

DIE MACHT DES GENOMS

Gesundheitsmatinée
Klinik Hirslanden
4.Juni 2016



Prof. Dr. med. Thomas D. Szucs

Facharzt Prävention

Facharzt Pharmazeutische Medizin

Praxis für Personalisierte Medizin

Klinik Hirslanden

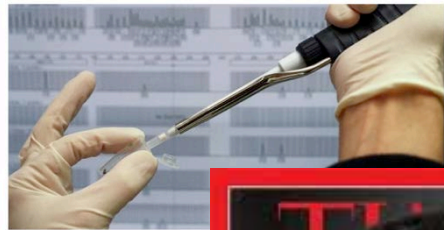
Universität Basel, Institut für Pharmazeutische Medizin

Genomische Medizin, Genetik, Pharmakogenetik,
Pharmakologie, Public Health

Verheiratet, 1 Kind

Schweizer testen ihre Gene zuhauf im Ausland

von L. Hanselmann - Eine Viertelmillion Schweizer liess sich ihre Gene testen. Doch viele der Tests, die ausländische Firmen im Internet anbieten, sind unseriös. Nun schlagen Schweizer Mediziner Alarm.



Mensch & Medizin



Stress im Kindesalter können das Erbgut nachhaltig verändern und Depressionen oder Angststörungen begünstigen.

Hoffnung für Depressive

Neue Medikamente gegen Depressionen sind schwer zu finden. Die Genanalyse könnte helfen, wirksamere Behandlungen zu entwickeln. **Von Annegret Czernotta**

Wie ein genetischer Test die Wirkung von Medikamenten im Körper abbau helfen kann, das Vitamin B12 in dieser Gruppe besser als Vitamin D.

Menschen, die Nikotin schneller abbauen, tauchen mehr
Wer Nikotin langsamer normal schnell abbaut, profitierte am meisten vom Vareniclin. Nach zehntägiger Behandlung wurden damit 38,5 Prozent der Probanden rauchfrei. Leider verlor die Efficacy nach einem Jahr waren nur noch 16 Prozent Nikotinfrei.

Dieses Gruppe über rückfälligkeit, erklären die Forscher damit, dass Personen, die Nikotin schneller abbauen, meist mehr Zigaretten rauchen als Langzeit-Raucher. Zudem sei der Belohnungseffekt bei Einnahme von Vareniclin stark, weil das Nikotin im Hirn immer wieder nach auflebe.

Wird man die Rauchstopp-Therapie individualisieren, könnte die Kurzeit auch Zeit sparen, versichert die Forscher. Beim Rauchstopp ein Medikament individuell

es, mit dem Kind im Nordwesten des kanadischen Forder. Ein entlicher die Erfolgsgeschichte erhalten, postmortale Woche in der Respiratory ist bekannt, dass in hängt von den von Faktoren wie dem Alter, der in weiblichen Genen Ovarien oder von der von Medizin

absteigt für und stimmte die Forscher Carys Lerman er 1200 Personen bei Raucher-, eine per Los eine Bewerber eine Wipflanzler (plus Platin Rauchergruppen, um die Probanden Raucherstopp betra

aus gleich gut. Was die Wirkung im Körper abbau helfen kann, das Vitamin B12 in dieser Gruppe besser als Vitamin D.

zu vermeiden, je nach Testergebnis vorab - das wäre ein Novum. «Man sollte diese Methode im Auge behalten, immerhin wird das Ergebnis damit verbessert. Entsprechende Tests können nur auch bei manchen anderen Medikamenten vorher anzuwenden», sagt Alexander Jetter, Oberarzt an der Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie am Universitäts



Unsterkbar ohne Zigaretten im Mund Keith Richards, Gitarrist der Rolling Stones

Eine Frage der Gene

Ein einfacher Labortest soll helfen, die richtige Raucherstopp-Therapie zu finden

zu vermeiden, je nach Testergebnis vorab - das wäre ein Novum. «Man sollte diese Methode im Auge behalten, immerhin wird das Ergebnis damit verbessert. Entsprechende Tests können nur auch bei manchen anderen Medikamenten vorher anzuwenden», sagt Alexander Jetter, Oberarzt an der Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie am Universitäts

safters Abbauprodukt verwascht. Geschlecht das sehr effektiv, nicht das Rückfallrisiko. Bei Frauen, bei denen CYP2D6 langsam arbeitet, verstreicht man eher eine andere Therapie wählen, sagt Jetter. Allerdings wissen die Biomediziner noch nicht, ob diese sprechende Genom in keine Routine sind und von den Verschiebung nach nicht bestätigt. In nachden, wie umfangreich es sollte Test ist, kostet er zwischen 100 und 1500 Franken. Bei dem bezahlen die Firmen für von Therapiebeginn nur in ausgewählten Fällen. Es gibt aber inzwischen eine Reihe von Tests, dank denen die Therapie verbessert wird. Die Krankenkassen sollen diese dann auch übernehmen, findet Jetter.

Nicht immer schafft ein Genent vollständige Klarheit
Medizinisch sinnvoll könnte die Vorabklärung etwa bei Cholesterisemern sein. Denn bis zu 10 Prozent derer, die sogenannte Statine nehmen, bekommen Muskelschmerzen, weil die Moleküle die Muskeln schädigen können. Gebildet sind vor allem Personen, bei denen - genetisch bedingt - ein bestimmter Enzymtyp im Blut vorliegt ist. Er sorgt dafür, dass das Statin in die Lebertransportiert wird. «Aber nur nur schwach, ist der Spiegel des Cholesterinsenkers im Blut höher, und es gelangt mehr zu den Muskeln. Dann kann das Risiko für eine Muskelschädigung 20-fach steigen.

Die US-Arzneimittelbehörde FDA empfiehlt bei betroffenen Personen daher eine Dosisumkehrung des Statins. Aber: Dieses Gen ist leider nicht der einzige Risikofaktor, sodass der Genent allein keine vollständige Sicherheit gibt, sagt Jetter.

Ob fast sich eben nicht alles auf eine einzige Genvariante zurückführen. Beim CYP2D6 zum Beispiel, das den Abbau Dutzender von Medikamenten beeinflusst, seien über 90 Varianten beschrieben, sagt Jessica Mawhinney, Dozentin der Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie am USC. «Zudem beeinflussen auch genetische Faktoren den Arzneimitteleffekt». Dazu zählen etwa die genetisch bedingten, kleineren Kopieranzahl von Hormonen oder Galleenzellen oder auch Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen.

Solche Faktoren helfen bei der Auswahl der richtigen Therapie. Im Vergleich dazu ist der Labortest der Raucherstopp-Therapie - und fast jeder Mensch als auch die nicht genetischen Faktoren relevant. In jedem Falle würde eine solche Untersuchung in diesem Fall bevorzugt.



