP) distributed over the genome → need strong evidence → need big sample size
- Able to identify genetic factors of small effect size

# Association Studies



# Genome Wide Association Studies

Cases



Repeat 7+ million times for  
all of your markers  
-> need big sample sizes for  
strong evidence



Controls

■ allele 1

■ allele 2

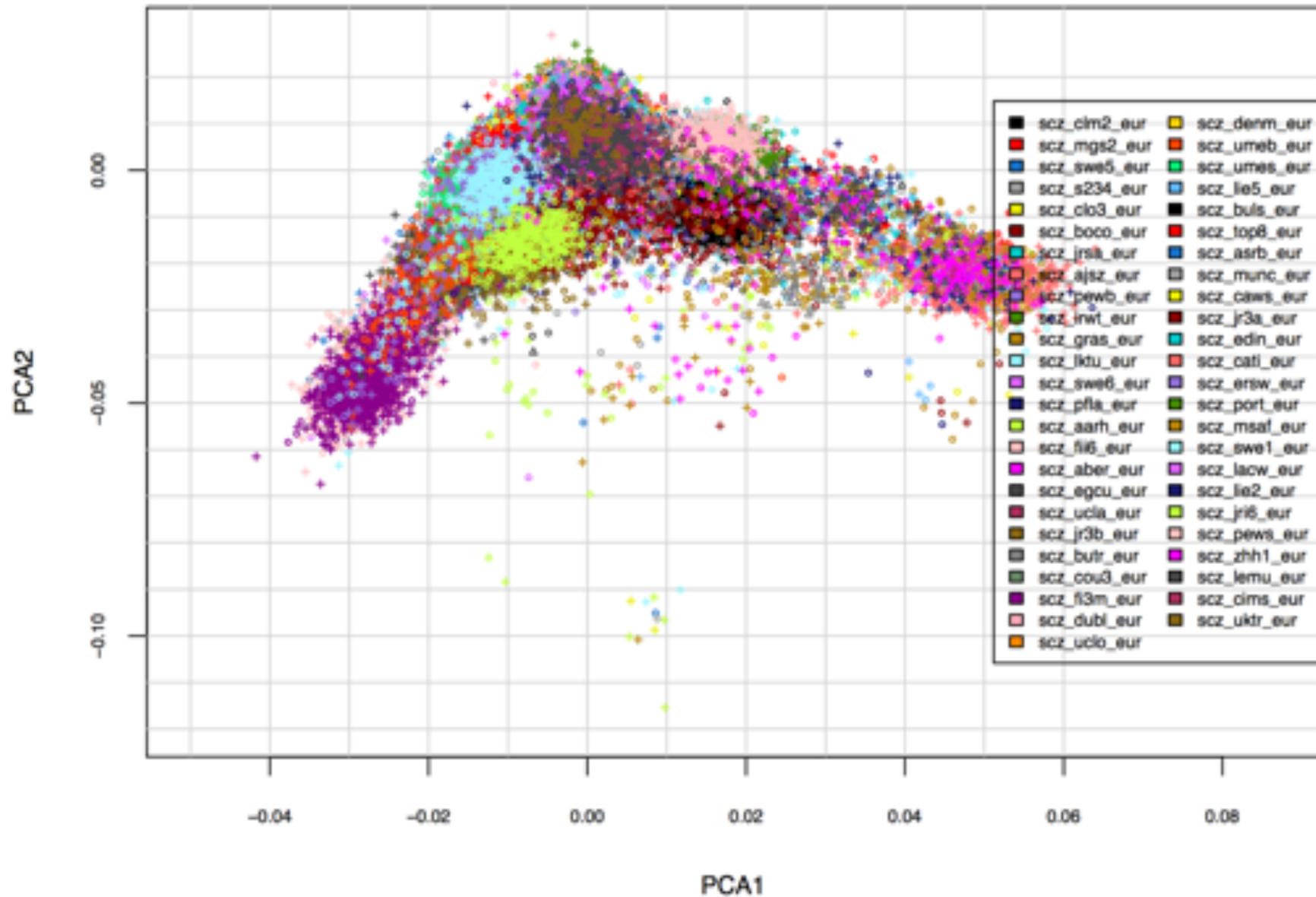
Test allele 1 frequency

# How to achieve big sample sizes?

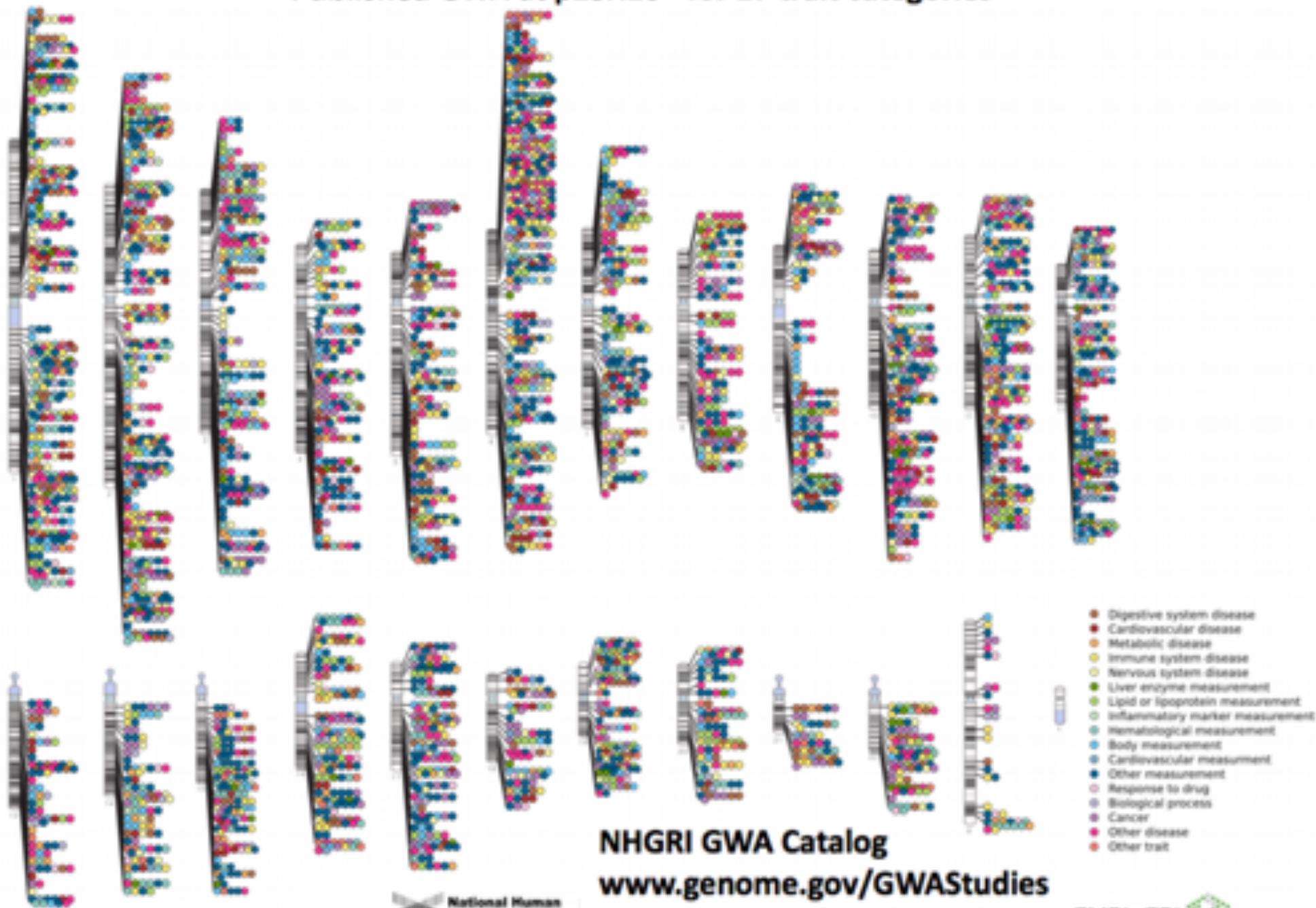
- 1) Genome Resources
- 2) Technology
- 3) Collaboration



# PGC SCZ: PCA plot



Published Genome-Wide Associations through 12/2013  
Published GWA at  $p \leq 5 \times 10^{-8}$  for 17 trait categories



NHGRI GWA Catalog  
[www.genome.gov/GWASStudies](http://www.genome.gov/GWASStudies)  
[www.ebi.ac.uk/fgpt/gwas/](http://www.ebi.ac.uk/fgpt/gwas/)

# Validating therapeutic targets through human genetics

*Robert M. Plenge<sup>1,2</sup>, Edward M. Scolnick<sup>2,3</sup> and David Altshuler<sup>2,4,5</sup>*

## *Retrospective examples*

<i>HMGCR</i>	rs3846663	Statins	Hyperlipidaemia
<i>PPARG</i>	rs1801282	Thiazolidinediones	Type 2 diabetes
<i>CTLA4</i>	rs3087243	Abatacept	Rheumatoid arthritis
<i>IL12B</i>	rs12188300	Ustekinumab	Psoriasis
<i>RANKL</i>	rs9533090	Denosumab	Osteoporosis

