

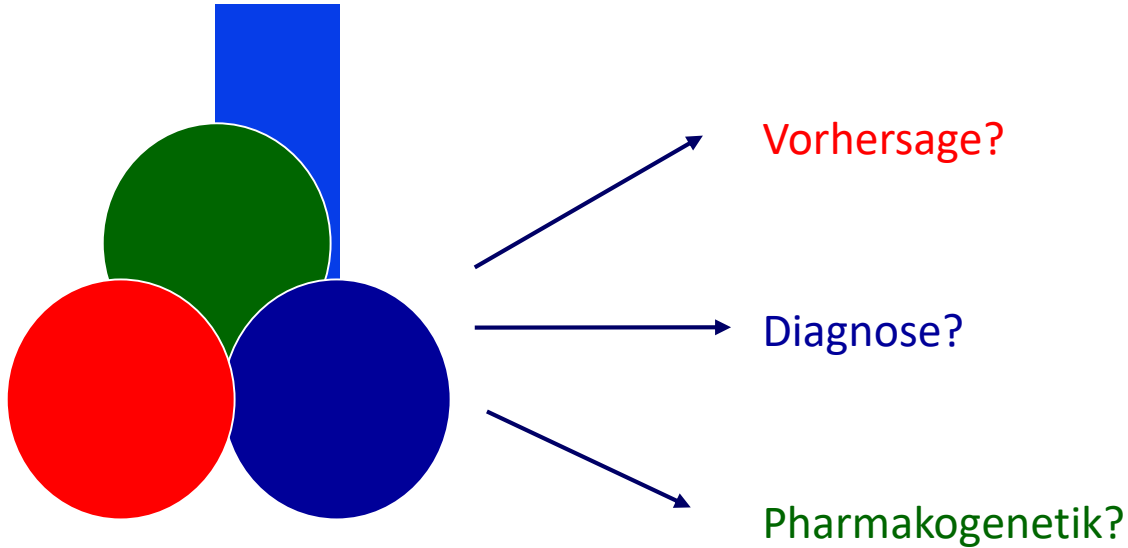
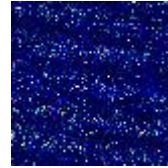
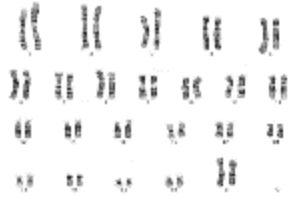
Personalisierte Medizin und psychische Gesundheit: Chancen und Fallstricke

Prof. Dr. med. Andreas Papassotiropoulos
Molecular and Cognitive Neurosciences (MCN)
University of Basel

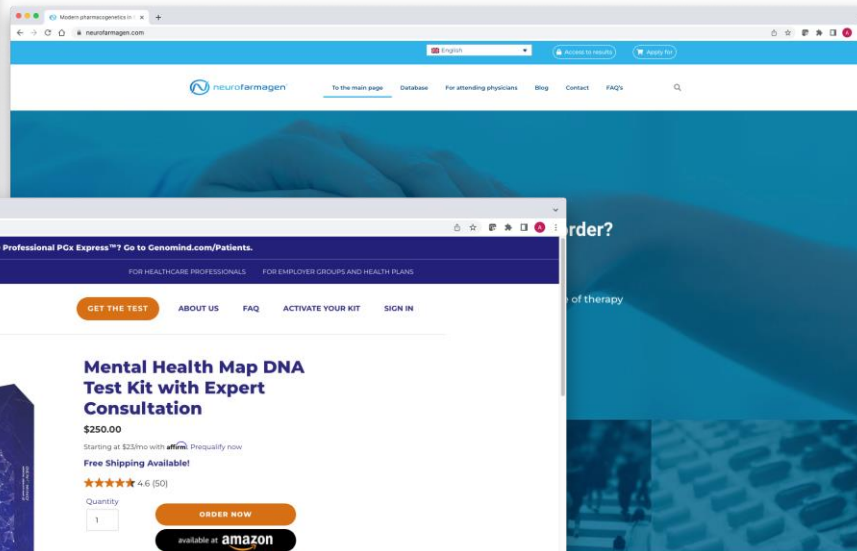
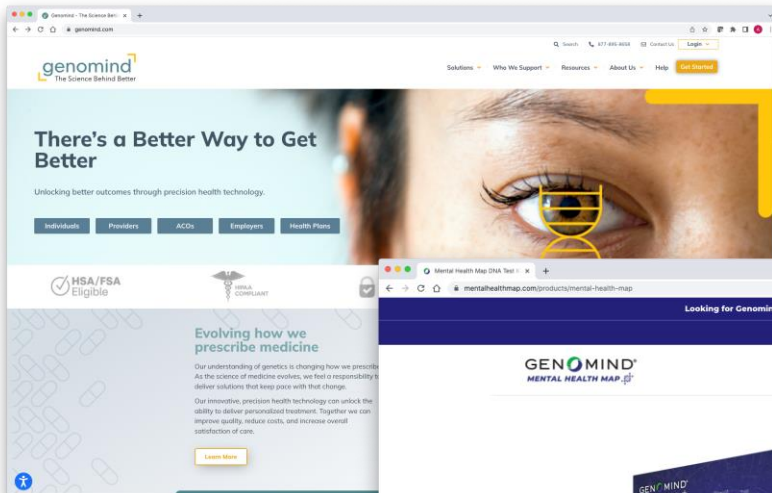
2. Tag der Psychosozialen Gesundheit, 12. Mai 2022



Personalisierte Medizin: Wofür?



