

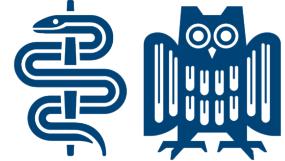
Genomweite Assoziationsstudien in der Hepatologie

Welche praxisrelevanten Erkenntnisse
haben sie erbracht?

Frank Lammert

Klinik für Innere Medizin II

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg



Genetik in der Hepatologie

Welche praxisrelevanten Erkenntnisse
hat sie erbracht?

Frank Lammert

Klinik für Innere Medizin II

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

Genetik und personalisierte Medizin



nature

Vol 455 | Issue no. 7216 | 23 October 2008

www.nature.com/nature

Getting personal

The commercialization of personal genomics is moving with dizzying speed and scientists need to find innovative ways of discussing the implications with consumers.

nature genetics

2008; 40: 119

Positively disruptive

PERSPECTIVES

Companies now provide individuals with their own genotypes and associated risks extrapolated from association studies. The best outcomes would be to convert patients into active investigators and navigators of their own health, to make genetics the foundation of medical education and to expand the scope of genetic counseling as a profession.

Nat Rev Genet 2012 Nov; 13: 818

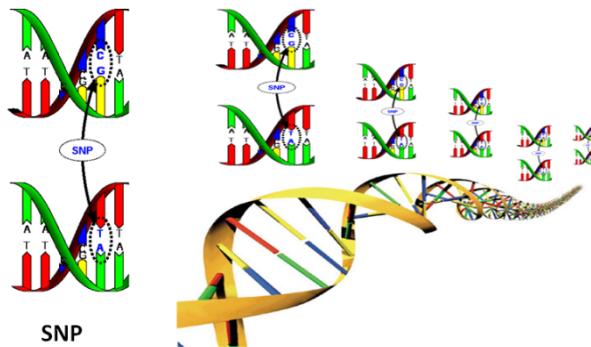
 APPLICATIONS OF NEXT-GENERATION SEQUENCING — VIEWPOINT

Next-generation sequencing
in the clinic: are we ready?

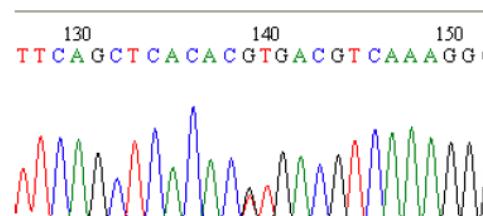
Genetische Technologien



- Detektion von Genvarianten (z.B. SNP-Arrays)



- Sequenzierung (nach Sanger, "Next-generation")



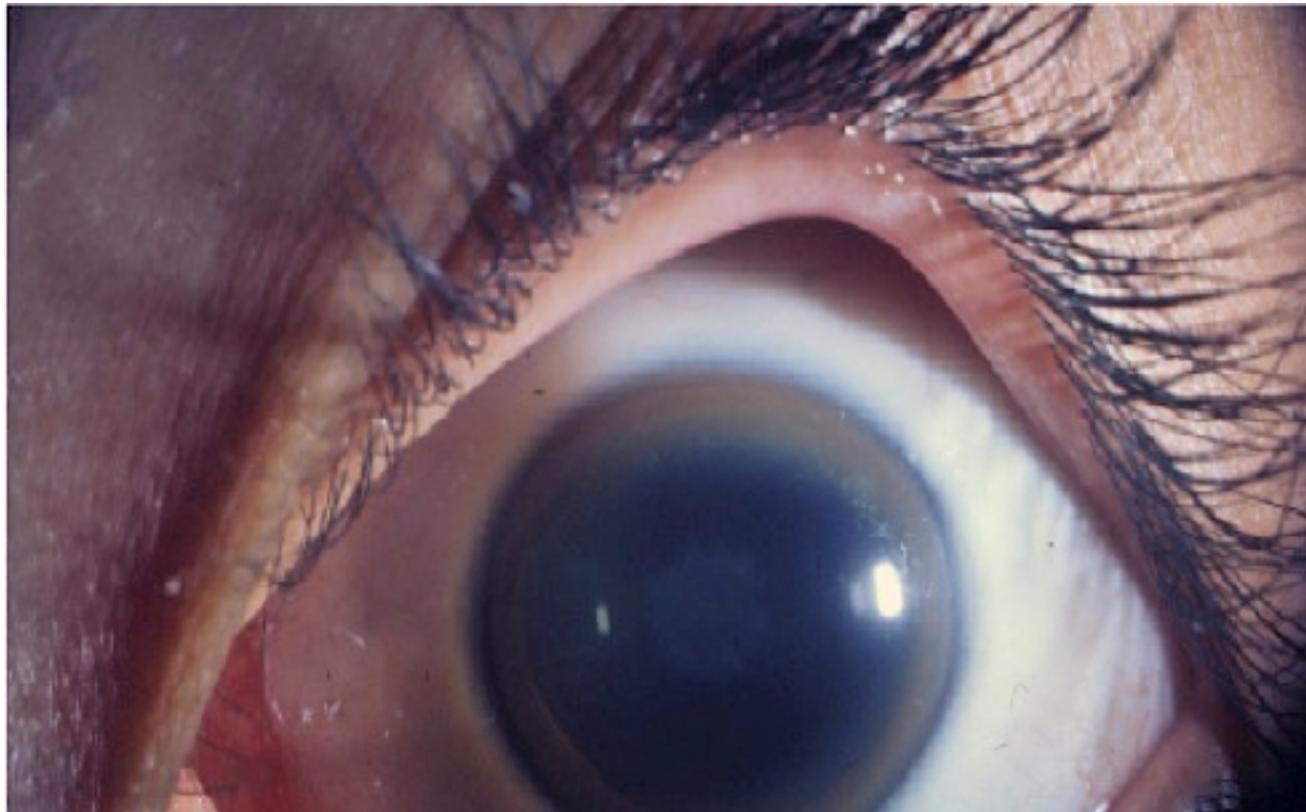
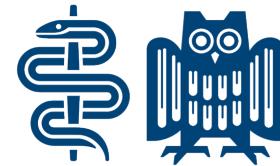
```
Terminal
File Edit View Search Terminal Help
TATGGGTATTAGCATCTGTTCAAATGTTA
>JU10_MID1_696
CTGGCCCGTCTCACTGGCCAAATGTGGCCGGTCACCTCTCAGGTCGGCTACTGATCGCCTGGTGGCCGTTACCC
GGCAACCGCTTAATCAGACGGGGTCATCTCACACCCGGATTTTACACTGACATGGTACTGGCTTA
TGCGGTTATTACAGCGGTTTCAAGCTGCTATCCCCCTGA
>JU10_MID1_697
CTGGCCCGTCTCACTGGCCAAATGTGGCCGGTCACCTCTCAGGTCGGCTACTGATCGCAGTCTGGTAGGCCGTTACCC
CACCAACTAACTAAATCAGACATGAGCCATCCCACAGCGATAAAATATGTTATGGGTTATTAGCATTTTCAAATG
TTTACCCCTCTCAAGGGCAGGTACTCACGGG
>JU10_MID1_698
CTGGTCCGTTCTCACTGGCCAAATGTGGCCGGTTAACCTCTCAGGTCGGCTACTGATCGCCTGGTGGCCGTTACCC
CCACCAACTAACTGACAGCCATGCCATCTAACATCGGAAATTCAACCCATAAAAGATGCCCTTATGATATTA
TGCGGTTATTAGCATCTGGCTTACCTGGCTGTTAA
>JU10_MID1_699
CTGGCCCGTCTCACTGGCCAAATGTGGCCGGTCACCTCTCAGGTCGGCTACTGATCGCCTGGTGGCCGTTACCC
CACCAACTAACTGACAGCCAGGGCATCTCACAGCGATAAAATCTGGCATCAGACATGGGATCTGGGTCATTA
TGCGGTTATTAGCATCTGGCTTACCTGGCTGTTAA
>JU10_MID1_700
CTGGCCCGTCTCACTGGCCAAATGTGGCCGGTCACCTCTCAGGTCGGCTACTGATCGCCTGGTGGCCGTTACCC
CACCAACTAACTGACAGCCAGGGCATCTCACAGCGATAAAATCTGGCATCAGACATGGGATCTGGGTCATTA
TGCGGTTATTAGCATCTGGCTTACCTGGCTGTTAA
>JU10_MID1_701
CTGGCCCGTCTCACTGGCCAAATGTGGCCGGTCACCTCTCAGGTCGGCTACTGATCGCCTGGTGGCCGTTACCC
CACCAACTAACTGACAGCCAGGGCATCTCACAGCGATAAAATCTGGCATCAGACATGGGATCTGGGTCATTA
TGCGGTTATTAGCATCTGGCTTACCTGGCTGTTAA
>JU10_MID1_702
CTGGCCCGTCTCACTGGCCAAATGTGGCCGGTCACCTCTCAGGTCGGCTACTGATCGCCTGGTGGCCGTTACCC
```

Frage 1

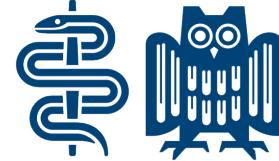


Wie hat die Genetik unser
Verständnis und die Diagnostik
von Leberkrankheiten erweitert?