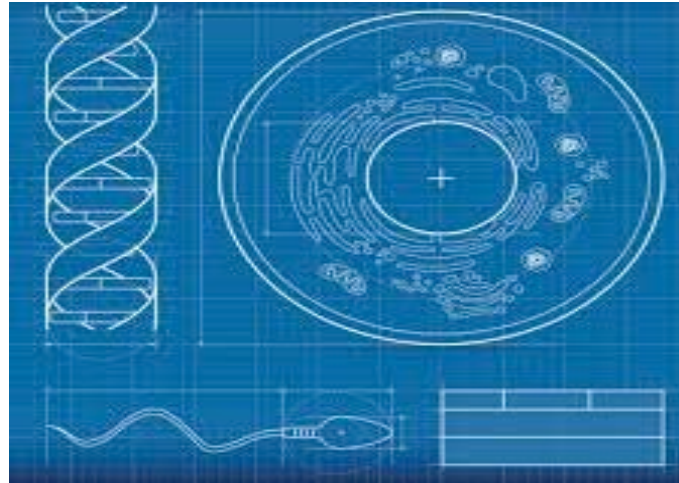
HIRSLANDEN
KLINIK HIRSLANDEN

Wir sind alle verschieden



$\Delta = 0.4\% = 24 \text{ Mio. Basenpaare}$

Grund für die Verschiedenheit Unterschiede in den Eiweißen!



