

# Möglichkeiten und Grenzen prädiktiver genetischer Diagnostik multifaktorieller Stoffwechselerkrankungen am Beispiel Diabetes Mellitus

Günter Müller

Ludwig-Maximilians-Universität München  
Biozentrum, Department Biologie I, Institut für Genetik



Sanofi Deutschland Pharma GmbH  
R & D Diabetes, Frankfurt am Main

# Pathogenese der Diabetes Mellitus

**Hyperglykämie**  
 nüchtern > 110 mg/dl  
 2-h postprandial > 140 mg/dl



**Nicht-enzymatische Glykierung von Proteinen**  
 HbA1c > 6.5 %



**Zell-/Gewebeschäden**



**Chronische diabetische Spätschäden**

Retinopathie    Neuropathie  
                   Nephropathie    Angiopathie

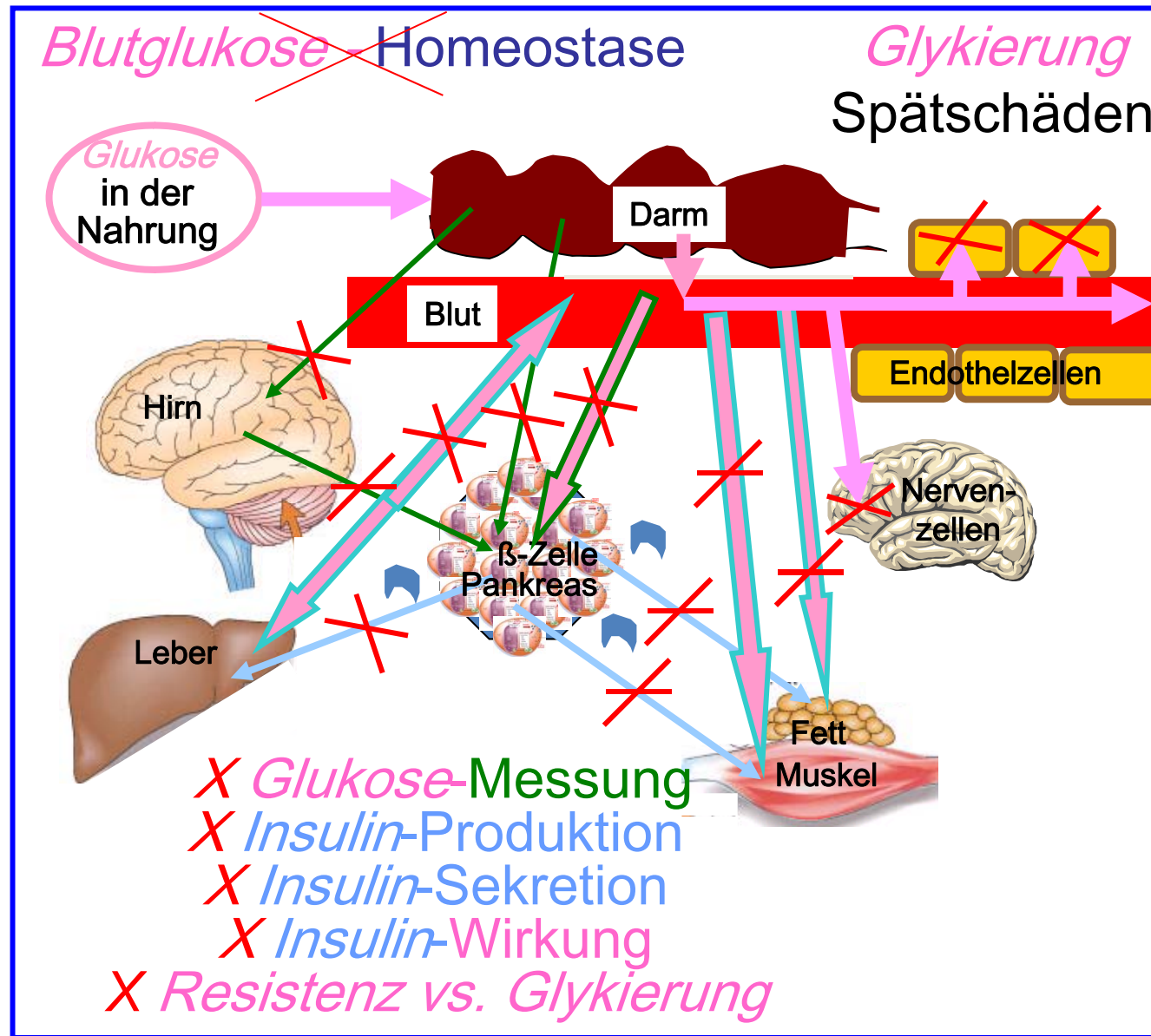
- Erblindung
- Nierenversagen
- Amputation
- Thrombosen
- Ischämie
- Herzinfarkt