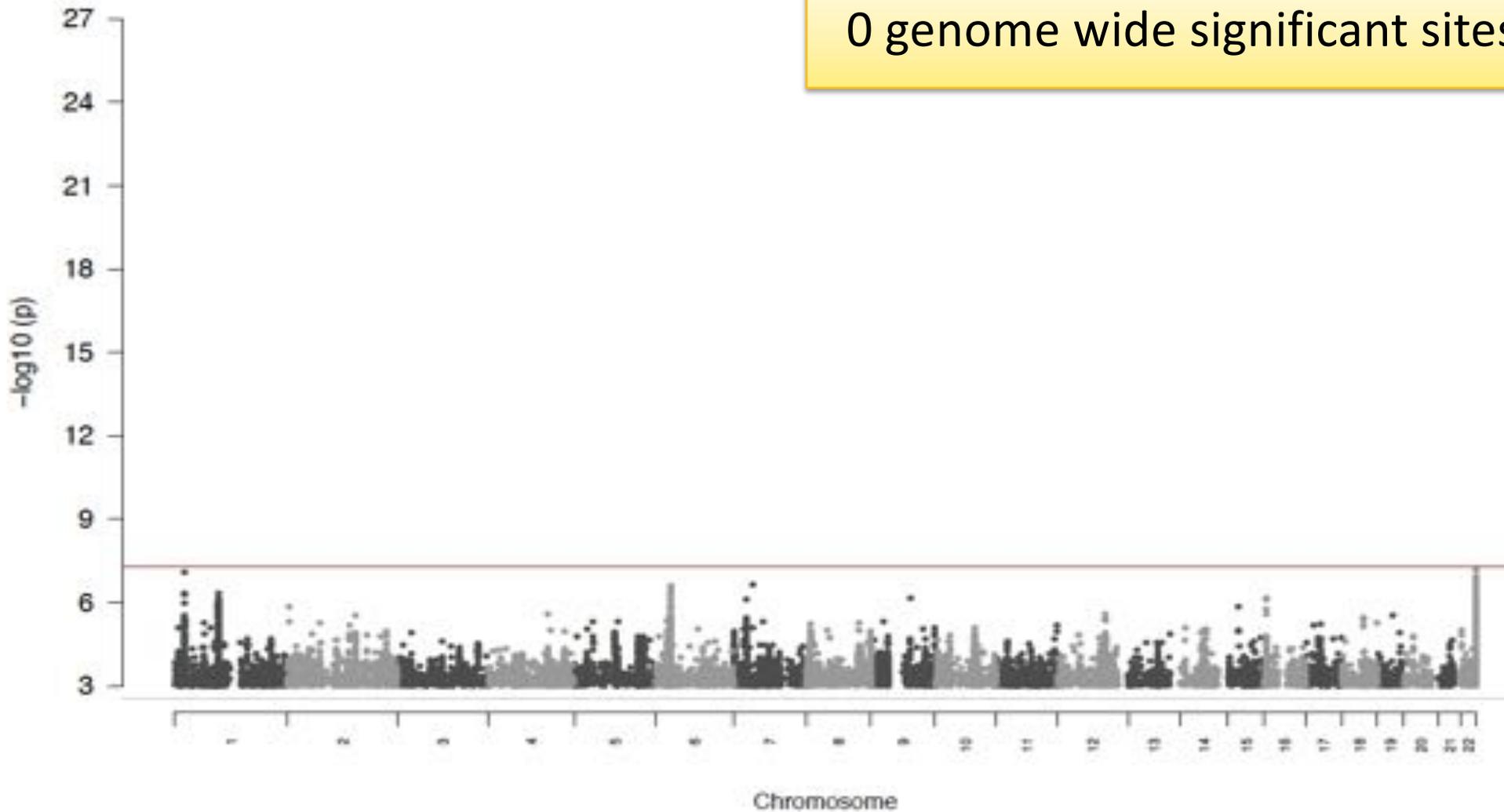
# GWAS in Psychiatry

- Given the success in other medical fields, hopes were understandably high

# SCZ – 2009 (ISC)

2601 cases, 3345 controls

0 genome wide significant sites



# Psychiatric Genomics Consortium

## Basic figures:

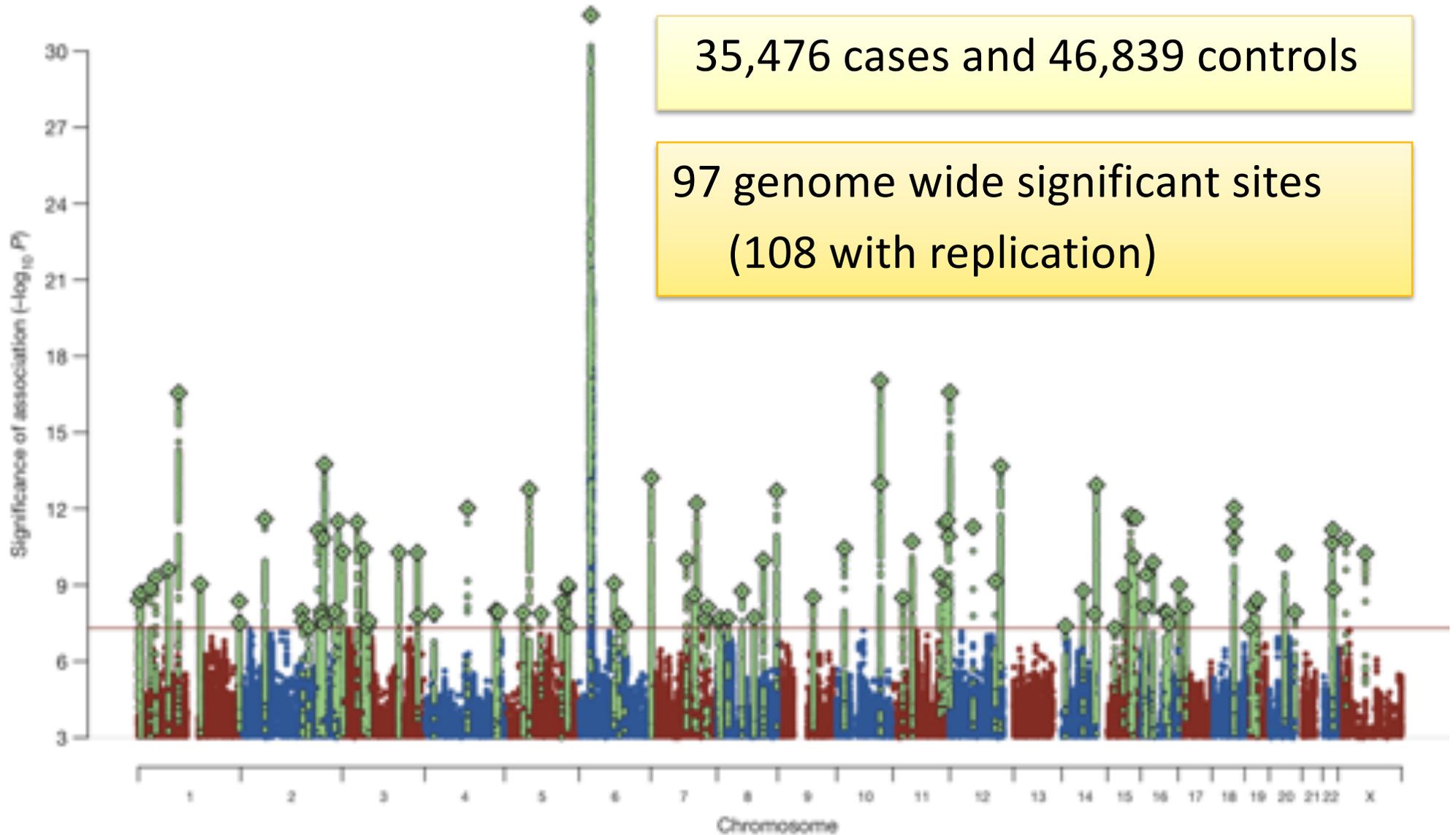
- >800 members
- >100 institutions
- 36 countries

## Data:

- Raw genomic data from ~ 400,000 individuals today
- 9 psychiatric disorders (more are coming)
  - BIP, **SCZ**, MDD, AUT, ADD, AN, PTSD, OCD, SUA

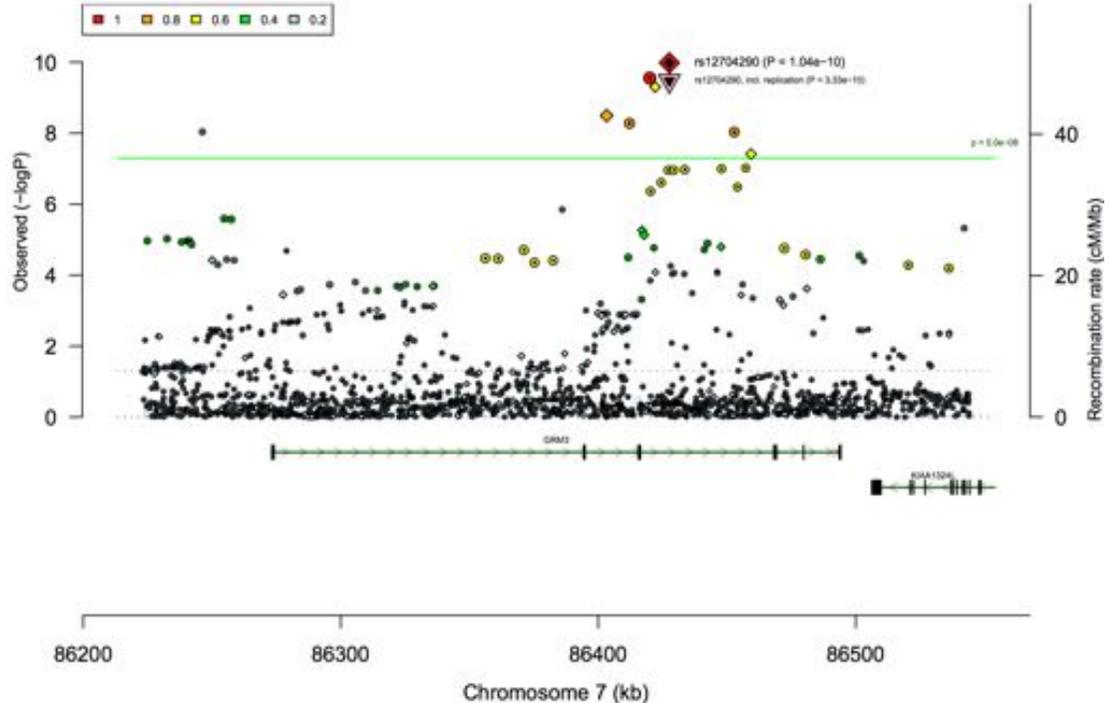
# Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci

*Nature* 511, 421–427 (24 July 2014)