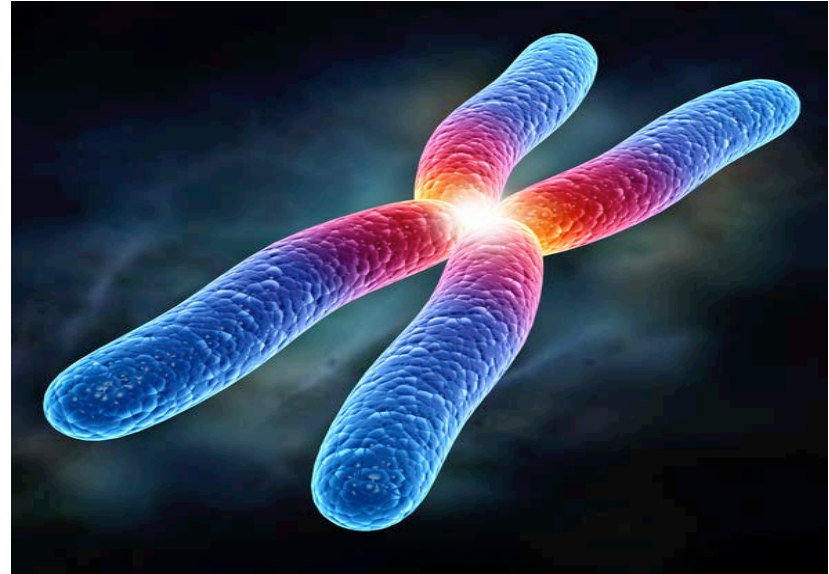
Die Blaupause



Bibliothek = Genom



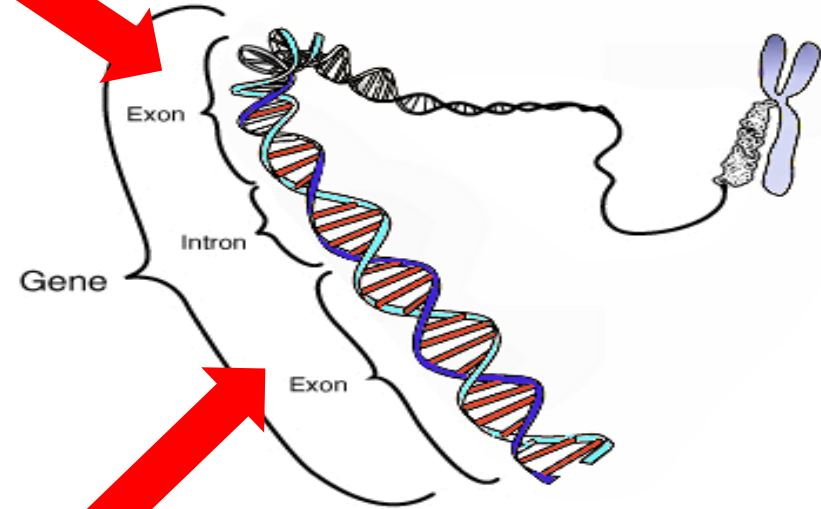
Büchergestell = Chromosom



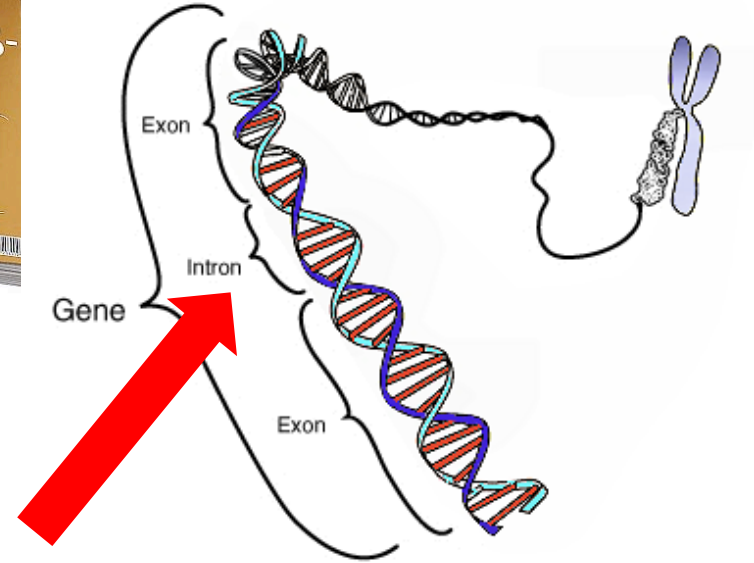
Buch = Gen



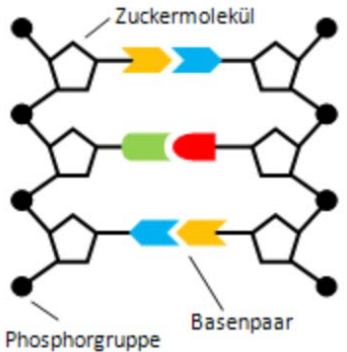
Kapitel = Exon =
Redaktioneller Teil



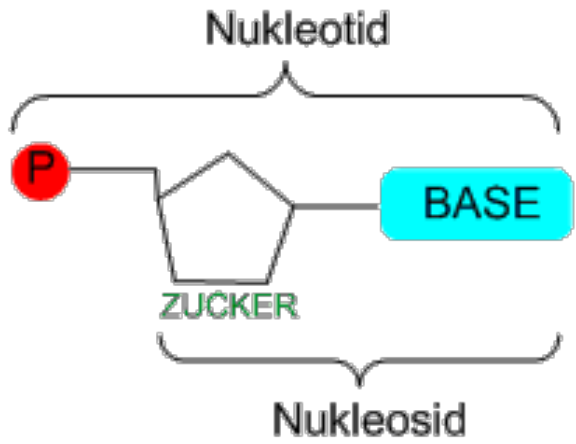
Kapitel = Intron = Werbung



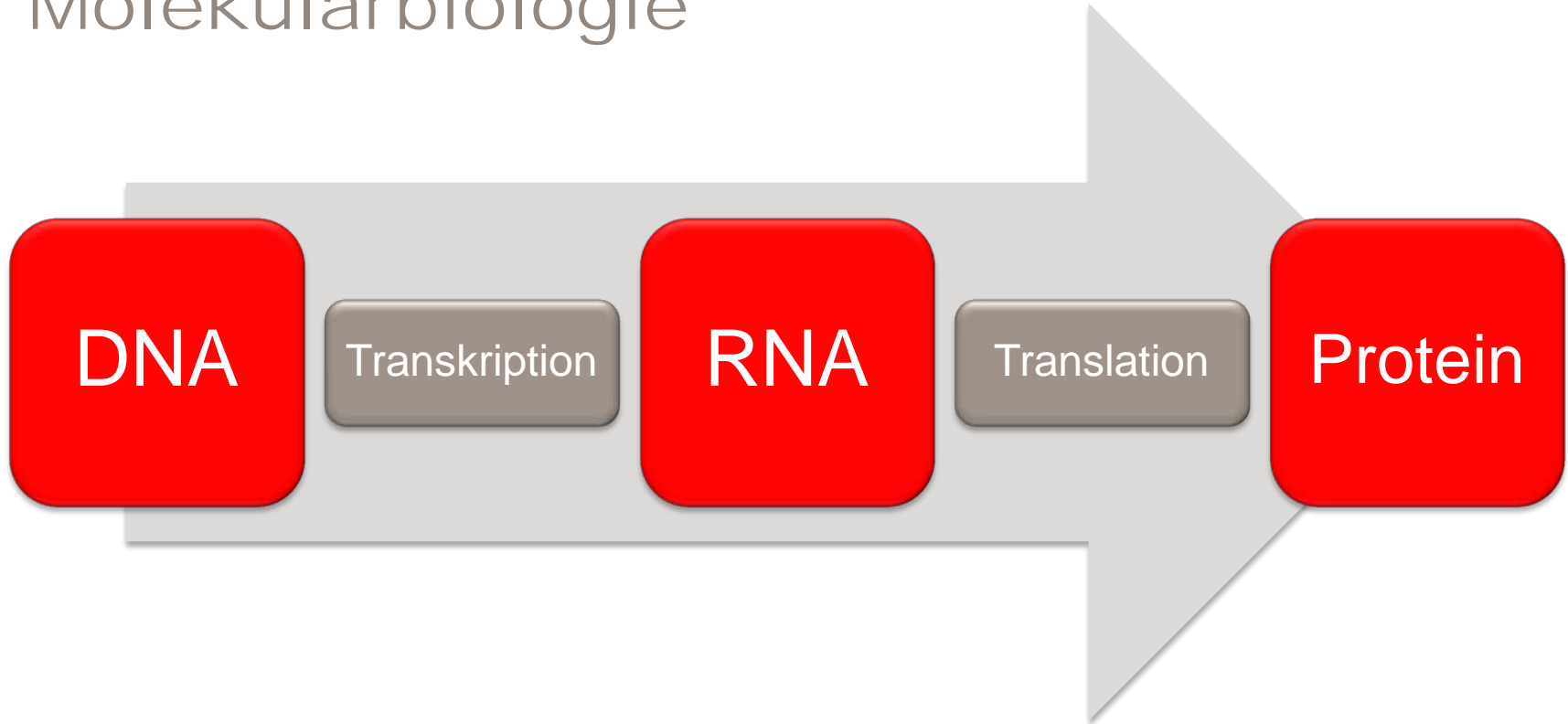
Wort = Triplett, Codon
 (Kodiert → Aminosäure)



