



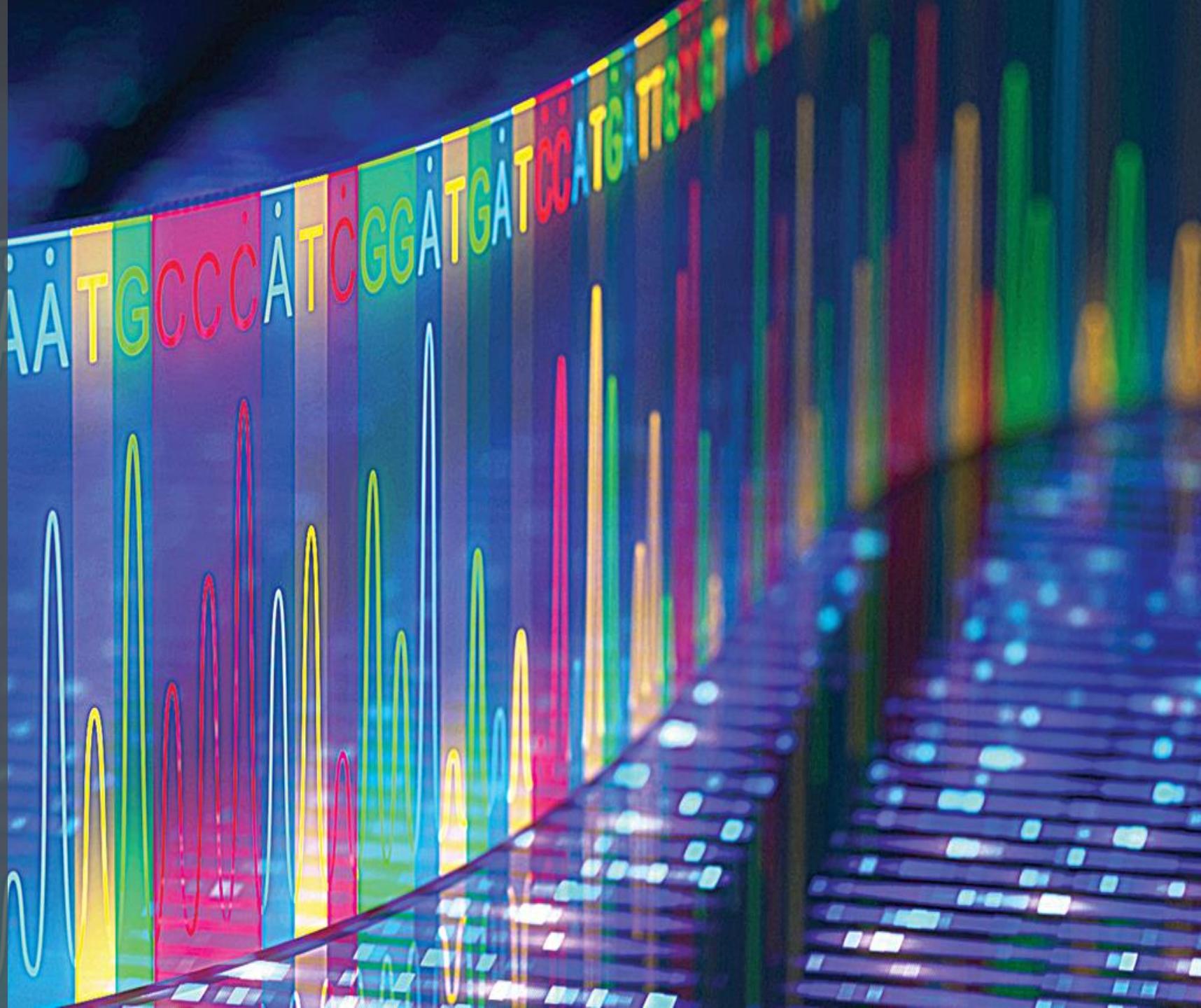
ikmb

Institute of Clinical Molecular Biology

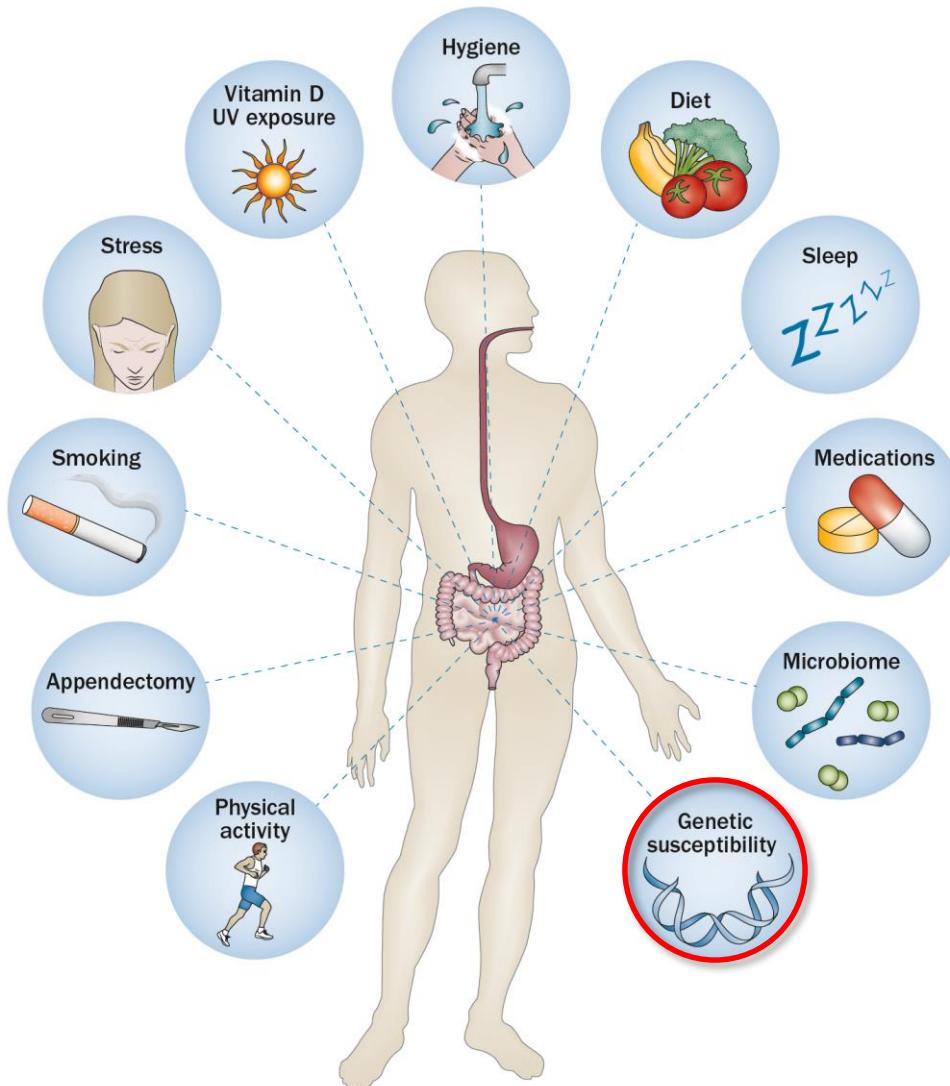
Welchen Einfluss haben die Gene
auf unser Leben und unsere
Erkrankung

05.10.2023
Berlin, Leben mit CED

Prof. Andre Franke
IKMB, Kiel

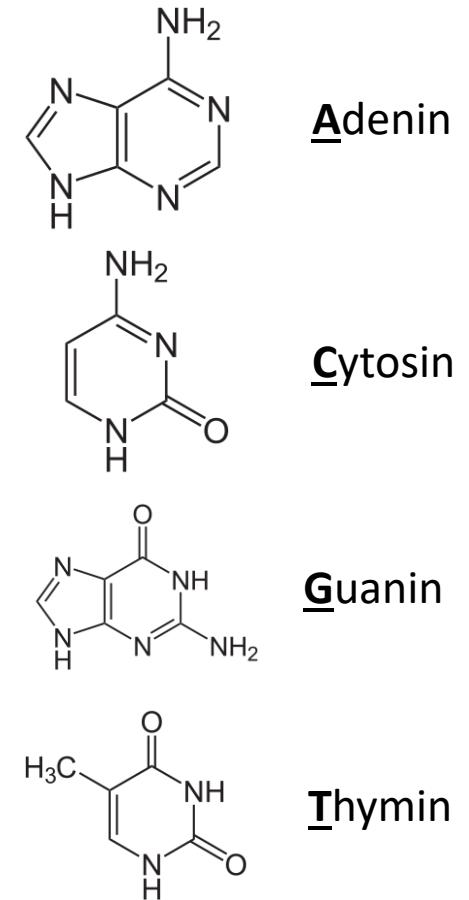
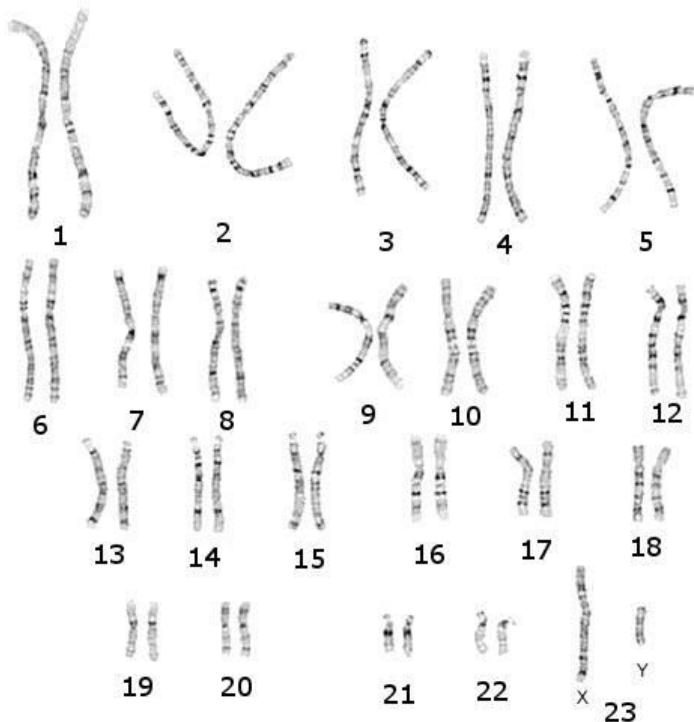
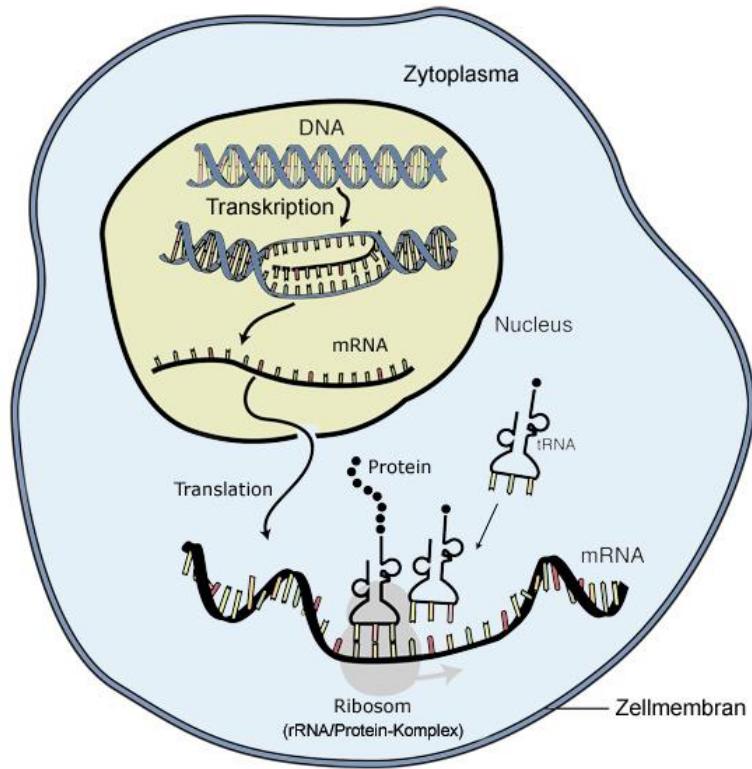