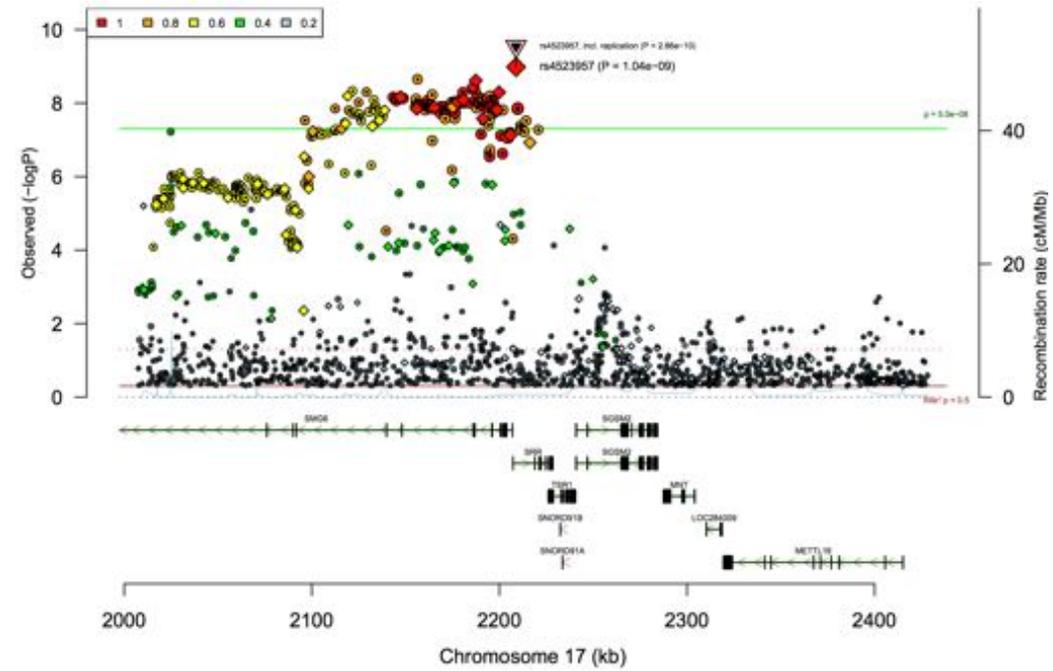
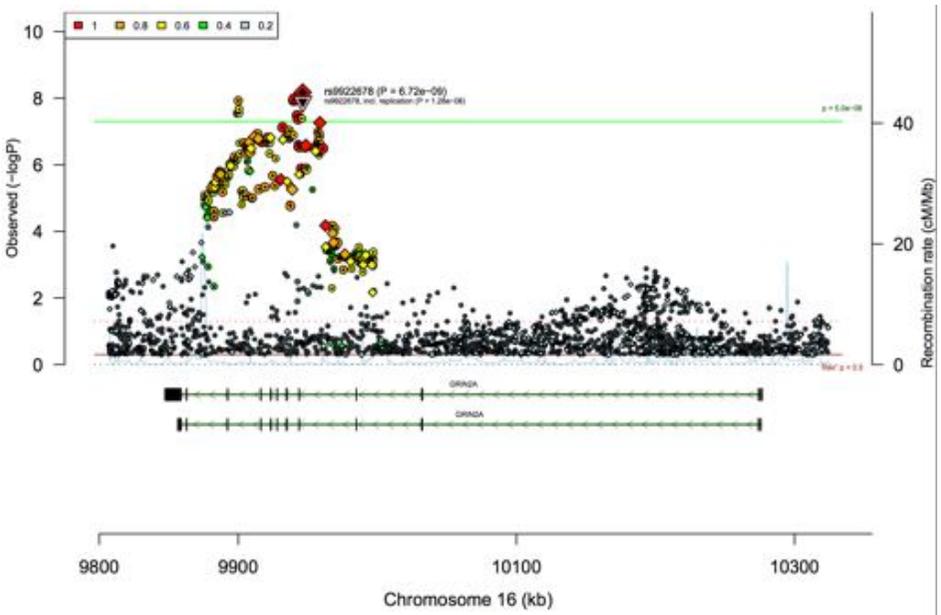


# The glutamatergic hypothesis

GRM3 (chr. 7): metabotropic glutamate receptor 3

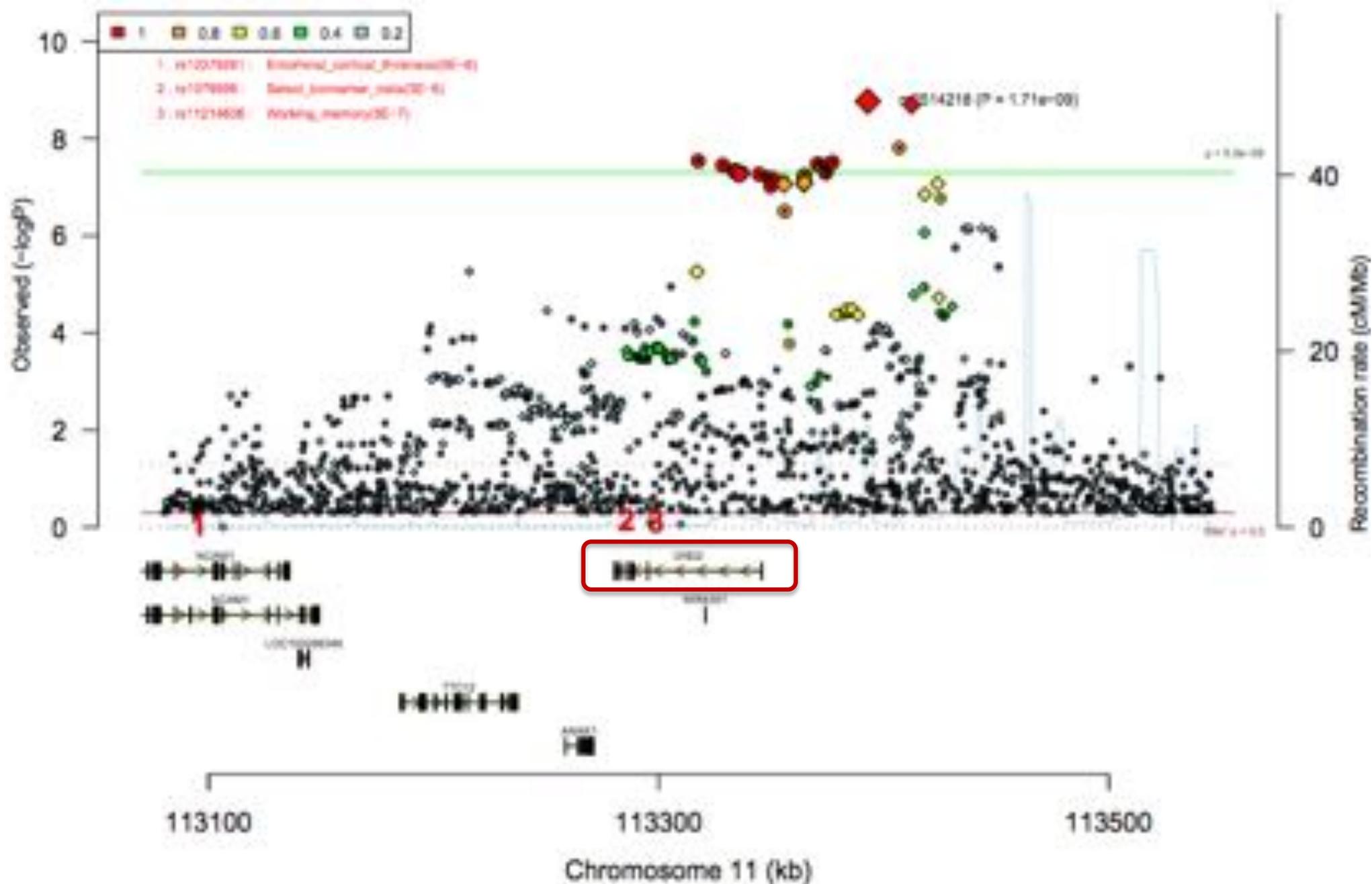


GRIN2A (chr. 16): NMDA glutamatergic receptor subunit

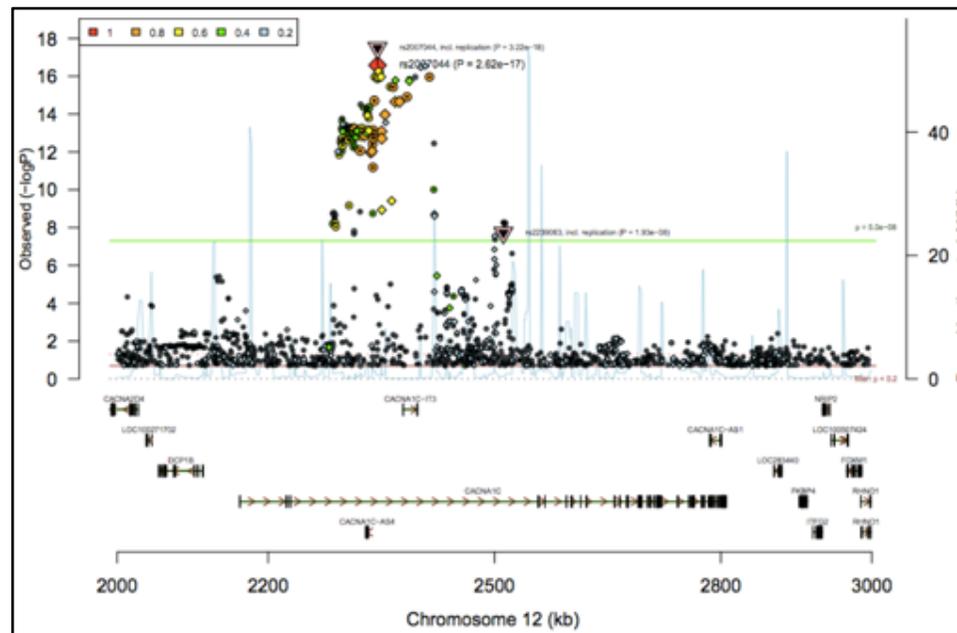


SRR (chr. 17): serine racemase

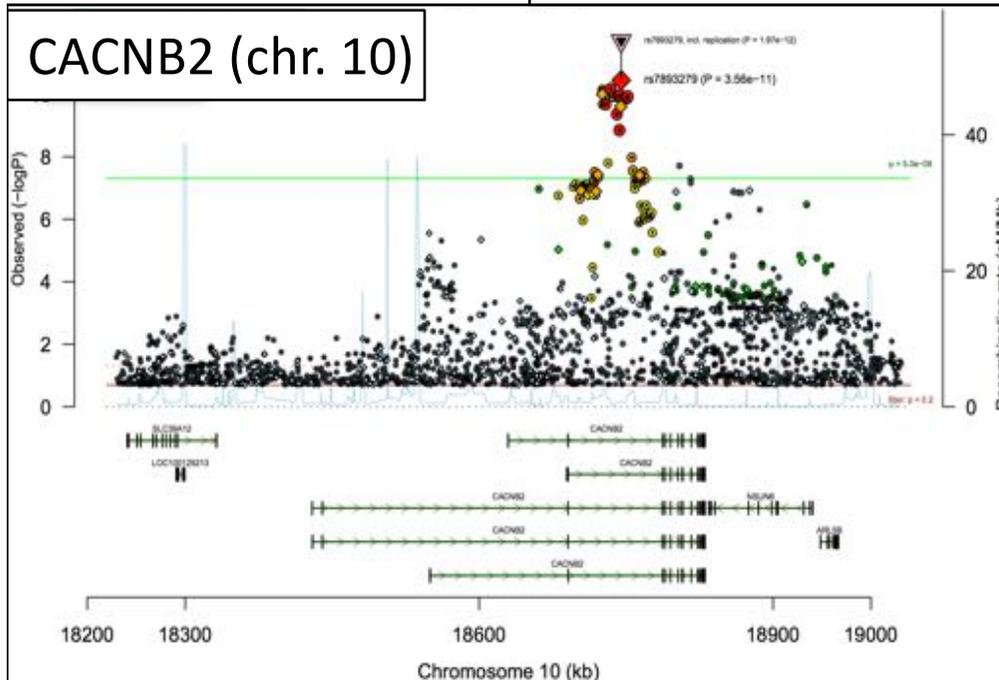
# Dopamin receptor (DRD2) is amongst the associated hits



