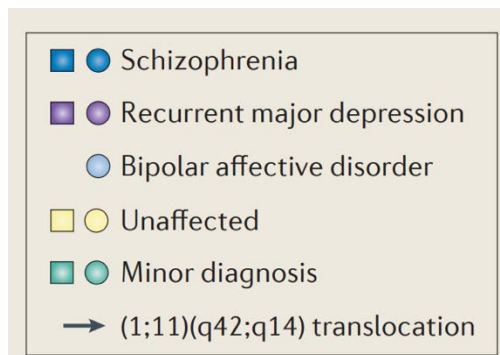
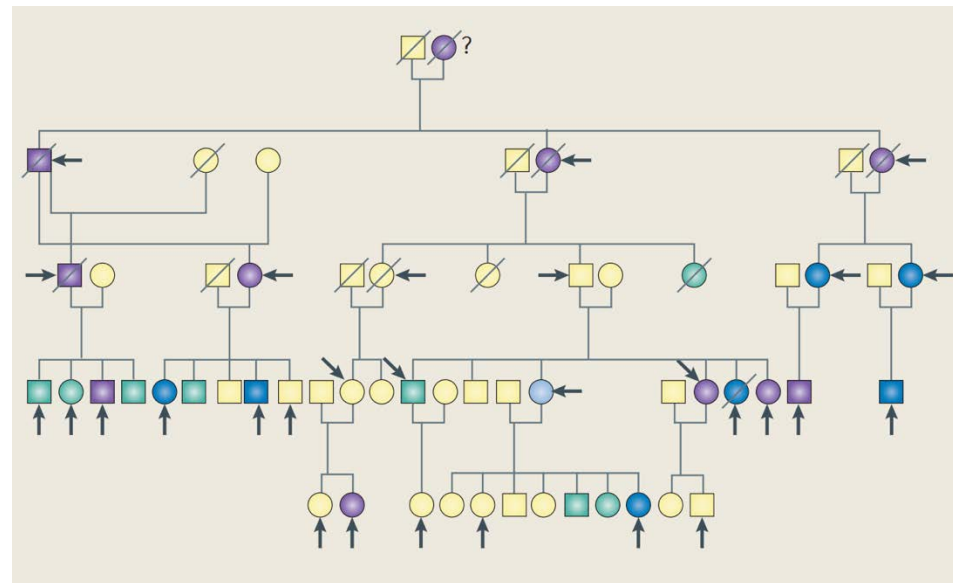
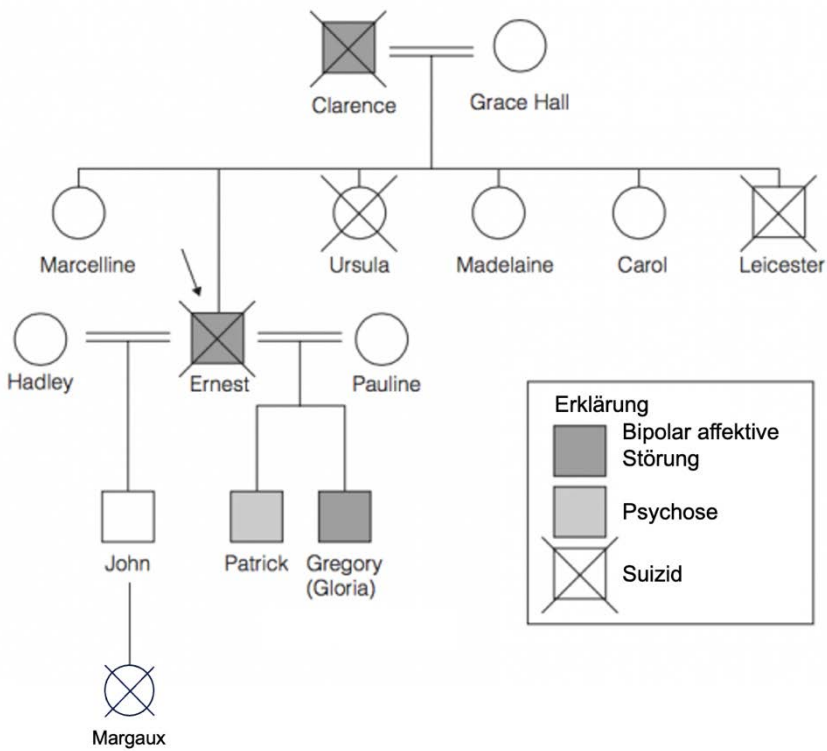


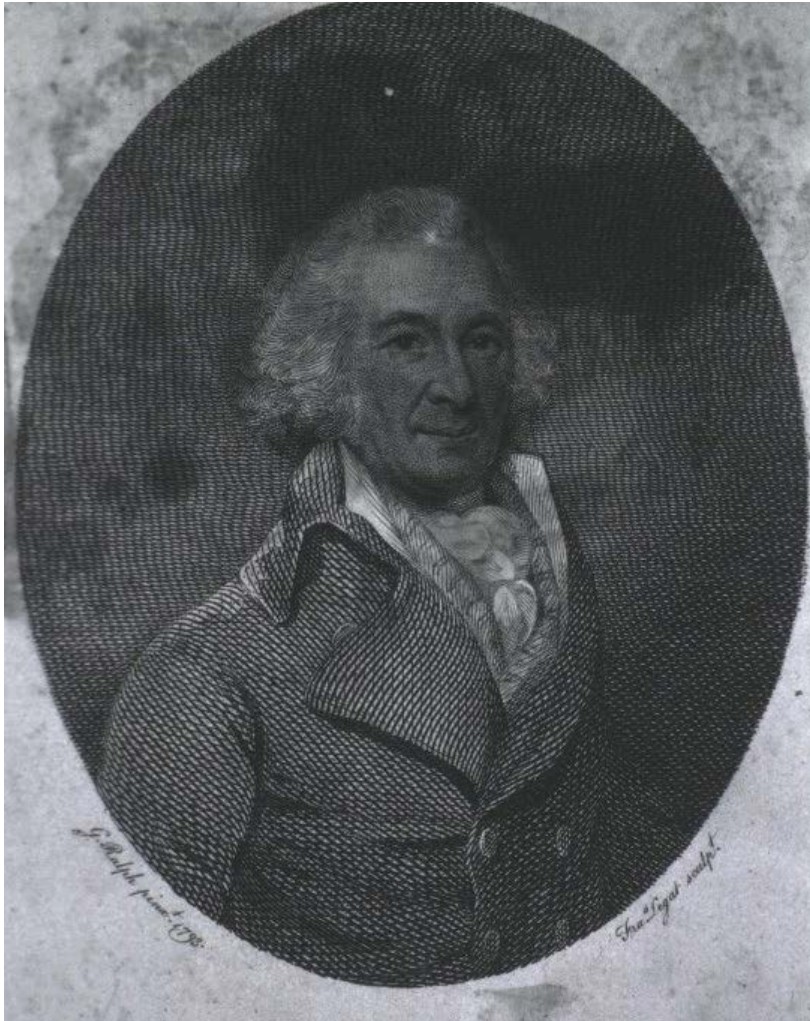
# Genetische Mechanismen der Weitergabe psychischer Erkrankungen

**Vincent Millischer, MD, PhD**

*Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie*

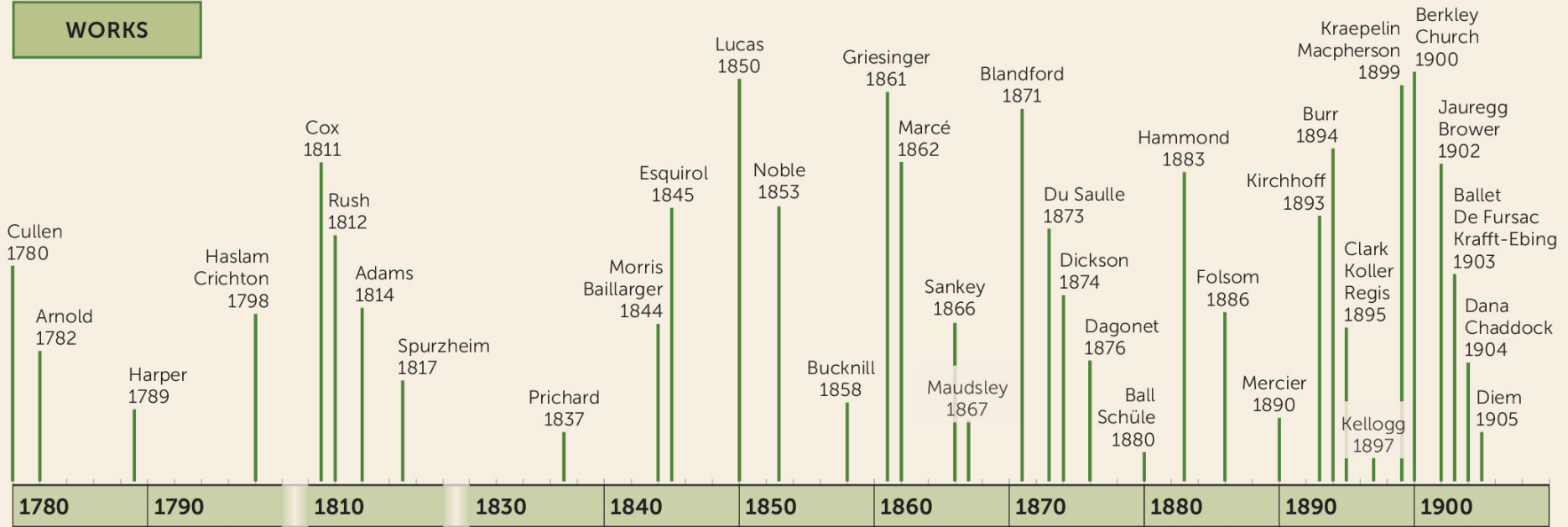


*Brandon et al. Nat Rev Neurosci, 2011, adapted from Blackwood et al, Am J Hum Genet. 2001.*