Buchstabe = Nukleotid

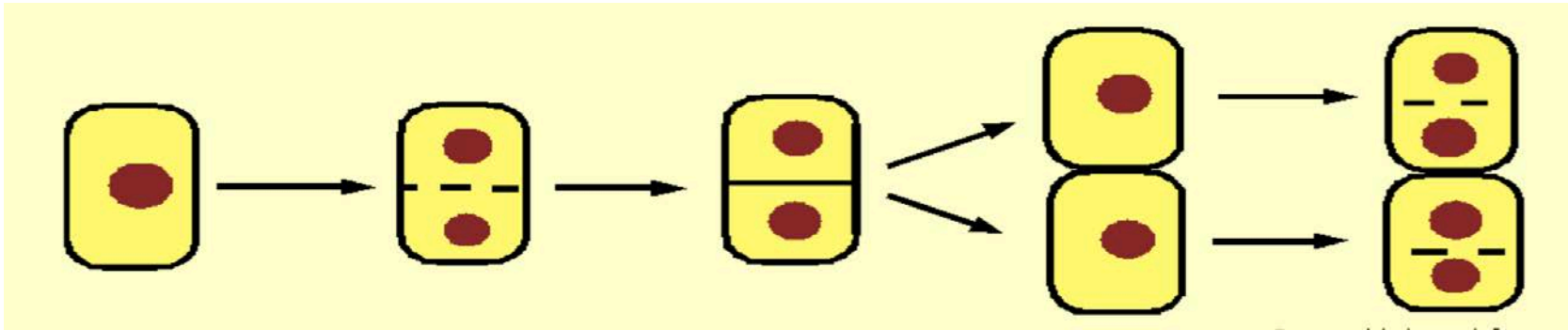


Zentrales Dogma der Molekularbiologie



DNA = genomische Blaupause

- 300 Milliarden Zellteilungen/Tag



- 40'000 Schäden pro Zelle/Tag

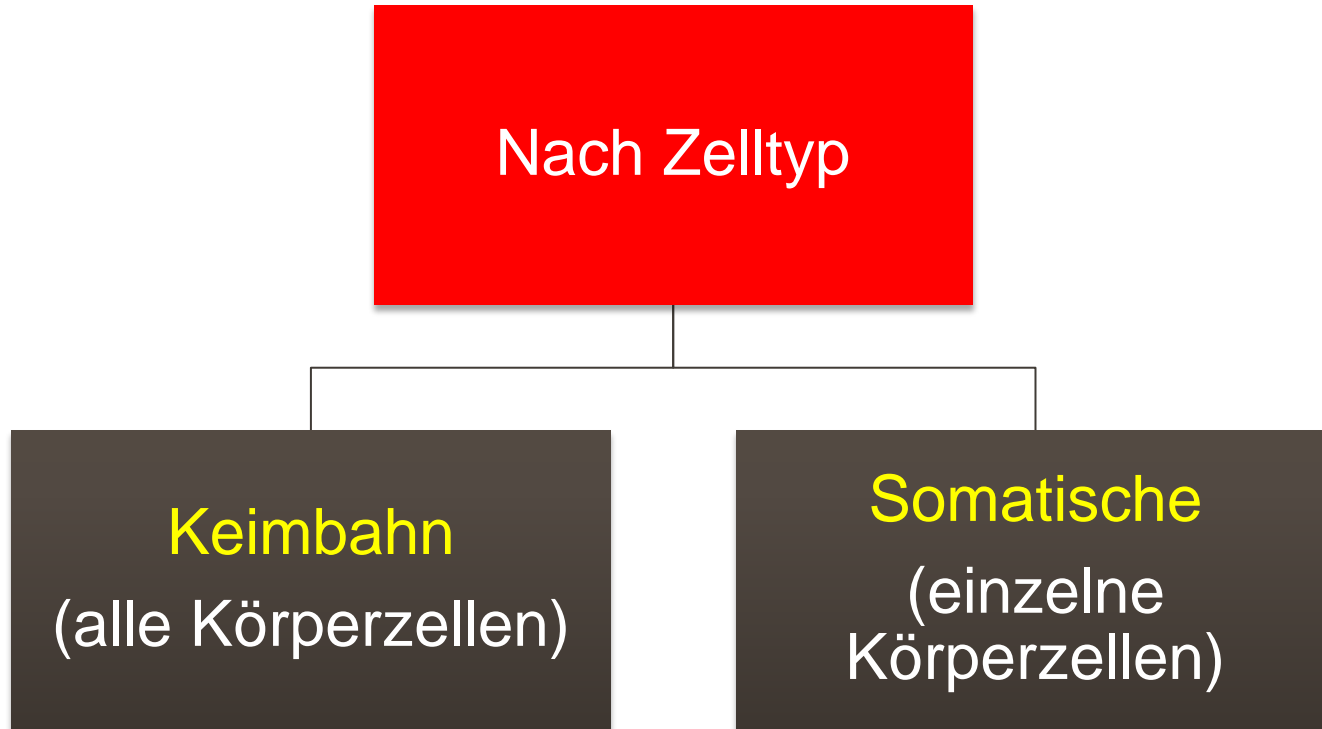
DNA → RNA → Eiweiss

Kopierfehler sind vorprogrammiert und verlangen Reparaturen

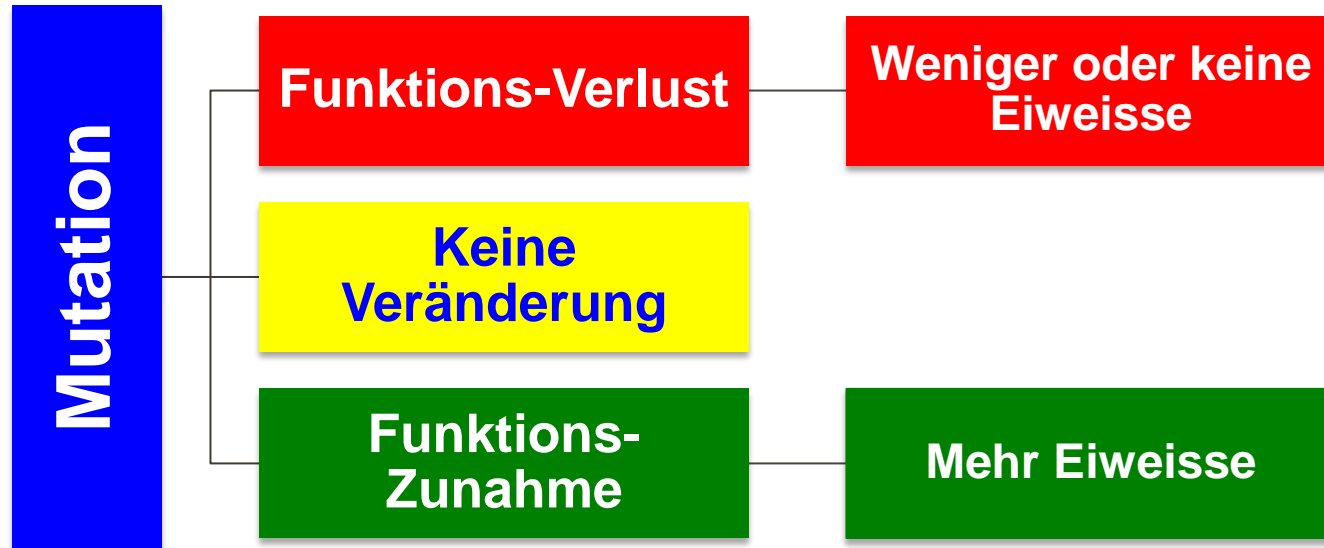


1.2×10^{16} Reparaturen pro Tag (= 12 PB)
(Google prozessiert pro Tag 24 PB)

Typen von Mutationen



Auswirkungen der Mutation



Krebssteuernde Gene



„Bremse“

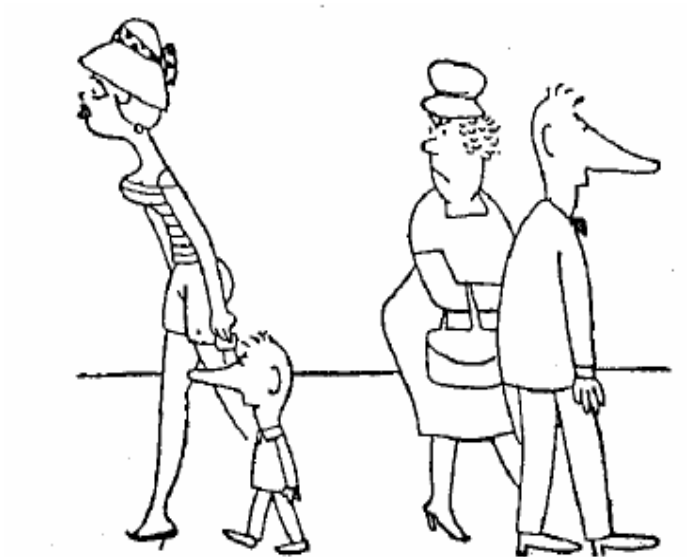


„Gaspedal“

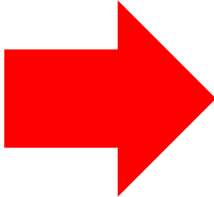
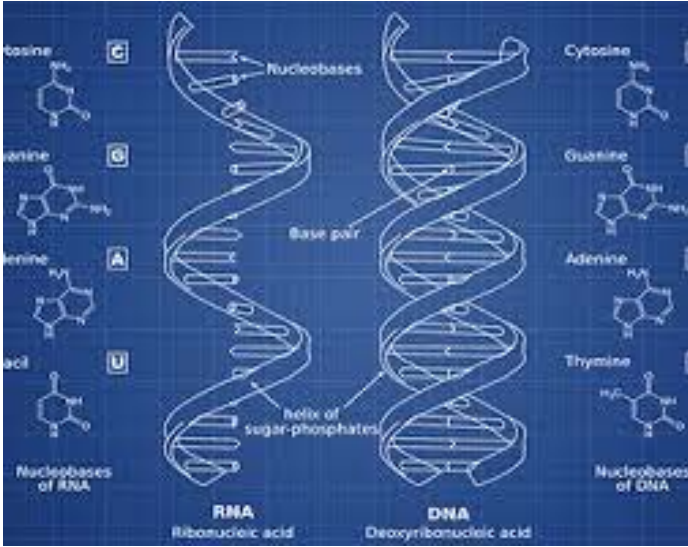


Liegt alles in den Genen?