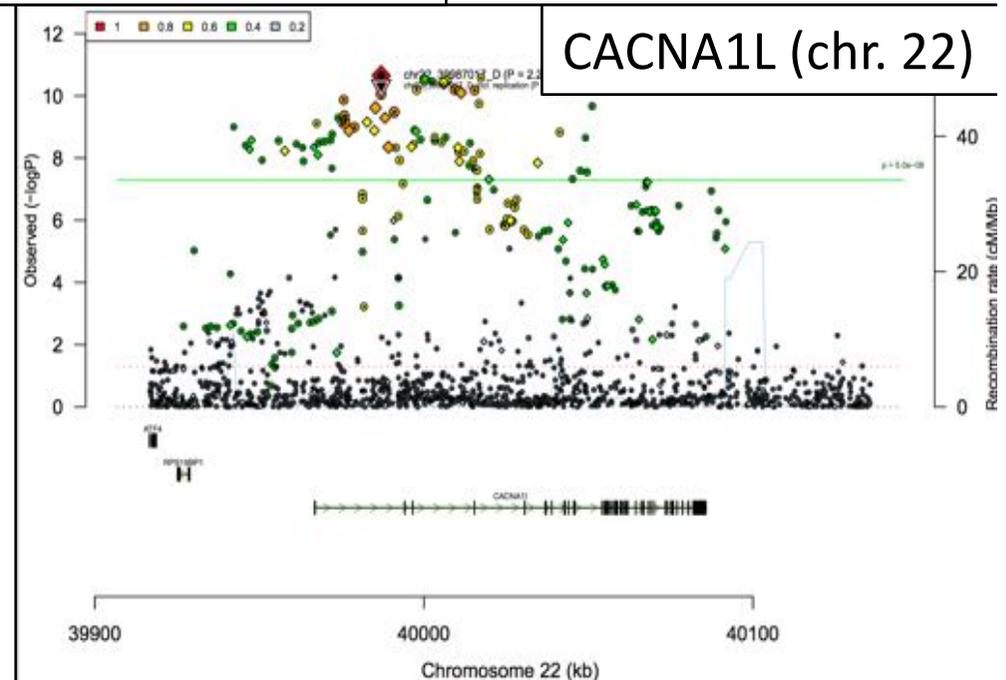
# Calcium Channels (e.g. CACNA1C, chr. 12) are amongst the associated hits



CACNB2 (chr. 10)



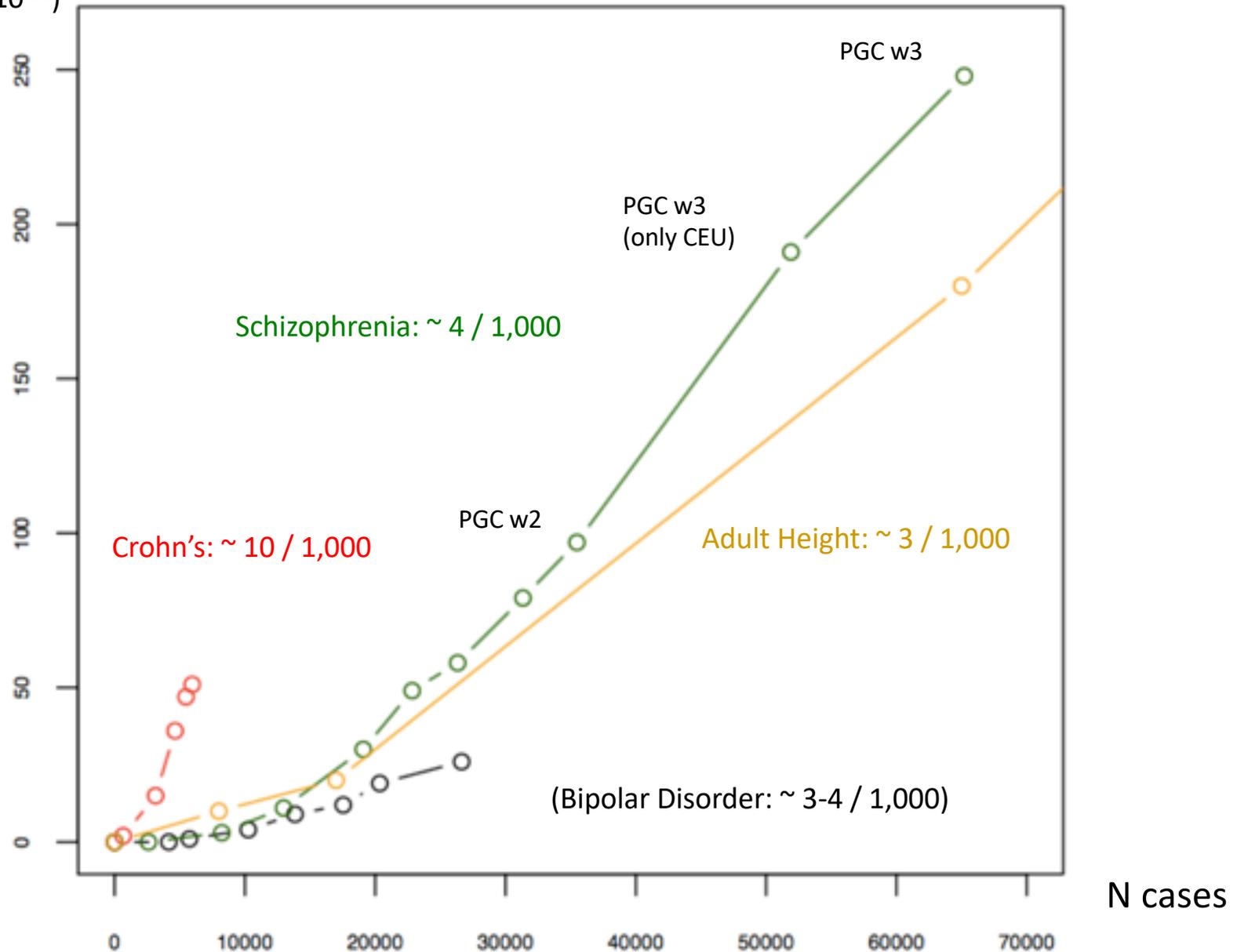
CACNA1L (chr. 22)



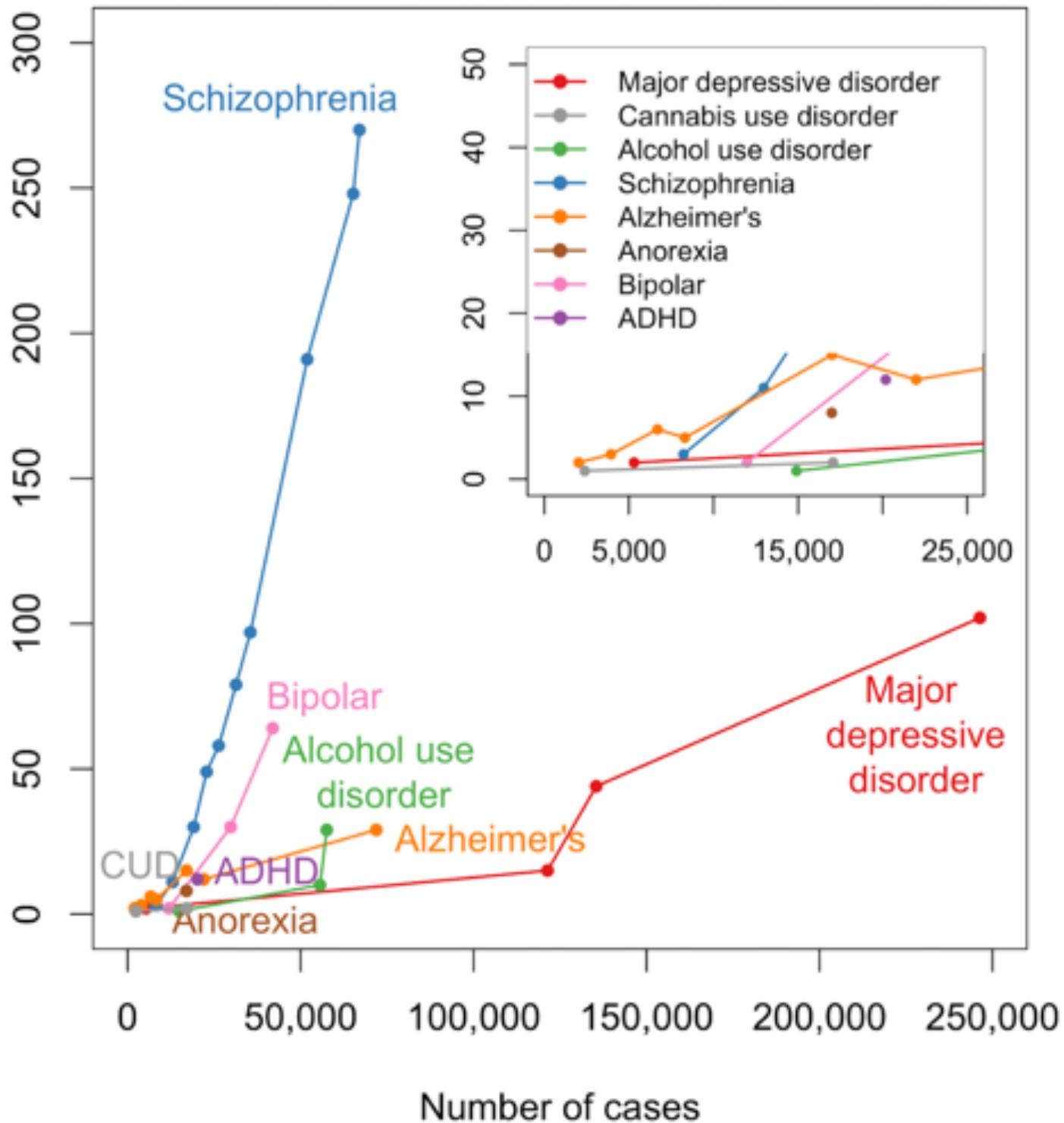


# Discoveries over samplesize

N Hits ( $p < 5.0 * 10^{-8}$ )