Die CED sind multifaktorielle Erkrankungen



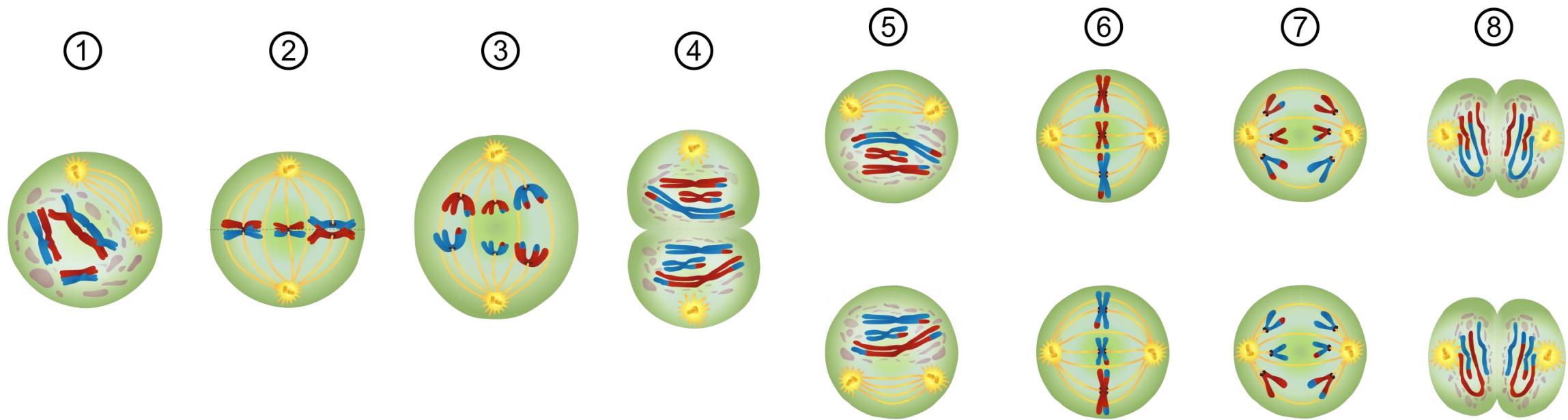
- Die eigentlichen Ursachen sind größtenteils unbekannt
- Aktuelle Studien zu Trinkwasser, Schadstoffen, Ernährung etc. liefern keine eindeutigen Hinweise auf echte Krankheitsursachen
- Rauchen ist Risikofaktor für MC
- Westlicher Lebensstil mit Krankheit assoziiert
- Prävalenz: Nord-Süd-Gradient

Unser Erbgut



Durchmischung des Erbguts

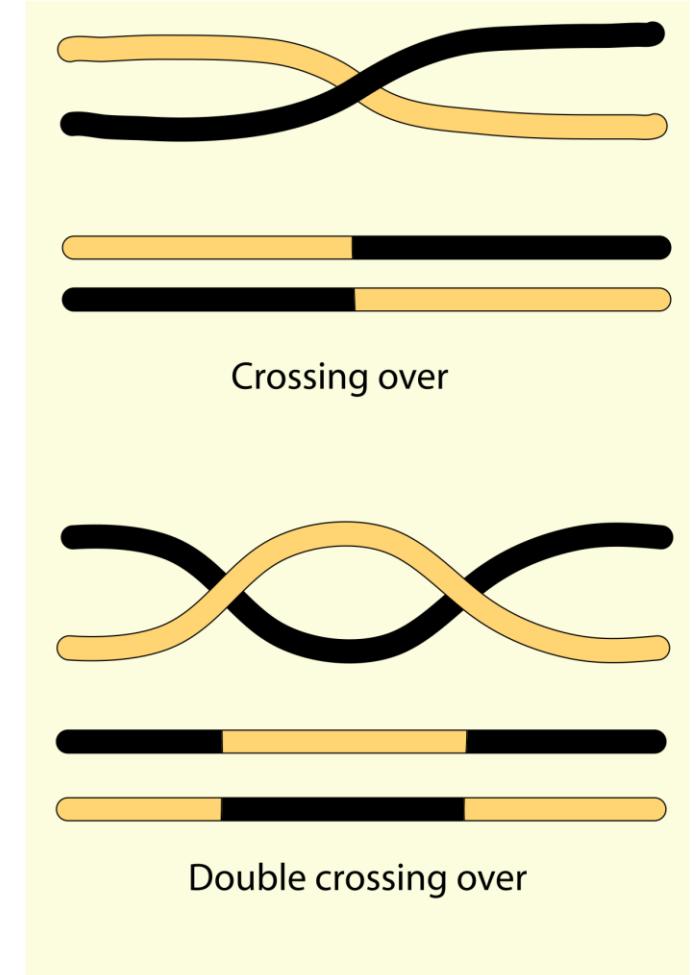
Schema der Meiose



X

Crossing Over

„Das Crossing Over ist ein Austausch von genetischem Material während der Reifeteilung der Keimzellen. Stücke von Erbmaterial tauschen hierbei untereinander ihre Position. Das Crossing Over führt somit zur Kombination von Merkmalen. Diese **Rekombinationen des Erbguts sind die Grundlage für die Vielfalt der Erbanlagen.**“

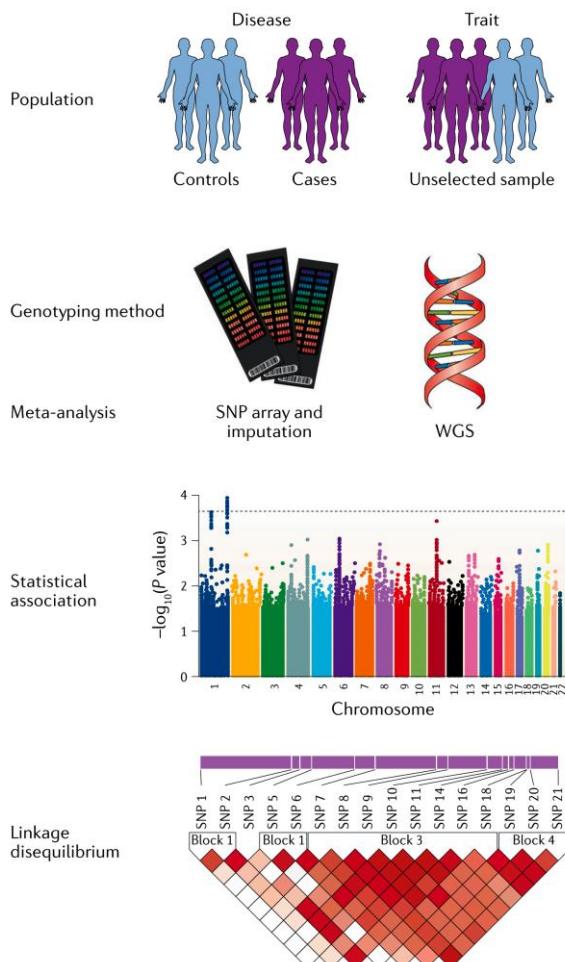


Die Nadel im Heuhaufen

Methoden der Genetik

Genotypisierung

Test von informativen
Positionen im Genom (SNPs)
Kausale Varianten---
Pro Probe: 25 €
Durchsatz: >1000/Woche

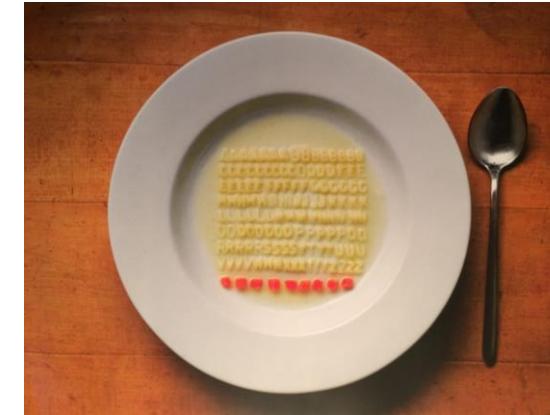


Sequenzierung

Genom: 1,000 €
Exom: 300 €
Durchsatz: <1000/Woche
Daten+++
Komplette Sequenz!