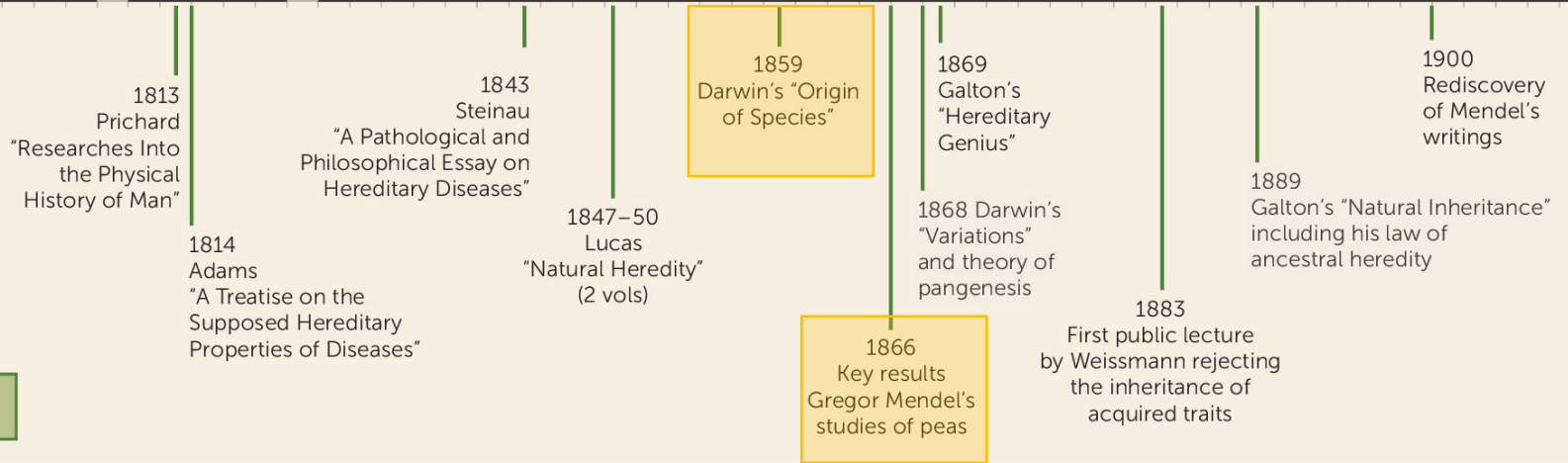


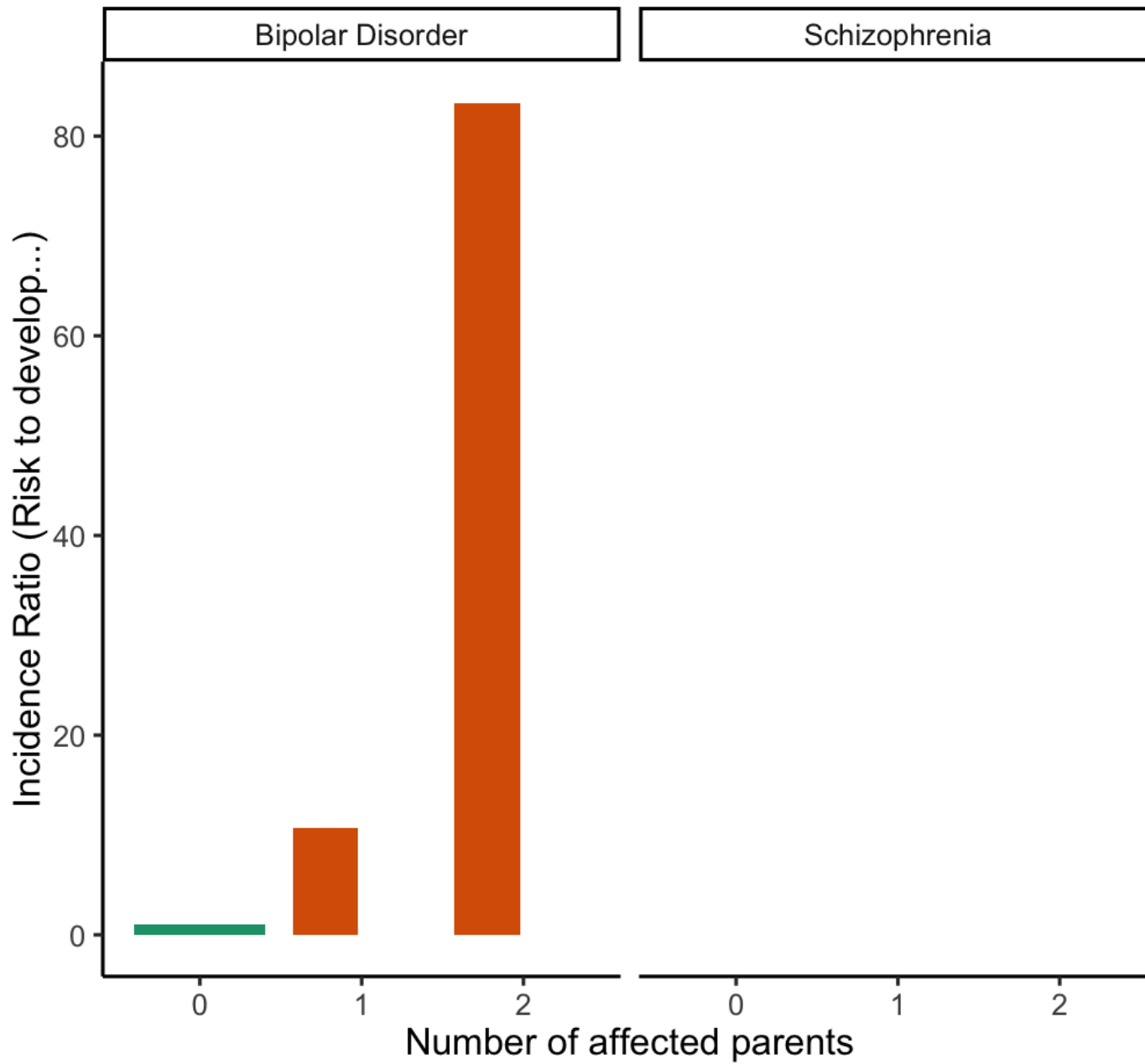
“Whatever may be thought of the strict propriety of calling any

## WORKS



## LANDMARKS





Parents affection

- No affected parents
- Bipolar Disorder
- Schizophrenia

*adapted, U Ösby*

# Erhöhtes familiäres Risiko $\neq$ genetisches Risiko



# “Nature or nurture?”

Erich Kästner

DAS DOPPELTE LOTTCHEN



ATRIUM

- Zwillingsstudien
- Adoptionsstudien
- Familienregisterstudien
- ...

# "Nature oder nurture"

- Zwillingsstudien: Vergleich der Übereinstimmungsgraden von Erkrankungen zwischen eineiigen und zweieiigen Zwillingen.