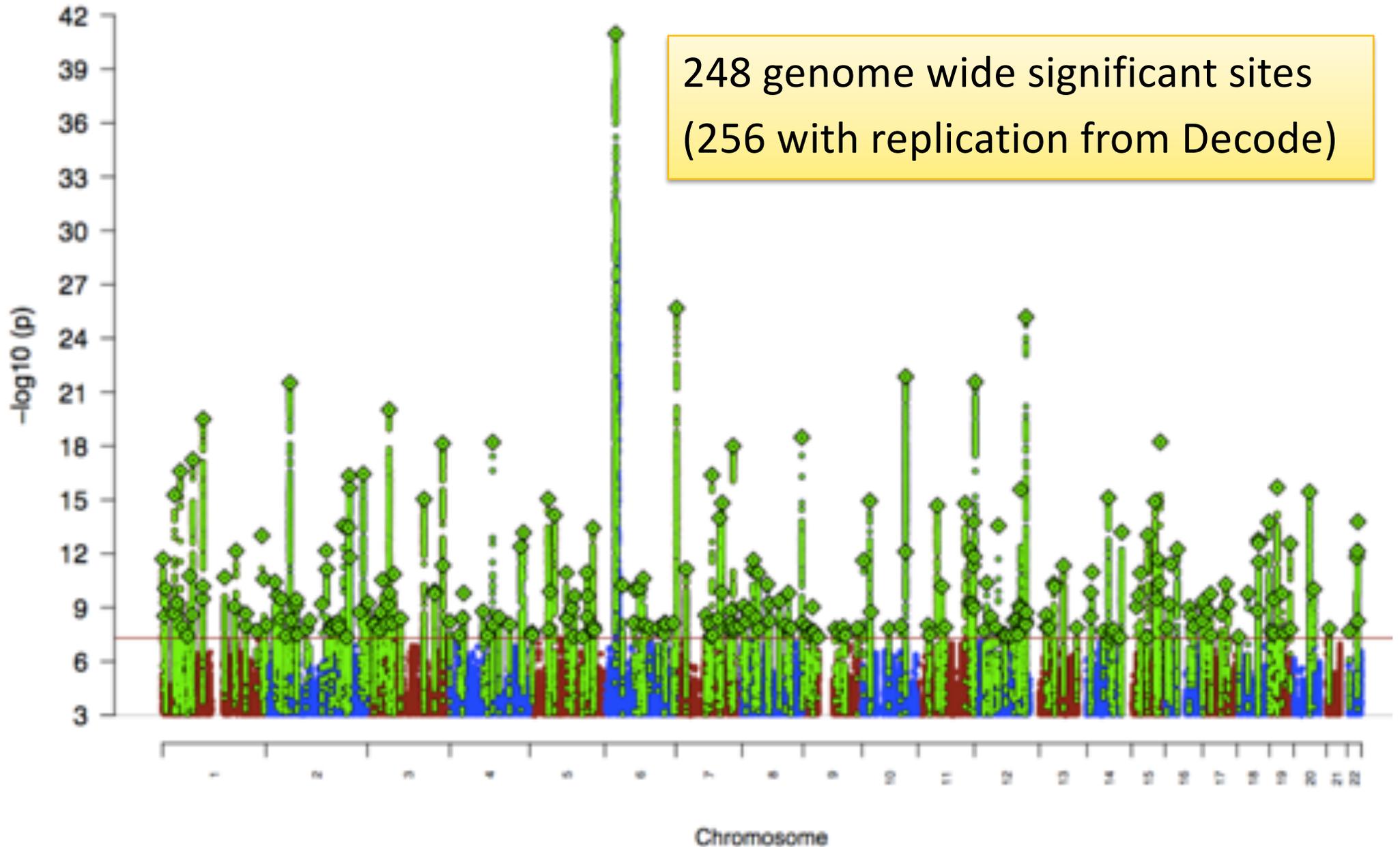
Number of genome-wide significant loci



# PGC SCZ wave3

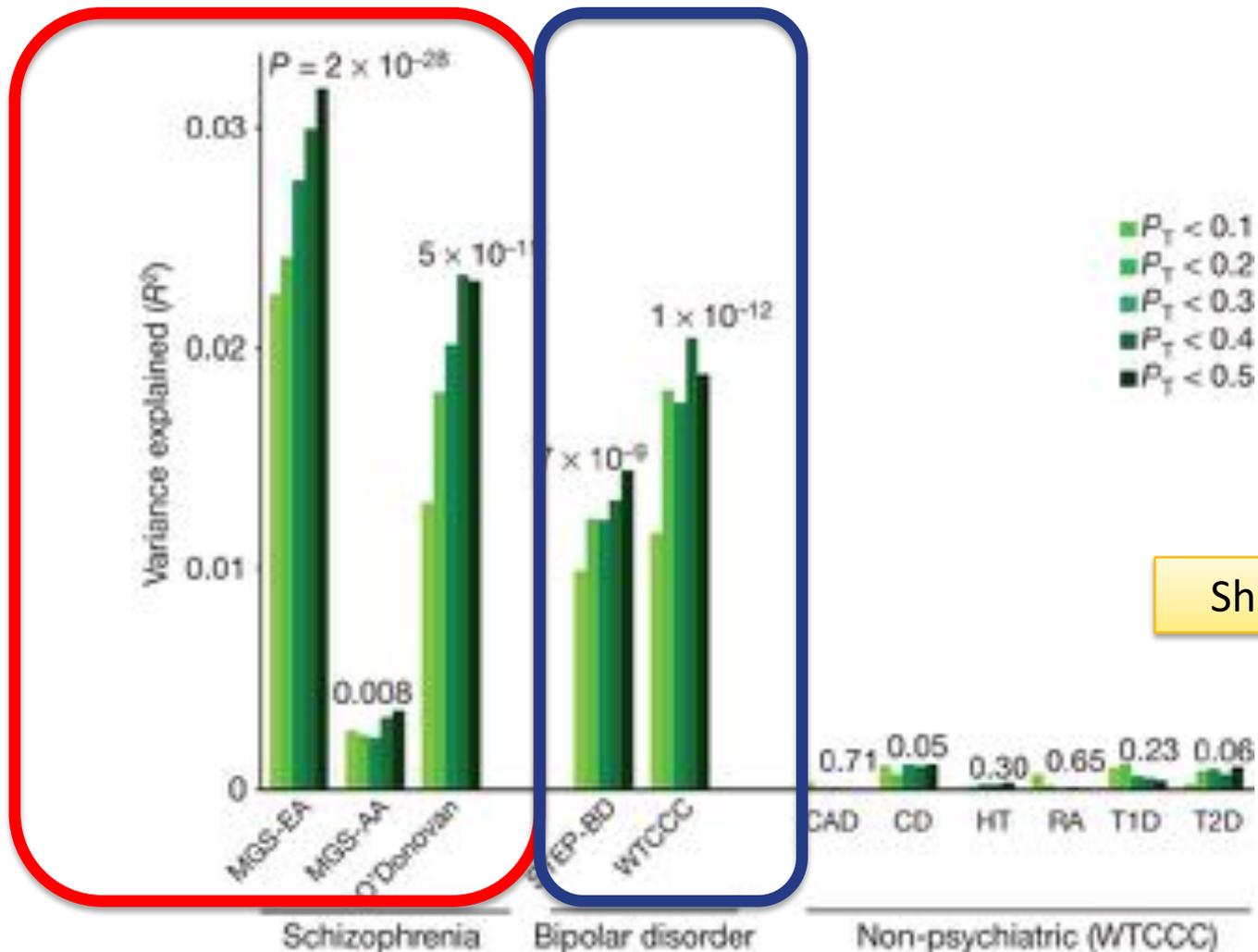
65,205 cases and 87,919 controls

248 genome wide significant sites  
(256 with replication from Decode)