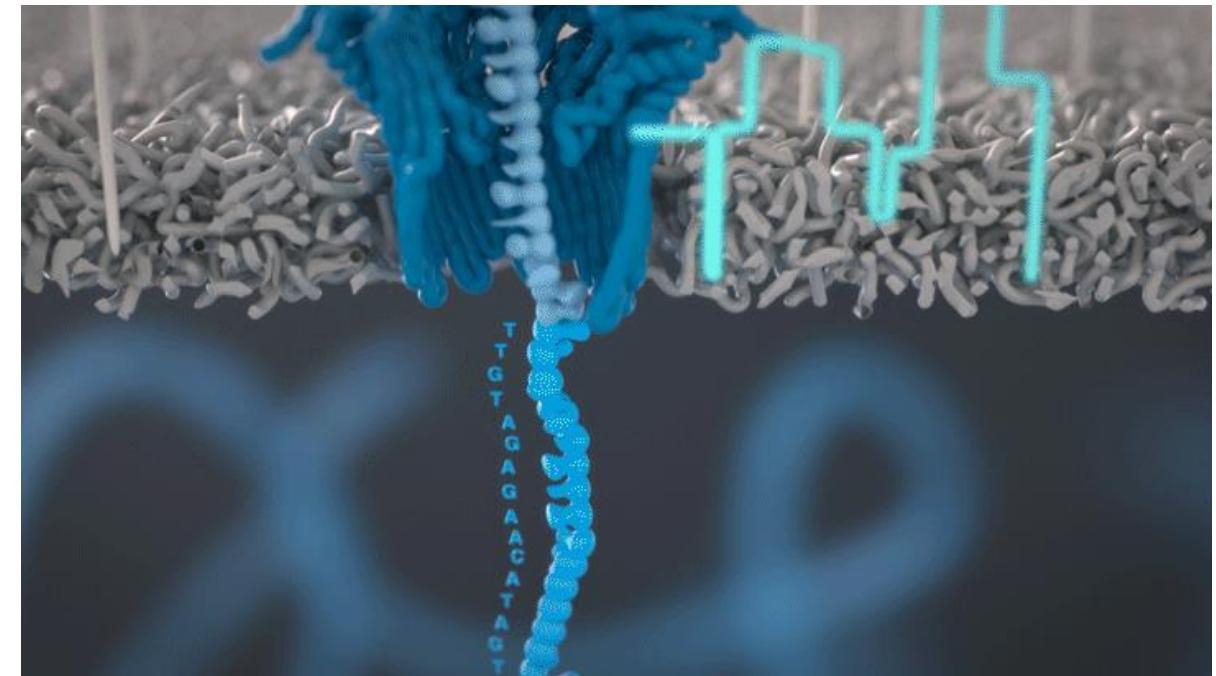


Bioinformatik in der Medizin



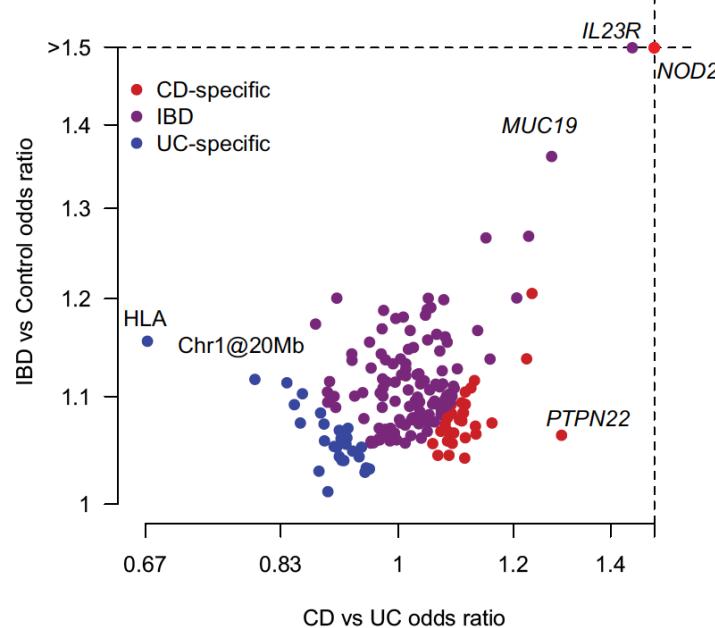
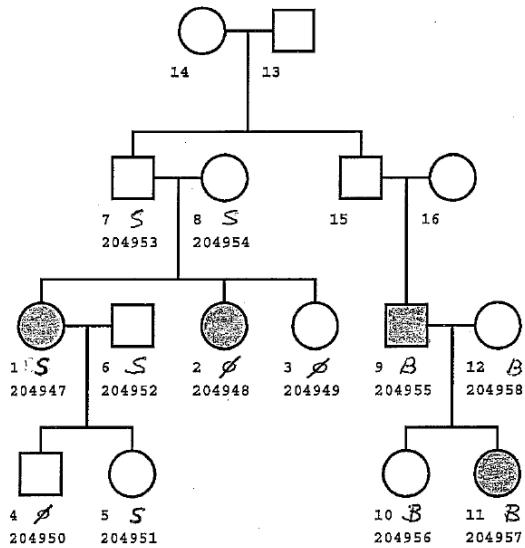
Ursus Wehrli: The art of clean up

Modernste Technologien helfen beim Auslesen



Wie genetisch sind die CED?

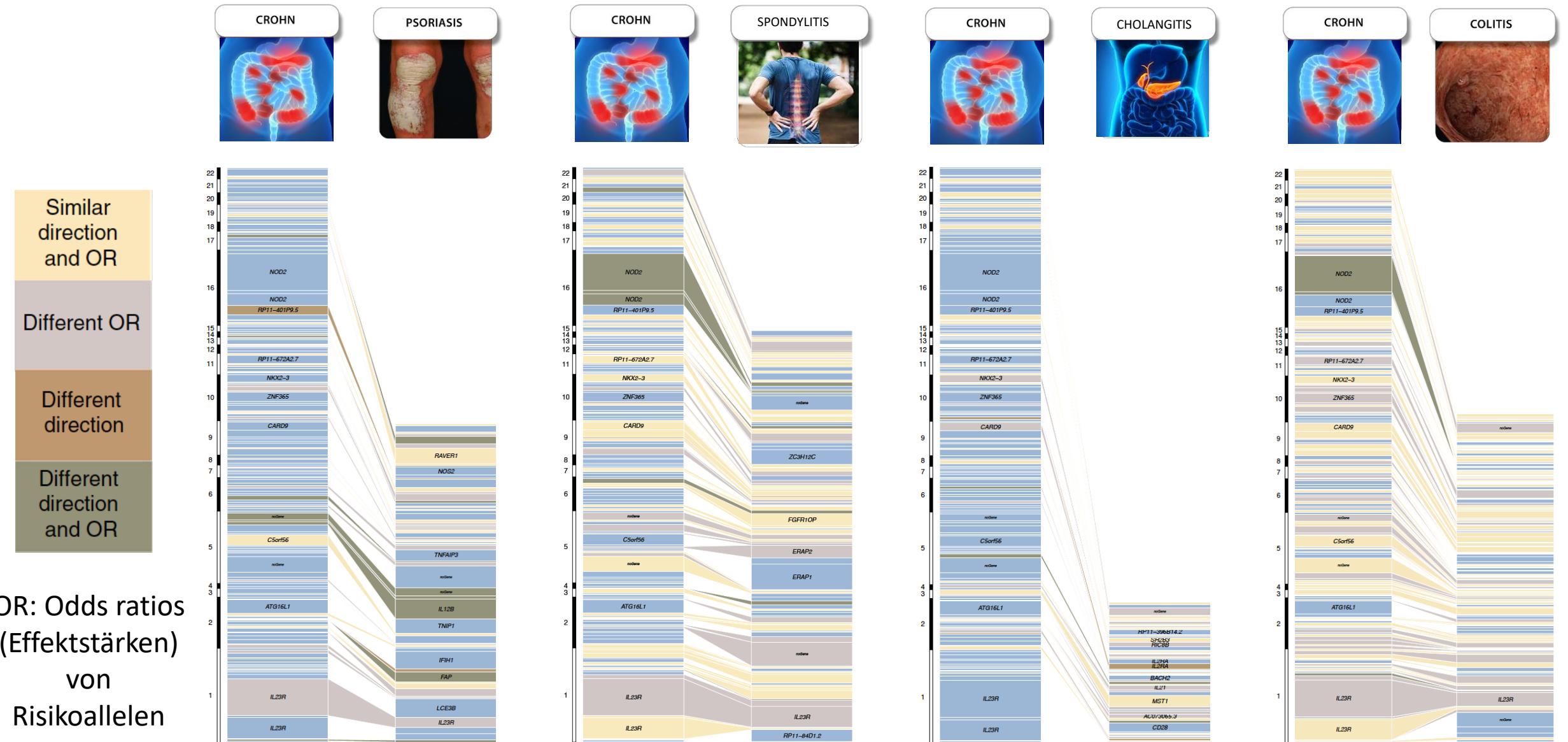
- Konkordanz in eineiigen Zwillingen für MC 35% und für CU 16%
- Konkordanz in zweieiigen Zwillingen für MC 3% und für CU 2%
- Zwillinge: 70%/81% erstgeborenes Kind betroffen (MC/CU)
- Relatives Geschwisterrisiko 6-9 CU und 5-35 MC
(im Vergleich dazu 3 für Bluthochdruck oder T2D)



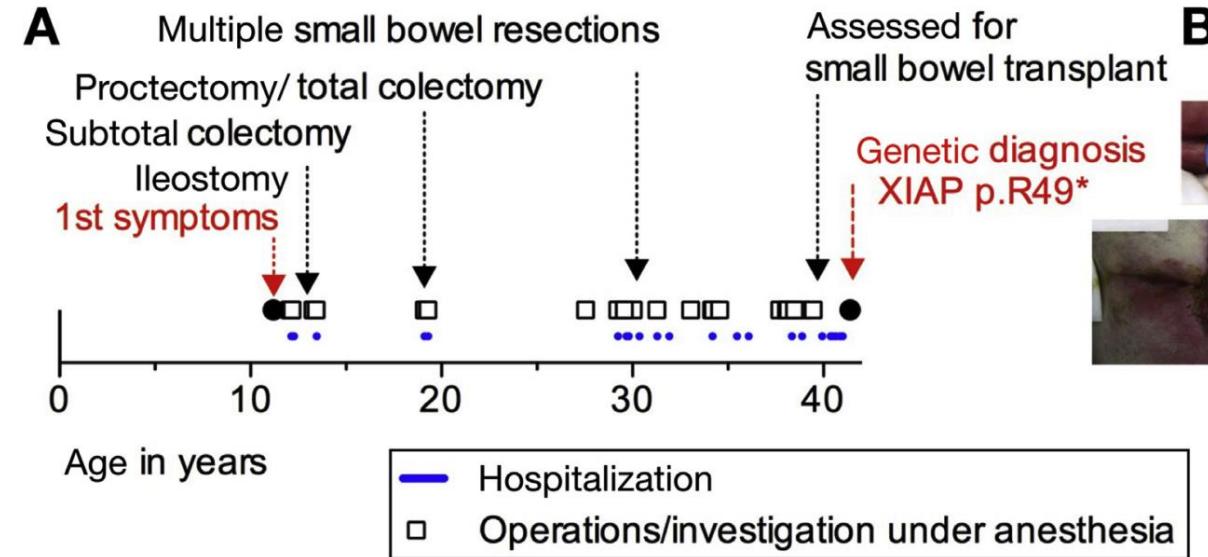
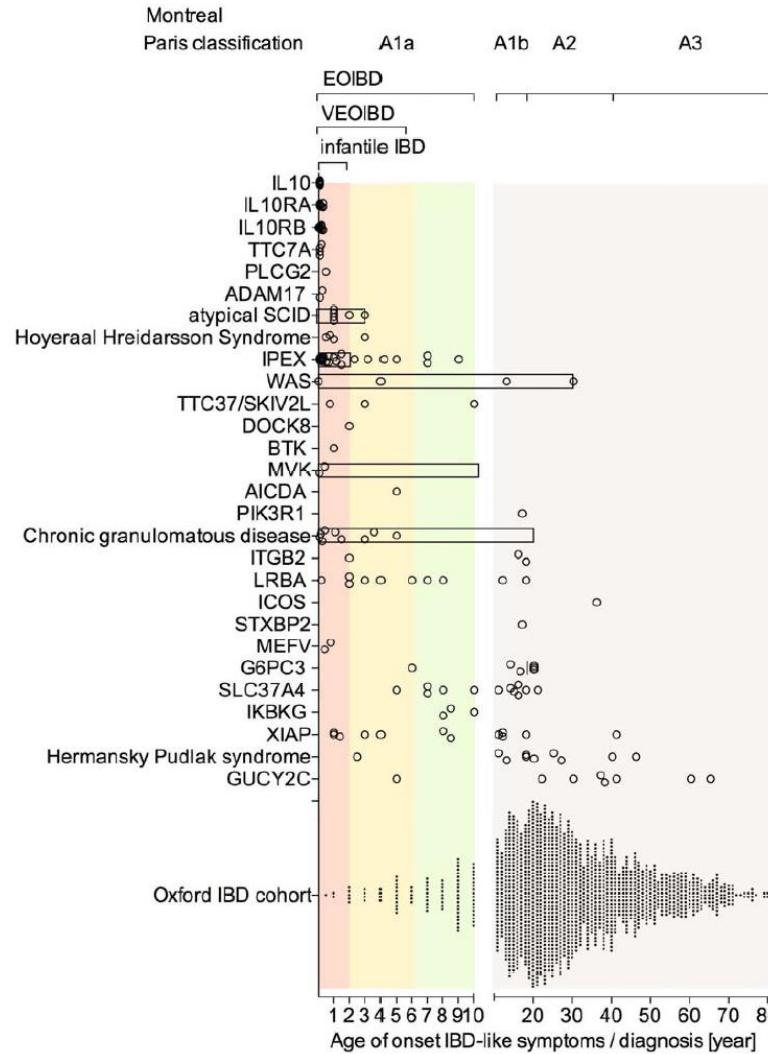
Spehlmann, Inflamm Bowel Dis 2008