Genetik – Ein Geschäftsmodell



GET THE TEST

ABOUT US FAQ ACTIVATE YOUR KIT SIGN IN

Mental Health Map DNA Test Kit with Expert Consultation

\$250.00

Starting at \$23/mo with **afirm** financing now

Free Shipping Available!

★★★★★ 4.6 (50)

Quantity

1

ORDER NOW

available at **amazon**

available at **walmart**

Genomind® Mental Health Map™ is designed to identify your genetic predispositions for 7 Core Genetic Mental Health Capabilities. Understanding the role that these genetic mechanisms play in your mental health empowers you to take new actions.

Every Test includes:

- Analysis of 38 genetic mechanisms that impact your mental health and wellness
- 7 interactive reports that identify your predispositions
- Genetically-based recommendations and resources
- 30-minute consult with a Genomind® BrainTrust™ Advisor
- A 24 page, full color guide to the 7 Core Genetic Mental Health Capabilities™

The Genomind® Mental Health Map™ is not diagnostic and does not inform on prescription medications.

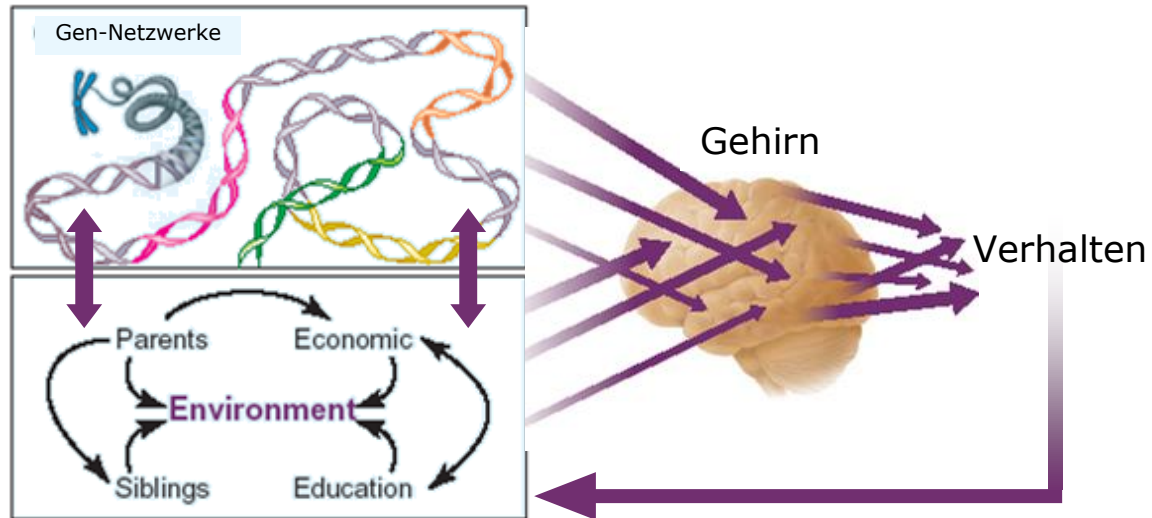


Komplexe Ätiologie

> Alte Denkweise

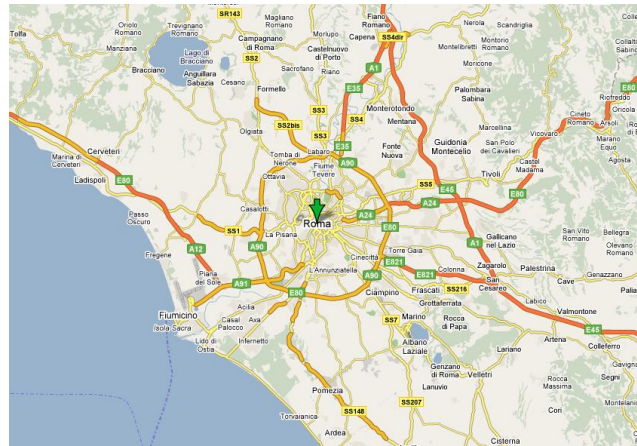


> Neue Denkweise



Genetik komplexer Merkmale

- Genetisch komplexe Merkmale zeigen keine klaren Mendelschen Vererbungsmuster.
- Allerdings zeigen sie familiäre Häufung / Aggregation: Merkmale, die bei Mitgliedern derselben Familie gehäuft auftreten.
- Eine Vielzahl von Merkmalen ist als genetisch komplex zu bezeichnen.
- Aber: Ein und dasselbe Merkmal kann durch das Zusammentreffen verschiedener individueller Konstellationen entstehen („Viele Wege führen nach Rom“)