**Lebens-Qualität + Erwartung** ↓

WHO-IDF 5 <sup>th</sup> Diabetes Atlas <b>REGION</b>	2011		2030
	Diabetiker	Häufigkeit	Diabetiker
<b>Nordamerika</b>	37,7 Mio	10,7%	+ 36%
<b>Afrika</b>	14,7 Mio	4,5%	+ 90%
<b>Europa</b>	52,8 Mio	6,7%	+ 22%
<b>Mittlerer Osten</b>	32,6 Mio	11,0%	+ 83%
<b>Gesamt</b>	<b>366,2 Mio</b>	<b>8,5%</b>	<b>+ 51%</b>

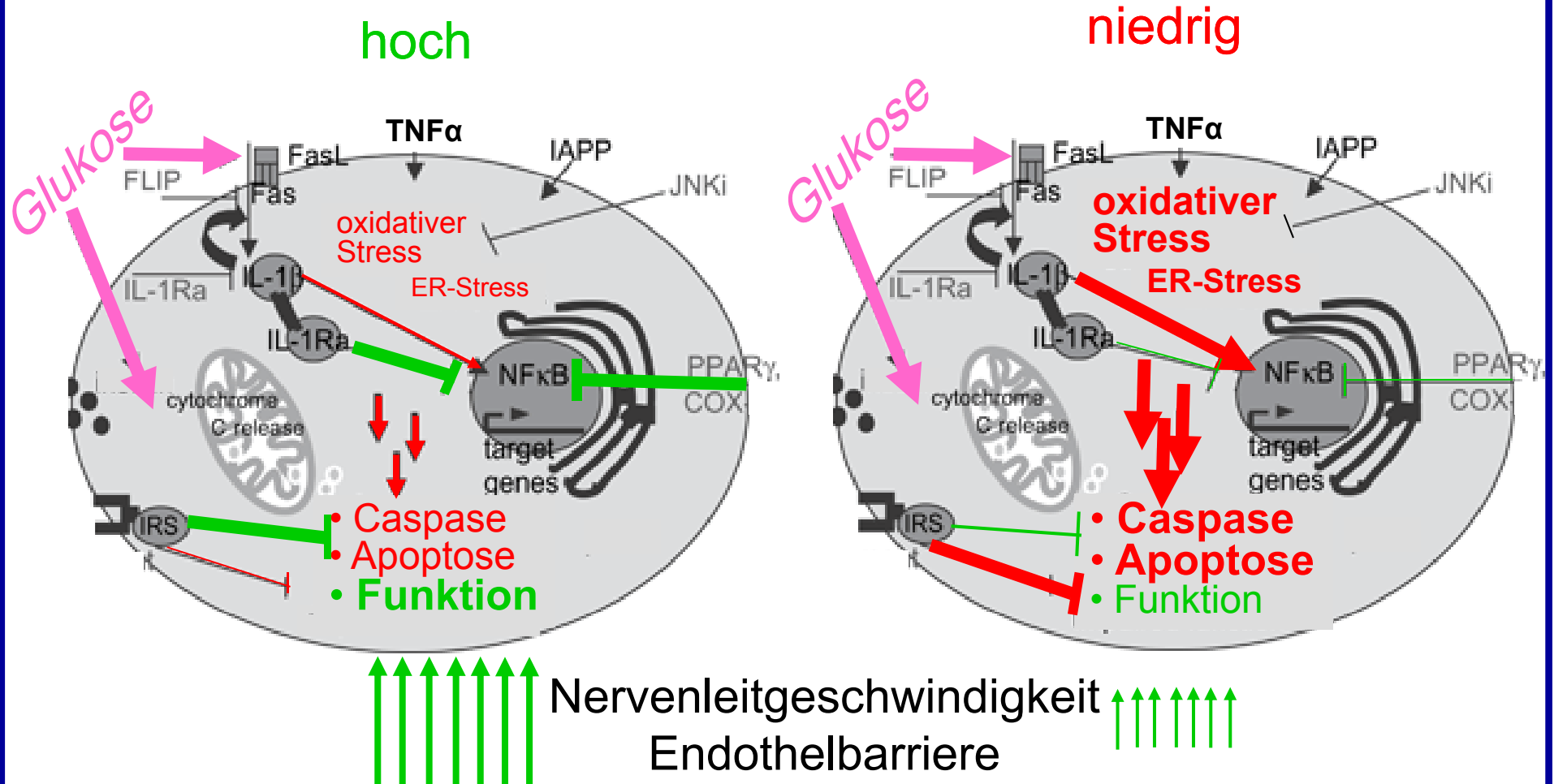


# Pathogenese der Diabetes Mellitus



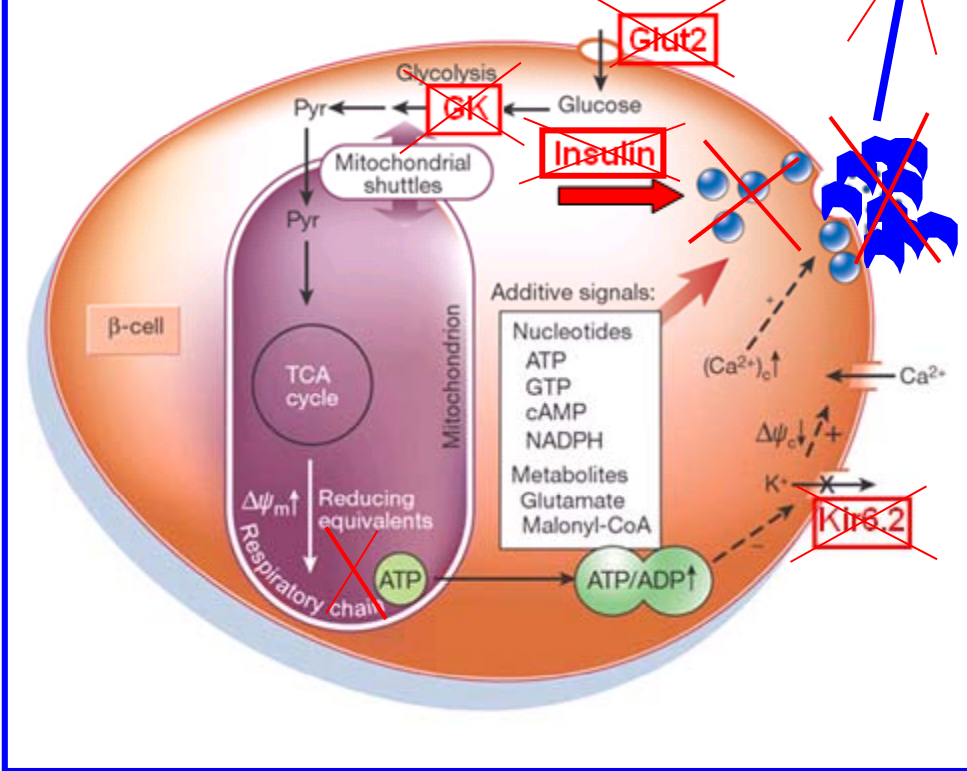
# Glykierung - Spätschäden: Beteiligte Genprodukte

- Resistenz gegenüber hoher *Glukose* / *Glykierung* in Endothel- und Nervenzellen