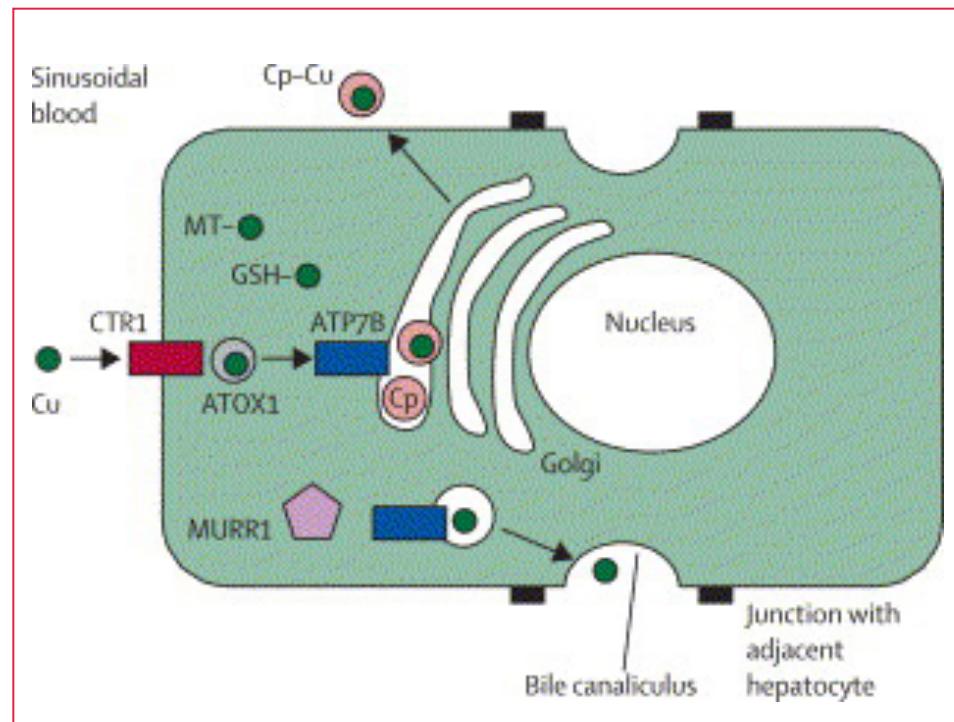
Morbus Wilson



Wilson-Gen ATP7B (1993)

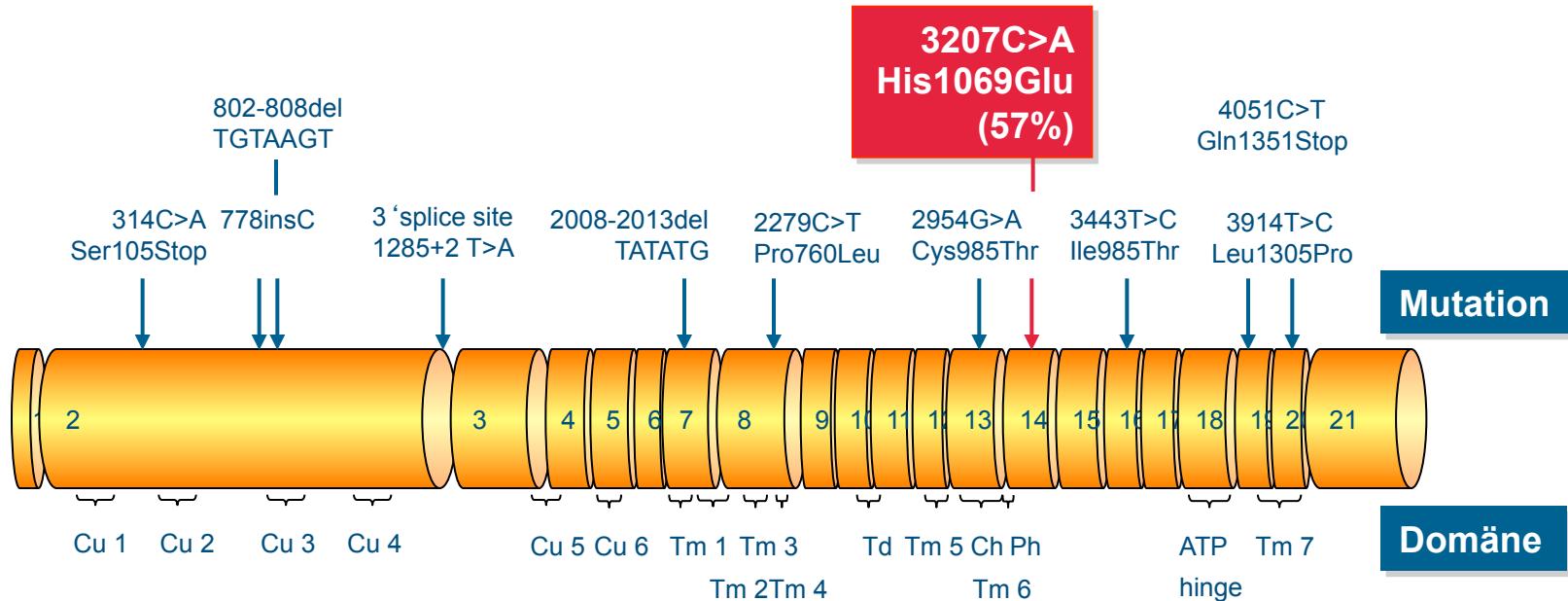


- Autosomal-rezessive Erkrankung des Kupferstoffwechsels
- 1993 **Klonierung** des ATP7B-Gens auf Chromosom 13 (Bull et al. *Nature Genetics*)
- Kodiert hepatobiliären Kupfertransporter
- Toxische Akkumulation von Kupfer



Ala et al. *Lancet* (2007)

Mutationen im Wilson-Gen *ATP7B*

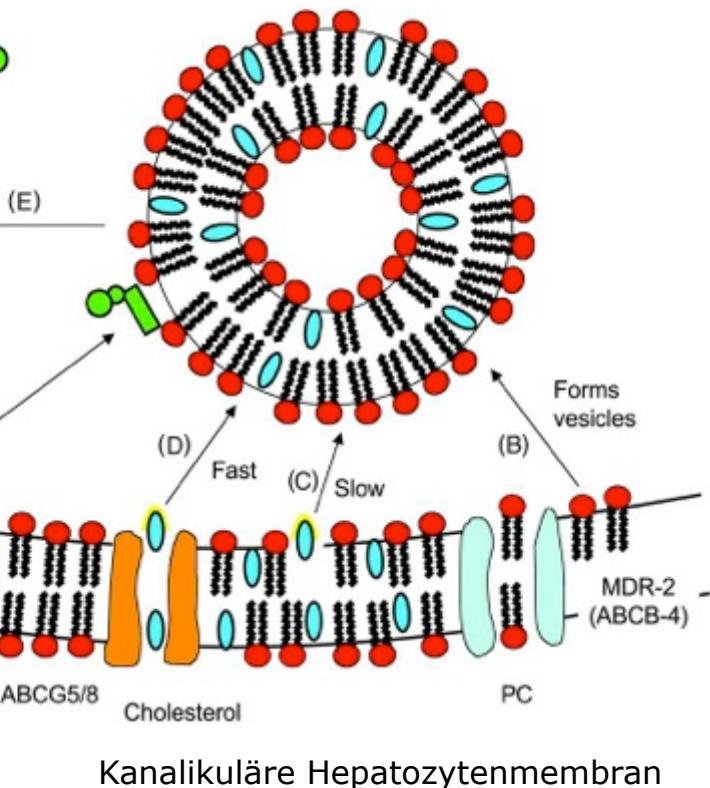


- 21 Exone
- 100 Kilobasen
- > 530 Mutationen
- 15% kein Mutations-Nachweis

GWAS Nr. 1

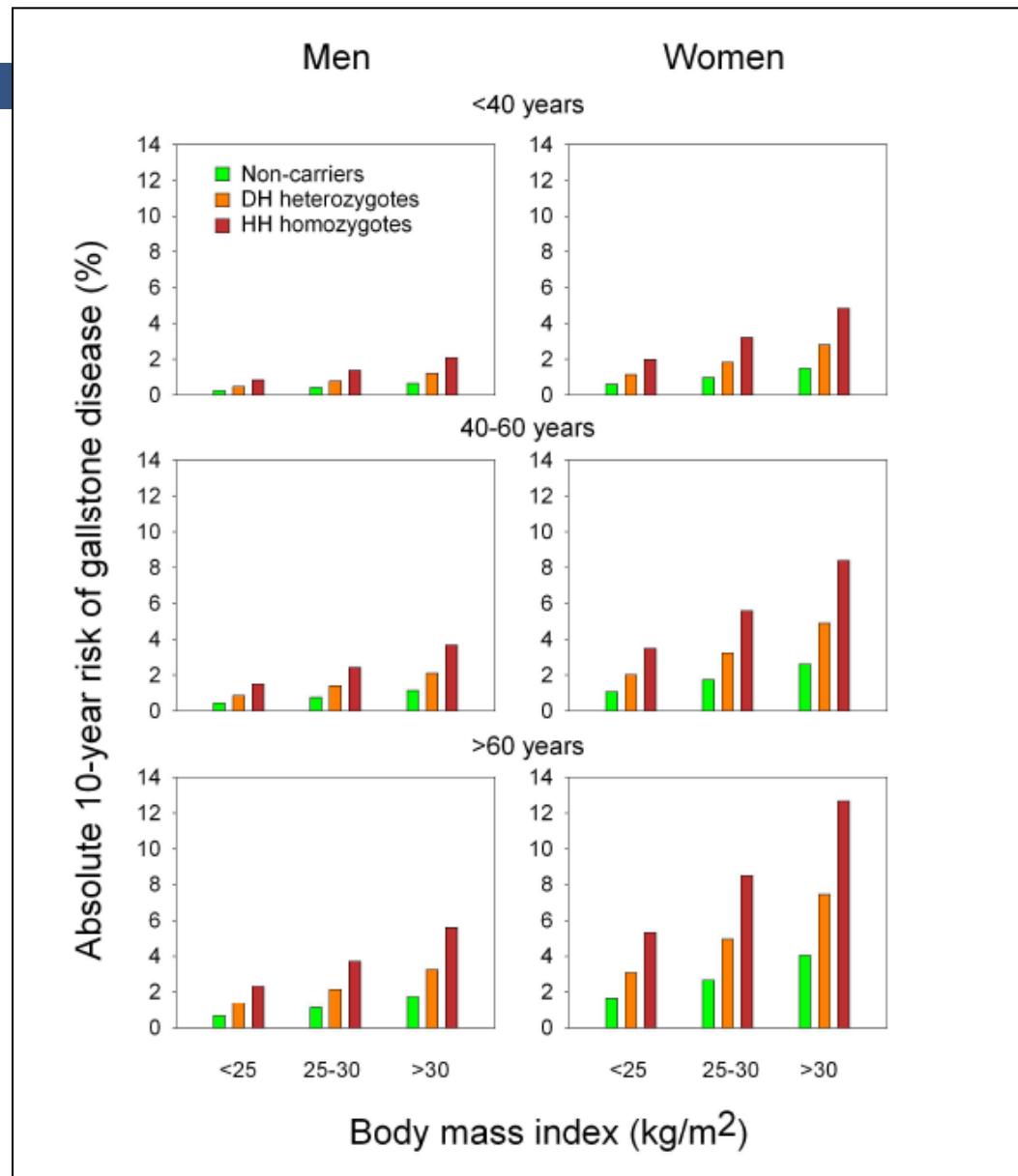
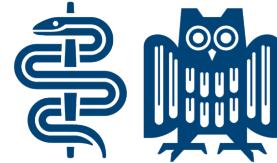