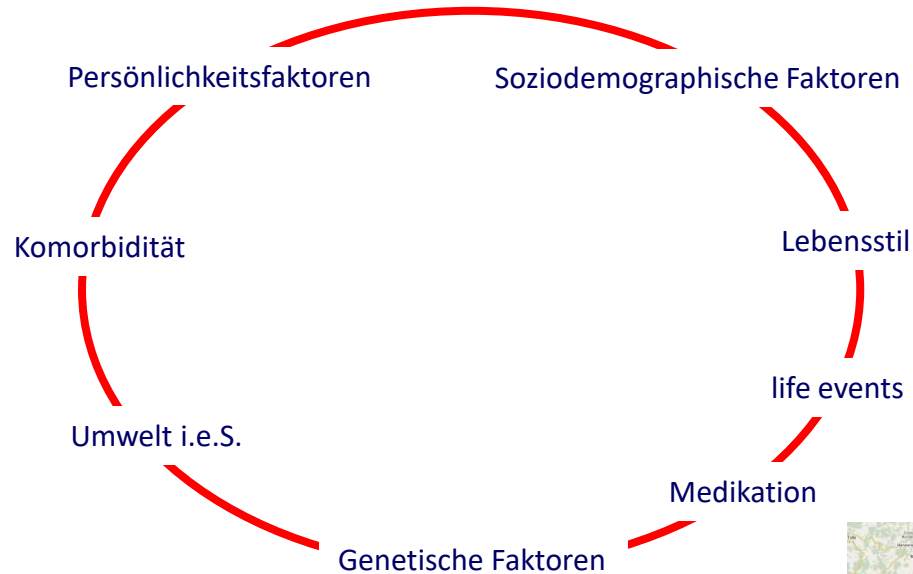
Genetik komplexer Merkmale – Familiäre Aggregation

Häufigkeit der Schizophrenie %	
Gesamtbevölkerung	0.8
Eltern von Betroffenen	4.4
Geschwister von Betroffenen	8.5
Kinder von Betroffenen	12.3

Was fällt Ihnen bei dieser Tabelle auf?

Familiäre Aggregation: gemeinsame **Faktoren** innerhalb von Familien

Multifaktorielles Entstehungsmodell



Diagnosen psychischer Störungen: Unspezifisch

Psychiatrische Diagnosen



- Diagnosespektrum
- Phänotypische Heterogenität
- Biologische Heterogenität

Beispiel: major depression nach DSM-V

Gewichtsabnahme



Gewichtszunahme

Insomnie



Hypersomnie

Psychomotorische Unruhe



Psychomotorische Verlangsamung



636,120 Ways to Have Posttraumatic Stress Disorder

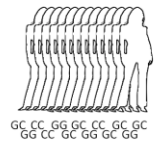
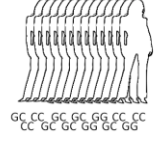
Isaac R. Galatzer-Levy¹ and Richard A. Bryant²

¹New York University School of Medicine; and ²University of New South Wales, Kensington, New South Wales, Australia

Perspectives on Psychological Science
8(6) 651–662
© The Author(s) 2013
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1745691613504115
pps.sagepub.com

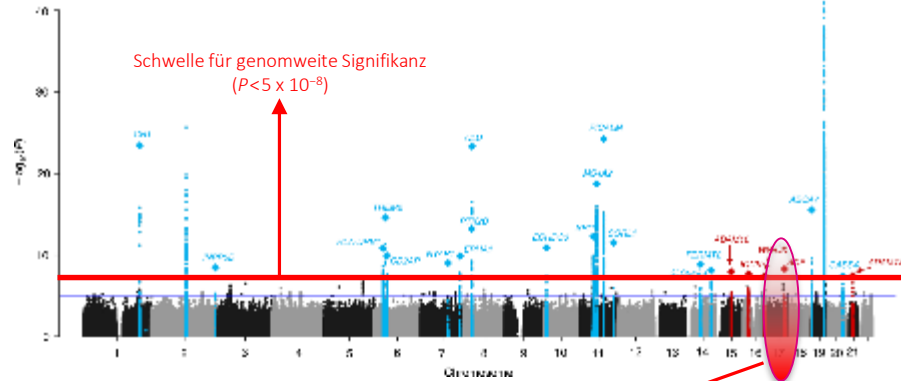


Genom-weite Assoziationsstudien (GWAS)

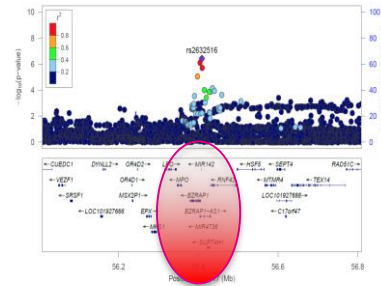
	SNP1	SNP2	SNP ...
	Cases	Cases	<i>Repeat for all SNPs</i>
	Count of G: 2104 of 4000	Count of G: 1648 of 4000	
	Frequency of G: 52.6%	Frequency of G: 41.2%	
			
	Controls	Controls	
	Count of G: 2676 of 6000	Count of G: 2532 of 6000	
	Frequency of G: 44.6%	Frequency of G: 42.2%	
			