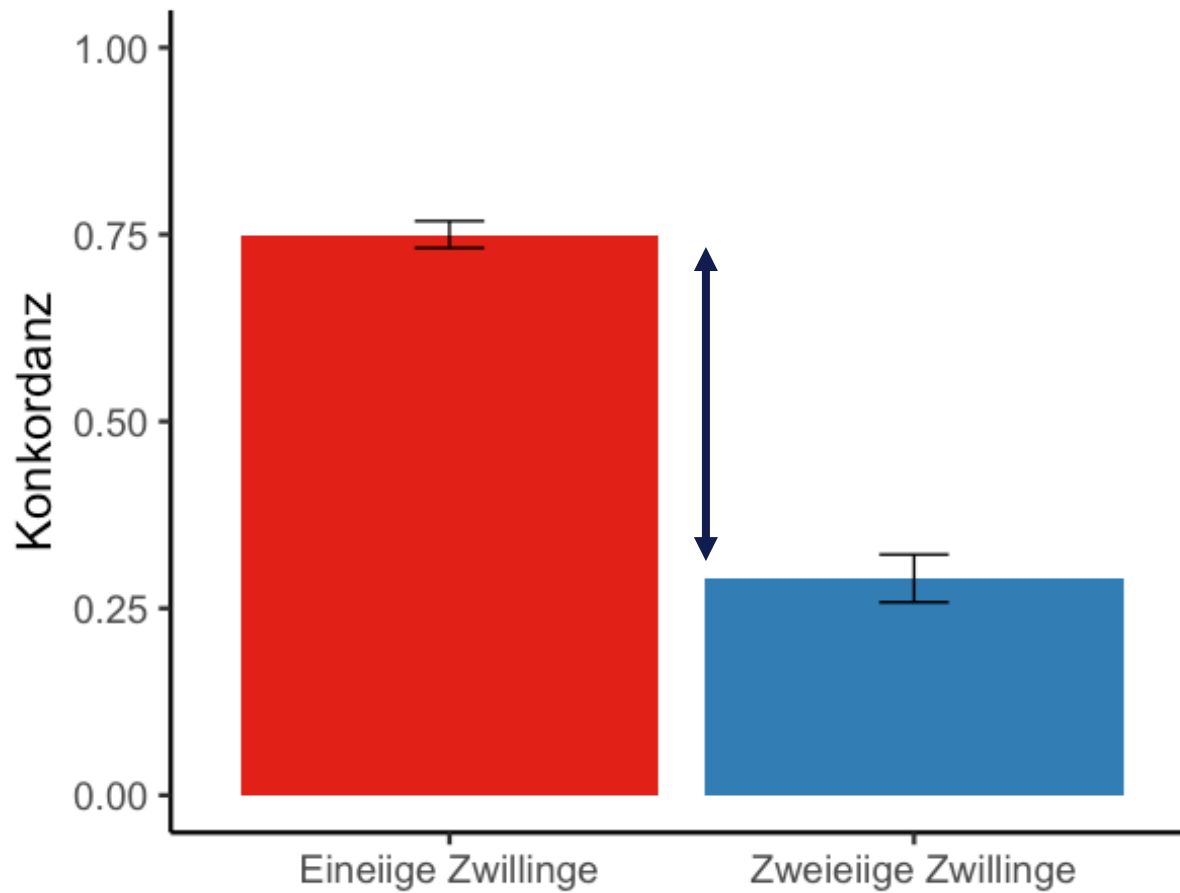


## Danish Twin Research Center

The Danish Twin Registry (DTR) is one of the oldest twin registries in the world and it contains information about twins born in Denmark over the last more than 140 years.

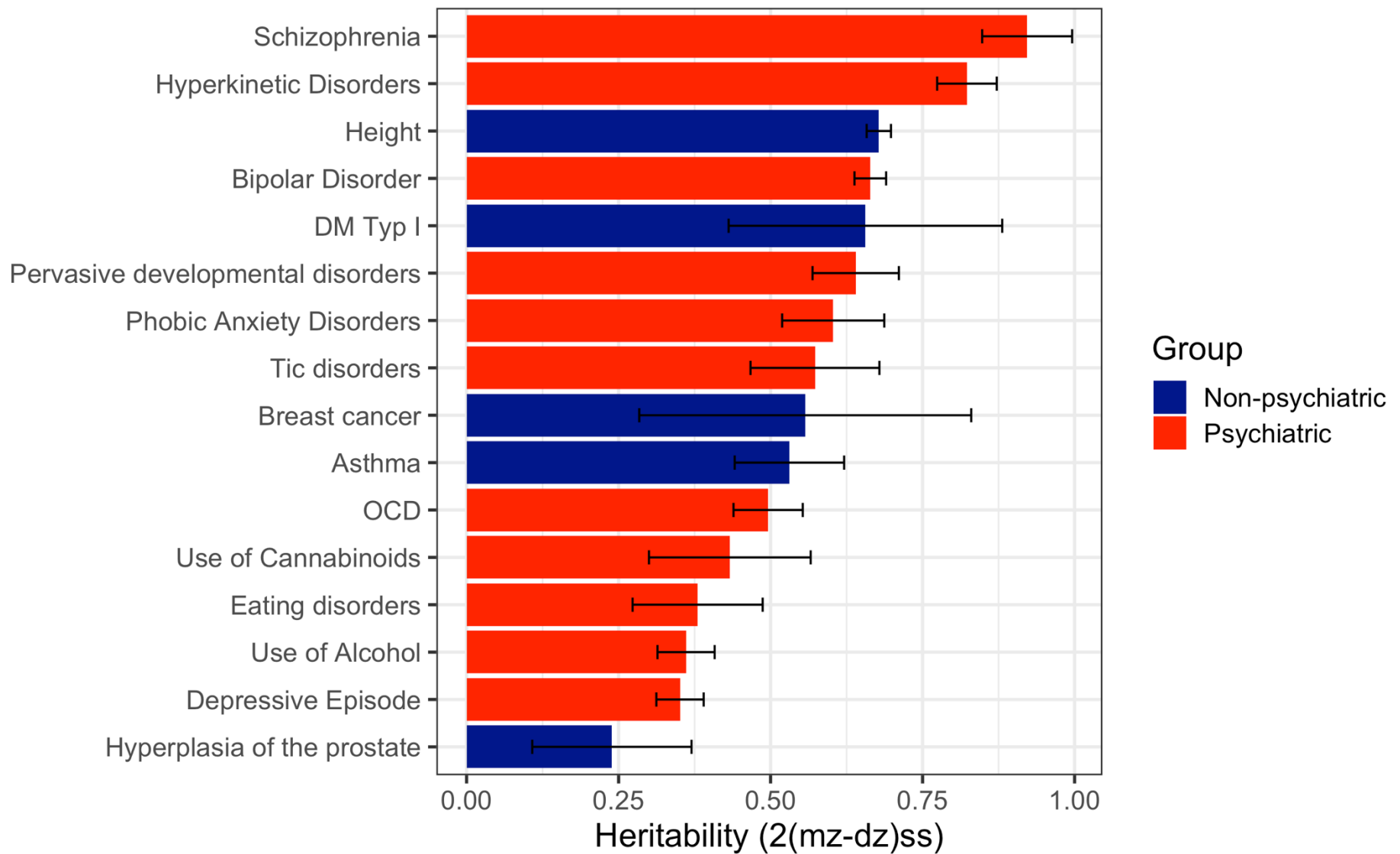


# Beispiel: Schizophrenie



Heritabilität: 80-90%

<https://match.ctglab.nl/>



<https://match.ctglab.nl/>

# Zusammenfassung (1)

- Psychiatrische Krankheiten sind vererbbar.
- Die Heritabilität ist krankheitsabhängig: sehr groß (Schizophrenie) bis mittelgroß (Depression).
- Auch bei Störungen, die spezifisch ausgelöst werden (z.B. Alkoholabhängigkeit oder PTSB) spielen genetische Faktoren eine Rolle.

# Ein paar biologische Grundlagen...

# Genotyp - Phänotyp

Genetische,  
vererbare Information



Genotyp

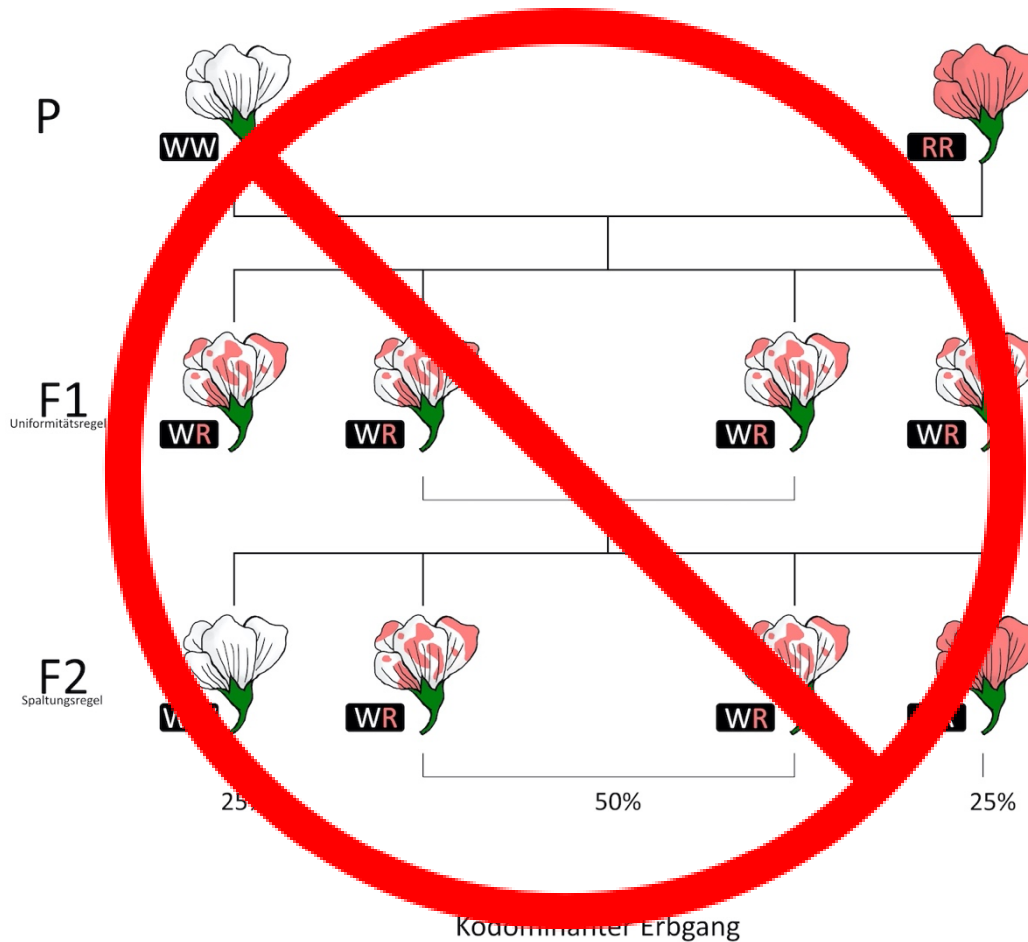
Erscheinungsbild,  
beobachtbare Merkmale



Phänotyp

Morphologie  
Entwicklung  
Verhalten  
Krankheiten  
Verlauf  
...