A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease

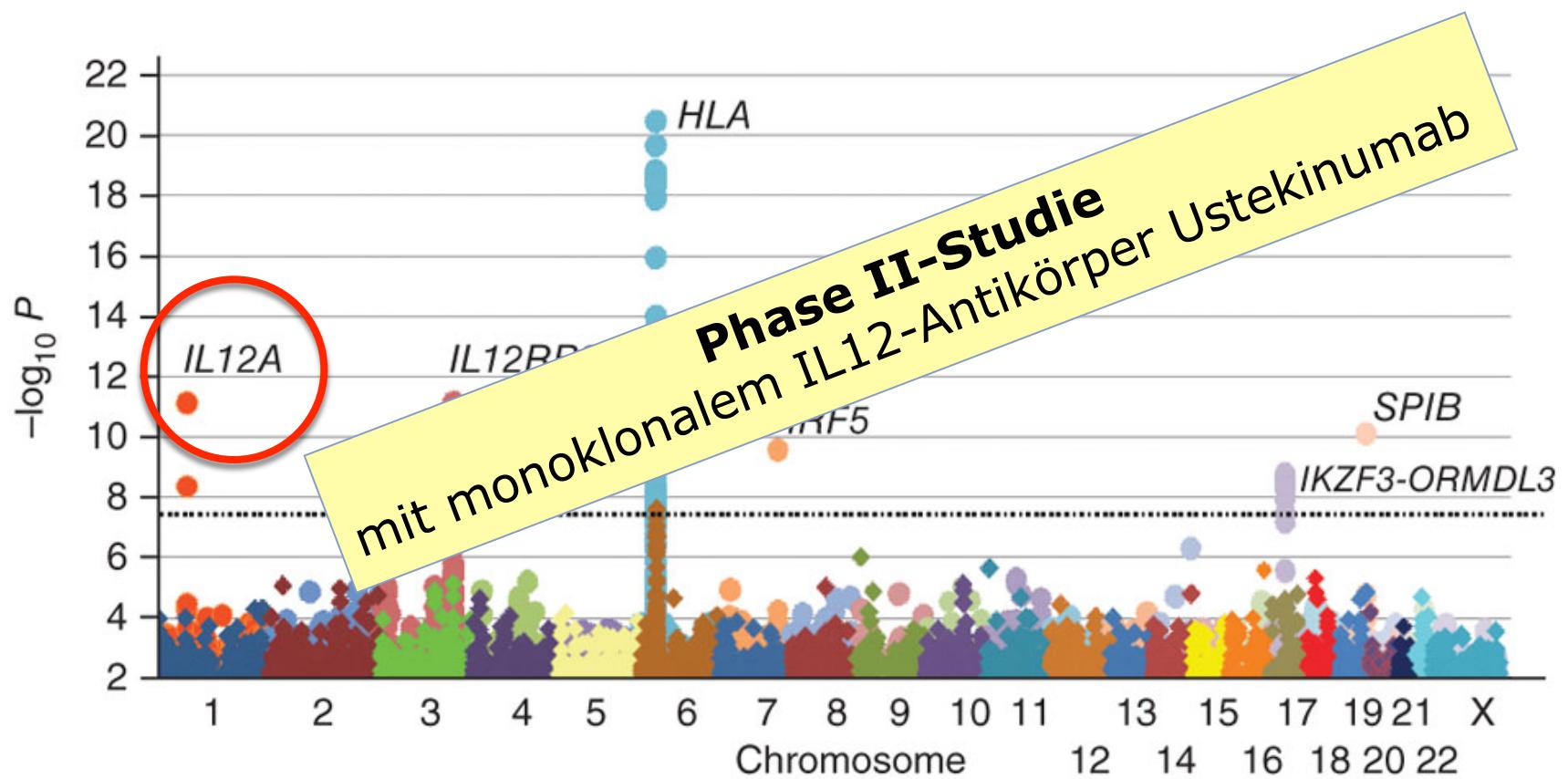


- Screening-Kohorte: 280 **Gallensteinpatienten** und 360 Kontrollprobanden
- **Genomweite Assoziation** mit **ABCG8** p.D19H ($P = 7.7 \times 10^{-9}$)
- Risikoallel-Frequenz = 5%
- *Odds ratio* = 3.0
- *Population attributable fraction* = 11%
- Replikationskohorten:
> 2.000 Patienten in Deutschland, Chile, Rumänien, Skandinavien und China

Gallensteine: 10-Jahresrisiko

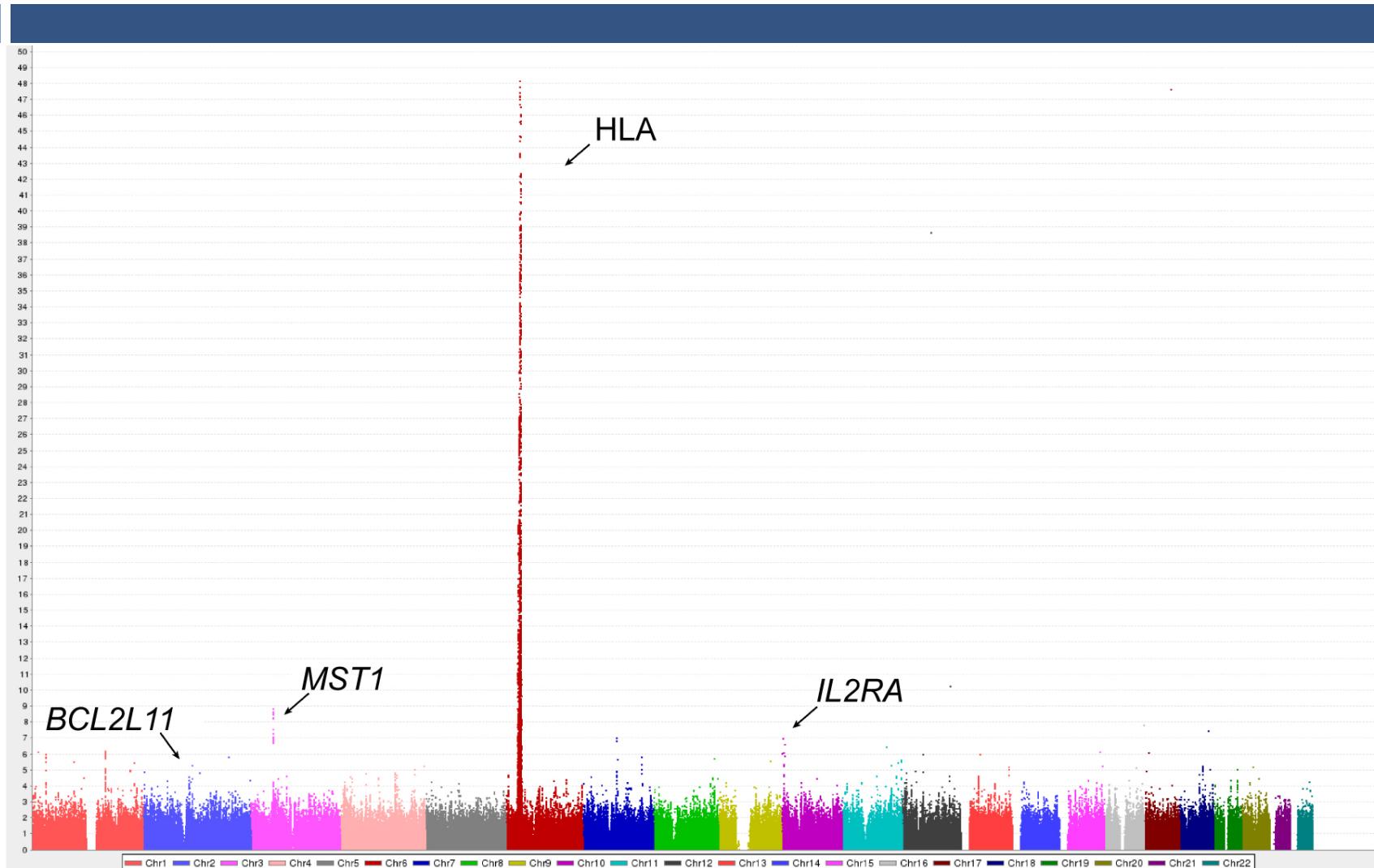
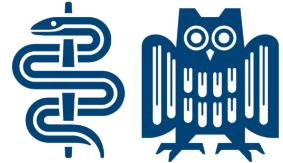


GWAS bei PBC: *Manhattan plot*



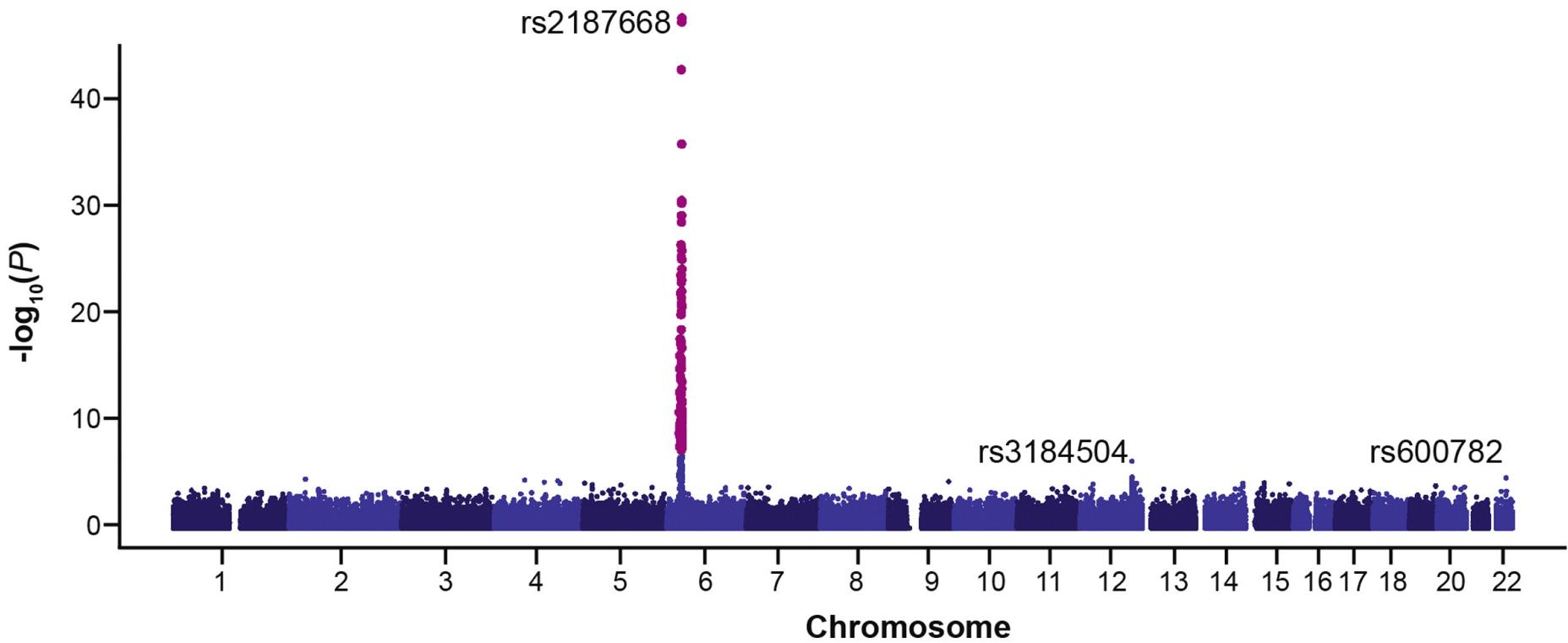
Liu et al. *Nat Genet* (2010) N = 934
Hirschfield et al. *N Engl J Med* (2009) N = 1,031