	P-value: $5.0 \cdot 10^{-15}$	P-value: 0.33	



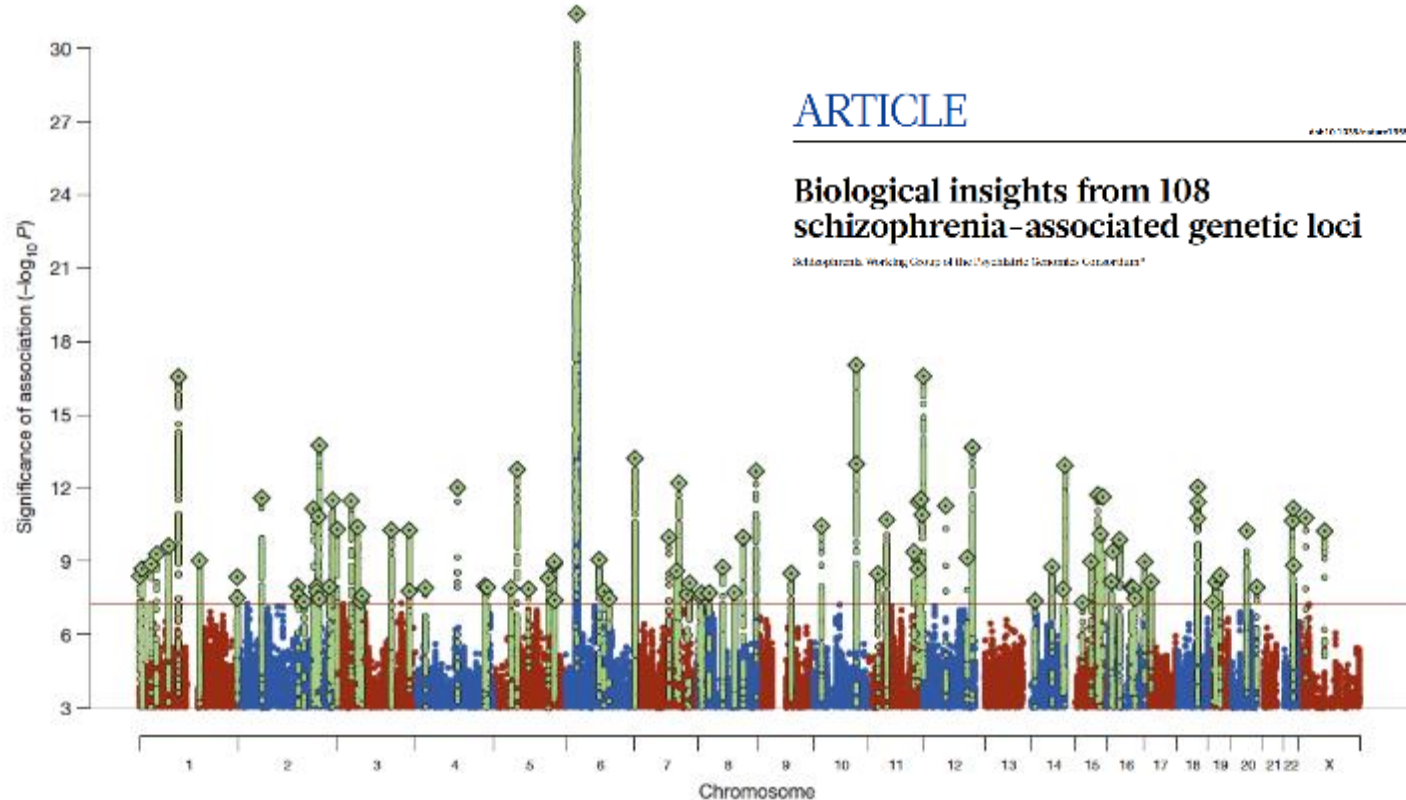
Manhattan plot



Zoomen, Suche nach «dem Gen»



GWAS - Schizophrenie



Article

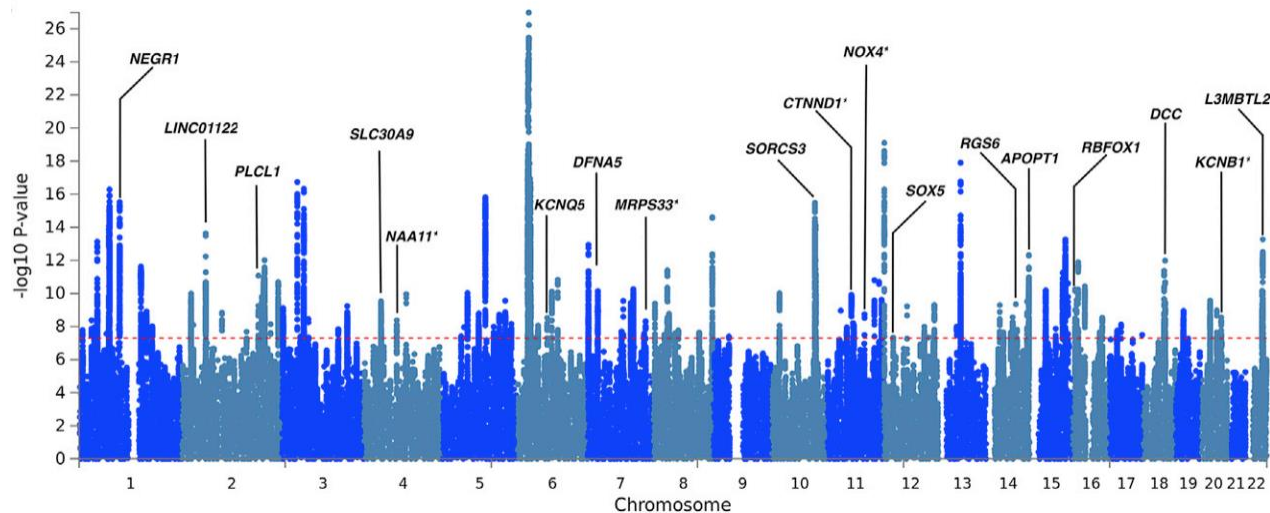
Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium^{1,*,*}