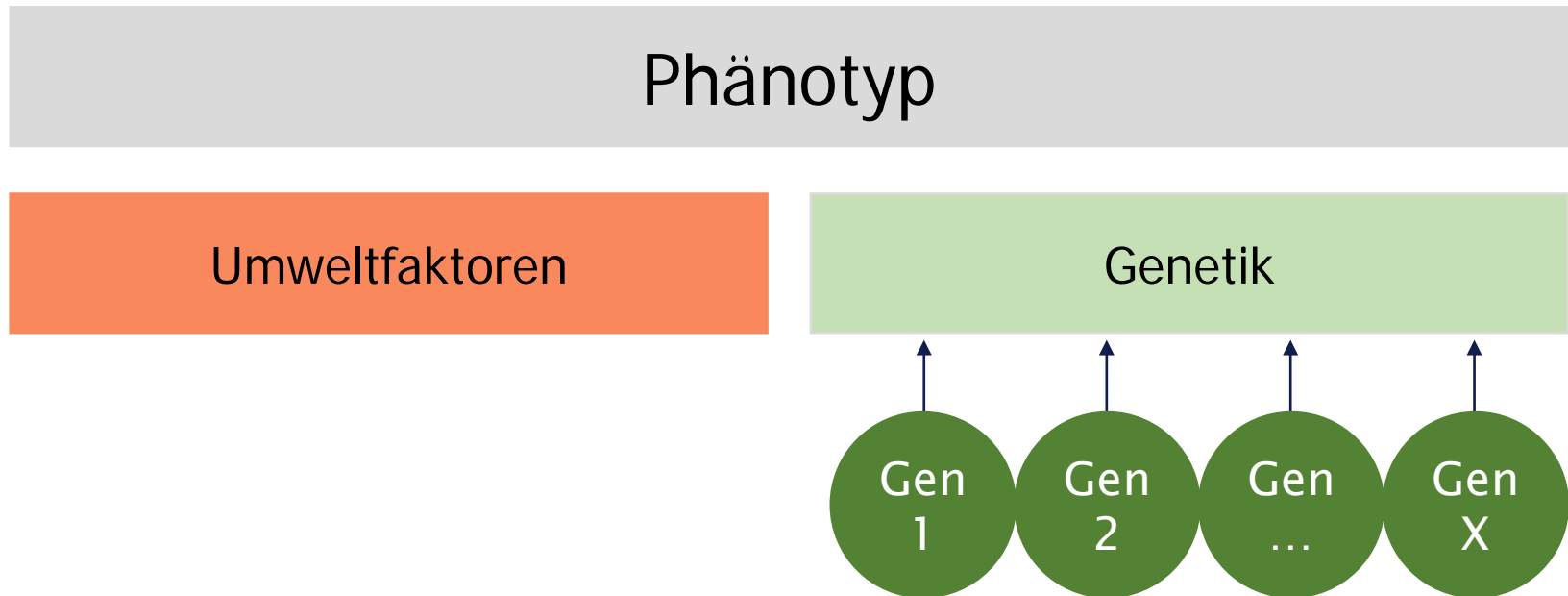
# Wie werden psychiatrische Krankheiten genetisch weitergegeben?



Grafik: Ricardo Castellanos

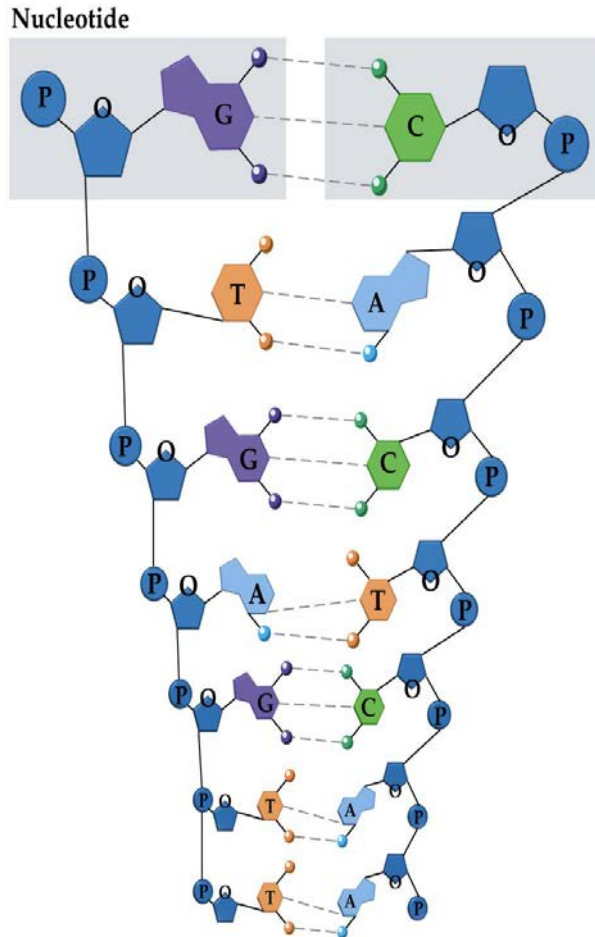
# 'Complex traits'

= Merkmale, die nicht nach den Mendelschen Regeln vererbt werden



# DNA

= **deoxyribonucleic acid**

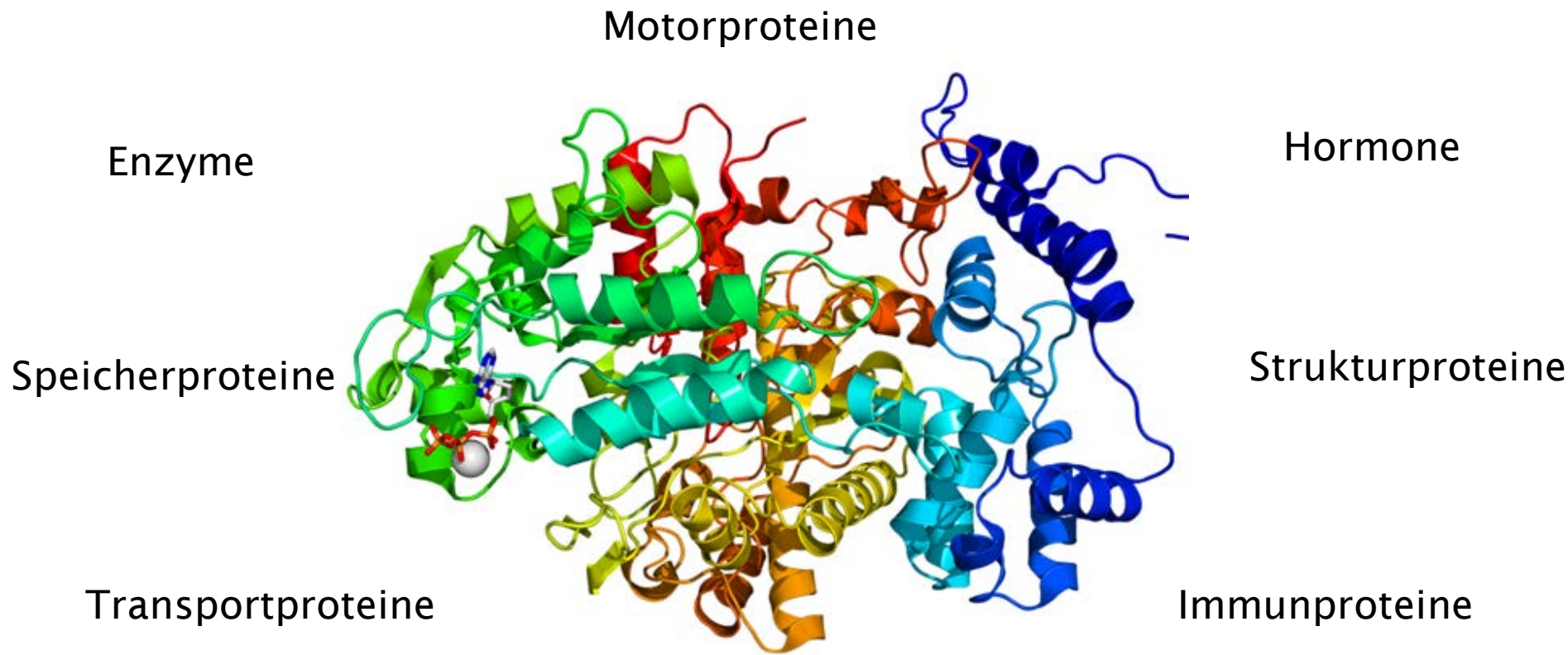


- Lange Moleküle
- Kode aus 4 Basen: G,A,T,C
- Speicher des Erbgut
- Bauplan für Proteine ("Gene")