GWAS bei PSC: *HLA*-Locus

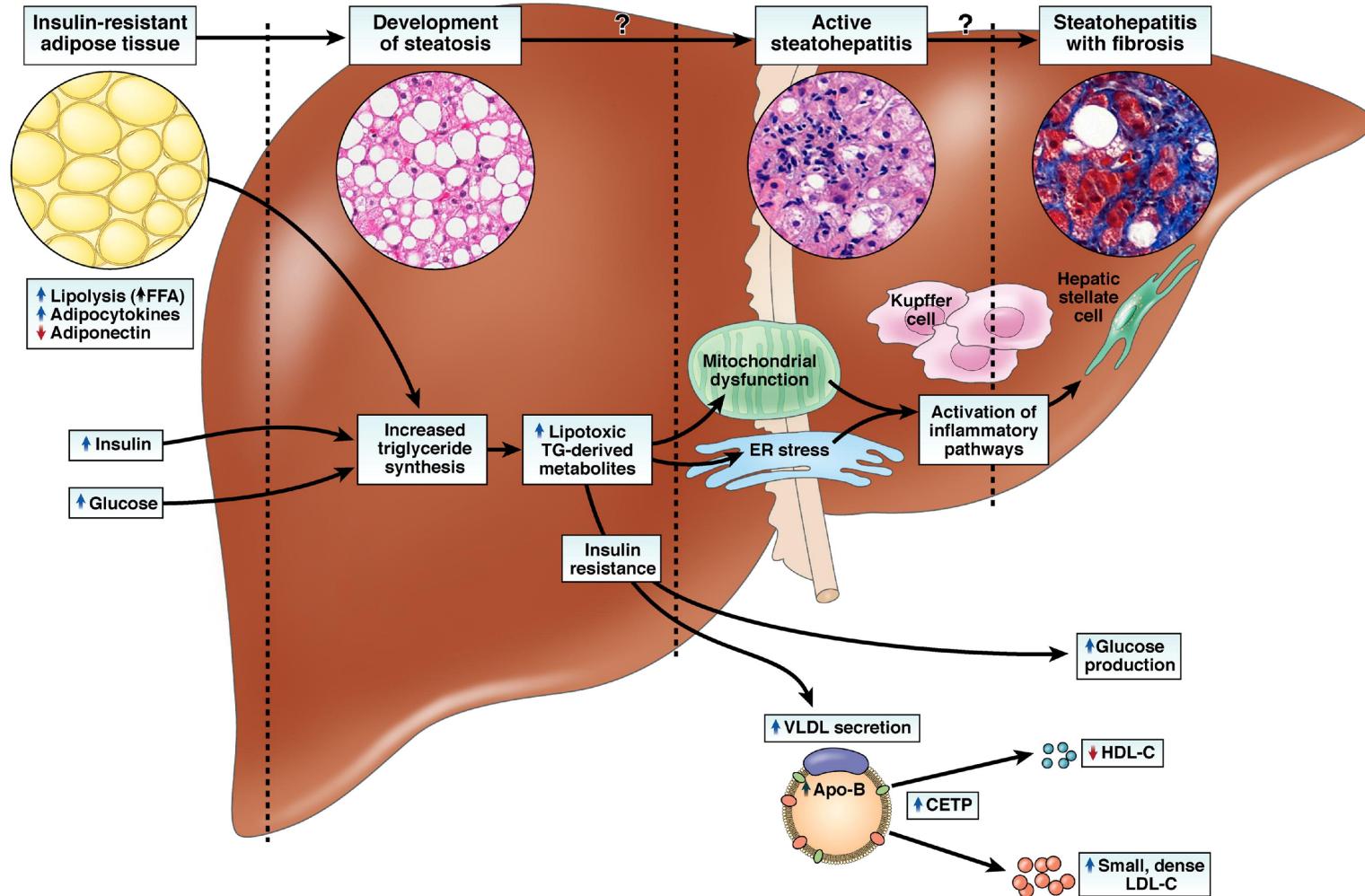
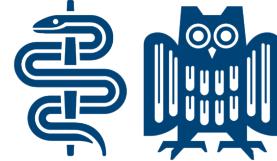


Melum et al. *Nat Genet* (2011) N = 715
Karlsen et al. *Gastroenterology* (2010) N = 285

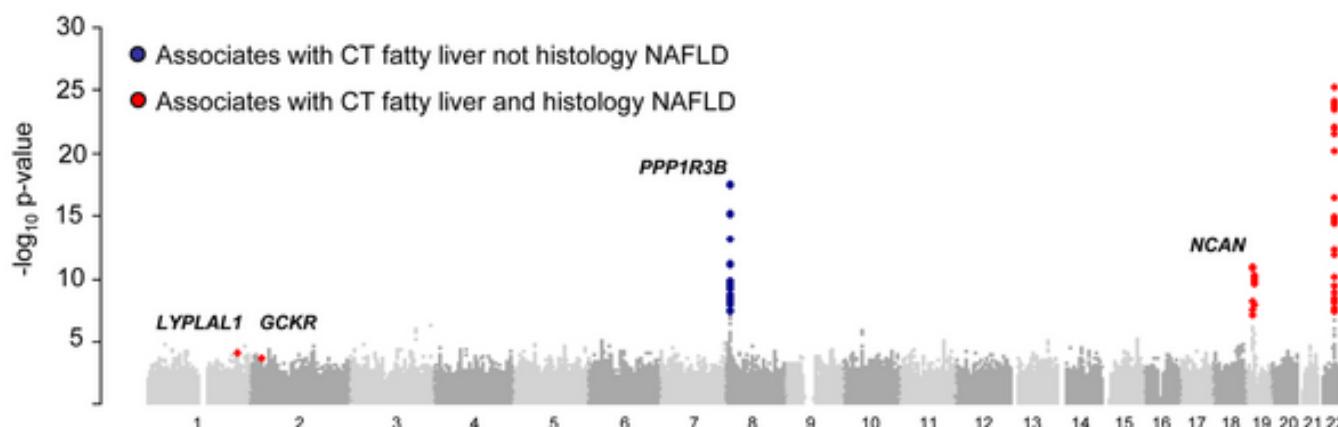
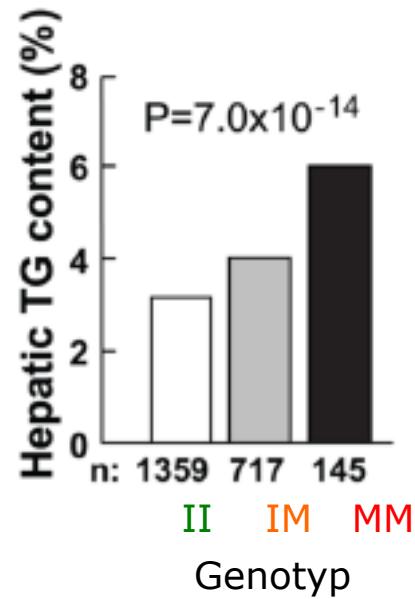
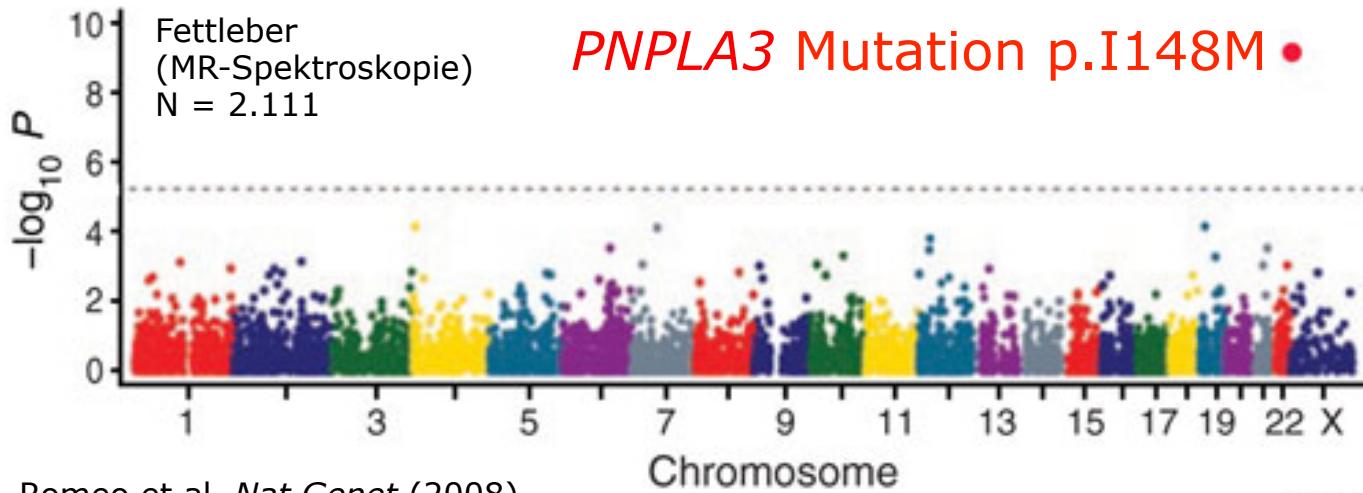
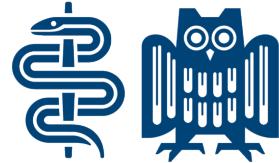
GWAS bei Autoimmunhepatitis (AIH): *HLA*-Locus



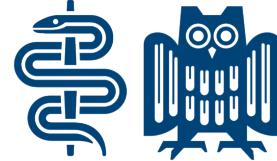
Nicht-alkoholische Fettleber-erkrankung (NAFLD/NASH)