Nein: Epigenetik ist genauso wichtig!



Epigenetik



Gene und Umwelt



Genetik und Krankheit

Chromosomenstörungen

Down Syndrom



Monogene Erkrankungen

Bluterkrankheit

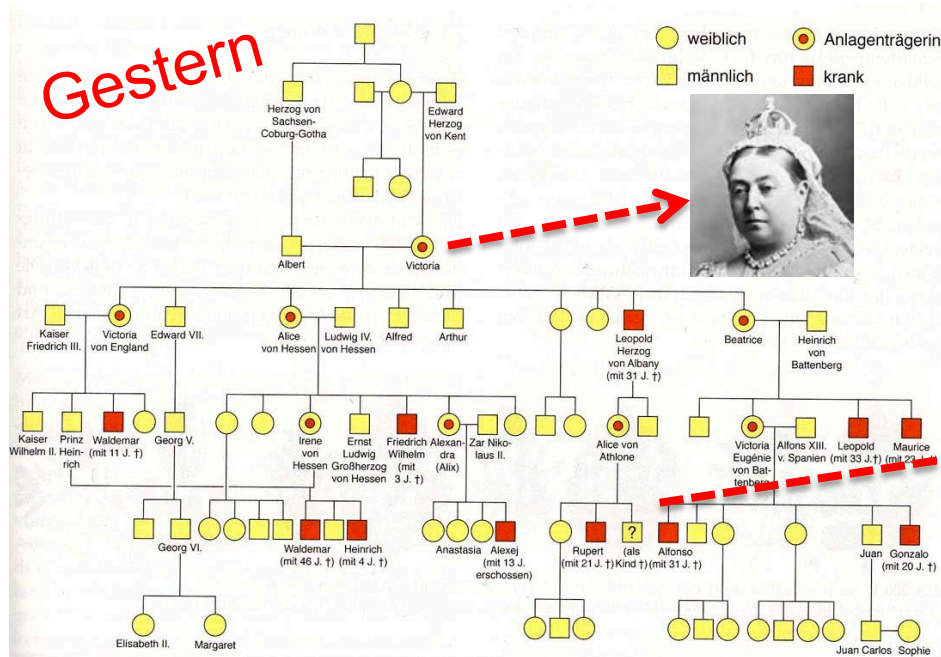


Multifaktorielle Erkrankungen

Zuckerkrankheit



Stammbaum europäischer Fürstenhäuser mit Bluterkrankheit



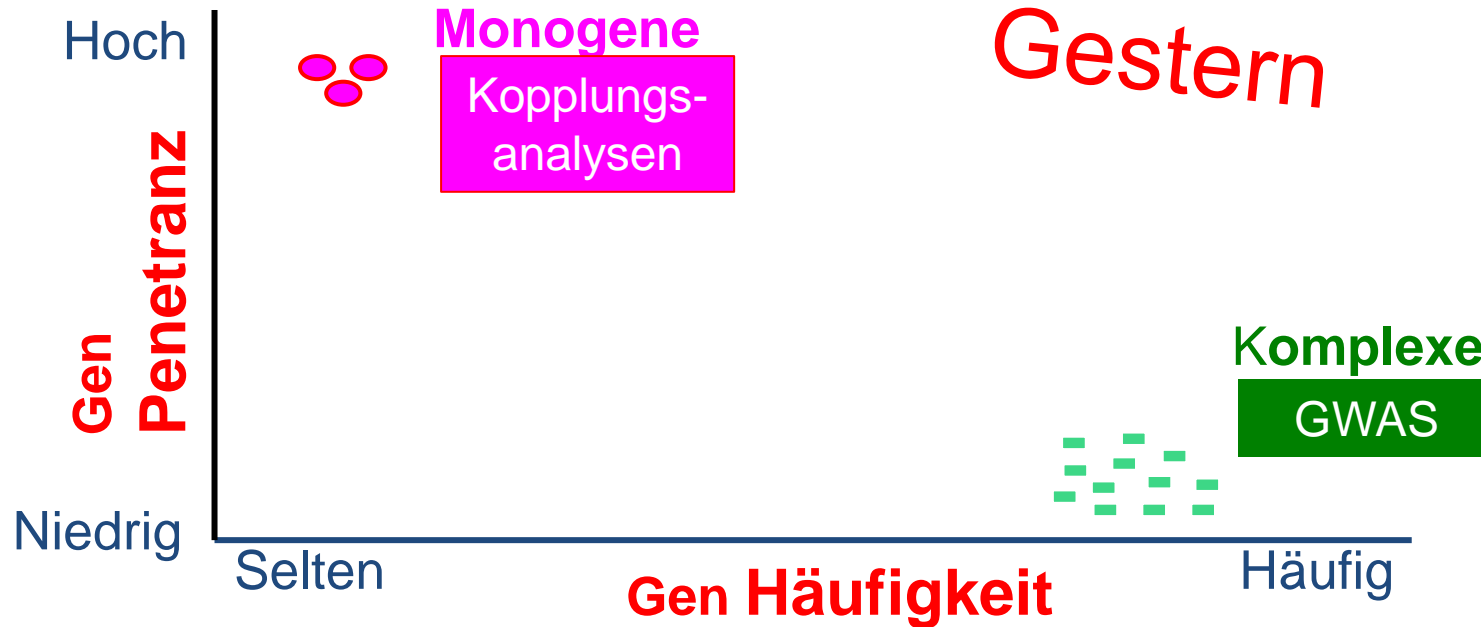