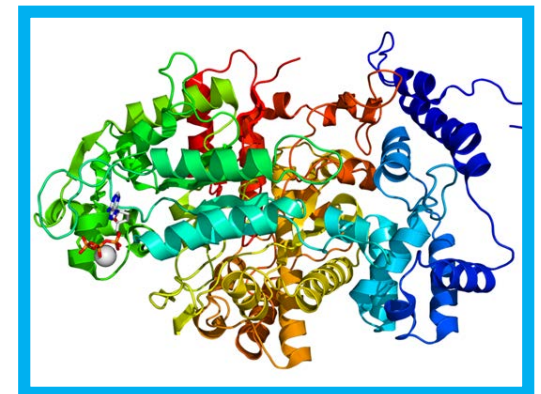
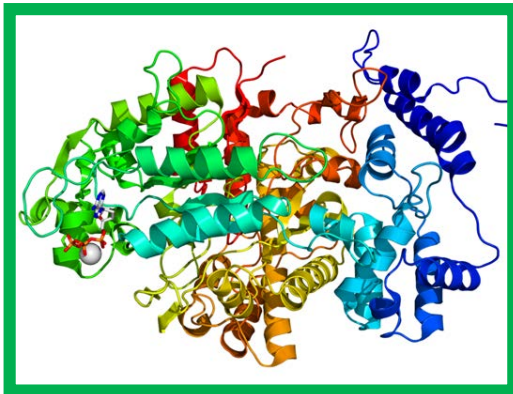
# Proteine

Bausteine des Organismus, von denen auch höhere Körperfunktionen abhängen. Es gibt 1000e Proteine mit unterschiedlichen Funktionen:



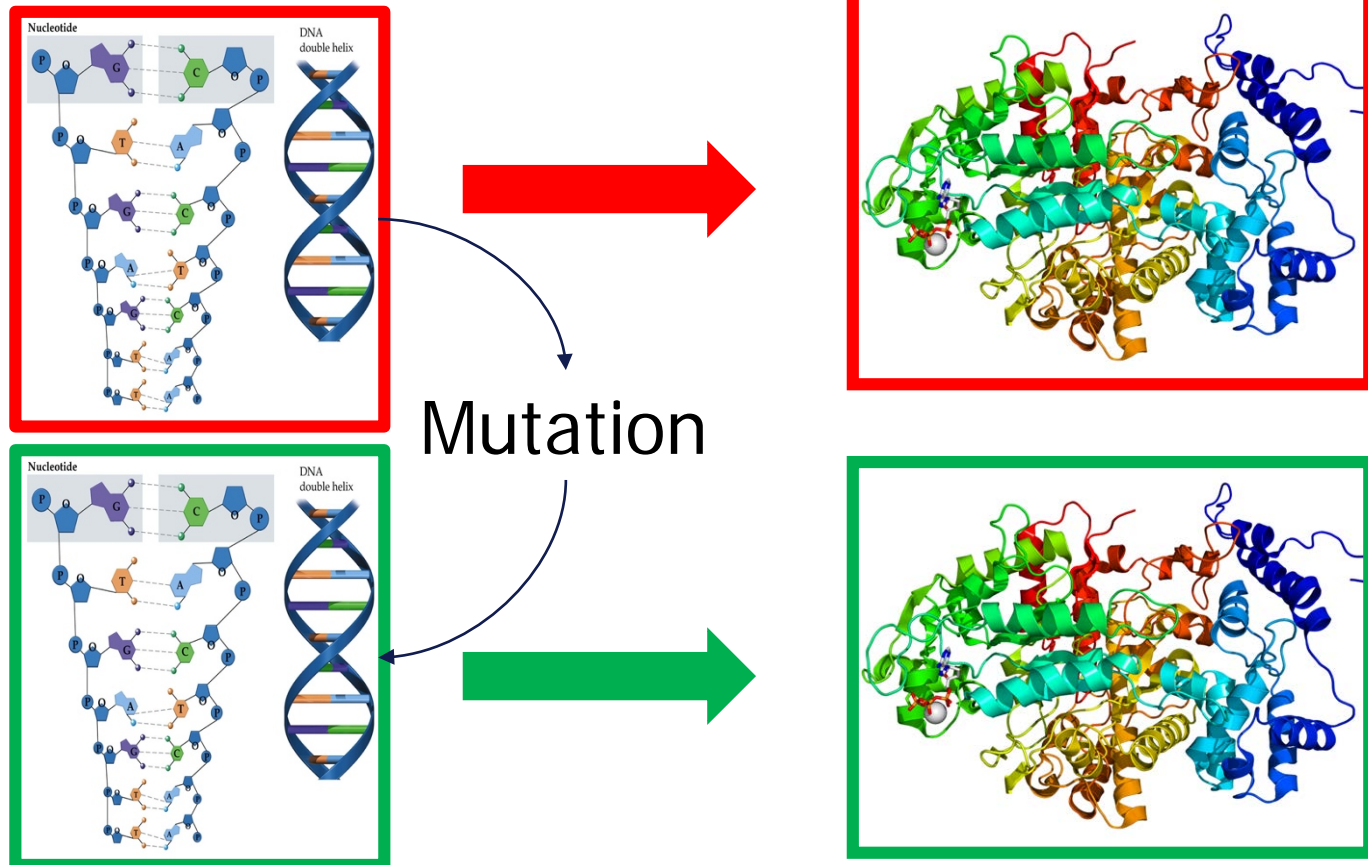
# Proteine

In einer Bevölkerung gibt es **viele unterschiedliche Varianten** von jedem Protein, die auch unterschiedliche Funktionsweisen haben.

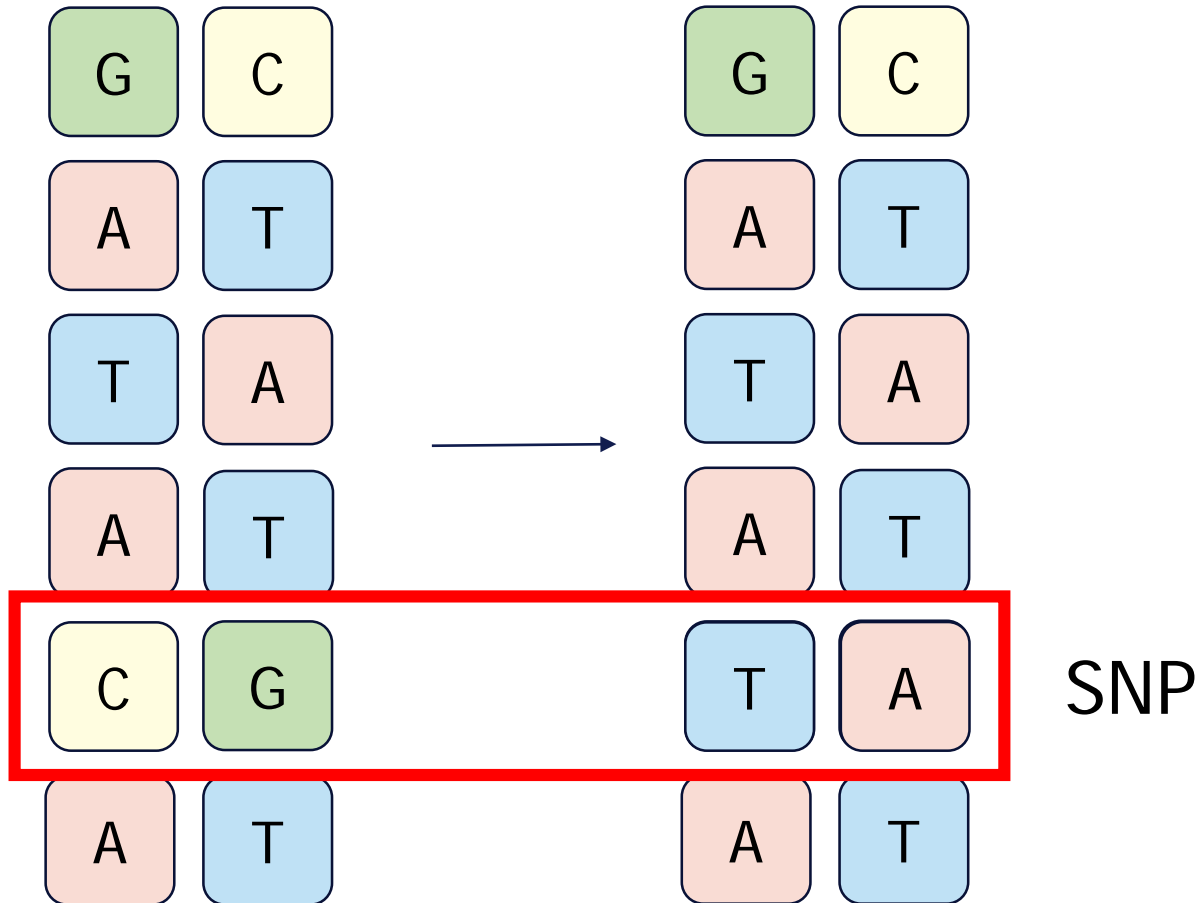


# DNA → Proteine

Die Funktion und die Menge eines gewissen Proteins hängt vom "Bauplan DNA" ab:



# Single nucleotide polymorphism (SNP)



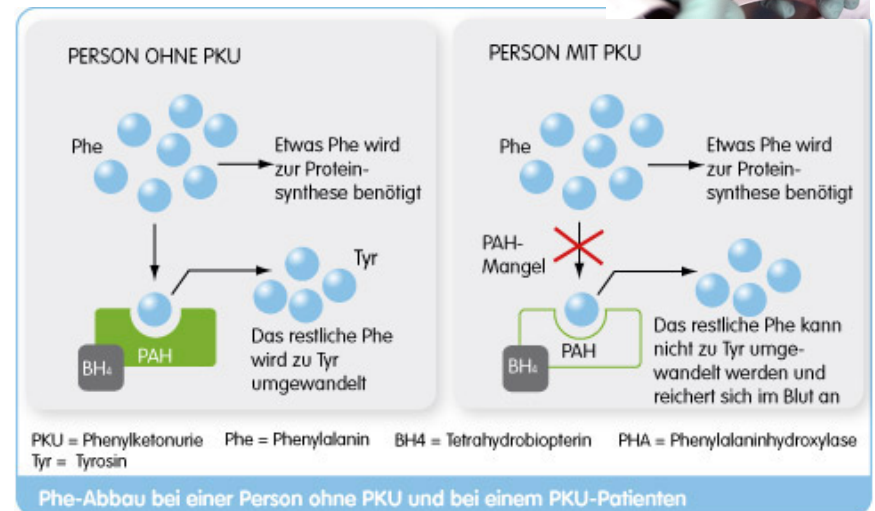
= Mutation an einem einzigen Punkt

# Genetische Studien

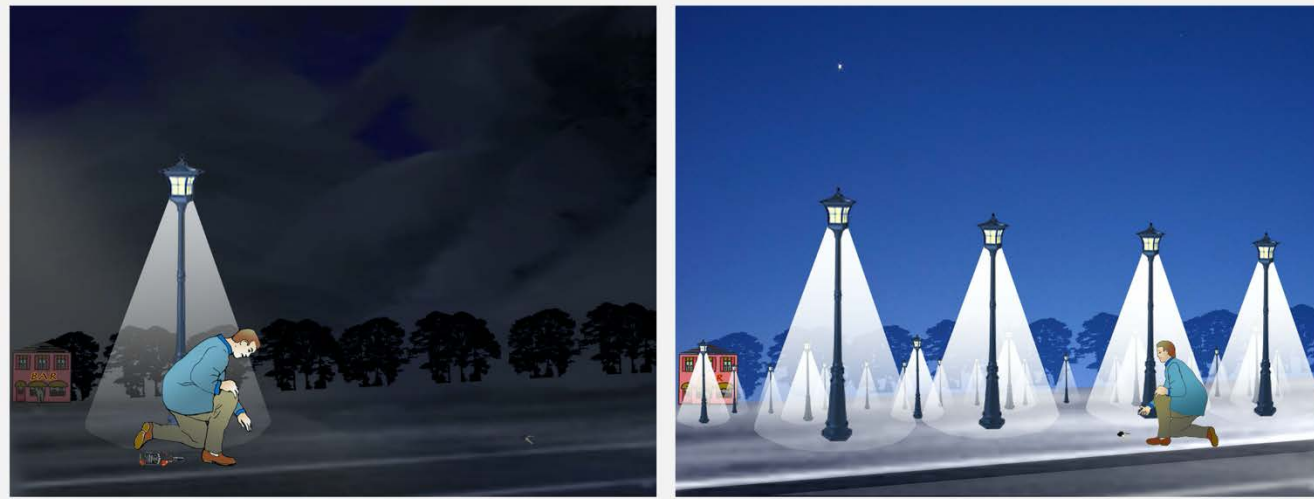
- In einer Bevölkerung gibt es Millionen von SNPs
- Jedes dieser SNPs kann theoretisch mit einem Phänotyp/Krankheit in Verbindung stehen
- Ziel: Mutationen zu finden, die mit einem erhöhten Risiko verbunden sind.
  - Besseres Verständnis der Biologie
  - Bessere Therapien
  - Risikoeinschätzung

# Genetische Veranlagung

- Eine genetische Veranlagung bedeutet nicht, dass man nichts machen kann und auf jeden Fall krank wird!
- Beispiel Phenylketonurie (PKU)
  - Unbehandelt → schwerer Verlauf
  - Screening
  - Bei genetischer Prädisposition kann sich mit einer speziellen, eiweißarmen Diät kann ein Kind völlig normal entwickeln.



# Genom-weite assoziations Studien (GWAS)

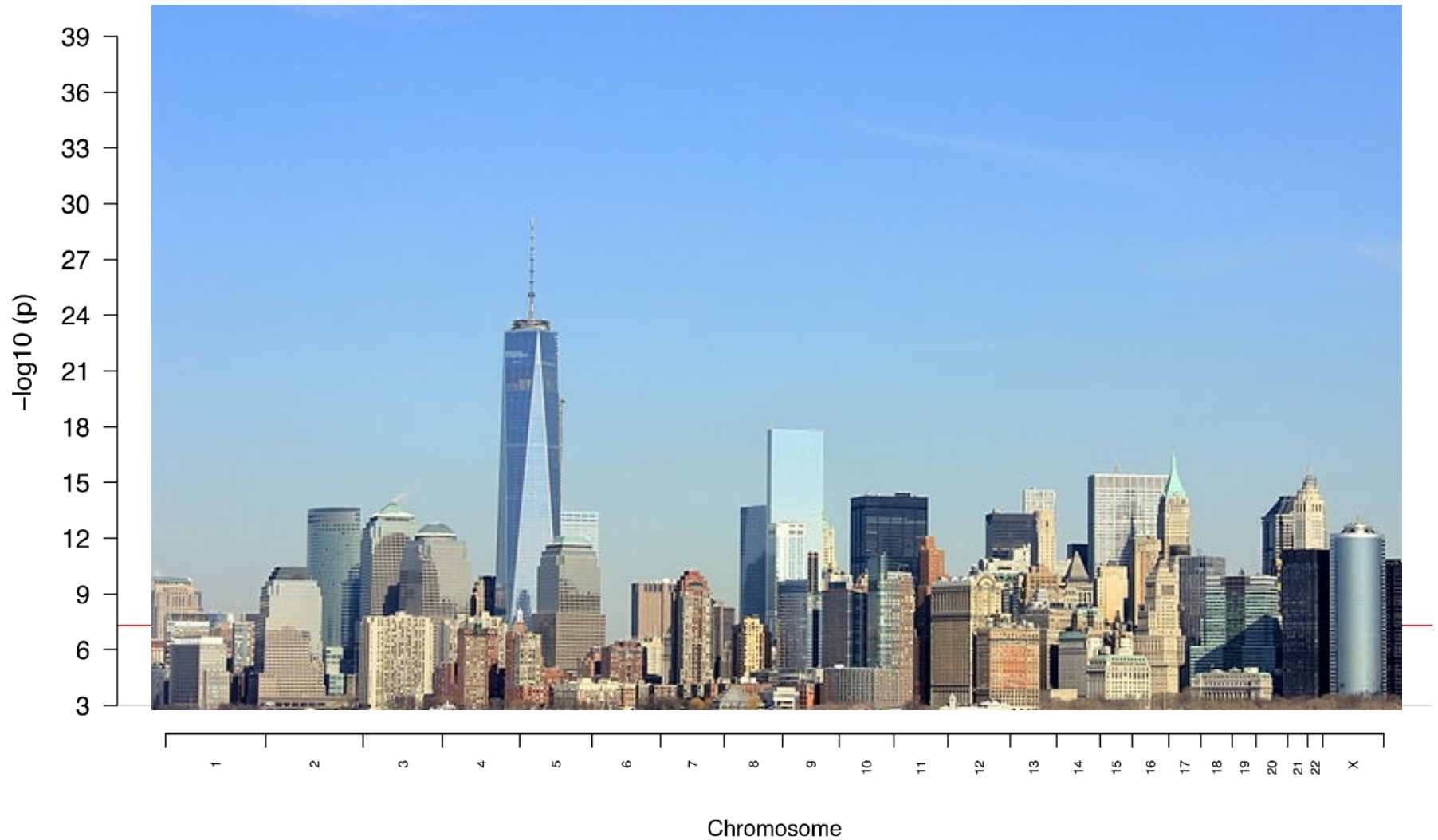


→ Genome-wide association studies (GWAS)

- > 1,000,000 SNPs werden in Probanden mit und ohne dem Ziel-Phänotyp gemessen
- Die Verteilung wird in beiden Gruppen verglichen
- Gibt es mehr in der Patientengruppe → Risikomutation
- Gibt es weniger in der Patientengruppe → Protektive Mutation