Morbus Crohn und CID: Komplexes Mosaik (nicht-)gemeinsamer genetischer Prädisposition



Extreme Genetik – extrem selten

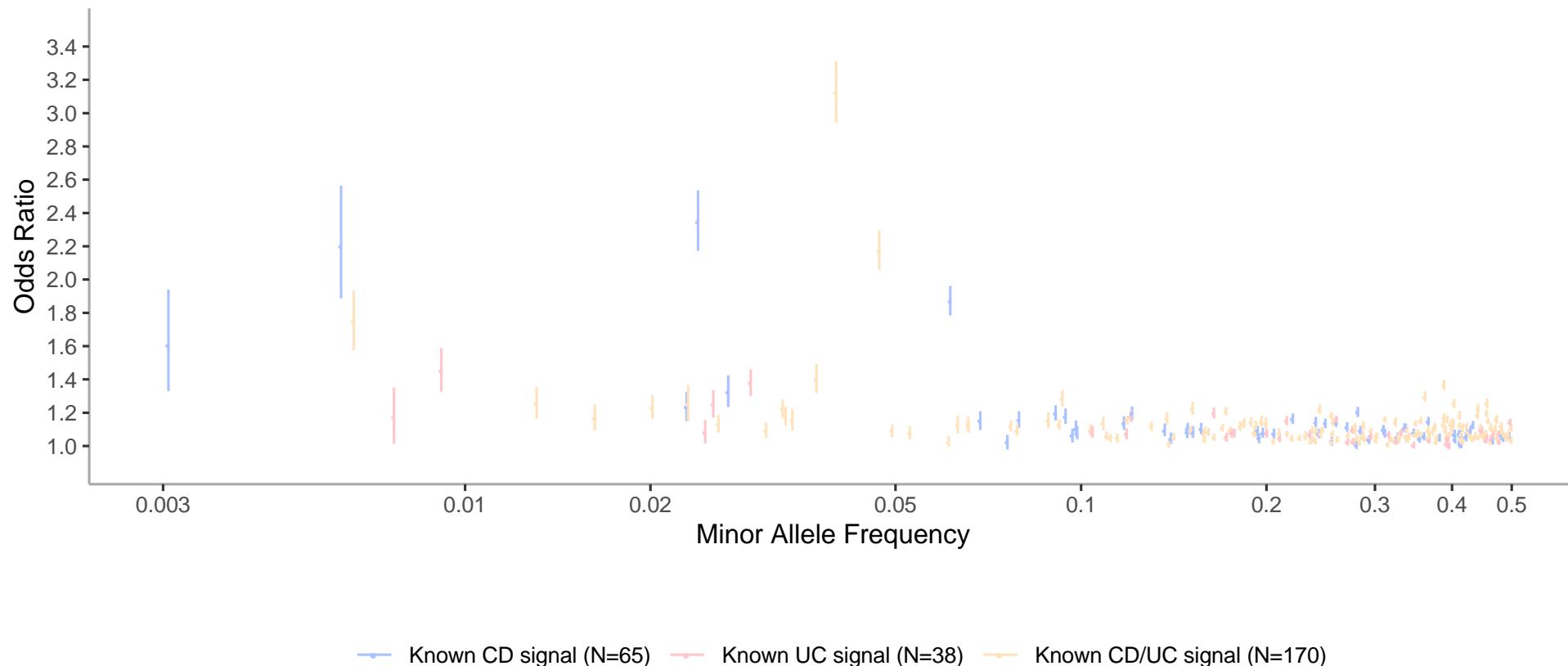


- Ersterkrankung mit 11 Jahren, in Studie 41 Jahre alt
- Zwischen 2013 und 2017 diverse Krankenhausaufenthalte
- Transplantation geplant aber auf Grund des Befunds gestoppt
- Therapie: Allogene Stammzelltransplantation

Ausgangslage CED Genetik

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)

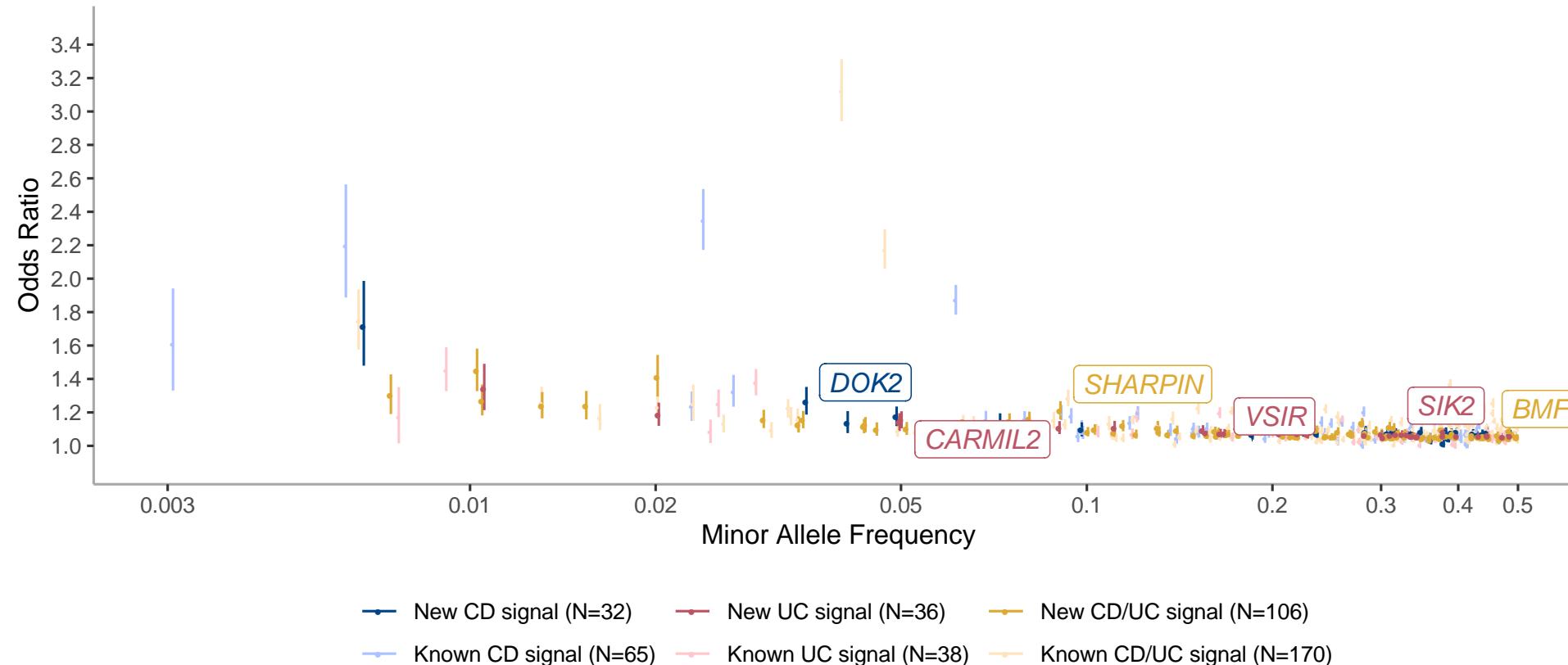
235 Loci (Liu *et al.*, Nat Genet 2015)