Zwillingsforschung

Gestern



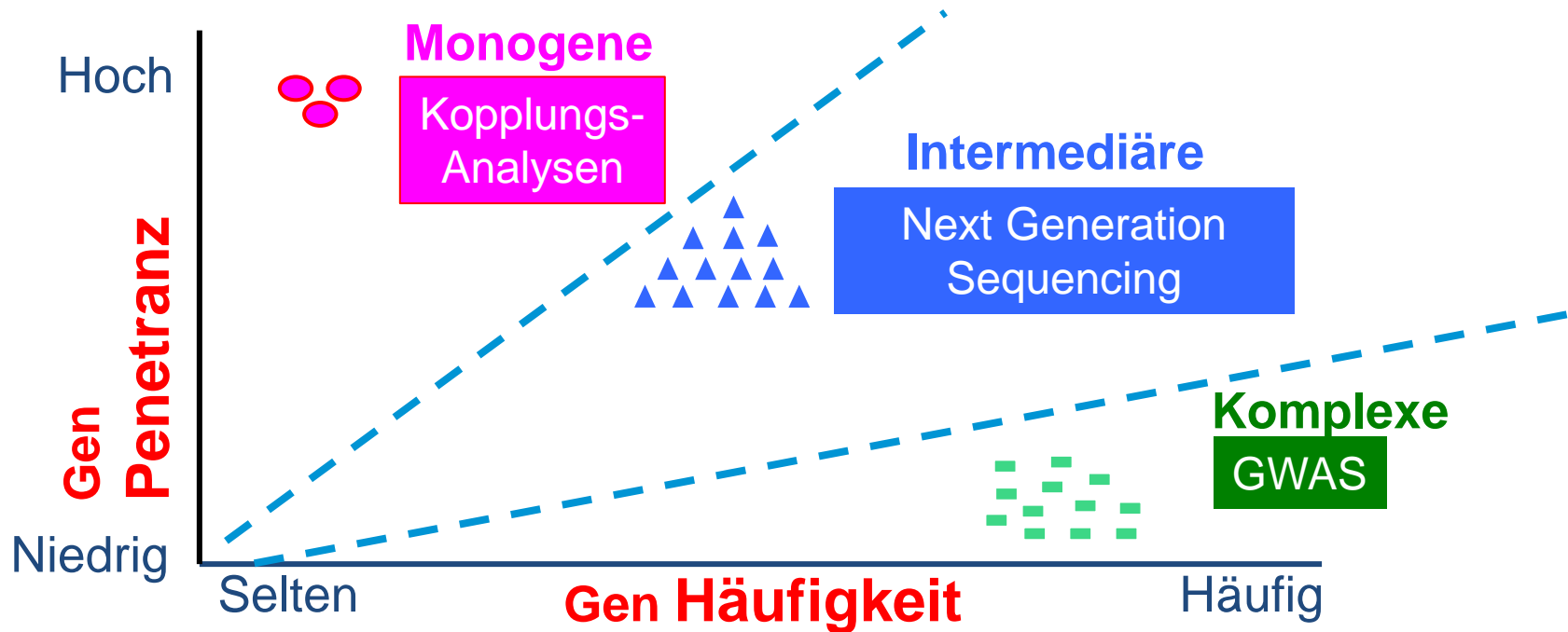
UND WIE FINDET MAN GENE HEUTE UND MORGEN?

Wie findet man Krankheitsgene?



Wie findet man Krankheitsgene?

Heute

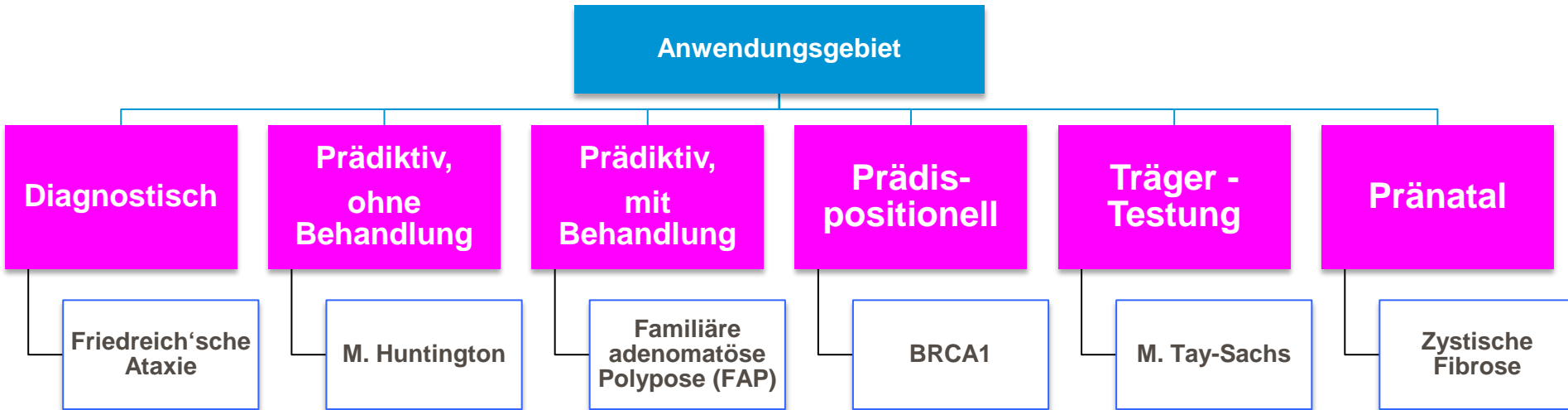


Hochdurchsatz Sequenziermaschine

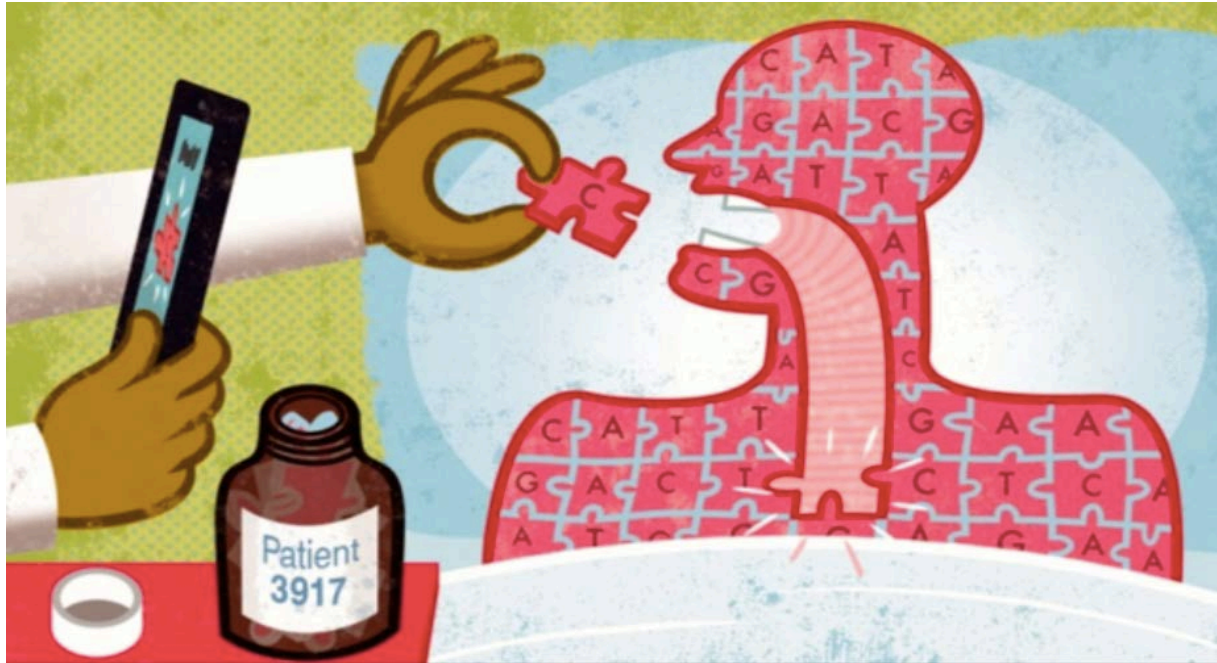
I LOVE
my HiSeq



Welche Arten von genetischen Tests gibt es?