GWAS bei NAFLD



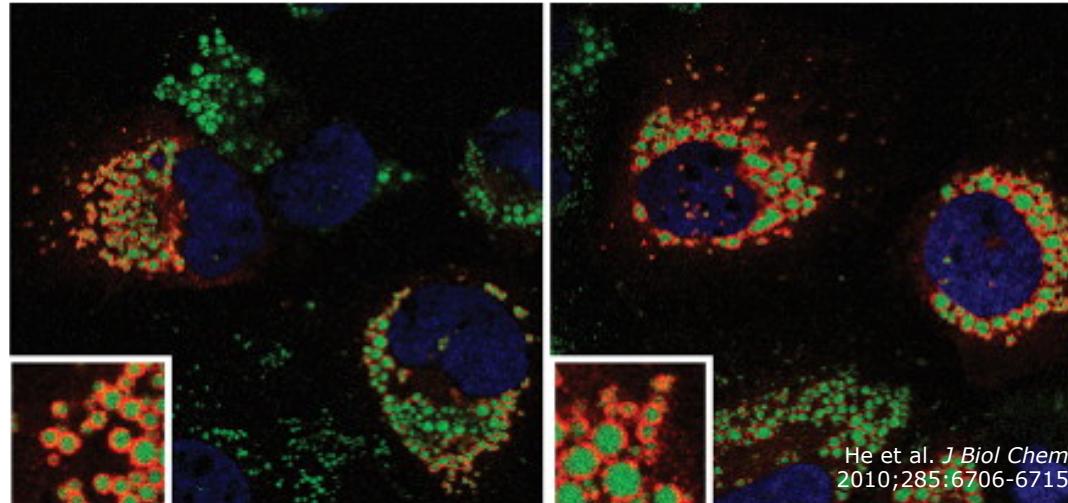
PNPLA3 = Adiponutrin



- Transmembran-Protein der *Patatin-like phospholipase domain-containing*-Familie
- Lipidtropfen-assoziierte Triglyceridhydrolase in Hepatozyten und Adipozyten
- Induktion durch Lipide (Oleat) und Kohlenhydrate (Glukose)

Lipidtropfen

Normales
PNPLA3

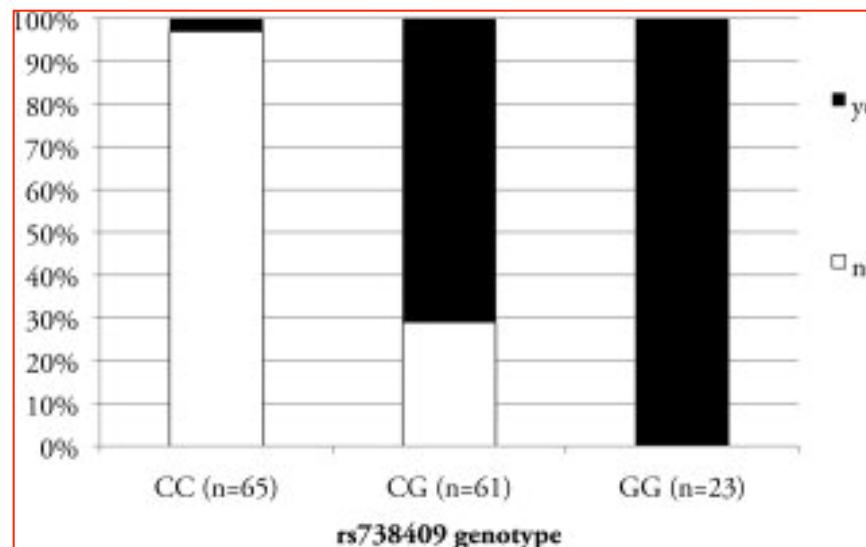


Mutiertes
PNPLA3
(p.I148M)

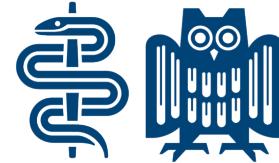
PNPLA3 als genetischer Risikofaktor bei Kindern



- Prospektive Studie bei 149 Kindern und Jugendlichen mit bioptisch gesicherter NAFLD (6 - 13 Jahre) in Rom, 91% Adipositas, 47% Diabetes
- Keine Assoziation der PNPLA3-Variante mit BMI, Lipidwerten oder Insulinresistenz
- Signifikante Assoziation mit Steatose Grad II-III (OR=18,8), NASH und Fibrose (OR=1,9)

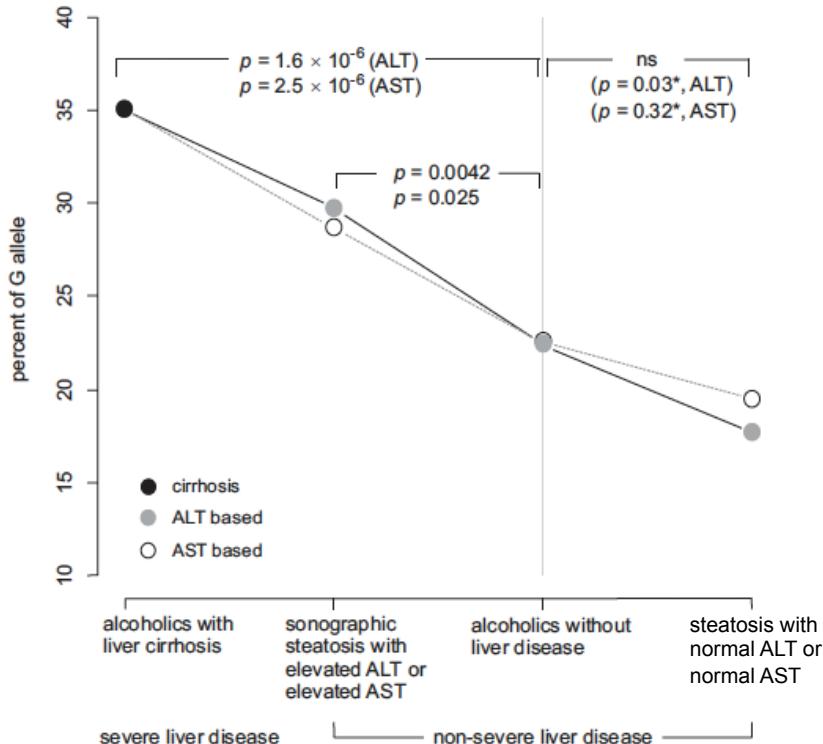


PNPLA3 und alkoholische Zirrhose

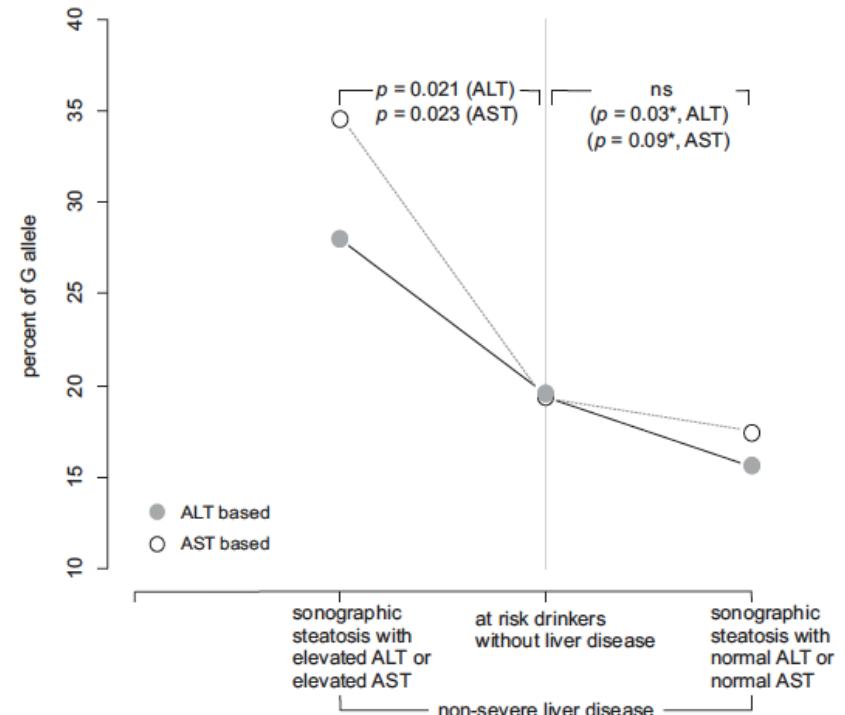


Häufigkeit der p.I148M Risikovariante

Multizentrische Kohorte (N = 1.043)

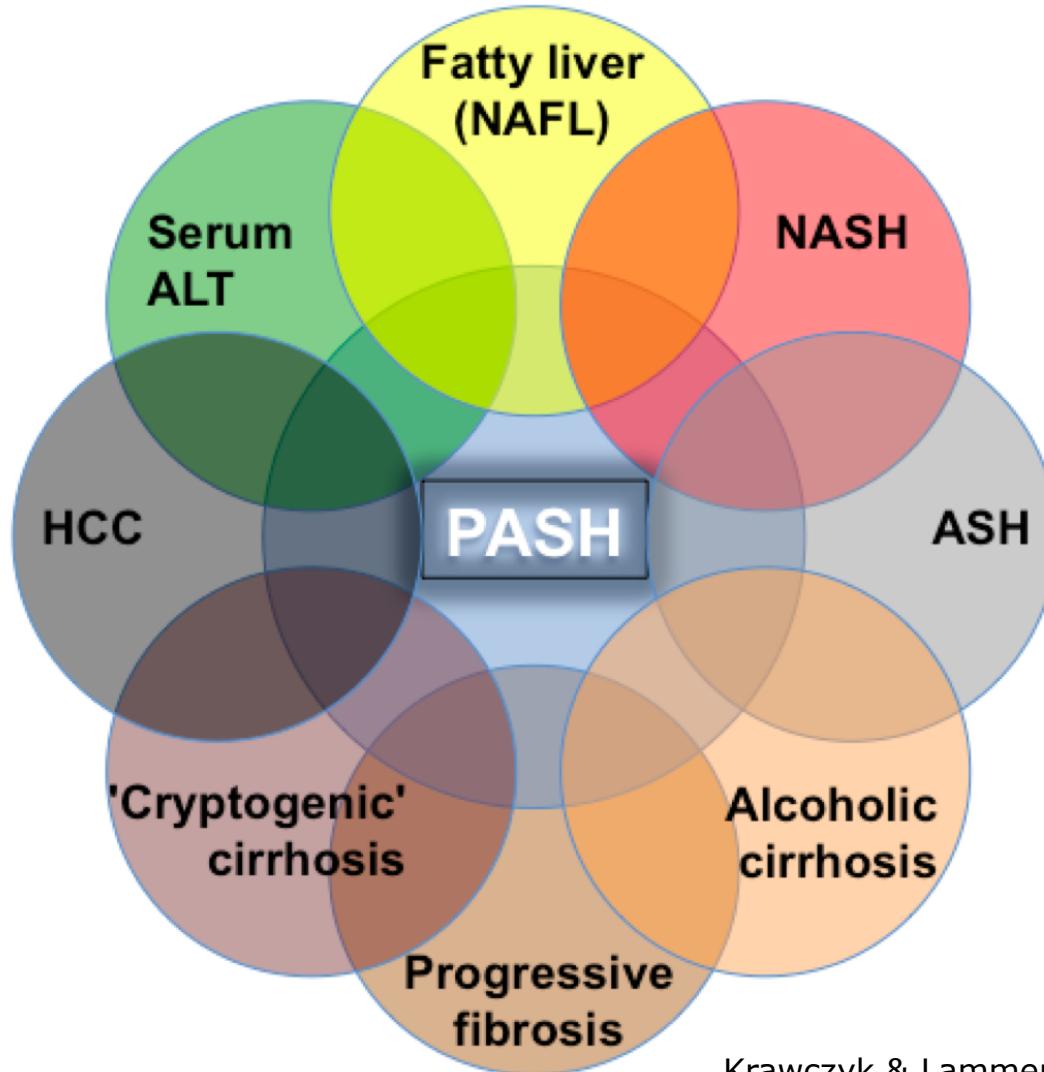


Populationsbasierte Kohorte (N = 562)