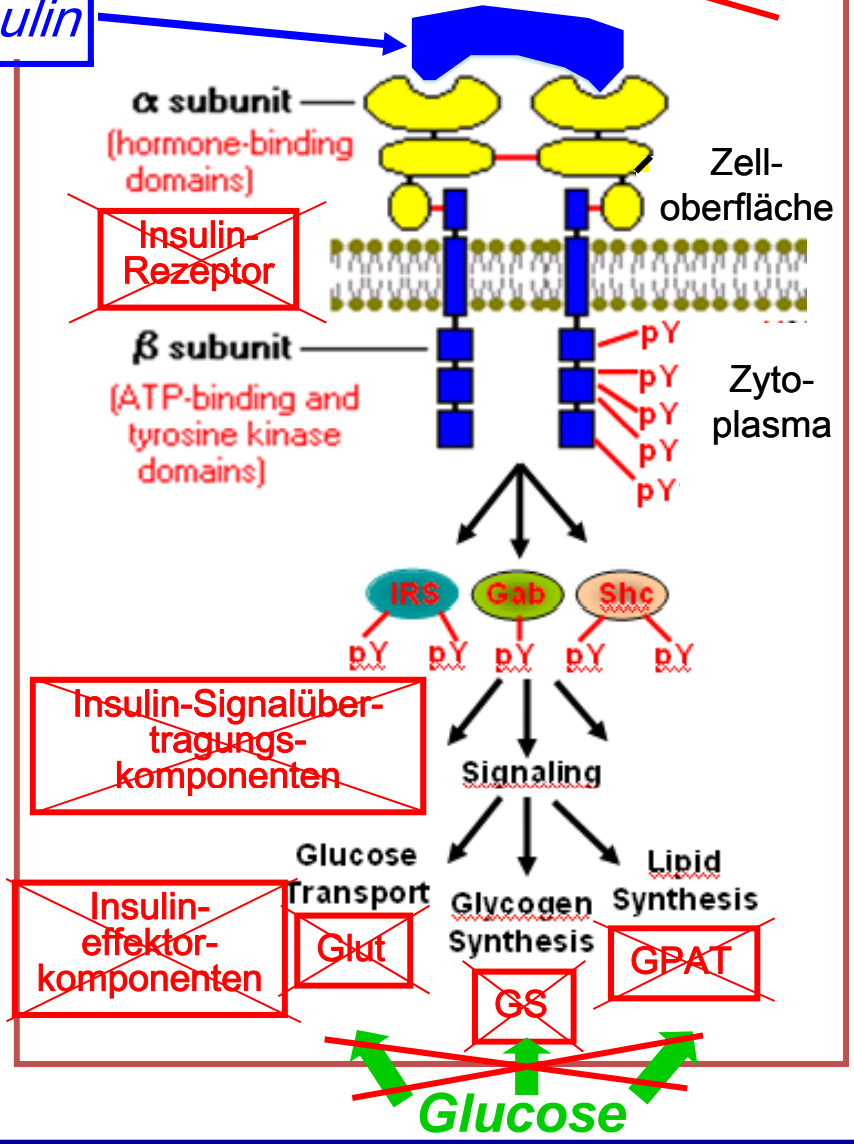
# Blutglukose – Homeostase: Beteiligte Genprodukte

- ~~Glukose - Messung~~ in Darm, Hirn,  $\beta$ -Zellen
- ~~Insulin - Produktion~~
- ~~Insulin - Sekretion~~ in pankreatischen  $\beta$ -Zellen



Insulin

- ~~Insulin - Wirkung~~ in Muskel, Fett, Leber



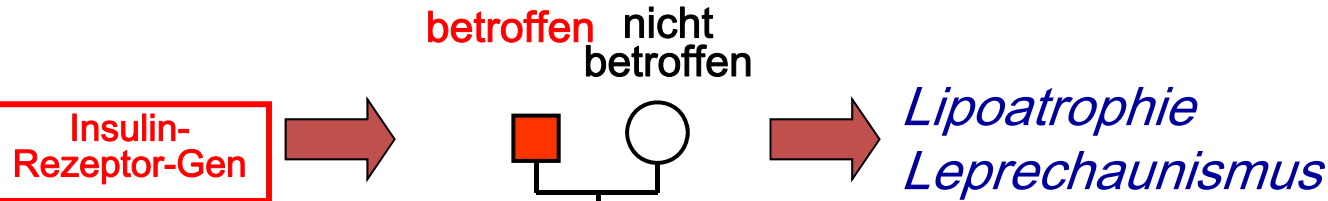
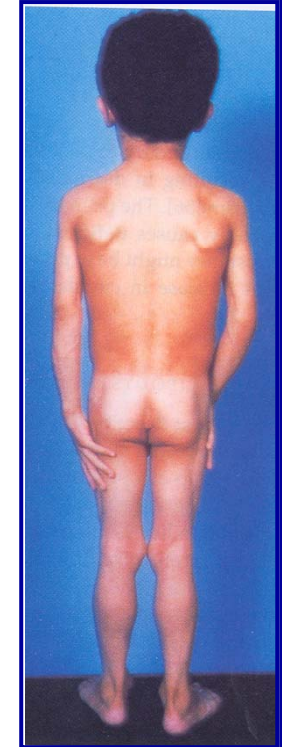
Glucose