# The International Schizophrenia Consortium *Nature* (2009)

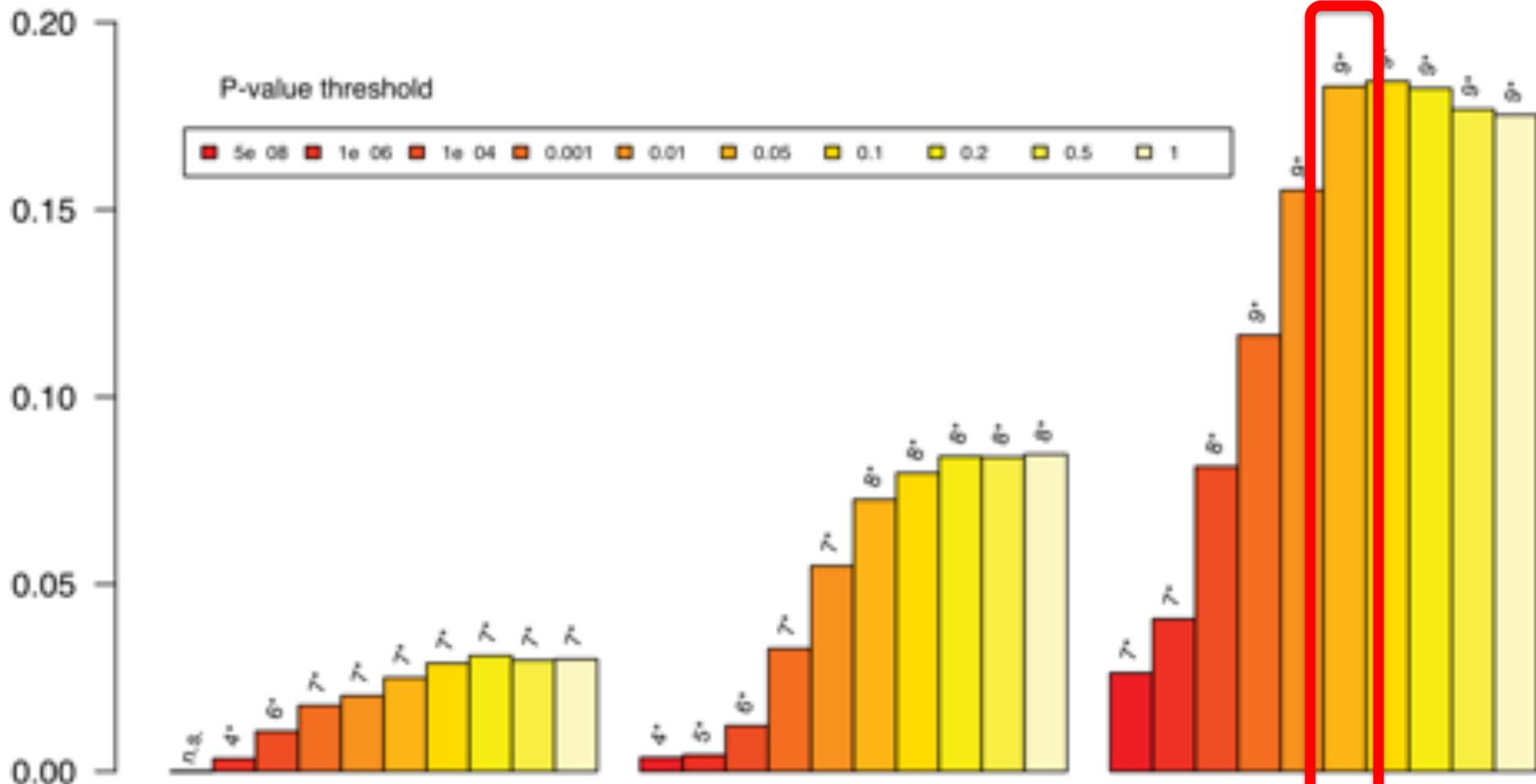
Replication of the ISC-derived polygenic component in independent schizophrenia and bipolar disorder samples.



Shaun Purcell

# Increase in polygenic risk score prediction

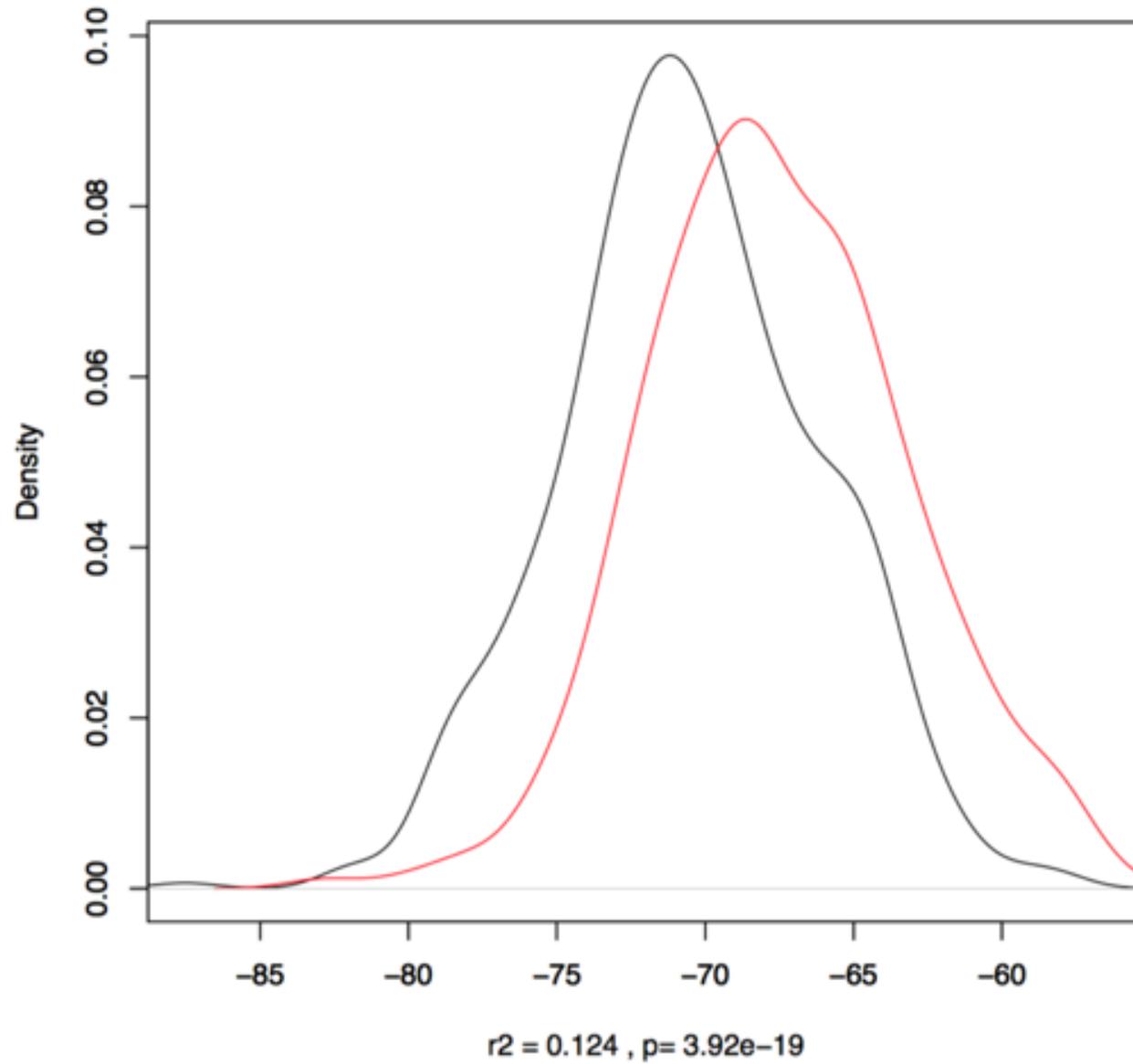
Nagelkerke R<sup>2</sup>



Significance of test: 4\* < 0.001, 5\* < 1.0\*10<sup>-04</sup>, 6\* < 1.0\*10<sup>-08</sup>, 7\* < 1.0\*10<sup>-12</sup>, 8\* < 1.0\*10<sup>-50</sup>, 9\* < 1.0\*10<sup>-100</sup>

# PRS

558 controls and 294 cases at  $p < 1$



# Schizophrenia PRS analysis

Khera et al. 2018 (PMID: 30104762)

**Table 3 | Prevalence and clinical impact of a high GPS**

High GPS definition	Reference group	Odds ratio	95% CI	P value
<b>CAD</b>				
Top 20% of distribution	Remaining 80%	2.55	2.43-2.67	$<1 \times 10^{-300}$
Top 10% of distribution	Remaining 90%	2.89	2.74-3.05	$<1 \times 10^{-300}$
Top 5% of distribution	Remaining 95%	3.34	3.12-3.58	$6.5 \times 10^{-264}$
Top 1% of distribution	Remaining 99%	4.83	4.25-5.46	$1.0 \times 10^{-132}$

**SCZ (using 51 datasets with N at top 1%  $\geq$  10 and at least 1 control sample)**

Top 20% of distribution	Remaining 80%	3.91	[3.79-4.03]	$<1 \times 10^{-300}$
Top 10% of distribution	Remaining 90%	4.46	[4.27-4.65]	$<1 \times 10^{-300}$
Top 5% of distribution	Remaining 95%	5.10	[4.79-5.43]	$<1 \times 10^{-300}$
Top 1% of distribution	Remaining 99%	6.45	[5.62-7.41]	$3.49 \times 10^{-153}$

AUROC = 0.695; NO NO NO NO to clinical prediction in the population

Top 20% of	Bottom 20%	9.45	[9.04-9.88]	$<1 \times 10^{-300}$
Top 10% of	Bottom 10%	16.53	[15.41-17.73]	$<1 \times 10^{-300}$
Top 5% of	Bottom 5%	25.09	[22.54-27.93]	$<1 \times 10^{-300}$
Top 1% of	Bottom 1%	44.55	[34.09-58.26]	$5.03 \times 10^{-170}$

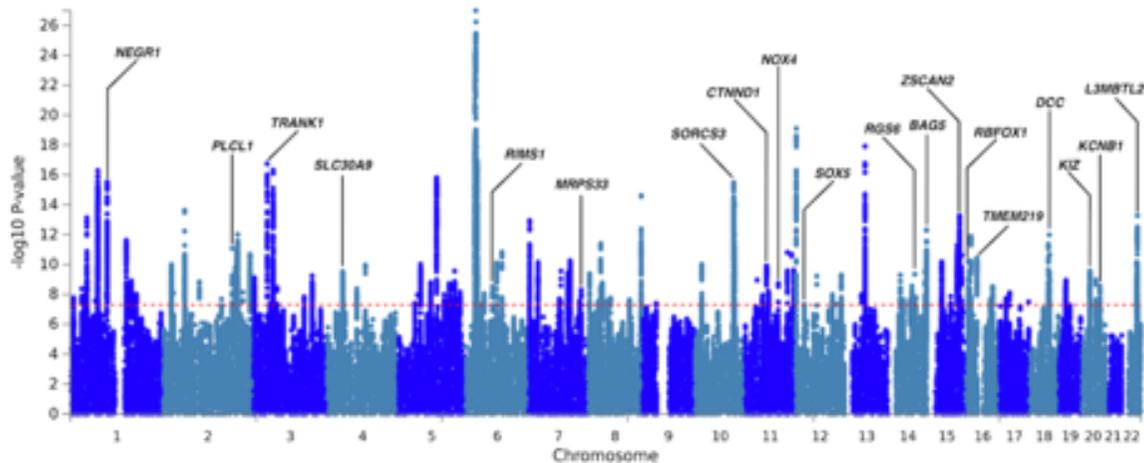
Huge difference between low and high. YES for research