¹Lead Contact: Jordan W. Smoller

*Correspondence: plee0@mgh.harvard.edu or jsmoller@mgh.harvard.edu

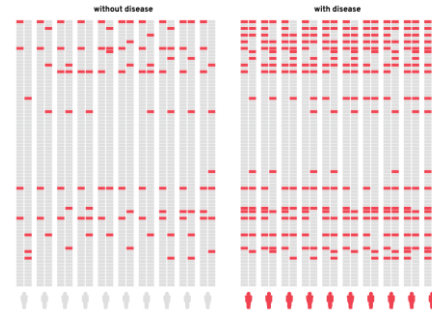
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.020>



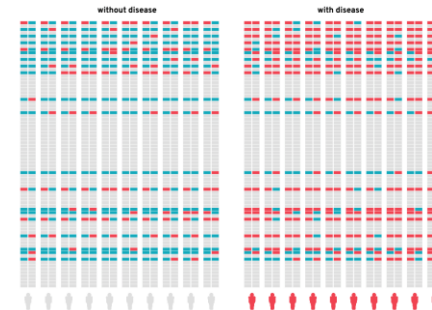
Polygenic scores

Ein **polygenic score (PS)** wird verwendet, um das Risiko einer Person für eine bestimmte Krankheit auf der Grundlage ihrer Genetik abzuschätzen.

Tritt eine genetische Variante häufiger bei Menschen mit einer Krankheit auf, wird sie mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht.



Tritt eine genetische Variante häufiger bei Menschen ohne eine Krankheit auf, wird sie mit einem geringeren Risiko in Verbindung gebracht.



Polygenic scores

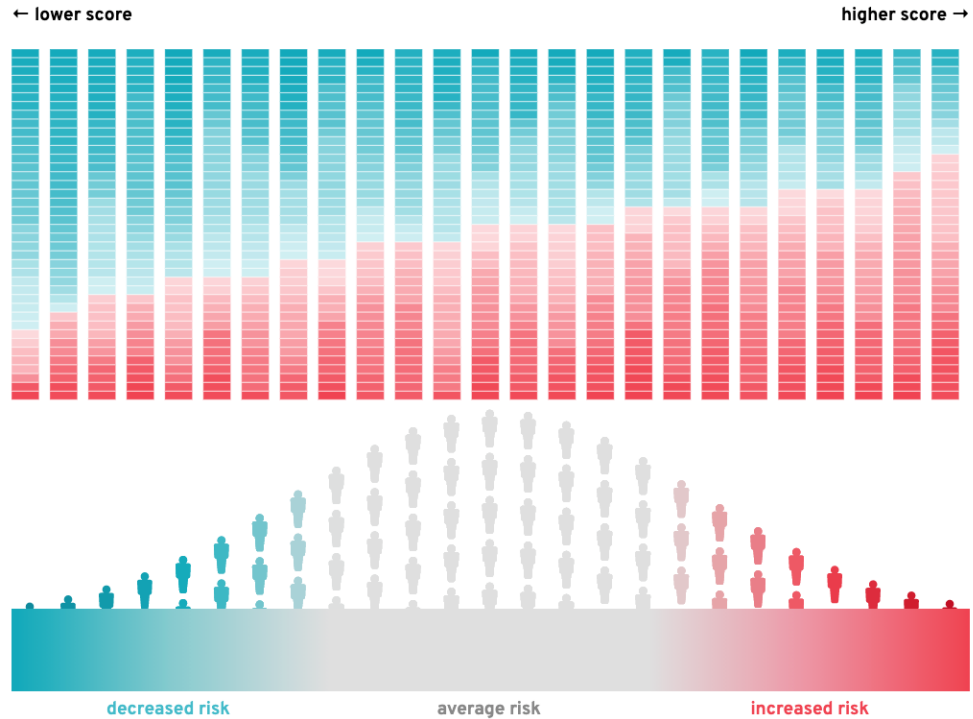
Einige Risikovarianten haben eine **große Auswirkung** auf das Risiko und einige Risikovarianten haben eine geringe Auswirkung auf das Risiko.



PS-Berechnung: Addition der Gesamtzahl der risikoe erhöhenden und risikoverringern den Varianten sowie der Größe ihrer Auswirkungen.