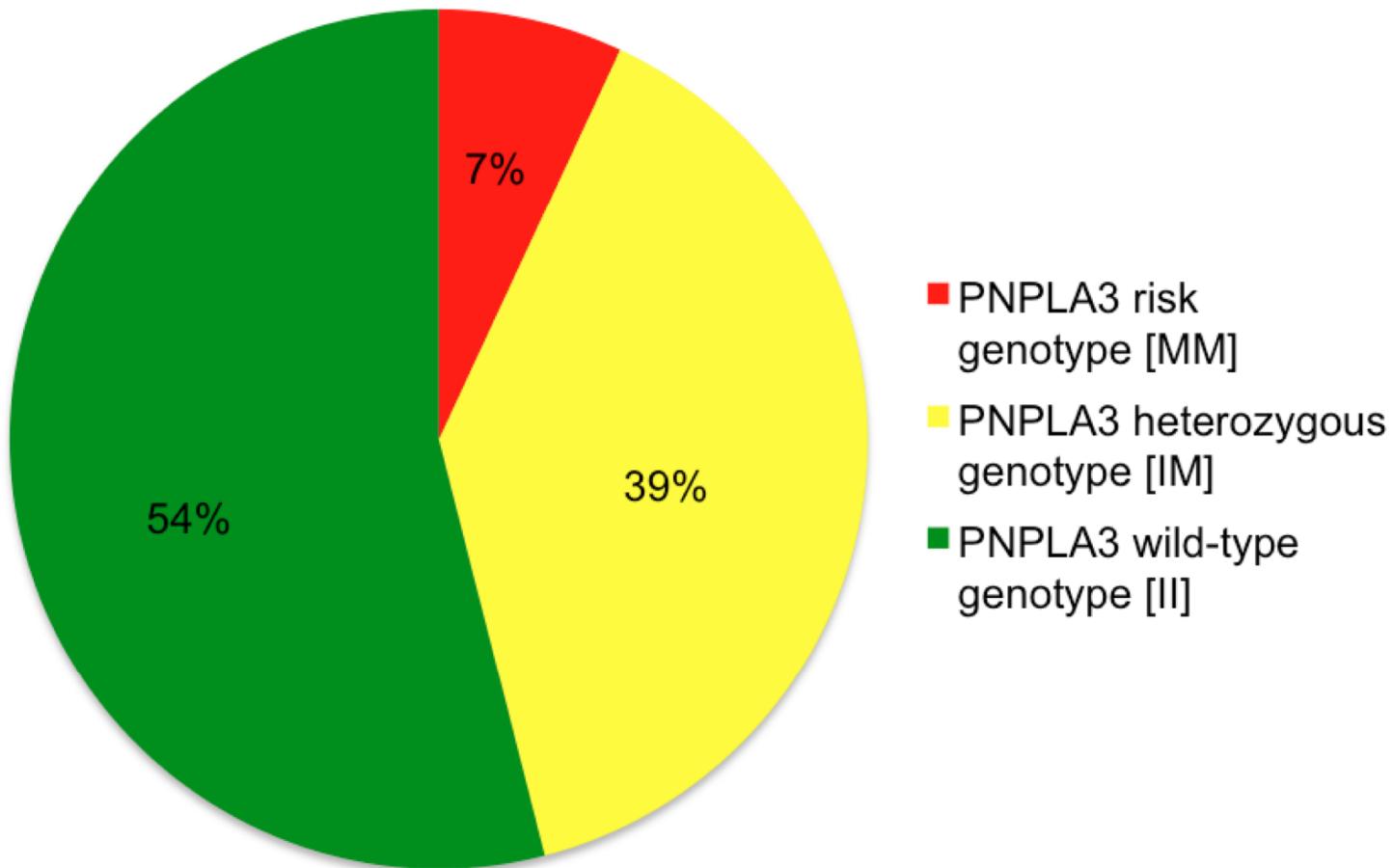
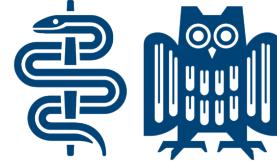


PASH =

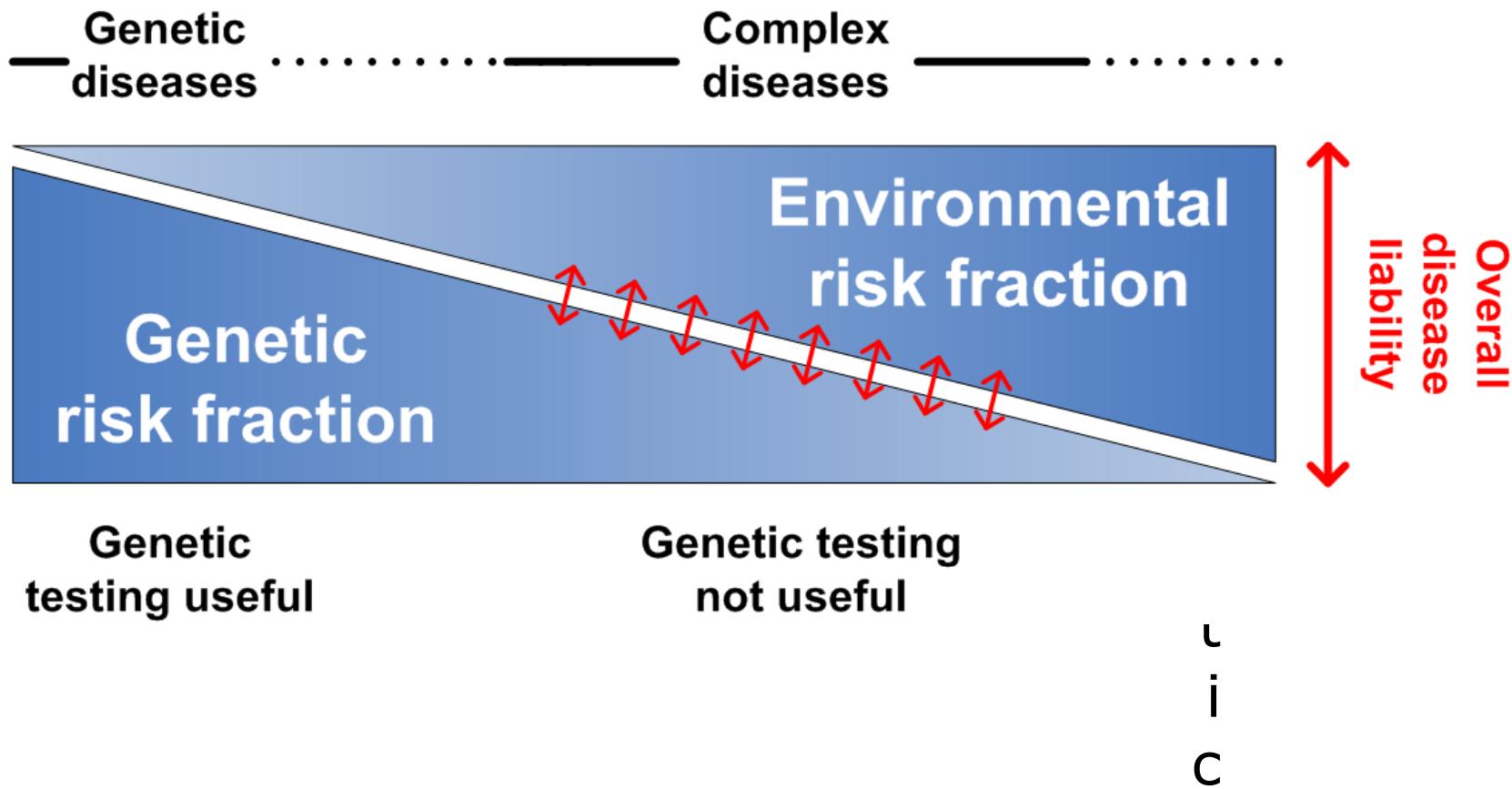
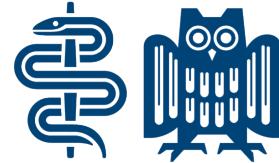
PNPLA3-assoziierte Steatohepatitis



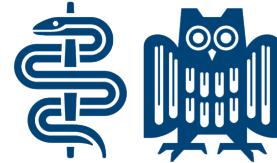
Häufigkeit der *PNPLA3* p.I148M-Mutation



NAFLD: Gen-Umwelt-Interaktion



PNPLA3 und HCC



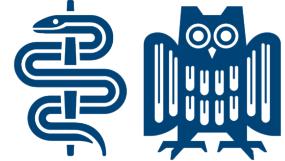
Autor	Design	Patienten	Ätiologie	N (HCC : kein HCC)	HCC-Risiko OR (95% CI)
Valenti et al.	Retrospektiv	HCV	HCV	50 : 275	2,2 (1,3-3,6)
Ginanni Corradini et al.	Retrospektiv	Zirrhose	HCV	90 : 131	2,2 (1,4-3,5)
Nischalke et al.	Fall-Kontroll-Studie	Zirrhose	HCV ALD	80 : 80 81 : 81	1,7 (0,5-5,3) 2,8 (1,2-6,4)
Falleti et al.	Retrospektiv	Zirrhose	Gemischt	141 : 342	1,8 (1,1-2,9)
Trepo et al.	Retrospektiv	Zirrhose	ALD	145 : 426	4,7 (2,6-8,4)
Burza et al.	Prospektiv	Adipositas	Adipositas	407	16 (2-111)
Guyot et al.	Prospektiv	Zirrhose	HCV ALD	93 : 160 66 : 213	1,0 (0,6-1,9) 1,9 (1,3-2,8)
Liu et al.	Retrospektiv	NAFLD/ Zirrhose	NAFLD	100 : 275	2,3 (1,2-4,1)