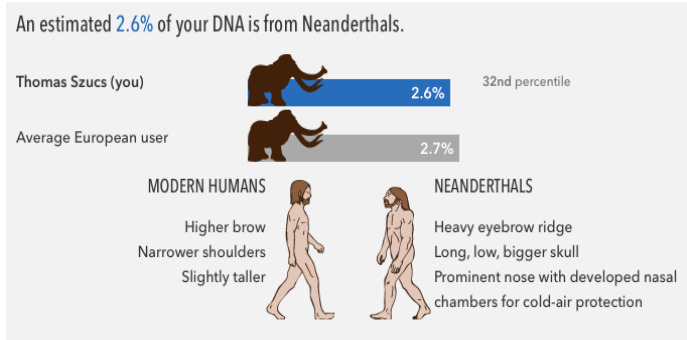
Personalisierte Medikamententherapie



Ziele:

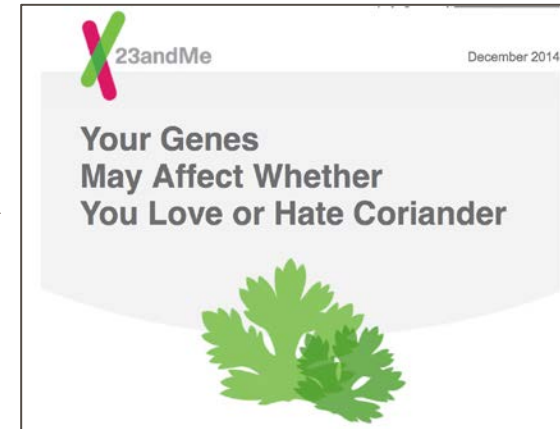
1. Bessere Wirkung
2. Weniger Nebenwirkungen

Lifestyle Tests (Beispiele)



Abstammung

Geschmack



Fitness

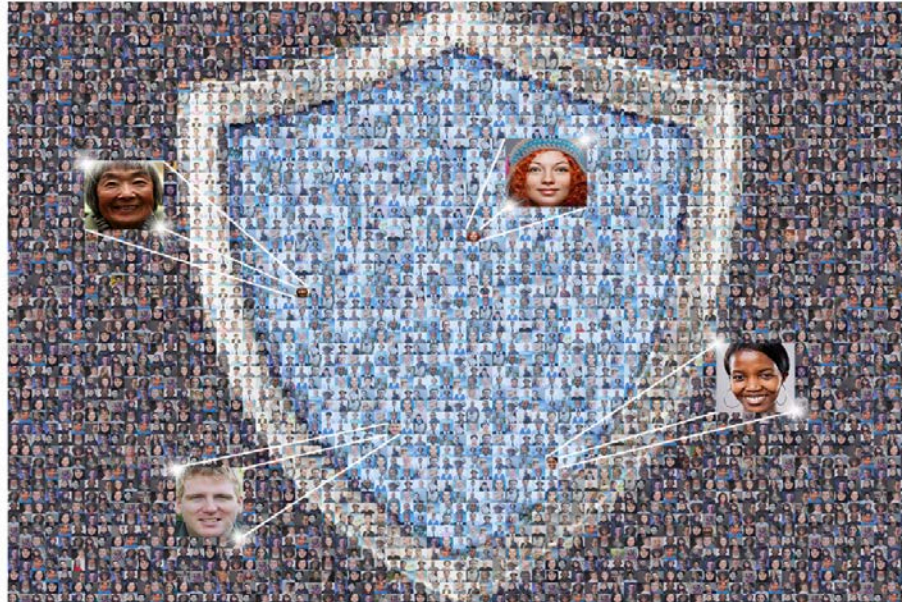
Unsere Riesenchance



Elite controllers
Super heroes
Exceptional responders



Warum erkranken einige nicht, obschon sie das Risiko-Gen tragen?



Analyse von 589,306 Genomen identifizierte Individuen widerstandsfähig gegenüber schwere angeborene Mendel'sche Erkrankungen

Kandidaten des Resilienz Projektes



Smith Lemli Opitz Syndrom



Epidermolysis bullosa simplex



Pfeiffer Syndrom



1 year



6 years



10 years



19 years

Familiäre Dysautonomie

Gen-basierte Entscheidungen



Prognose
Wie wird die
Erkrankung verlaufen?

Prädiktion
Wer spricht auf eine
Massnahme an?
(Prävention & Therapie)



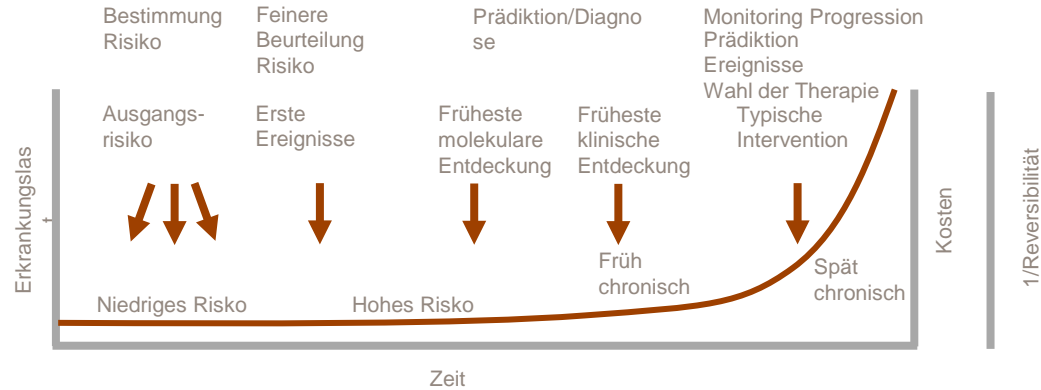
Risiko
Wer wird krank?

Prävention
Wie Unerwünschtes
vermeiden?