# PGC Cross Disorder

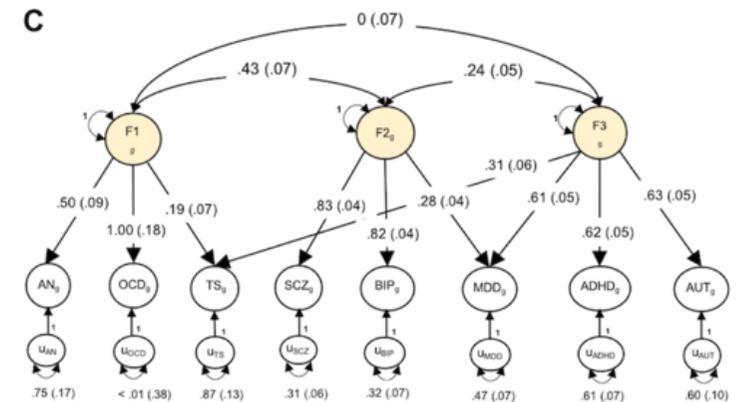
Disorder	# of Cases	# of Controls	# of Total Samples
<b>ADHD</b>	19,099	34,194	53,293
<b>ANO</b>	3,495	10,983	14,478
<b>ASD</b>	18,381	27,969	46,350
<b>BIP</b>	20,352	31,358	51,710
<b>MDD</b>	130,664	330,470	461,134
<b>OCD</b>	2,688	7,037	9,725
<b>SCZ</b>	33,640	43,456	77,096
<b>TS</b>	4,645	8,695	13,340
<b>Total</b>	<b>232,964</b>	<b>494,162</b>	<b>727,126</b>

- Completed cross-disorder analysis of eight PGC disorders
- Identified 146 loci:
  - 109 with pleiotropic effects
  - 33 novel

A



C





## DNA insights are an essential part of your health picture.

You're already doing so much to track your health. Add personalized DNA insights for a more complete picture of your health.

### HEALTH FEATURES

## Know your genes. Own your health.

- **Health Predispositions\***

Learn how genetics can influence your chances of developing certain health conditions.

- **Carrier Status\***

- **Wellness**

### GENETIC INSIGHTS

- Type 2 Diabetes
- Lactose Intolerance
- Deep Sleep
- Muscle Composition

<https://genomicprediction.com>

 genomic prediction

 **gSEQ** Genomic Sequence  
Quantification

 **EPgT** Expanded Pre-Implantation  
Genomic Testing

EPgT enables the routine, inexpensive evaluation of hundreds of thousands of genetic variants through a novel combination of embryo genotyping methods. Among the genetic disorders whose phenotype risk can routinely be diagnosed by EPgT are:

- 300+ common single-gene disorders, such as Cystic Fibrosis, Thalassemia, BRCA, Sickle Cell Anemia, and Gaucher Disease
- Polygenic Disease Risk, such as risk for Type 1 and Type 2 diabetes, Dwarfism, Hypothyroidism, Mental Disability, Atrial Fibrillation and other Cardiovascular Diseases like CAD, Inflammatory Bowel Disease, and Breast Cancer.

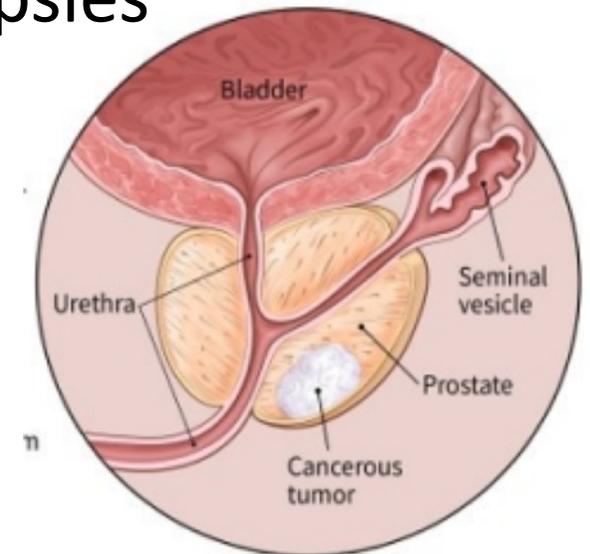
 \$1000/case, \$400/embryo

[Learn More](#)

Validated and Available as of September 2018

# Genetic Testing Complex Trait Prostate Cancer

- Stockholm3 test (STHLM3):
  - Combination of:
    - five protein markers
    - more than a hundred genetic tracers
    - clinical data
  - reduces the number of prostate biopsies
  - [www.sthlm3.se](http://www.sthlm3.se)



# Genorakel polygene Risikoscores: Möglichkeiten und Grenzen

Dtsch Arztebl 2021; 118(8): A-410 / B-348

Caliebe, Amke; Heinzl, Sebastian; Schmidtke, Jörg; Krawczak, Michael

**Orakel** (von [lateinisch](#) *oraculum* „Götterspruch, Sprechstätte“; zu *orare* „sprechen, beten“) bezeichnet eine mit Hilfe eines [Rituals](#) oder eines [Mediums](#) gewonnene [transzendente Offenbarung](#), die der Beantwortung von Zukunfts- oder [Entscheidungsfragen](#) dient. Die mittels des Orakels gewonnenen Hinweise und Zeichen können dem Fragenden zur Bestärkung eigener Entscheidungen und Handlungen dienen.

3 sat

nan

Stephan Ripke

Genetiker, Berlin Institute of Health

02:29 | 06:25



Wissen

Erbgut als Orakel

VERFÜGBAR

bis 21.10.2024

Google: 3sat, erbgut orakel

Seit mehr als eineinhalb Jahrzehnten folgt die genetische Epidemiologie dem Paradigma, die genetische Komponente der Risiken für weitverbreitete komplexe Krankheiten (wie z. B. Krebs oder Diabetes) durch eine große Anzahl häufiger genetischer Varianten mit jeweils kleinem Einfluss auf das einzelne Erkrankungsrisiko abzubilden. Im Wesentlichen handelt es sich dabei um Einzelbasenaustausche (single nucleotide polymorphisms, SNPs), die sich mithilfe von Hochdurchsatztechnologien effizient in großer Zahl und in großen Stichproben charakterisieren lassen. Polygene Risikoscores (PRS) wurden mit dem Ziel entwickelt, diese zahlreichen, isoliert betrachtet vernachlässigbaren statistischen Effekte in einer einzigen numerischen Größe zusammenzufassen, die wiederum den Einfluss des gesamten genetischen Hintergrunds auf das Erkrankungsrisiko einer Person widerspiegeln soll.

Etwas kurz gefasst, GWAS ist sicher nicht nur für PRS entwickelt worden

Bei der Bewertung des praktischen Nutzens von PRS kommt der Unterscheidung zwischen Diagnostik und Prognostik eine maßgebliche Rolle zu. Primär werden PRS im diagnostischen Kontext von Fall-Kontroll-Studien entwickelt und dahingehend optimiert, Gruppen von akut erkrankten und nicht erkrankten Personen zu unterscheiden. Die individuelle prognostische Nutzung von PRS ist jedoch mit Problemen behaftet, insbesondere weil PRS nur den genetischen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko berücksichtigen, nicht aber die Bedeutung von Umwelt, Lebensstil und Soziodemografie. Anders als bei monogenen Krankheiten spielen gerade diese Faktoren eine tragende Rolle in der Ätiologie komplexer Krankheiten.

PRS lassen durchaus mit Umweltdaten kombinieren, siehe Stockholm3 test

PRS werden in einem diagnostischen Kontext entwickelt, denn sie basieren auf SNPs, die in vorangegangenen genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) möglichst gut zwischen Fällen und Kontrollen unterscheiden konnten. Deshalb weisen Erkrankte im Mittel einen höheren PRS auf als Gesunde, und stark erhöhte PRS liefern in retrospektiven Studien oftmals auch klinisch relevante Krankheits-Odds-Ratios (OR). So wurde zum Beispiel beim Vorhofflimmern für einen PRS oberhalb der 95. Perzentile eine OR > 3 ermittelt (4).

Deckt sich mit unseren Beobachtungen

Dessen ungeachtet sind PRS bei Krankheiten mit starker Lebensstilkomponente, wozu die meisten relevanten komplexen Krankheiten zählen, für sich genommen schlechte diagnostische Marker. Selbst in einer richtungsweisenden Studie aus den USA (4), in der der PRS für koronare Herzkrankheit noch eine vergleichsweise gute diagnostische Performanz zeigte, betrug seine Sensitivität nur 15 %, bei einer Spezifität von 95 %, das heißt 85 % der Personen mit koronarer Herzkrankheit wurden in diesem Setting durch den PRS nicht erkannt.

Das würde nun nicht gegen einen klinischen Einsatz sprechen  
Das Argument wird mehrfach im Artikel genannt

## Prognostik mit PRS schwierig

In einem prognostischen Kontext, insbesondere bei langem zeitlichen Vorlauf wie zum Beispiel bei der Abschätzung des Risikos eines jungen Erwachsenen für späteren Typ-II-Diabetes, greifen klinische Kriterien – im Gegensatz zur Diagnostik – häufig nur schlecht. Hier scheinen PRS auf den ersten Blick besser zur individuellen Prognose geeignet, da sich SNP-Genotypen nicht ändern und ein hoher PRS somit einen konstanten, lebenslangen Risikofaktor darstellen würde. Allerdings gilt für einen erhöhten PRS, wie für andere Biomarker auch, dass eine schlechte diagnostische Performanz kaum eine gute prognostische Performanz generieren kann.

Absolut einverstanden

Das diagnostische und prognostische Potenzial eines PRS hängt wesentlich von der Heritabilität der zugehörigen Krankheit ab (6). Je geringer die Heritabilität ist, desto schlechter ist die zu erwartende Performanz des PRS. Im Fall der Schizophrenie ist die Heritabilität zum Beispiel mit ca. 80 % sehr hoch (7), und Fälle lassen sich durch geeignete PRS gut von Kontrollen unterscheiden (8). Für die meisten anderen komplexen Krankheiten sind die Heritabilitäten aber deutlich geringer und PRS daher weniger aussagekräftig, so zum Beispiel bei Morbus Parkinson, wo die Heritabilität nur ca. 25 % beträgt (9).