PNPLA3 und HCC: Fazit für die Praxis



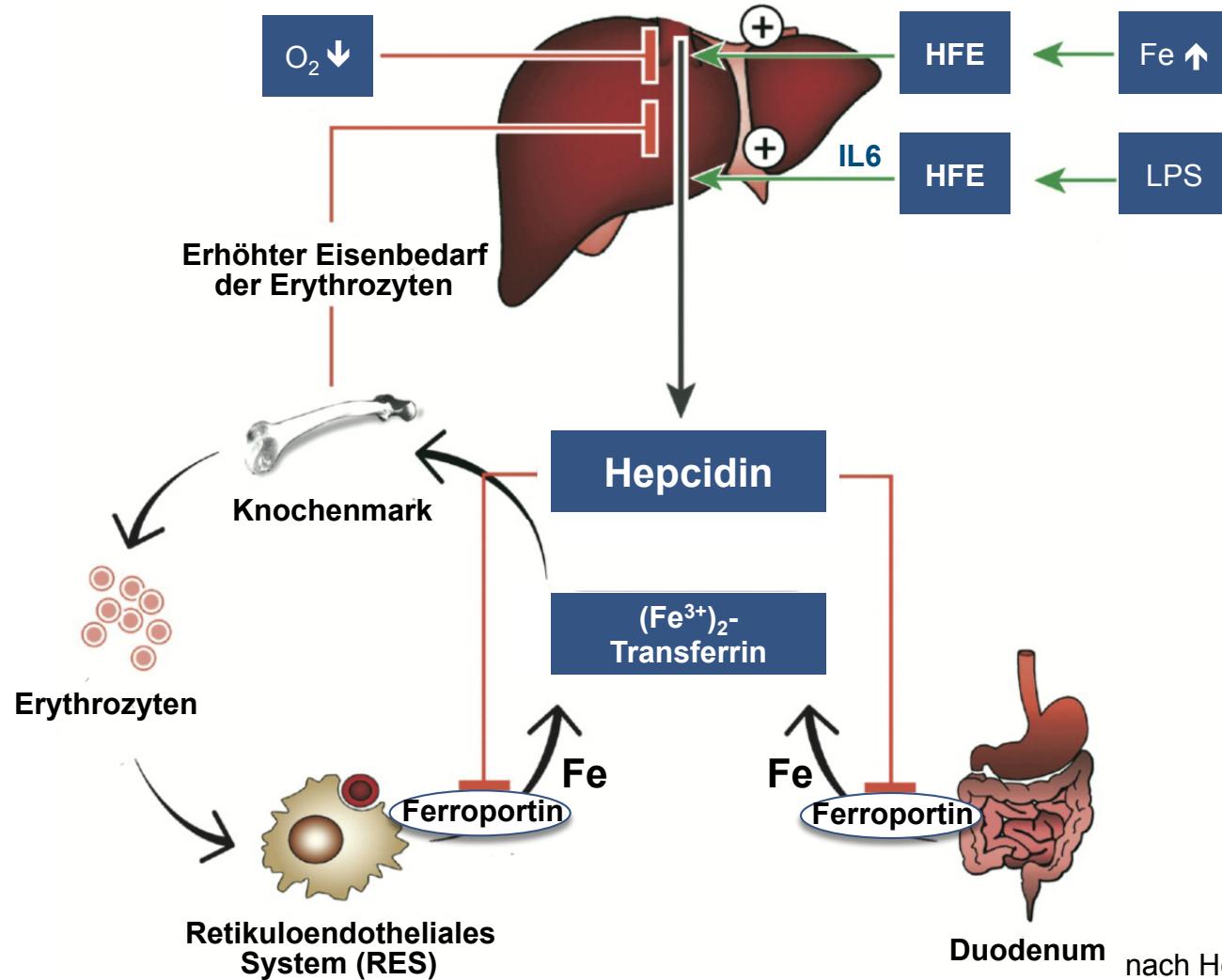
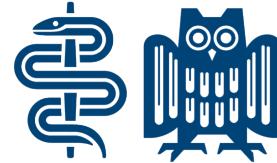
Kohorten	Genotypen	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
NAFLD-HCC vs. NAFLD	MM vs. II	51%	79%	47%	82%
	MM/MI vs. II	72%	45%	32%	82%
NAFLD-HCC vs.	MM vs. II	51%	92%	28%	97%
Allgemein- bevölkerung	MM/MI vs. II	72%	59%	10%	97%

Frage 2



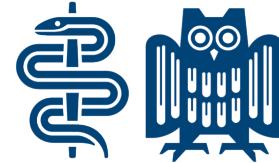
Hilft die Genetik bei der
Definition und Klassifikation von
Leberkrankheiten?

Eisenstoffwechsel: HFE und Hepcidin



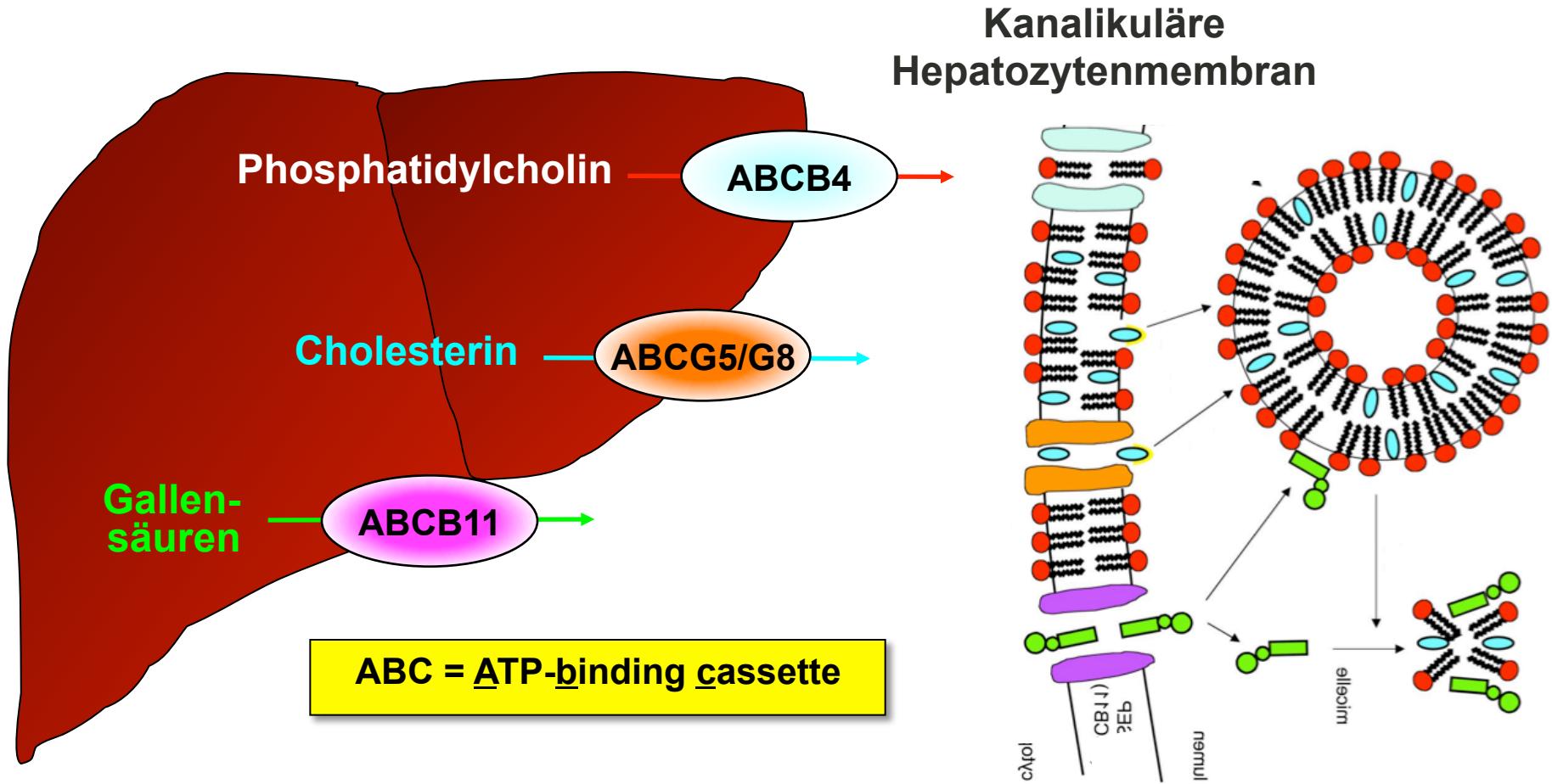
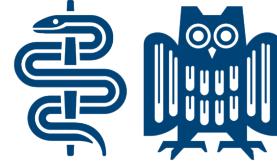
nach Hentze et al. *Cell* (2004)

Hämochromatose: Neue Klassifikation



Typ	Alter	Charakteristika	Vererbung	Chr	Gen	Jahr
1	adult	90% der Patienten; keltische Vorfahren	aut.-rez.	6p	<i>HFE</i>	1996
2A	juvenile	> 30. LJ, selten, Herz und Amenorrhoe	aut.-rez.	1q21	Hämojuvelin	2004
2B				19q13	Hepcidin	2003
3	adult	Italien, Japan; sehr selten	aut.-rez.	7q22	<i>TFR2</i>	2002
4	adult	Italien; Makrophagen	aut.-dom.	2q32	Ferroportin	2001