Polygenic scores

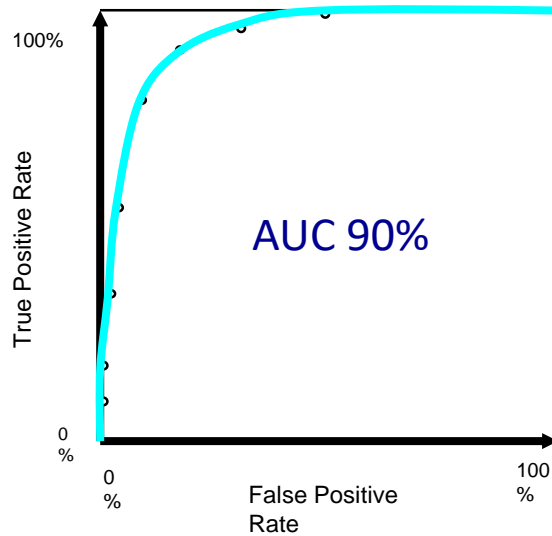


Notiz: PRS für Erkrankungen, PS für quantitative Merkmale

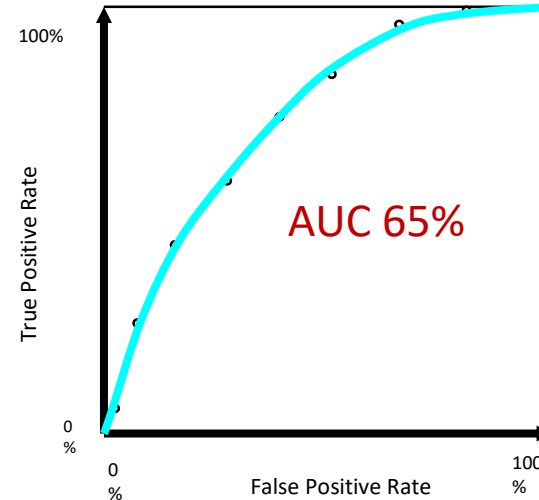
ROC Analyse



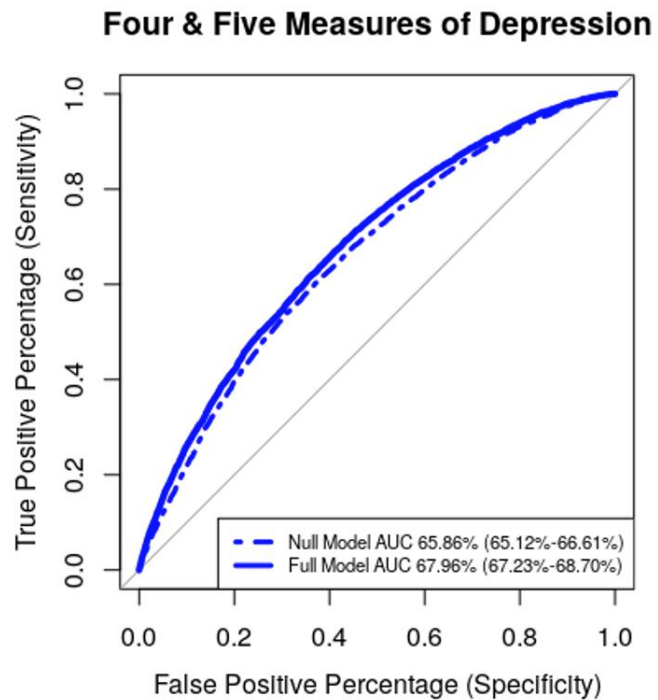
Ein guter Test