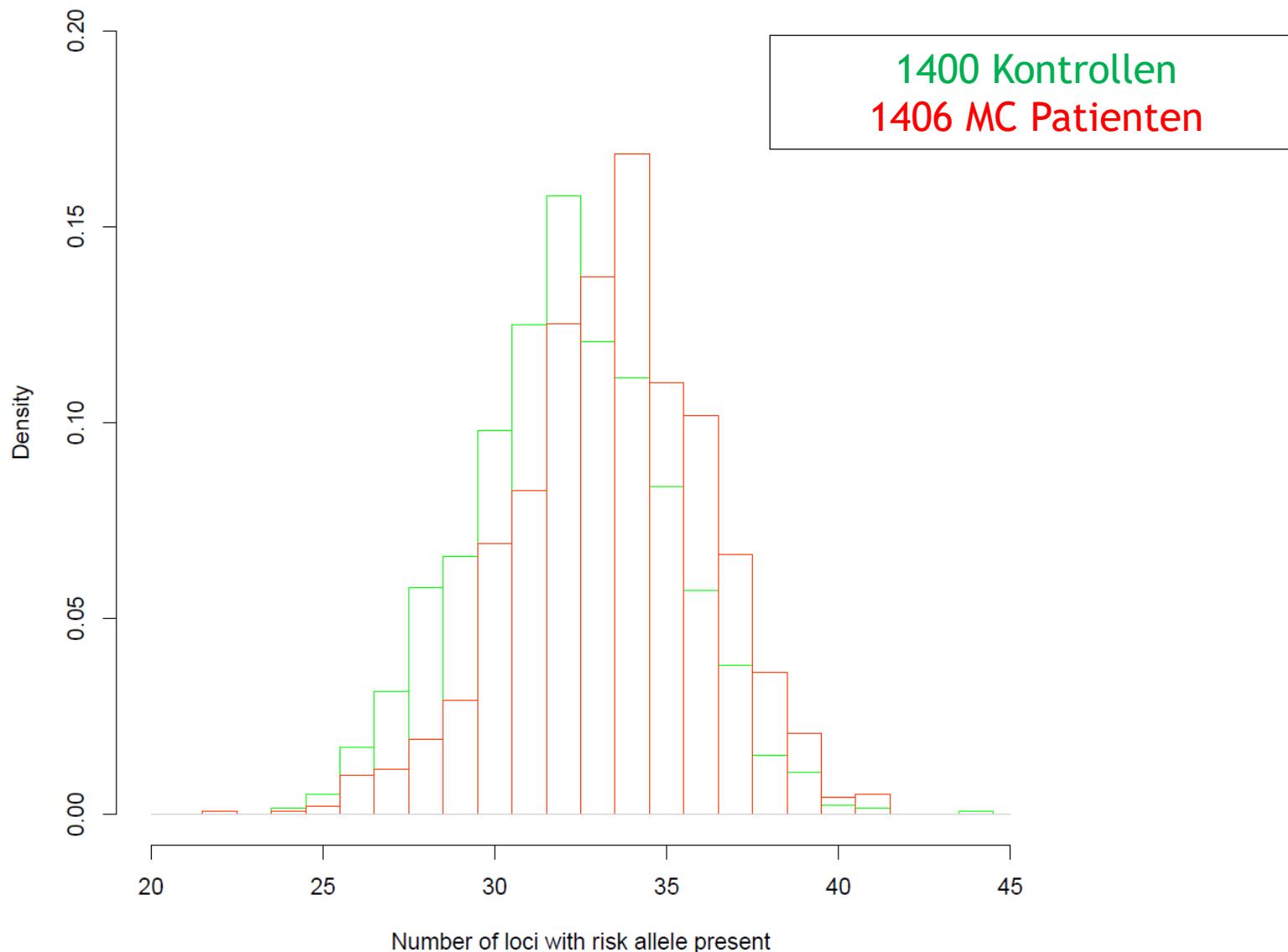
Neuester Stand CED Genetik – megaGWAS

32 Studien, Total 73,030 CED Patienten (36,116 MC; 34,252 CU) and >1 Million Kontrollen

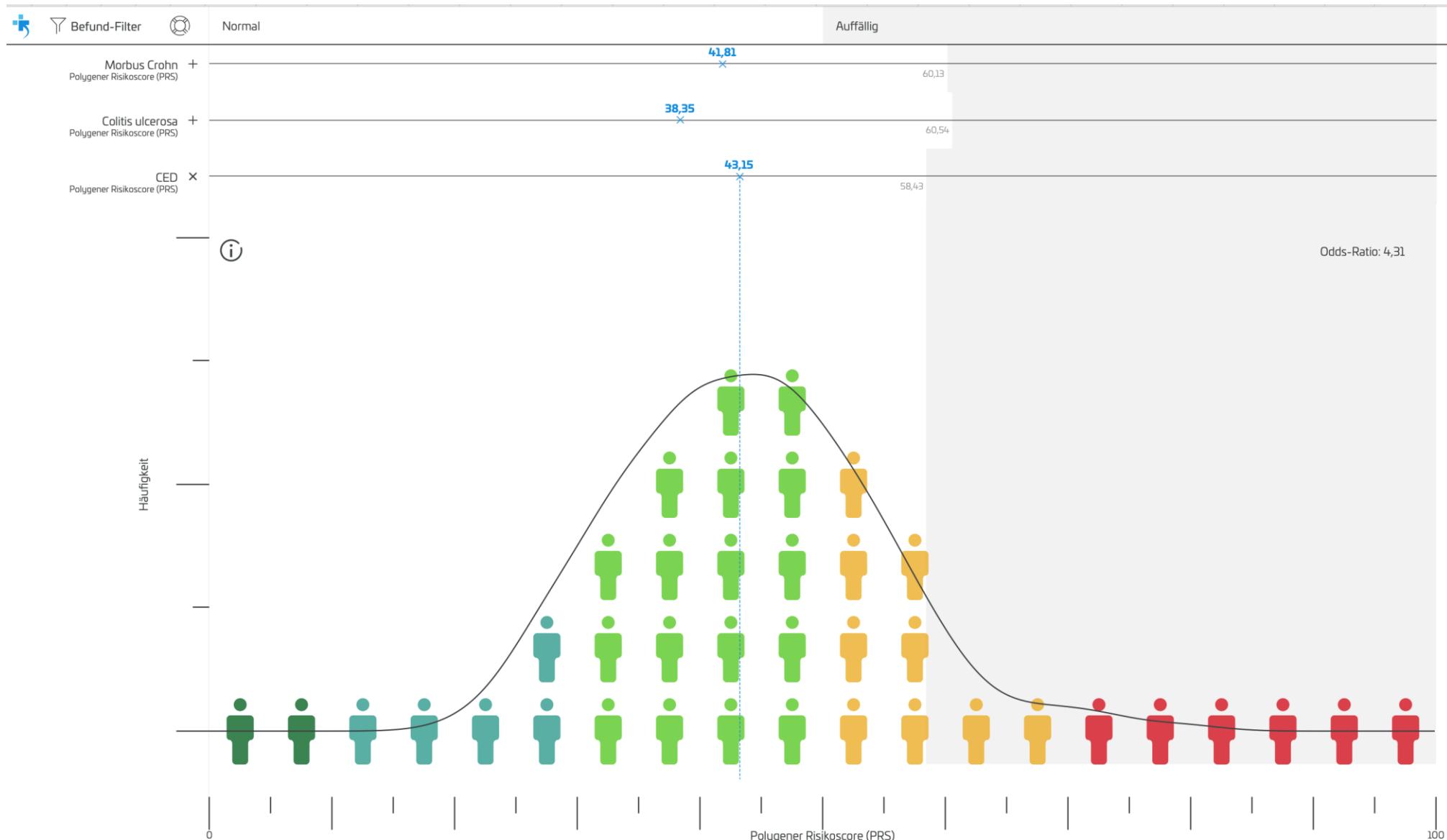
174 neue Loci! Aktuell damit 409+ Loci!



Kinderwunsch – Genetische Beratung nötig?



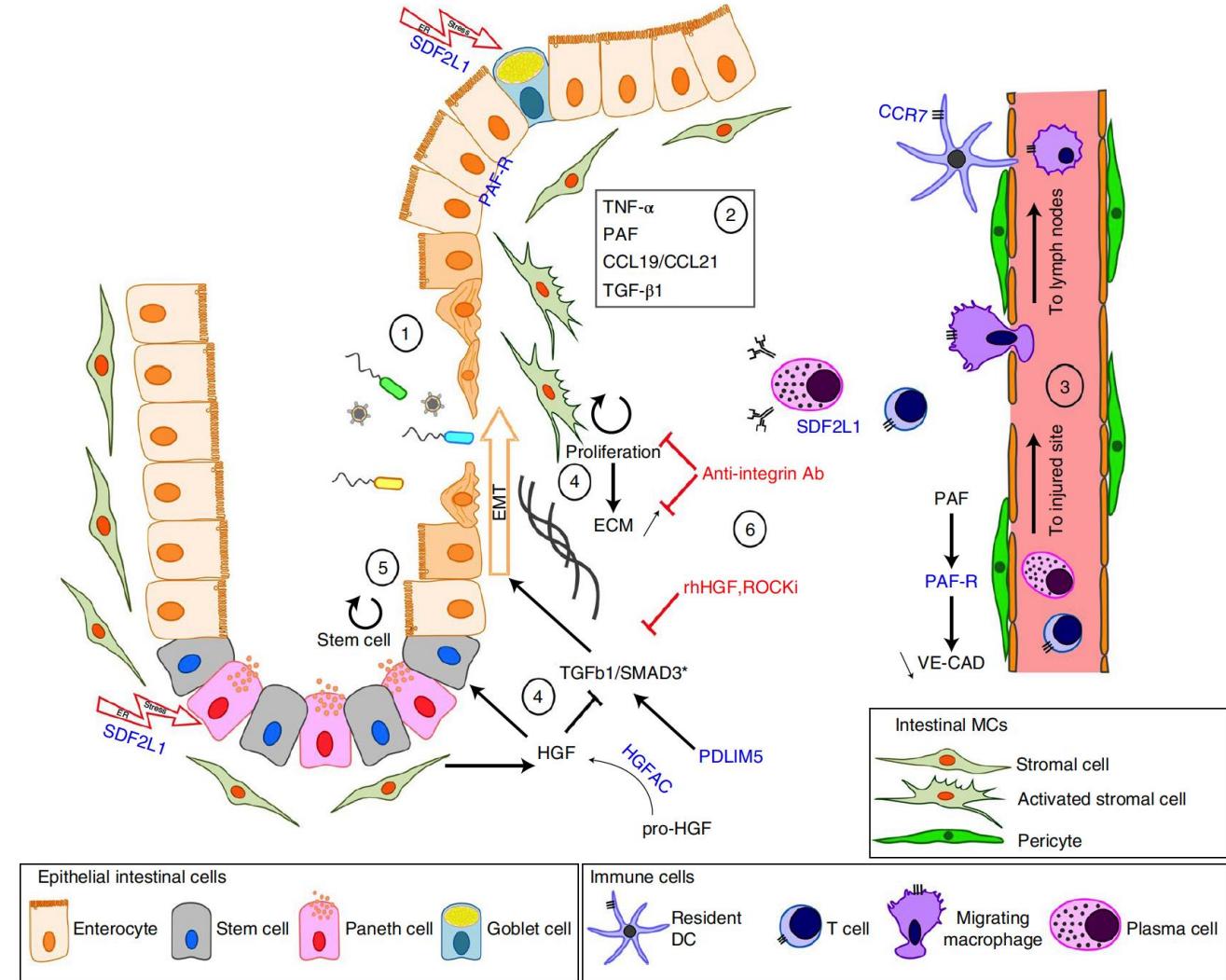
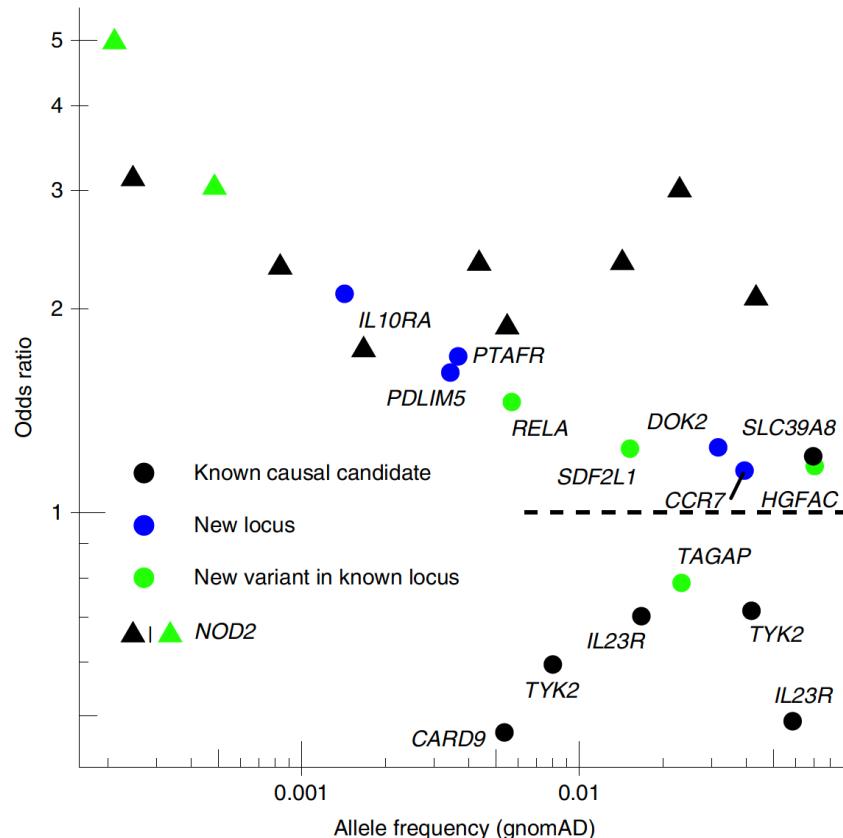
Polygene Risikoscores



Aktuelle Forschungsergebnisse: Großangelegte Sequenzierstudie

>35 Zentren involviert
30,000 Patienten mit Morbus Crohn
80,000 Kontrollen

10 assoziierte Loci, davon 4 in bekannten GWAS Regionen,
9 davon nur einzelner cSNP, *ATG4C* mit mehreren cSNPs



Mesenchymale Zellen:

- Fibroblasten, Stromal Cells, Pericytes
- Zweitbarriere
- Regulation von Zellreifung,-migration
- Rekrutierung von Immunzellen
- Erhaltung von Stammzellen und Krypten
- Mucosale Reparatur etc.

