



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Nutzung genomweiter Daten zum besseren Verständnis der
molekulargenetischen Basis von Schizophrenie und
Alkoholabhängigkeit**

Autor: Josef Frank
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktormutter: Prof. Dr. M. Rietschel

Schizophrenie und Alkoholabhängigkeit sind komplexe psychiatrische Störungen mit einem sehr starken beziehungsweise moderaten genetischen Anteil in der Ätiologie. Auf molekularer Ebene konnten bislang nur einzelne Risiko-Varianten mit sehr geringen Effekten identifiziert werden. In der vorliegenden Dissertation wurden in mehreren Arbeiten genomweite Datensätze genutzt, um folgenden Fragen nachzugehen:

Ist eine erhöhte genetische Belastung für Schizophrenie mit dem Therapieansprechen beziehungsweise dem Krankheitsverlauf schizophrener Patienten assoziiert? Dazu wurde der Zusammenhang von Krankheitsverlauf und Therapieansprechen von schizophrenen Patienten mit einem erhöhten polygenen Risikoscore für Schizophrenie untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation. Zudem konnte gezeigt werden, dass Non-Responder mit zusätzlichen bekannten klinischen Risikofaktoren, das heißt einem frühen und schleichenden Krankheitsbeginn, die höchsten genetischen Risiko-Scores aufwiesen.

Handelt es sich bei Alkoholabhängigkeit ebenfalls um eine komplexe genetische Störung mit einem polygenen Anteil und tragen Genvarianten, die häufig in der Bevölkerung vorkommen, zur Entstehung von Alkoholabhängigkeit bei? Hierzu wurde eine genomweite Assoziationsstudie zu Alkoholabhängigkeit in einer deutschen Fall-Kontroll-Stichprobe mit 3501 Probanden durchgeführt und basierend auf den Ergebnissen ein polygener Risikoscore gebildet. Dieser war in zwei unabhängigen Case-Control-Stichproben mit Alkoholabhängigkeit assoziiert. Damit konnte zum ersten Mal auf molekularer Ebene gezeigt werden, dass häufige Varianten mit kleinem Effekt zur Ätiologie der Alkoholabhängigkeit beitragen und damit eine polygene Komponente der Alkoholabhängigkeit belegen.

Ist eine Vergrößerung der Stichprobe auch auf Kosten der klinischen Homogenität zielführend, um weitere Gene und Pathways zu finden? Zur Beantwortung dieser Frage wurde die Größe der Case-Control Stichprobe unter Einbezug von Patienten mit alkoholinduzierter Leberzirrhose/Pankreatitis verdoppelt. Der durch viele Kandidatengen- und Tierstudien gesicherte Befund einer Assoziation des Alkoholdehydrogenase-Genclusters mit Alkoholabhängigkeit war in der neuen Stichprobe nicht vorhanden und schwächte den Gesamteffekt stark ab. Es zeigte sich somit, dass eine Erhöhung der Versuchspersonenzahl unter Hinzunahme von klinisch heterogenen Samples nicht automatisch zu einer Zunahme der Teststärke, sondern sogar zu einem Verlust der Power durch gegenläufige Effekte führen kann. Dies verweist auf die Bedeutung sorgfältiger Charakterisierung der zu untersuchenden Stichproben.

Zwischen Alkoholabhängigkeit und Depression ist auf klinischer Ebene eine Komorbidität belegt, wobei sich die Krankheiten gegenseitig bedingen und/oder beide Krankheiten einen gemeinsamen genetischen Hintergrund haben könnten. Hier soll die Frage beantwortet werden, ob Risikovarianten für Depression auch das Risiko für Alkoholabhängigkeit erhöhen. Zur Beantwortung dieser Frage wurde ein polygener Risikoscore für Depression berechnet. Dieser war signifikant mit Alkoholabhängigkeit assoziiert. Dieser Befund wurde auch in einer Subgruppe alkoholabhängiger Patienten gefunden, bei denen eine Komorbidität mit Depression sicher ausgeschlossen werden konnte.

Die Arbeiten belegen, dass die Nutzung genomweiter Daten hilfreich ist, um neue Erkenntnisse hinsichtlich genetischer Risikofaktoren zu gewinnen oder Einblicke in die Ursachen der Komorbidität psychischer Störungen zu erzielen. Das Potential des Ansatzes kann aber nur durch ausreichend große und gleichzeitig gut charakterisierte Stichproben ausgeschöpft werden.