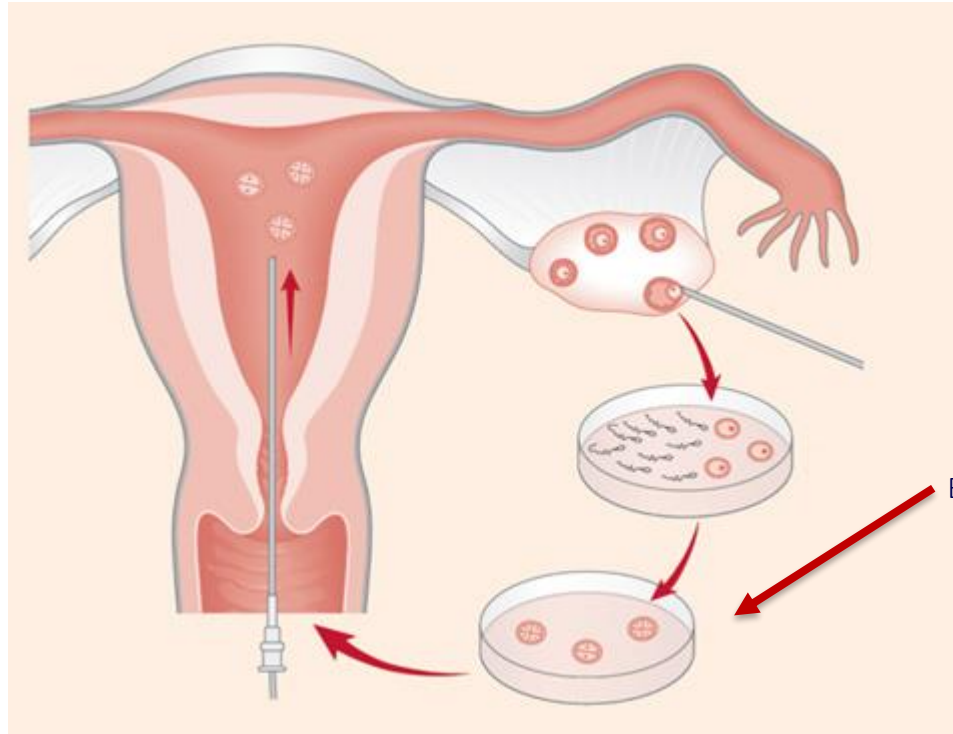
Ein schlechter Test



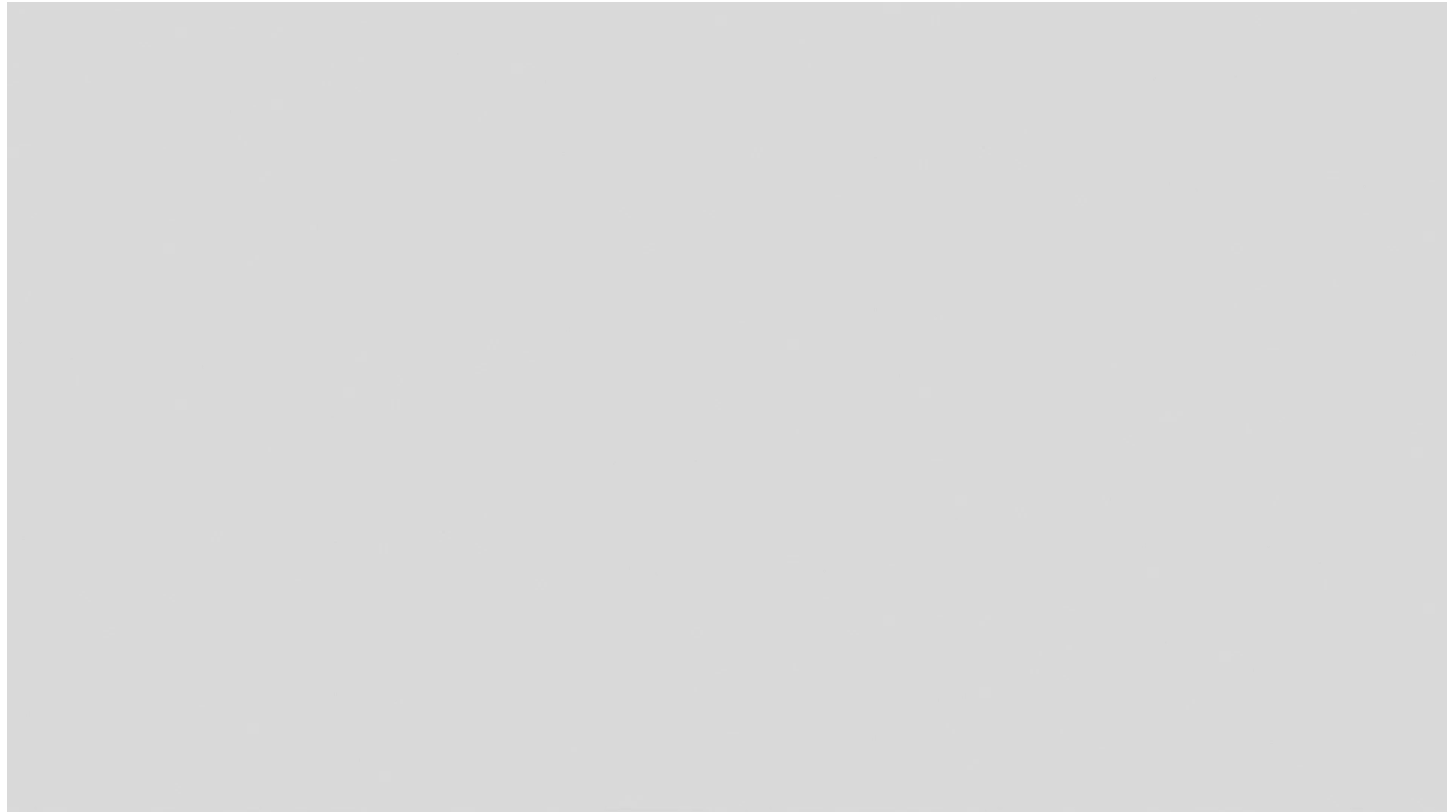
ROC Analyse – Depression polygenic risk score



Polygenic scores and in vitro Fertilisation (IVF)



PRS als Geschäftsidee: Genomic prediction Inc.