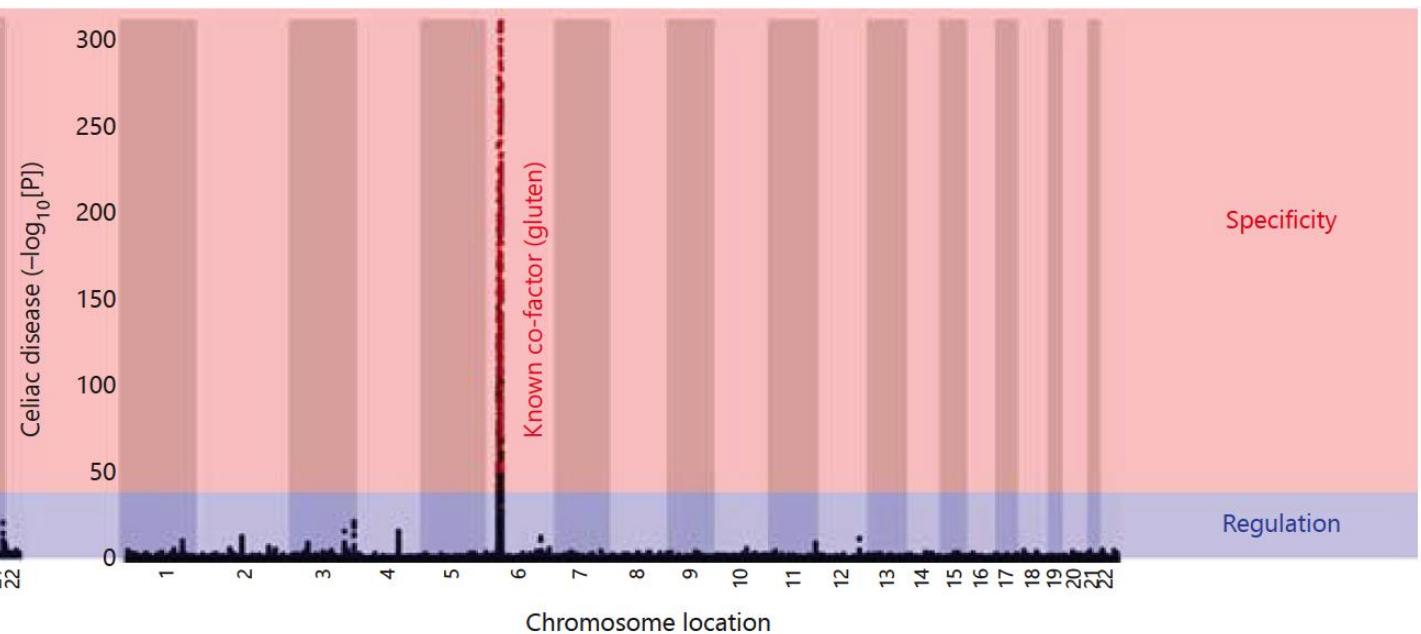
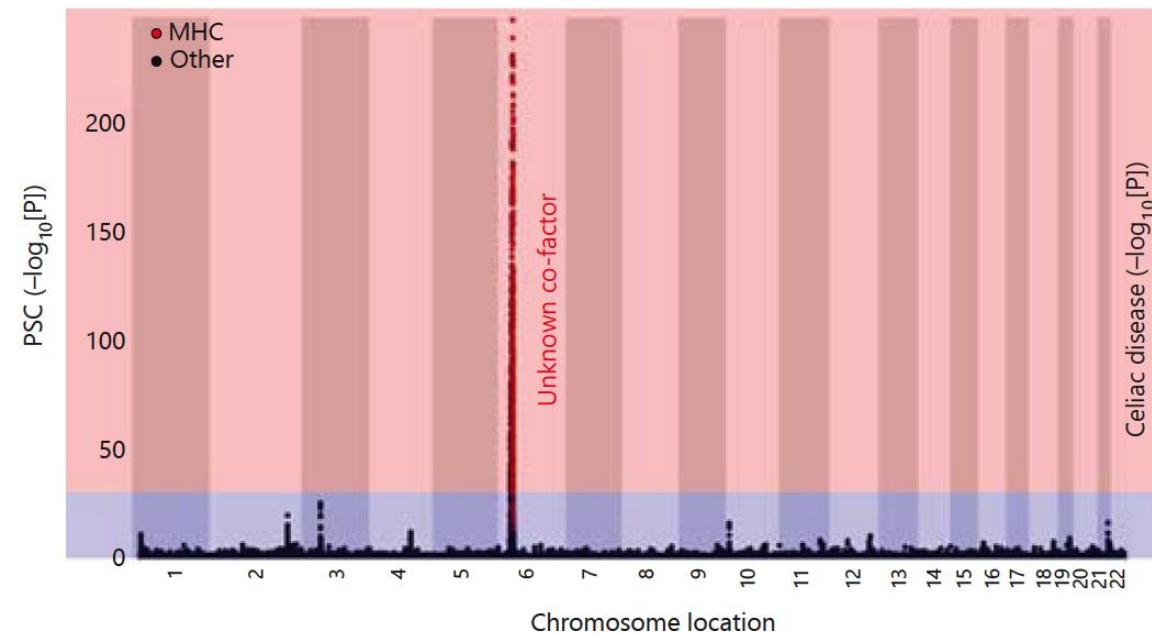
HLA-Signal: Hinweise auf ein Umweltantigen?

PSC / CU

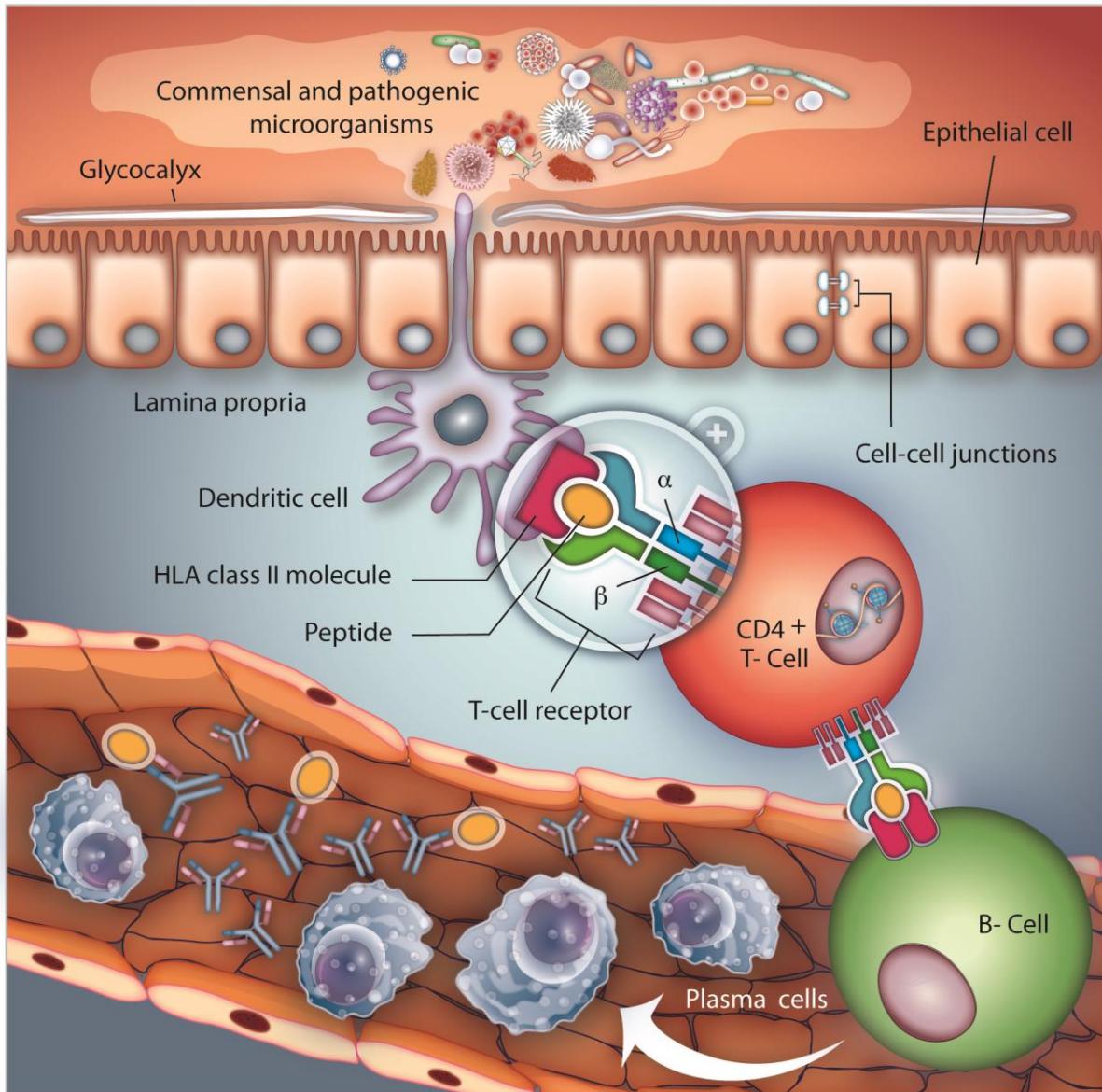
vs.

Zöliakie

?



Pilze als Auslöser bei ASCA⁺ MC?



PMI

Precision Medicine
in Chronic Inflammation

Menü

Über den Cluster

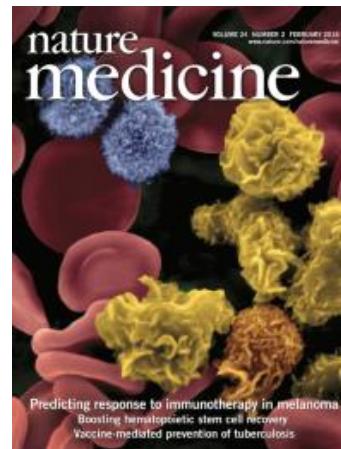
Forschung

Karriere

Aktuelles



Martini et al. Nat Med 2023





Pharmacogenetics of inflammatory bowel disease

Bianca JC van den Bosch¹  & Marieke JH Coenen^{*,2} 

¹Department of Clinical Genetics, Maastricht University Medical Center, P.O. Box 5800, 6202 AZ Maastricht, The Netherlands

²Department of Human Genetics, Radboud Institute for Health Sciences, Radboud University Medical Center, P.O. Box 9101, 6500HB, Nijmegen, The Netherlands