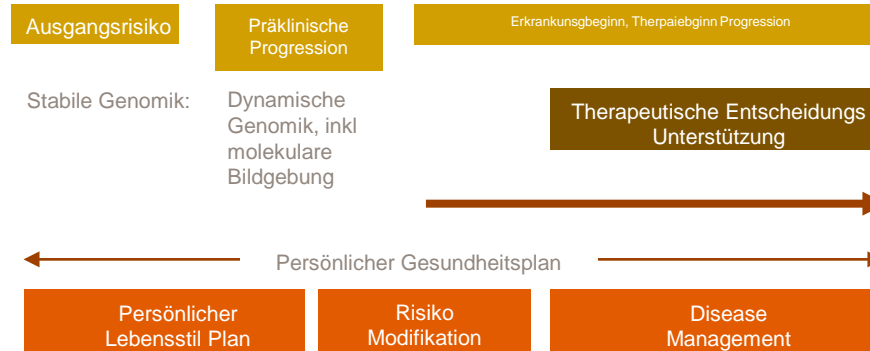


Gene: von der Wiege bis zur Bahre

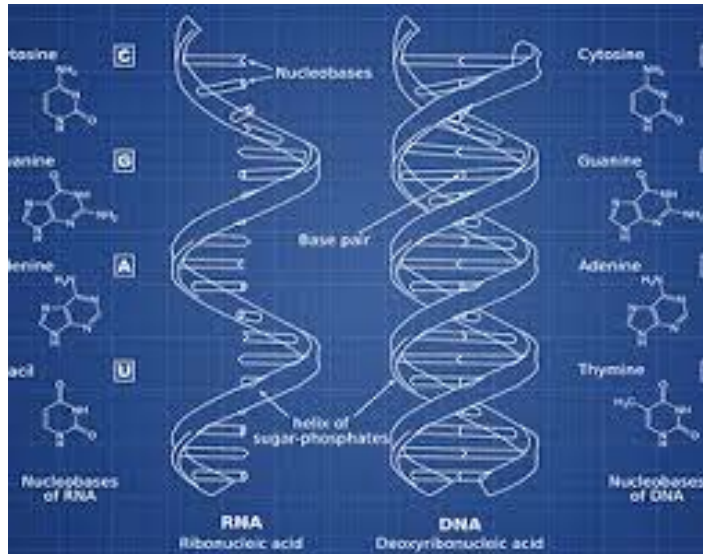
Risiko
Beurteilung



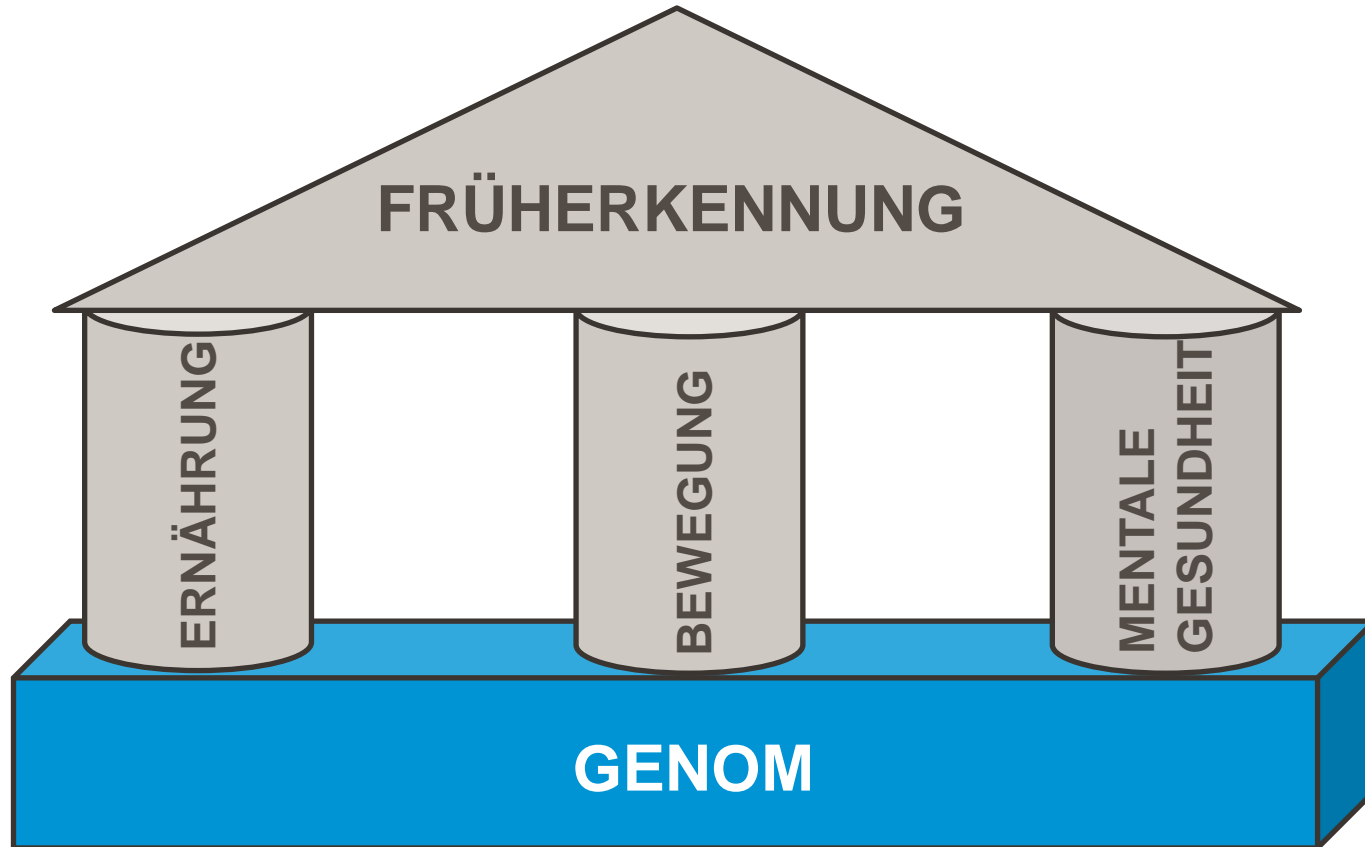
Quelle der
genomischen
Marker:



Sind Gene Ihr Schicksal?

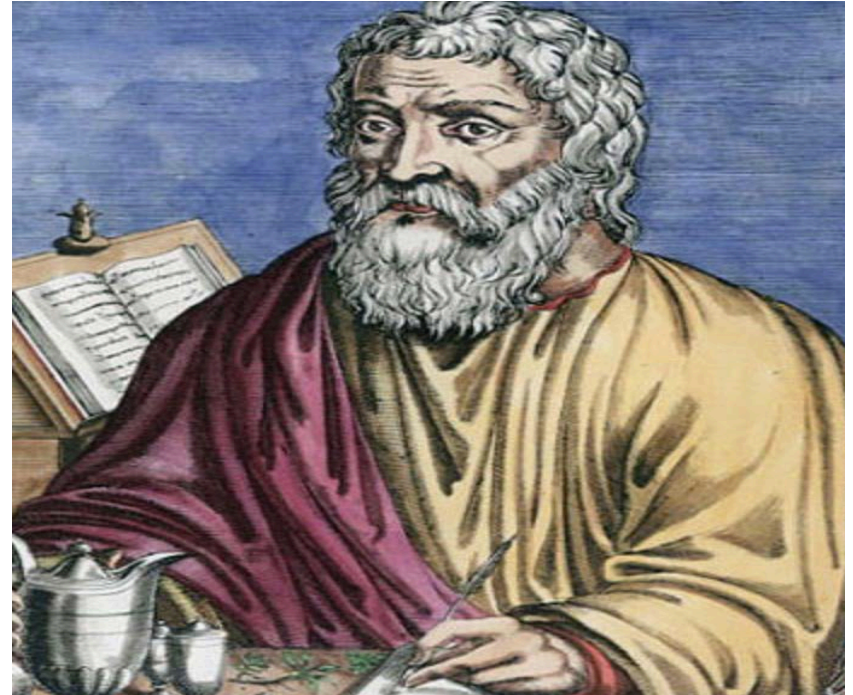


Nicht jeder Bauplan wird (korrekt) umgesetzt!



Hippokrates (466-377 v. Chr.)

„Es ist wichtiger zu wissen, welche Person eine Krankheit hat, als zu wissen, welche Krankheit eine Person hat.“



HERZLICHEN DANK



Prof. Dr. med. Thomas D. Szucs

Praxis für Personalisierte Medizin
Klinik Hirslanden
Witellikerstrasse 40
CH-8032 Zürich
T +41 44 387 39 90/92
E thomas.szucs@hirslanden.ch