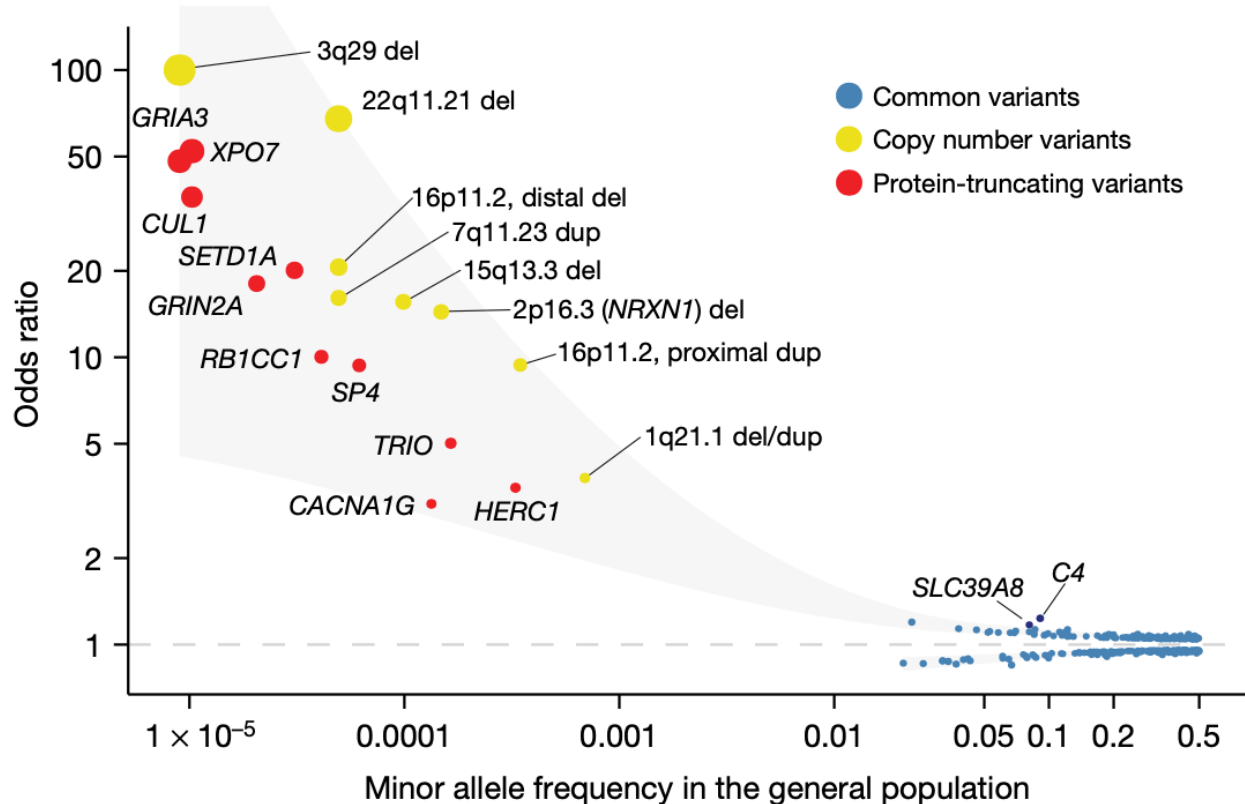


Position der International Society for Psychiatric Genetics



- Erstens sagen polygene Risikoscores nichts darüber aus, ob eine Person eine Krankheit entwickeln wird. Sie messen nur einen von vielen möglichen Risikofaktoren.
- Zweitens sind polygene Risikoscores nicht spezifisch für eine einzelne Erkrankung. Das bedeutet, dass die Selektion für eine Krankheit auch andere genetische Merkmale beeinflussen kann.
- Drittens ist nicht bekannt, wie das Risikoniveau den zukünftigen Eltern genau mitgeteilt werden kann.
- Viertens: In vielen Ländern gibt es für das polygene Embryoscreening keine Vorschriften oder Kontrollen zum Schutz vor Missbrauch, wie dies bei anderen Gentests der Fall ist.
- Fünftens: Das Screening von Embryonen auf psychiatrische Erkrankungen kann die Stigmatisierung dieser Diagnosen verstärken.
- Schließlich wurde die psychiatrische Genetik in der Vergangenheit für eugenische Zwecke missbraucht, und das polygene Embryoscreening wirft viele ethische, rechtliche und soziale Fragen auf, die potenziell zu Schaden führen können und noch nicht untersucht oder behandelt wurden.

Extrem seltene genetische Varianten – Risiko für Schizophrenie



Personalisierte Medizin und psychische Gesundheit – Die Vision

Symptom-based categories

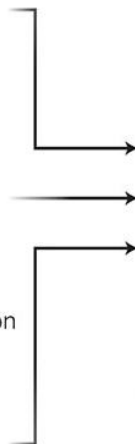
Major depressive disorder



Mild depression (dysthymia)



Bipolar depression



Integrated data

Genetic risk
polygenic risk score

Brain activity
insula cortex

Physiology
inflammatory markers

Behavioral process
affective bias

Life experience
social, cultural, and environmental factors



Data-driven categories

Cluster 1



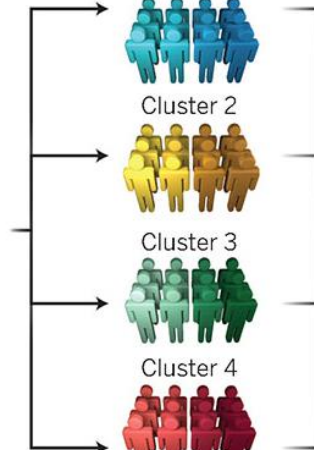
Cluster 2



Cluster 3



Cluster 4



Prospective replication and stratified clinical trials