# Manhattan plot



PGC Schizophrenia GWAS (2020): 69,369 cases and 236,642 controls



# Genom-weite assoziations Studien (GWAS)

- Vorteile
  - Unvoreingenommene Analyse des "gesamten" Genoms
  - Besseres Verständnis der Genetik und der Biologie
  - Ziel: Neue Therapien, Risikoeinschätzung
  - Relativ billig (<100€/Person)
- Nachteile
  - Man braucht sehr, sehr, sehr viele Teilnehmer
  - Die Effekte sind einzeln gesehen sehr klein

# Psychiatric genomics consortium (PGC)

- Eine der größten Kollaborationen in der Psychiatrie (2007)
  - >800 Forscher/Forschungsgruppen in dutzenden Ländern
  - Psychiatrische Diagnosen
    - ASD
    - ADHD
    - Bipolar Affektive Störung
    - Depression
    - Schizophrenie
    - Essstörungen
    - Abhängigkeit
  - 485,000 cases, 445 loci
  - 2025: 2 million cases

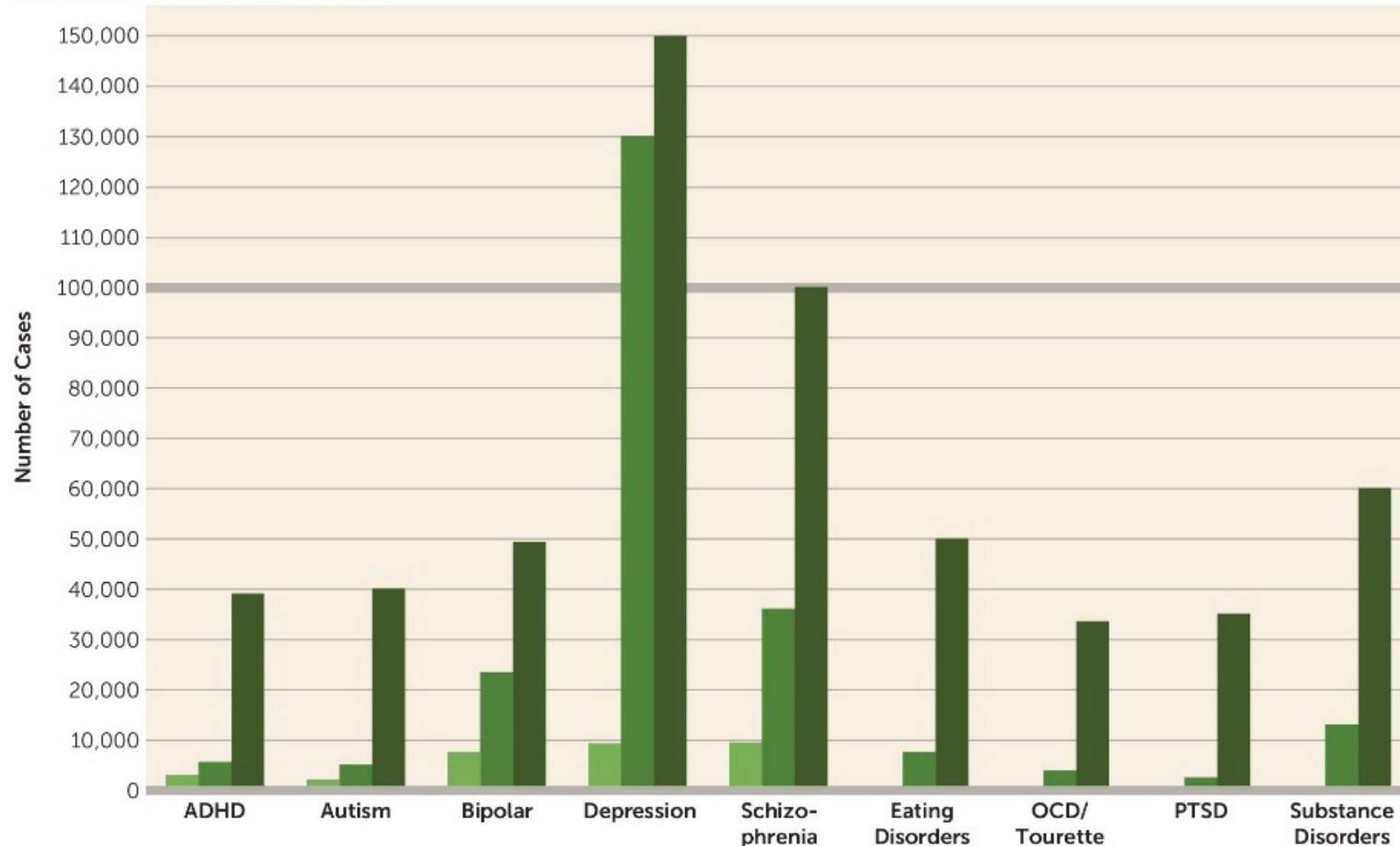


@PGCgenetics

- Zwangsstörungen
- PTBS
- Alzheimers

# Psychiatric genomics consortium (PGC)

A. Numbers of cases for GWAS analyses<sup>a</sup>



2015  
2017  
2019

The American Journal of  
**Psychiatry**

175<sup>th</sup> Year of Publication

Psychiatric Genomics: An Update and an Agenda

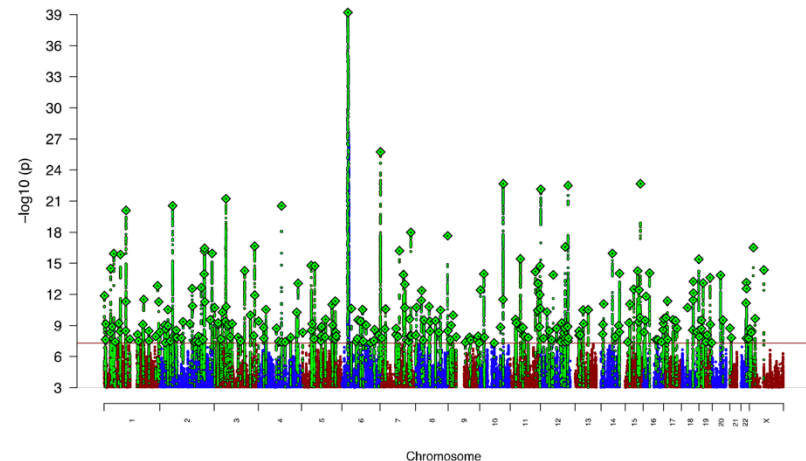
# Allgemeine Ergebnisse

*“Es ist alles sehr kompliziert”*

- Es gibt für jede Krankheit 100-1000e Varianten, die kleine Effekte haben.
  - Es gibt außerdem sehr seltene Varianten, die sehr große Effekte haben.
  - Es gibt **KEINE** häufigen Varianten, die das Risiko stark erhöhen.
- Jeder Mensch trägt ein gewisses Risiko, welches auch quantifiziert werden kann.
- Keine Variante kann die Krankheit alleine verursachen.
- Dieses könnte (**eventuell**) in Zukunft in Risikoeinschätzung/Diagnostik einfließen.
- Es gibt Varianten, die das Risiko für zwei oder mehr Krankheiten erhöht.
  - Es gibt große Überlappungen in der Genetik der verschiedenen Erkrankungen.

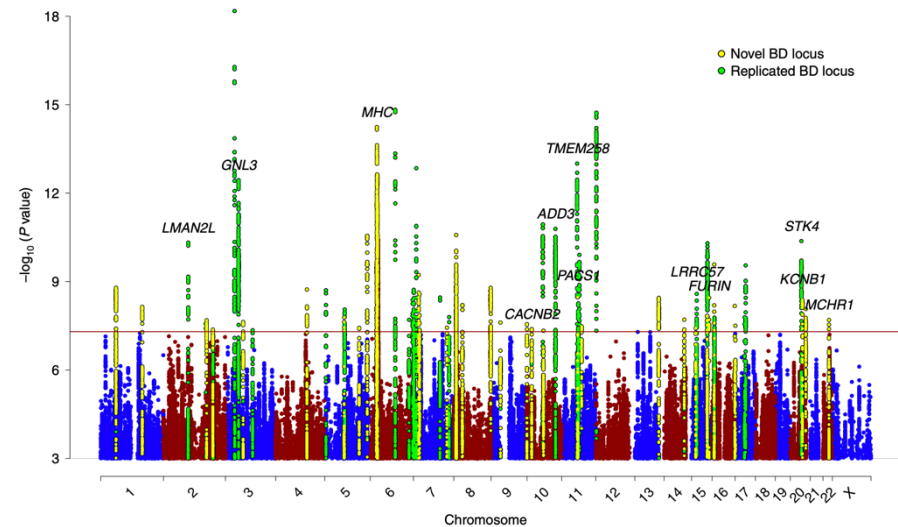
# Schizophrenie

- 70,000 Patient:innen, 240,000 Kontrollen
- >300 assoziierte SNP, >100 mögliche Gene
- Biologische Mechanismen:
  - Gene, die besonders im Nervensystem exprimiert sind
  - Gene, die in der glutamatergen Nerventransmission und im Kalzium-Signalling eine Rolle spielen
  - Immunsystem: Komplementfaktor 4
- Zusammenfassung:
  - Krankheit des ZNS
  - Rolle des Immunsystems
  - Neue Therapieansätze
  - PRS: 10% der Varianz