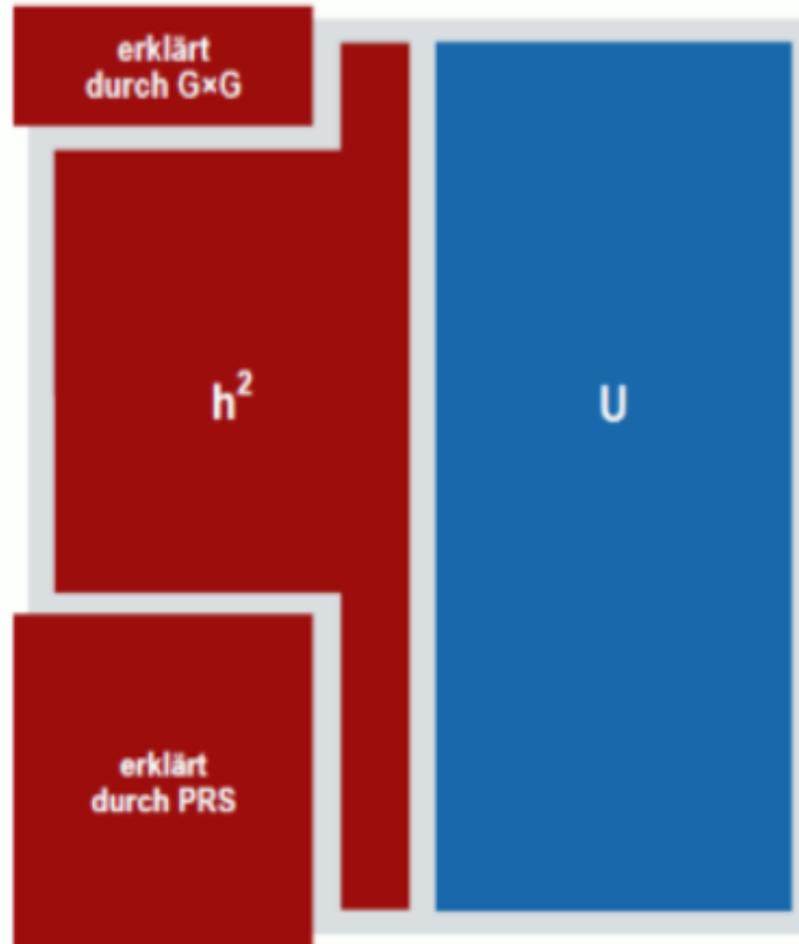
Unsere Zentralarbeit wird zitiert!

Frage: ist denn dieses Positivbeispiel nicht schon fast eine Sensation für eine Krankheit ohne irgendeinen Biomarker?

„Krankheitsempfänglichkeit“ (und somit auch an der vorherzusagenden Erkrankungswahrscheinlichkeit). Hinzu kommt, dass PRS selbst nur einen Teil der Heritabilität erfassen, da sie aus GWAS-Daten entwickelt werden, die nur SNPs und keine hochpenetranten genetischen Varianten berücksichtigen, und dass PRS mögliche Gen-Gen-Interaktionen (GxG) der SNPs untereinander bislang außer Acht lassen (Grafik).

Zum ersten kann man diese Nicht-Berücksichtigung ja ändern, zweitens ist das nicht ganz richtig

## Zusammensetzung der Empfänglichkeit für komplexe Krankheiten



Diese starke Vereinfachung des Sachverhaltes ist fast irreführend

Ein weiterer Grund für die begrenzte individuelle Aussagekraft von PRS besteht darin, dass Fall-Kontroll-Kollektive, auf denen die Entwicklung von PRS regelhaft beruht, hinsichtlich Demografie und Lebensstil nur bedingt repräsentativ sind für jenen Teil der Bevölkerung, in dem eine Prädiktion sinnvoll wäre. Fälle sind zum Beispiel eher älter als der Bevölkerungsdurchschnitt, wohingegen eine Prädiktion eher im jungen oder mittleren Lebensalter interessant ist. In welchem Alter welche genetischen und nichtgenetischen Faktoren jedoch zu einer späteren Erkrankung beitragen, ist bislang völlig ungeklärt. Und schließlich kann es bereits bei der Zusammenstellung der Fall-Kontroll-Kollektive zu Verzerrungen kommen, wenn diese zum Beispiel im Umfeld von Universitätskliniken für wissenschaftliche Studien rekrutiert werden (besonders schwere Fälle, besonders fitte und teilnahmebereite Kontrollen).

Alle diese Gründe könnte man leicht ändern,  
spricht also nicht gegen eine klinische Einführung

Aus bevölkerungsmedizinischer Sicht ist ein diagnostischer beziehungsweise prognostischer Test aber nur dann sinnvoll, wenn sein Einsatz bei einer hinreichenden Zahl von getesteten Personen Konsequenzen in Form von Änderungen der Lebensgewohnheiten oder dem Ergreifen vorbeugender medizinischer Maßnahmen hat, die wiederum in der Summe einen Effekt haben, zum Beispiel in Form einer Reduktion der Erkrankungsinzidenz, einer erhöhten Heilungsrate oder einer Verbesserung der durchschnittlichen Lebensqualität.

Siehe Beispiel der Phenylketonurie, die heutzutage fast unbekannt ist

## Symptome [\[ Bearbeiten | Quelltext bearbeiten \]](#)

---

Da heutzutage eine Phenylketonurie in der Regel schon im Neugeborenenalter gefunden und frühzeitig behandelt wird, sieht man bei den betroffenen Kindern nur selten Symptome. Nur bei unbehandelten Kindern kommt es zu den im Folgenden beschriebenen Auffälligkeiten.

## Prospektive Studien notwendig

In der Tat wurde für die koronare Herzkrankheit die Möglichkeit einer präventiven Statingabe bei Personen mit hohem PRS thematisiert (4, 11, 12). Allerdings ist völlig offen, ob die statistischen Effekte, die in vorangegangenen GWAS für den PRS ermittelt wurden, auch im Kontext einer Prädiktion Bestand hätten und ob diese Effekte für eine klinische Verwertung überhaupt aussagekräftig genug wären. Beides ließe sich nur durch prospektive Studien überprüfen, in denen ein randomisierter Vergleich mit dem aktuellen Vorsorgestandard klärt, ob die Einbeziehung des PRS und gegebenenfalls eine zusätzliche Statingabe tatsächlich zu einer nennenswerten Reduktion der Inzidenz koronarer Ereignisse führen. Auch das Risiko von Nebenwirkungen müsste in eine solche Nutzenbewertung mit einfließen. Derartige prospektive und randomisierte Studien gibt es bislang nicht, und ihre Notwendigkeit wird zudem immer wieder mit dem Verweis auf den dafür erforderlichen hohen materiellen und zeitlichen Aufwand relativiert.

Das ist ein sehr guter Punkt. Andere Länder werden diese Analysen sicher durchführen

In dem Fall liefen die PRS-basierten Empfehlungen der Ärztinnen und Ärzte ins Leere, weil sie denen zuteil würden, denen sie am wenigsten nützen. Noch problematischer ist die Bewertung des klinischen Nutzens eines PRS, wenn es für die fragliche Krankheit gar keine wirksamen Präventionsmaßnahmen gibt, wie zum Beispiel bei Schizophrenie. Die Situation würde dann der Diagnostik monogener Erkrankungen ohne Therapiemöglichkeit ähneln, allerdings mit deutlich geringerer Aussagekraft im Sinne von Sensitivität und Spezifität.

Ich glaube hier lassen sich viele Psychiater und Humangenetiker finden, die laut protestieren würden

## Differenzialdiagnosen

Eine denkbare, sinnvolle Anwendung von PRS in der klinischen Praxis ist das Stellen von Differenzialdiagnosen, gerade im Hinblick auf die Unterscheidung von Krankheitssubtypen. So fanden sich zum Beispiel hohe Schizophrenie-PRS-Werte bei Patienten mit Bipolarer Störung Typ I, während eine Bipolare Störung Typ II tendenziell mit hohen Depressions-PRS-Werten einhergeht (14).

Ein weiteres mögliches Einsatzgebiet für PRS ist die Berücksichtigung genetischer Wirkpfade in der Pharmakologie. Analoge Kennzahlen zum PRS wurden hier bereits entwickelt und könnten durchaus klinisch zum Beispiel für die Behandlung von Schizophrenie herangezogen werden (15). Im Zusammenhang mit der Behandlung chronischer Schmerzen könnten PRS helfen, die Anfälligkeit für Opiatsucht einzuschätzen und dementsprechend das operative Schmerzmanagement anzupassen (16). Während also die individualisierte Prädiktion von Erkrankungen auf der Grundlage von PRS mit vielen Problemen behaftet ist, bieten PRS bei der individualisierten Diagnose und Therapie durchaus Möglichkeiten für eine Translation in die klinische Praxis.

Sehr positives Ende eines kritischen Artikels

# Diskussionspunkte

- Polygene Risikoscores reif für den klinischen Alltag?
- Sollten sich Kliniker mit diesem Thema befassen?
- Sollte sich die Forschung mit diesem Thema befassen?

## **PGC Schizophrenia group**

Michael O'Donovan  
Pamela Sklar  
Patrick Sullivan  
Doug Levinson  
Pablo Gejman  
Aiden Corvin  
Anil Malhotra  
Ayman Fanous  
D Blackwood  
Hugh Gurling  
Kenneth Kendler  
Michael Gill  
Michael Owen  
Ole Andreassen  
Roel Ophoff  
David St. Clair  
Sven Cichon  
Thomas Schulze  
Peter Holmans  
Thomas Lehner  
Alan Sanders  
Thomas Werge  
Dan Rujescu  
Bryan× Mowry×  
Mathew× Keller  
Carlos Pato  
Tonu Esko

## **PGC statistical analysis group**

Mark Daly  
Shaun Purcell  
Ben Neale  
Naomi Wray  
Frank Dudbridge  
Peter Holmans  
Danyu Lin  
Edwin van den Oord  
Nick Craddock  
Danielle Posthuma  
Alkes Price

Biggest thanks to all the  
researchers, clinicians  
and probands who have  
contributed to the PGC  
effort!!

## **Acknowledgements**

### **Charite**

Eric Hahn  
Thi Minh Tam Ta  
Swapnil Awasthi  
Nora Skarabis  
Vassily Trubetskoy  
Henrik Walter  
Andreas Heinz

### **Broadinstitute**

Ed Scolnick  
Steven McCarroll  
Steve Hyman  
Kim Chambert  
Jennifer Moran  
Kasper Lage  
Tune Pers  
Kai How Farh  
Lizzy Rossin  
Soumya Raychaudhuri  
Sarah Bergen  
Doug Ruderfer  
Paul de Bakker  
Colm O'Dushlaine  
Jordan Smoller  
Roy Perlis  
David Altshuler  
Jonah Essers  
Giulio Genovese  
Jackie Goldstein