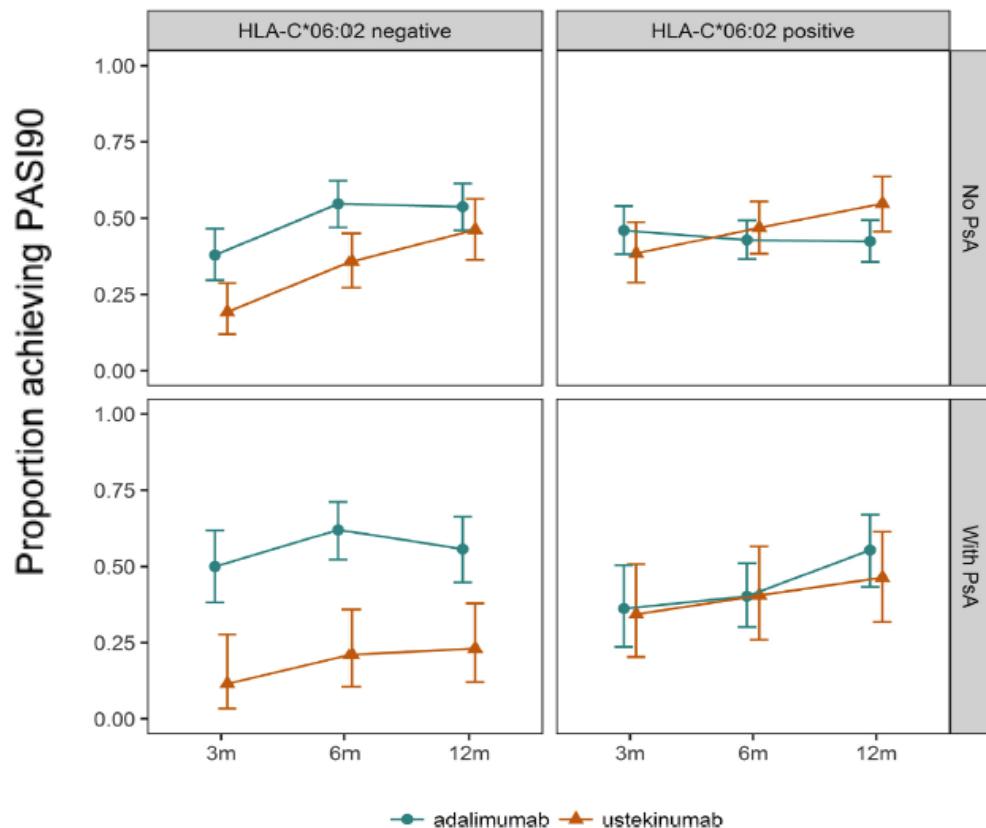
*Author for correspondence: Tel.: +31 243 617 752; marieke.coenen@radboudumc.nl

Many studies have focused on the identification of genetic markers predicting anti-TNF response. These studies have mainly investigated genes in pathways that might be implicated in the anti-TNF working mechanisms. One of the genes which has been researched most extensively is *TNF-α*, the target of anti-TNF agents. Most studies are performed in small cohorts and show conflicting results with a few studies reporting statistically significant association between variants in the gene and anti-TNF response [66,67]. The majority of the studies show no effect of variants in the *TNF-α* gene and nonresponse [68–73].

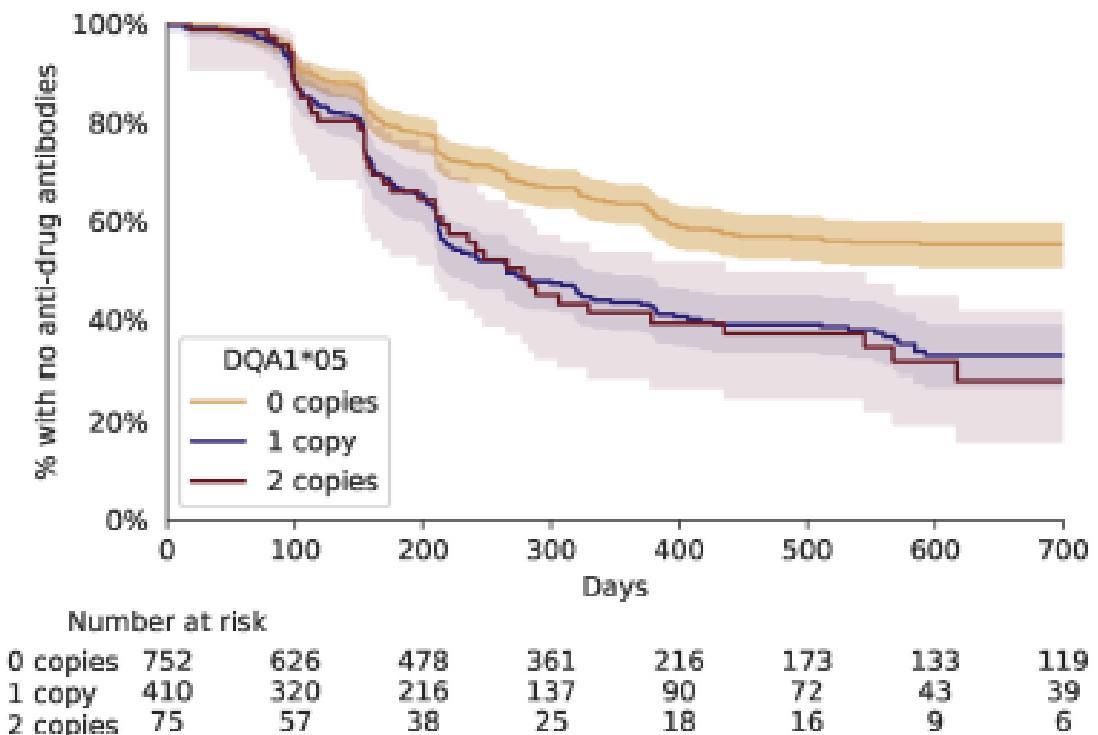
As the exact mechanisms leading to anti-TNF nonresponse are still not completely elucidated, it might be of added value to use a genome-wide association approach to identify genes predicting treatment outcome. The only GWAS we could identify was performed in a small cohort of pediatric IBD patients (n = 94), investigating primary nonresponse to infliximab [82]. No genome-wide significant results were obtained. The SNP with the lowest p-value (5.35×10^{-7}) was located in the *RBM26* gene (rs1155848) on chromosome 13. However, the validity of the results should be investigated in larger cohorts. Nonhypothesis-driven association studies are also scarce in other diseases that are treated with anti-TNF agents.

Erste wissenschaftliche Erfolge: HLA Allele als genetische Biomarker für das Ansprechen auf eine anti-TNF (Adalimumab/Infliximab) bzw. anti-p40 (Ustekinumab) Therapie

HLA-C*06:02-negativ Patient*innen mit Psoriasis (OR=3) und Psoriasis Arthritis (OR=6) sprechen signifikant besser auf Adalimumab als auf Ustekinumab an (aber UK-only, longitudinales Follow-up, ...)



Das *HLA-DQA1*05* Allel bei Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Patient*innen ist mit dem Outcome „Zeit bis zur Entwicklung einer Immunogenität“ (d.h. Auftreten von *anti-drug antibodies*) assoziiert. fast doppelt so hohes Risiko für Träger; aber: Unterschätzung möglich, weil kurzes Follow-up



Vorhersage der Thiopurinmethyltransferase-Aktivität vor Thiopurin-Therapie

Das Enzym Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) katalysiert die S-Methylierung von Thiopurinen und Thiopurin-Nukleotiden. Diese Reaktion führt zur Inaktivierung der Thiopurine (ansonsten Myelodepression durch 6-TGN).

Azathioprin blockiert die Synthese von DNA und RNA (6-Mercaptopurin interferiert als atypisches Nukleosid mit der DNA-/RNA-Synthese) und hemmt somit die Vermehrung der T- und B-Zellen, die ein Teil des Immunsystems sind.

Genetischer Test: Ausschluss der drei häufigsten Mangelvarianten des TPMT-Gens in den Exonen 5, 7 und 10
(Nachweis von ca. 92% aller in Mitteleuropa vorkommenden TPMT-Mangelvarianten)

- 10% der Bevölkerung mit reduzierter TPMT-Aktivität (2-3fach höhere 6-TGN Konzentration)
- bei 1% liegt ein vollständiger Verlust der Enzymaktivität vor (10-20fach höhere 6-TGN Konzentration)
- Es handelt sich um Basensubstitutionen an den Nukleotidpositionen 238 (G>C), 460 (G>A) und 719 (A>G), die zu den Aminosäuresubstitutionen A80P, A154T und Y240C führen.

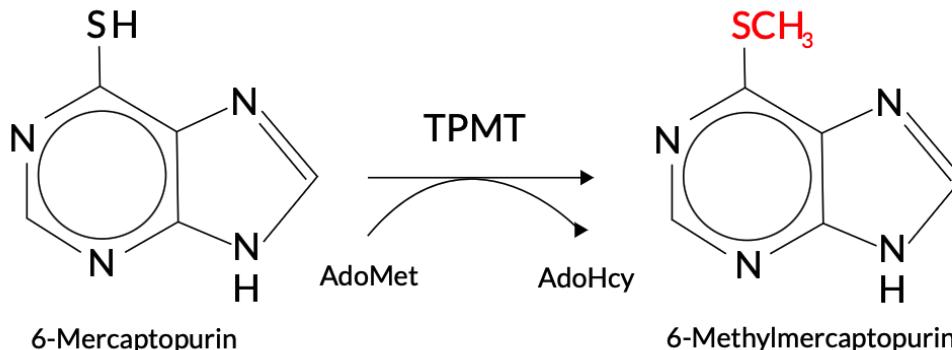
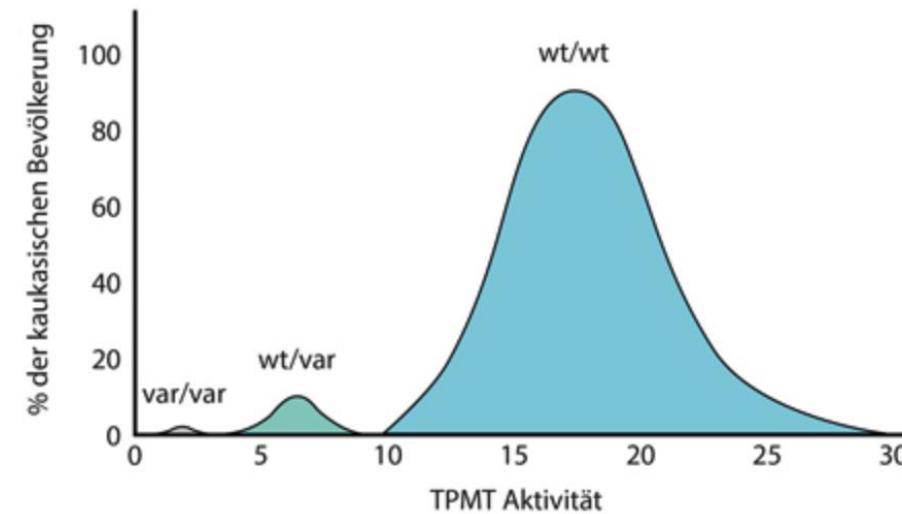


Abb.: Methylierung von 6-Mercaptopurin durch TPMT (Reaktionsschema)



Quelle: <https://www.medizinische-genetik.de/diagnostik/humangenetik/pharmakogenetik/azathioprin-therapie-tpmt>

Predicted efficacy of a pharmacogenetic passport for inflammatory bowel disease

Amber Bangma^{1,2} | Michiel D. Voskuil^{1,2} | Werna T. C. Uniken Venema^{1,2} | Harm Brugge² | Shixian Hu^{1,2} | Pauline Lanting² | Lude Franke² | Gerard Dijkstra¹ | Eleonora A. M. Festen^{1,2} | Rinse K. Weersma¹

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

²Department of Genetics, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

Correspondence
Amber Bangma, Department of Gastroenterology and Hepatology, University of Groningen and University Medical Center Groningen, PO Box 30.001, Hanzelplein 1, 9700 RB Groningen, The Netherlands.
Email: a.bangma@umcg.nl

Funding information
R.K. Weersma is supported by a Diagnostics Grant from the Dutch Digestive Foundation (D16-14). E.A.M. Festen is supported by a MLDs Career Development grant (CDG 14-04).