# Bipolare Störung

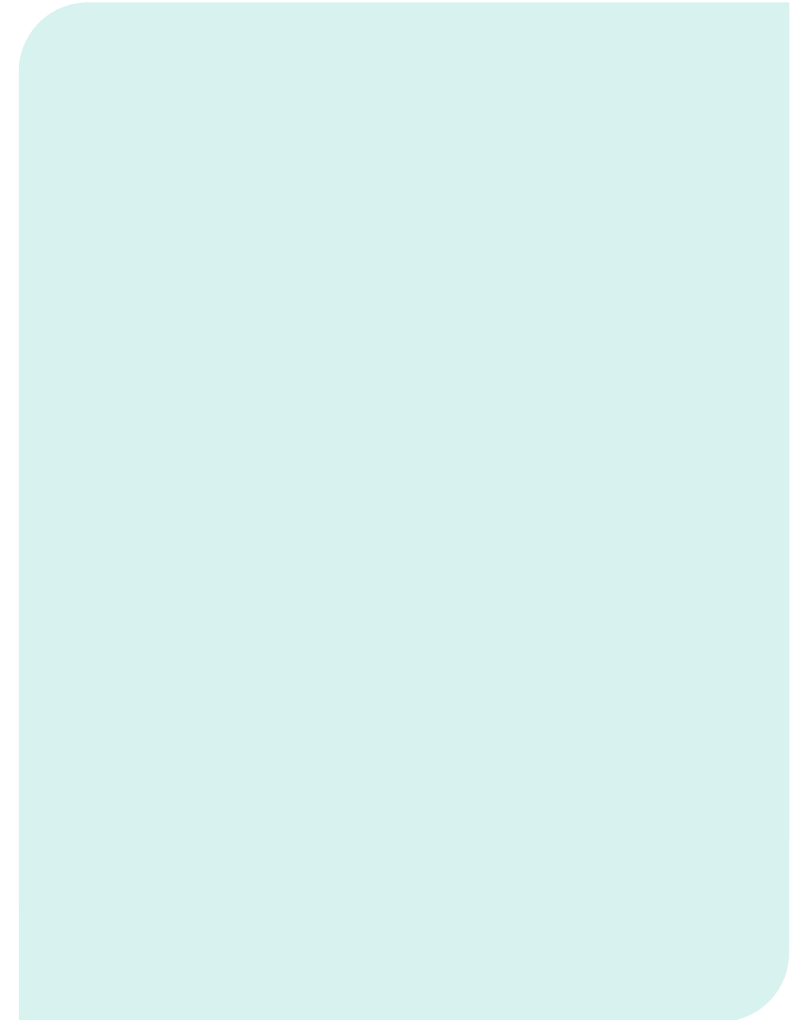
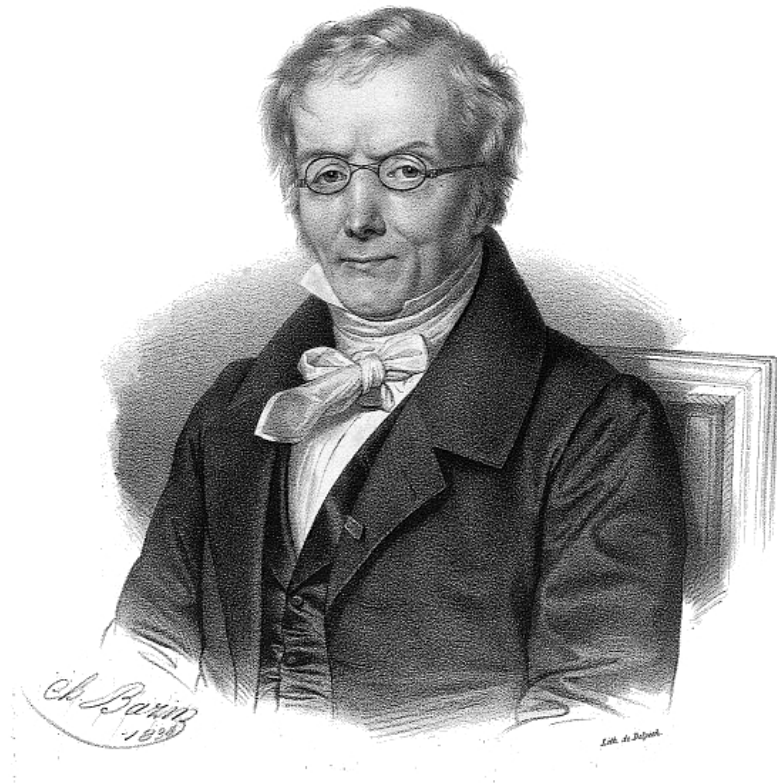
- 42,000 Patient:innen, 380,000 Kontrollen
- > 64 assoziierte SNP
- Biologische Mechanismen:
  - Neurotransmittern: Glutamat
  - Kalzium-Signaling
  - Synaptische Komponenten
- Zusammenfassung:
  - Krankheit des ZNS
  - Neue Therapieansätze (Calciumkanalblocker)
- Genetische Überlappung mit Schizophrenie: 80%!



# Abhängigkeitserkrankungen

- Studien für Alkohol, Tabak, Cannabis, Opioide, Kokain
- Allgemeines genetisches Risiko für *Abhängigkeit*
- Spezifische Risikoloci für unterschiedliche Substanzen:
  - Alkohol: Alkoholdehydrogenase ALDH1B & ALDH2
  - Opioid: Opioidrezeptor OPRM1

# Suizid



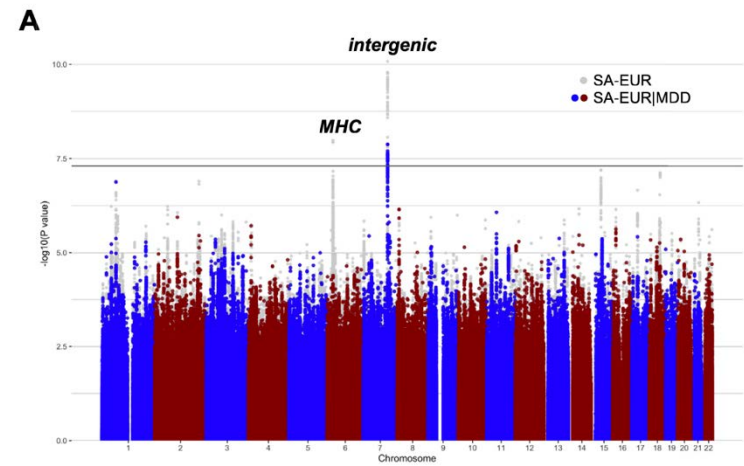


# Suizid

- Suizidideen, Suizidversuch, Suizid
- 'State' (Zustand)  $\leftrightarrow$  'trait' (Merkmal)
- Genetische Studien
  - Trait
  - Mischung aus SI,SV,S oder SV&S
- Heritabilität 30-55% (gesamt)
  - Risiko psychiatrischer Erkrankungen
  - Unabhängiges Risiko

# Suizid - GWAS

- Mehr als 20 GWAS
- Suizidideen (2019)
  - ~40,000 Fälle, 80,000 Kontrollen
  - 3 assoziierte Loci
- Suizidversuche (2022)
  - ~30,000 Fälle, 500,000 Kontrollen
  - 2 Loci ("risikoreichem Verhalten", MHC)
  - Starke genetische Korrelation mit psychiatrischen Störungen (MDD, BD, SZ, PTBS, ADHS, Alkoholabhängigkeit)
- Suizid (2020)
  - ~3,000 Fälle, 11,000 Kontrollen
  - 2 Loci



# Suizid - GWAS

- Starke Heterogenität
  - Unterschiedliche genetische Ätiologien von SI, SV und Suizid
  - Relativ kleine Kohorten
  - Noch keine “stabilen” Ergebnisse
- Starke genetische Korrelation Suizid/psychiatrische Erkrankungen
- Größere und besser charakterisierte Kohorten notwendig für ein besseres Verständnis des spezifischen genetischen Risikos.

Jedes dieser Gene hat nur einen Small, Small, kleinen Effekt. KEINES auch nicht mehrere zusammen

## Zusammenfassung (2)

- Genom-weite assoziations Studien ermöglichen ein besseres Verständnis der Genetik hinter psychiatrischen Krankheiten
  - Genetische Faktoren spielen beim Ausbruch und Verlauf – je nach Krankheit – eine wichtige Rolle.
  - Jede einzelne Mutation hat jedoch nur einen kleinen Effekt.
  - Die Zusammenschau der genetischen Ursachen kann zu einem besseren Verständnis der Biologie führen. (neue Therapien?)
  - Vorhersage (noch) nicht.
- Umweltfaktoren können Ausbruch und Verlauf modulieren.
- Psychische Störungen sind multifaktoriell und komplex.

# Danke für die Aufmerksamkeit!

[vincent.millischer@muv.ac.at](mailto:vincent.millischer@muv.ac.at)