Hepatobiliärer Transport: ABCB4, ABCB11 und ABCG5/G8

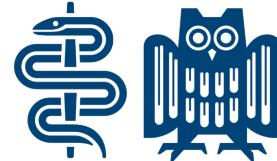


Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC): Neue Klassifikation

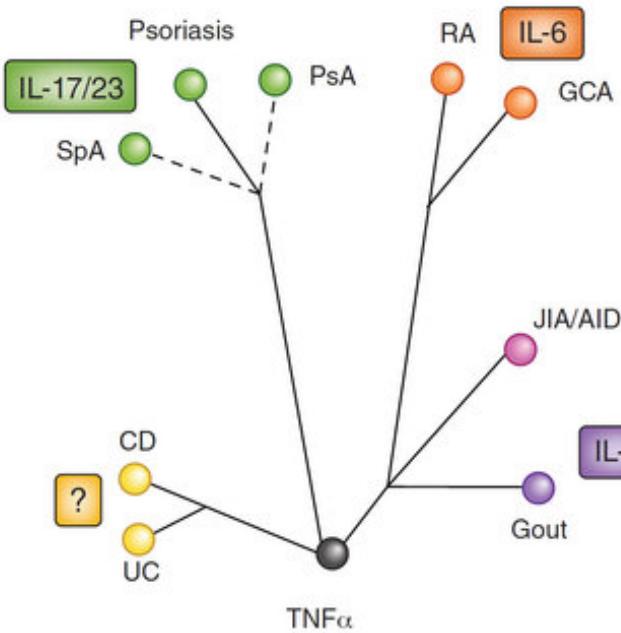


Typ	1 (Byler-Syndrom)	2	3
Gen	<i>ATP8B1 (FIC1)</i>	<i>ABCB11 (BSEP)</i>	<i>ABCB4 (MDR3)</i>
Transport	Phosphatidylserin-Flippase	Gallensäuren-Exportpumpe	Phosphatidylcholin-Floppase
Phäno-typen	Biliäre Zirrhose Benigne rekurrende intrahepatische Cholestase (BRIC) Typ 1 Extrahepatische Manifestationen: Malabsorption, Pancreatitis, Taubheit, Pneumonie	Neonatale Riesenzellhepatitis Biliäre Zirrhose BRIC Typ 2 Intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP) Gallensteine DILI HCC	Biliäre Zirrhose mit duktulärer Proliferation Gallensteine (LPAC) ICP Cholangiokarzinom, HCC
γ -GT	Niedrig !	Niedrig !	↑
Therapie	Lebertransplantation (PEBD = Partielle externe biliäre Diversion)	PEPB Lebertransplantation	Ursodeoxycholsäure Lebertransplantation

Genbasierte Klassifikation inflammatorischer Krankheiten



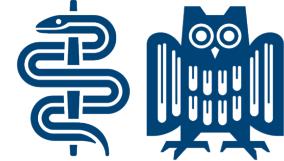
a



b

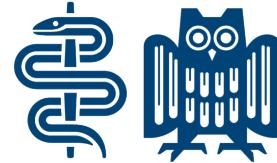
CID	TNF	IL-6R	IL-1	IL-12/23	IL-17A
Rheumatoid arthritis					
Giant cell arthritis					
JIA/AID					
Gout					
Crohn's disease					
Ulcerative colitis					
Psoriasis					
Psoriatic arthritis					
Ankylosing spondylitis					
Multiple sclerosis					
Drugs	Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab	Tocilizumab Sarilumab*	Anakinra Canakinumab Rilonacept	Ustekinumab Briakinumab*	Brodalumab* Ixekizumab* Secukinumab*

Frage 3

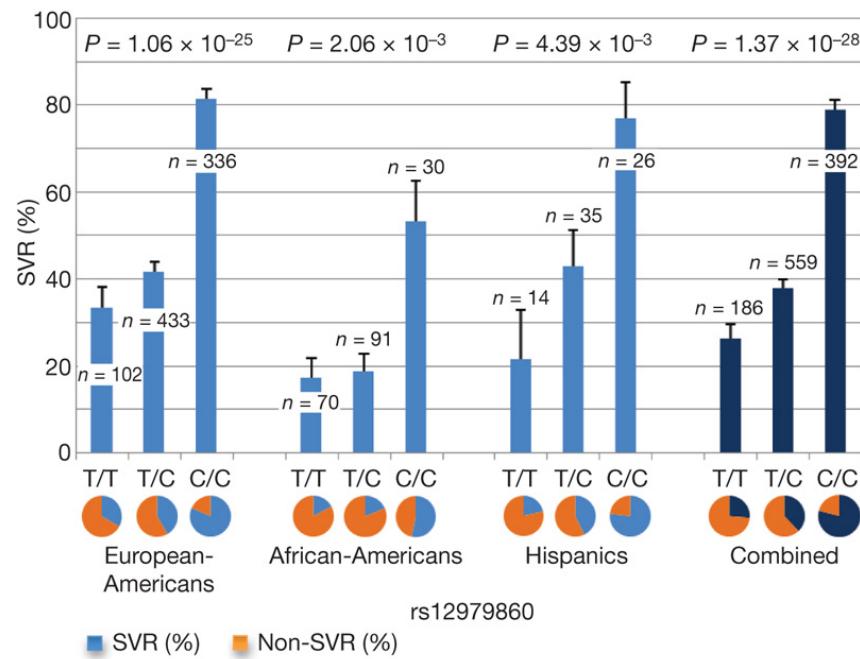


Verbessert die Genetik die
Therapie von Leberkrankheiten?

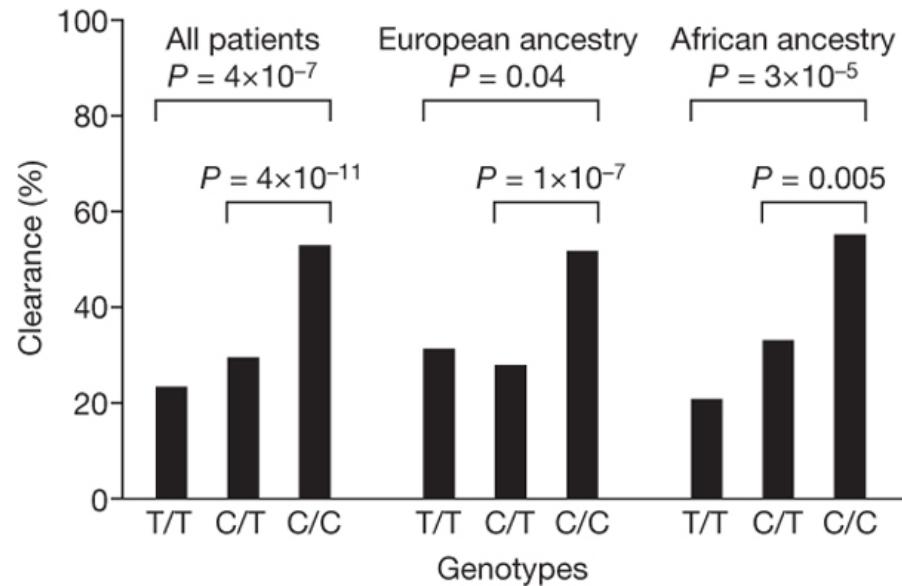
GWAS: Hepatitis C und *IL28B*



SVR und *IL28B*-Variante Odds ratio = 2.0



Spontane Heilung und *IL28B* Odds ratio = 2.1 – 3.0



C-Allel = "Cure"

Ge et al. *Nature* (2009)

Suppiah et al. *Nature Genetics* (2009)

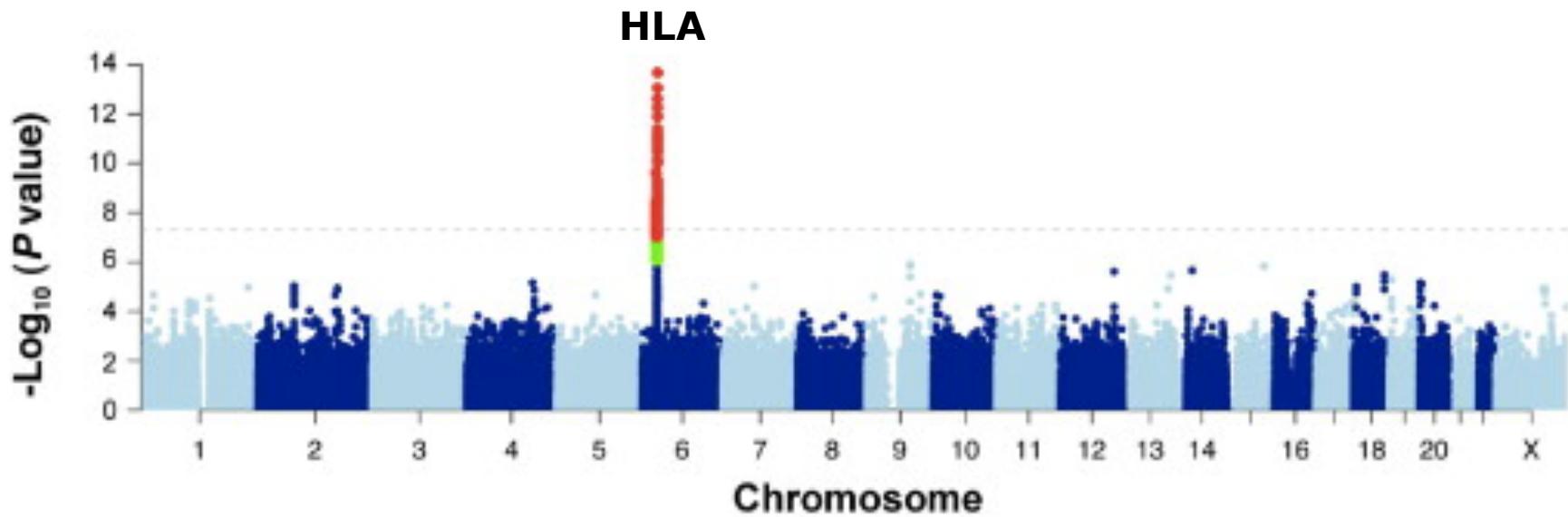
Tanaka et al. *Nature Genetics* (2009)

Rauch et al. *Gastroenterology* (2010)

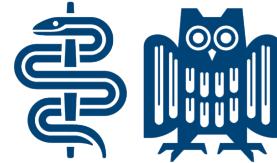
McCarthy et al. *Gastroenterology* (2010)

Thomas et al. *Nature* (2009)
 Rauch et al. *Gastroenterology* (2010)
 Tillmann et al. *Gastroenterology* (2010)
 Di Julio et al. *Hepatology* (2011)

GWAS bei Drug-induced liver injury (DILI): Amoxicillin-Clavulansäure

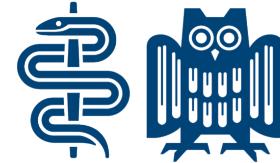


DILI und Autoimmunität



<i>Drug-induced AIH</i>	<i>Immune-mediated DILI</i>
AIH-Prädisposition	Klinisch, biochemisch und histologisch wie AIH
AIH-Induktion durch DILI	häufig Eosinophilie und Rash, keine fortgeschrittene Fibrose
Gutes Ansprechen auf Steroide	Ansprechen auf Steroide
Relapse möglich (Koinzidenz mit AIH)	Remission nach Auslassversuch

Zusammenfassung



- Genetik identifiziert die Ursachen von angeborenen Leberkrankheiten
- Genetik identifiziert die Suszeptibilität für komplexe Leberkrankheiten
- Genetik ermöglicht eine neue Klassifikation von Leberkrankheiten
- Genetik führt zu neuen Behandlungsalgorithmen und personalisierter Medizin