Summary

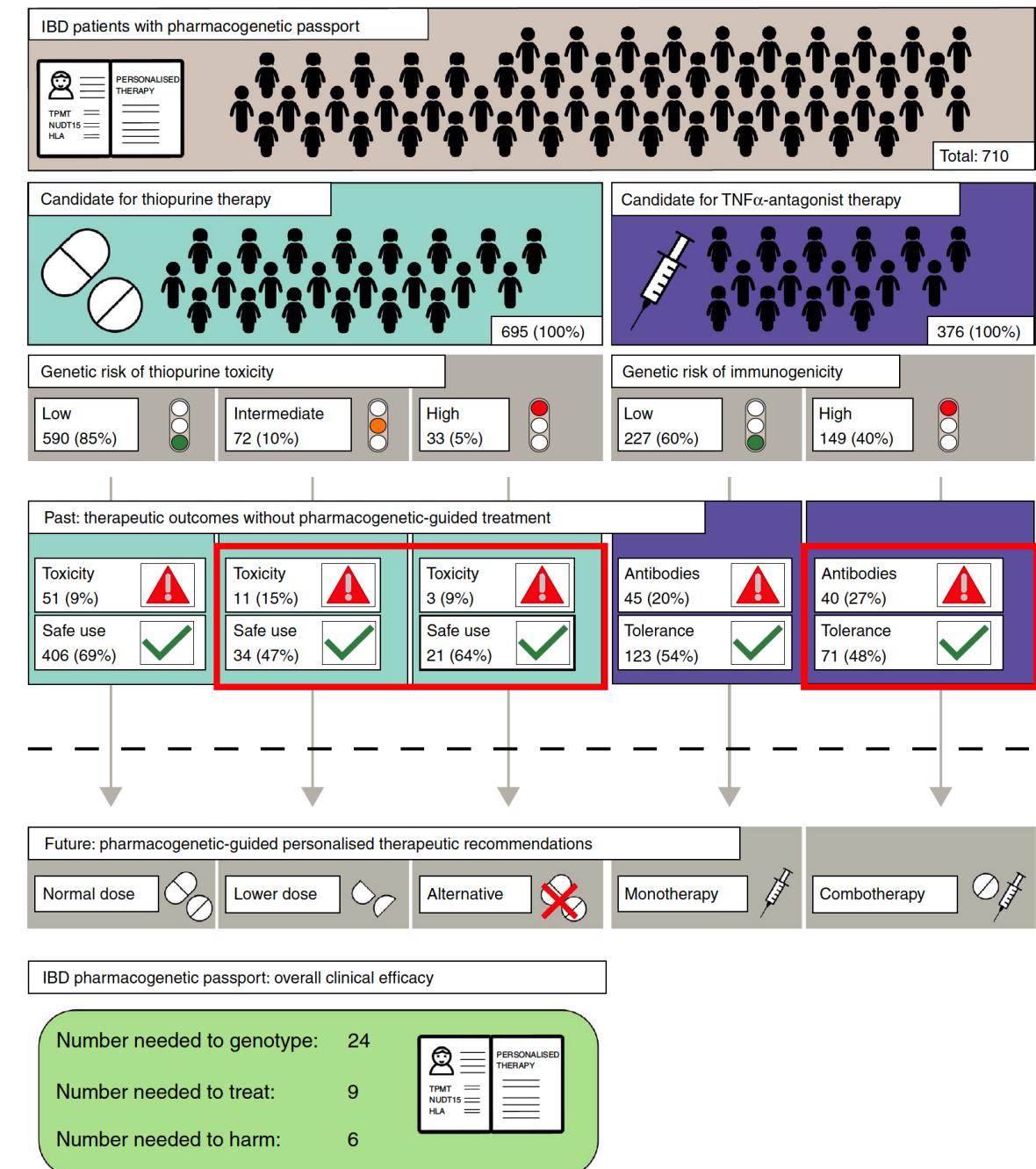
Background: High inter-individual variability in therapeutic response to drugs used in the management of Inflammatory Bowel Disease (IBD) leads to high morbidity and high costs. Genetic variants predictive of thiopurine-induced myelosuppression, thiopurine-induced pancreatitis and immunogenicity of Tumour Necrosis Factor alpha (TNF α) antagonists have been identified, but uptake of pre-treatment pharmacogenetic testing into clinical guidelines has been slow.

Aim: To explore the efficacy of a pharmacogenetic passport for IBD that includes multiple pharmacogenetic predictors of response.

Methods: Patients with IBD exposed to thiopurines and/or TNF α antagonists were retrospectively evaluated for the presence of thiopurine toxicity and/or immunogenicity of TNF α antagonists. All patients were genotyped using both whole-exome sequencing and the Illumina Global Screening Array. An in-house-developed computational pipeline translated genetic data into an IBD pharmacogenetic passport that predicted risks for thiopurine toxicity and immunogenicity of TNF α antagonists per patient. Using pharmacogenetic-guided treatment guidelines, we calculated clinical efficacy estimates for pharmacogenetic testing for IBD.

Results: Among 710 patients with IBD exposed to thiopurines and/or TNF α antagonists, 150 adverse drug responses occurred and our pharmacogenetic passport would have predicted 54 (36%) of these. Using a pharmacogenetic passport for IBD that includes genetic variants predictive of thiopurine-induced myelosuppression, thiopurine-induced pancreatitis, and immunogenicity of TNF α antagonists, 24 patients need to be genotyped to prevent one of these adverse drug responses.

Conclusions: This study highlights the clinical efficacy of a pharmacogenetic passport for IBD. Implementation of such a pharmacogenetic passport into clinical management of IBD may contribute to a reduction in adverse drug responses.



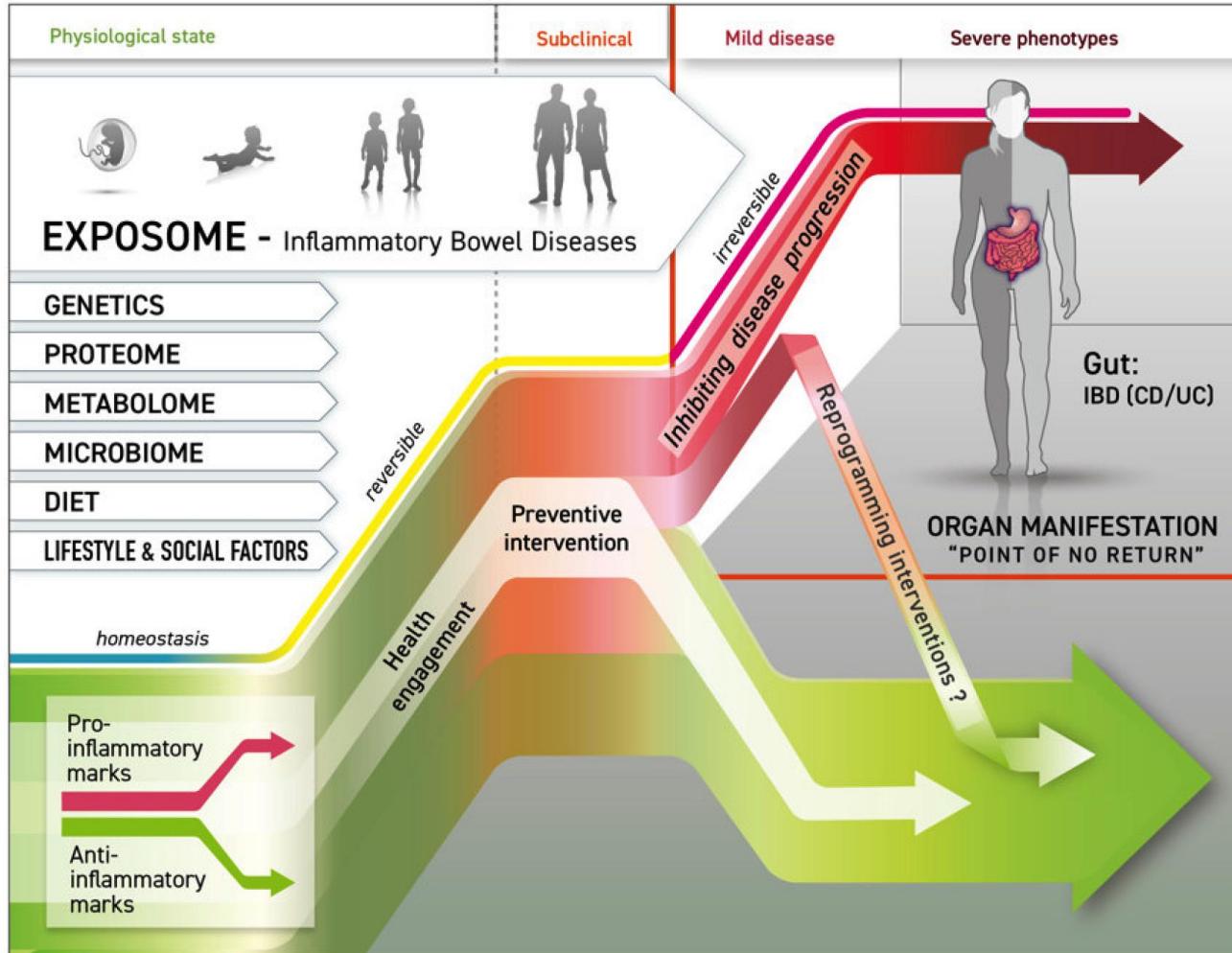
24 Patienten genotypisiert vor Thiopurin oder TNF α Antagonist Therapie
Davon 9 positiv mit prädiktiver Variante
Davon 3 ADR/Nebenwirkungen ohne das Wissen über diese Varianten

Faröer Inseln



„Obwohl ein gewisser Einfluss der genetischen Verdünnung nicht ausgeschlossen werden kann, deuten unsere Ergebnisse auf die Bedeutung des Zusammenspiels von Genen und Umwelt bei der CU hin, da das erhöhte CU Risiko bei färöischen Einwanderern nach Dänemark im Laufe der Zeit und über über eine Generation bei Männern und über zwei Generationen bei Frauen verschwindet.“

Ausblick – neues EU-Projekt (7,13 Mio. € für 4 Jahre)



Zusammenfassung

- Die CED sind komplexe multifaktorielle Erkrankungen
- Die eigentlichen Krankheitsursachen sind (leider) noch zum Großteil unbekannt
- Genetische Ursachenforschung für CED sehr erfolgreich (>409 genetische Risikoloci)
- Risikogene liefern Hinweise auf Mechanismen, Targets und auch potentielle Umweltfaktoren
- Die HLA-Region spielt eine sehr wichtige Rolle bei der Colitis Ulcerosa und auch z.T. beim Crohn
- Laufende immunogenetische Analysen liefern Hinweise auf mögliche Antigene und relevante Zellen
- Genetik spielt in der klinischen Praxis z.Z. nur eine Rolle bei frühkindlichen Formen und Pharmakogenomik

Danke!