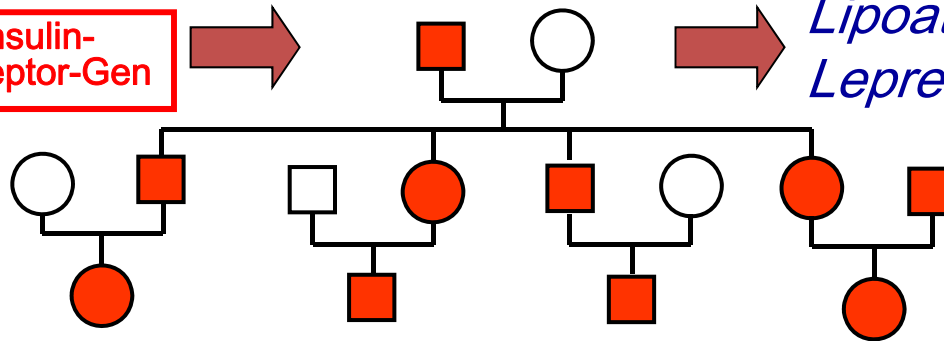
# Monogener Diabetes Mellitus - Prädiktion

1 Mutation im Krankheits-Gen

→ 1 ~~Enzym/Protein~~ → 1 Krankheit

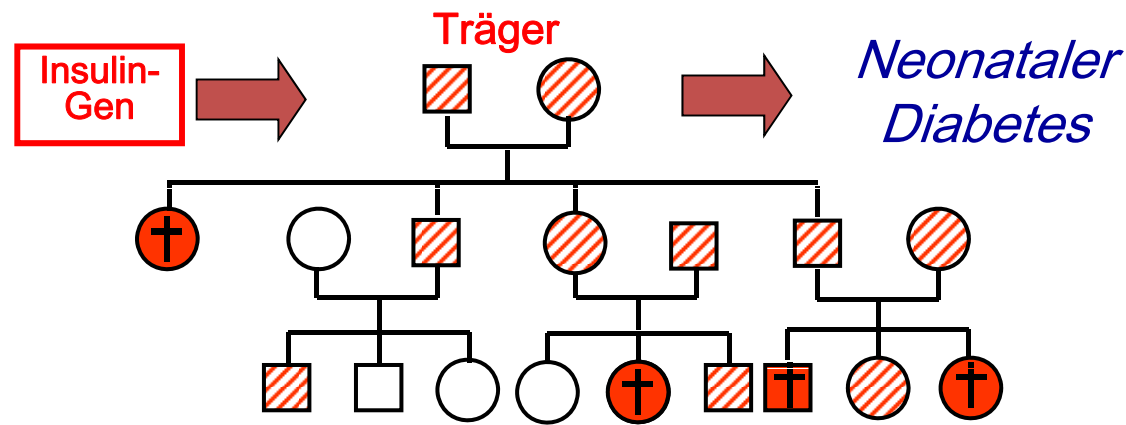


dominant



- sehr selten
- „extrem“
- „früh“
- „uniform“
- geringer Umwelteinfluss

rezessiv



# Monogener Diabetes Mellitus - Therapie

	Subtyp	Krankheitsgen	Behandlung
	<b>Leprechaunismus</b>	<i>InR</i>	IGF1
	<b>Neonatale Diabetes</b>	<i>INS</i>	Insulin
	<b>Neonatale Diabetes</b>	<i>KCNJ11, ABCC8</i>	Sulfonylharnstoff (hohe Dosis)
	<b>LADA</b>	<i>HLA, INS, PTPN22</i>	Insulin (früh)
	<b>MODY Typ 2</b>	<i>GCK</i>	Ernährung
	<b>MODY Typ 4</b>	<i>HNF1A</i>	Sulfonylharnstoff (niedrige Dosis)
	<b>Lipodystrophien</b>	<i>LMNA, PPARG, AGPAT2 CAV1, BSCL2, LMNB2, AKT2</i>	(Thiazolinedion)
	<b>Mitochondriale Diabetes</b>	<i>MTTL1</i>	Insulin (früh)

McCarthy MI, N Engl J Med 363:2346,2010

- gen-basiert + „personalisiert“

< 0.1%

# Multifaktorieller Diabetes Mellitus - Therapie

Typ II Diabetes = Altersdiabetes


- erfolgt weder gen-basiert noch „personalisiert“

- nicht kausal
- nicht präventiv
- multifaktorielle Pathogenese unberücksichtigt
- wenig Einfluss auf klinische Endpunkte (kardiovaskuläre Probleme, Lebenserwartung)
- „Versuch-Irrtum“

- erfolgt partiell „personalisiert“

- individuelle Dosierung
- stadienabhängig

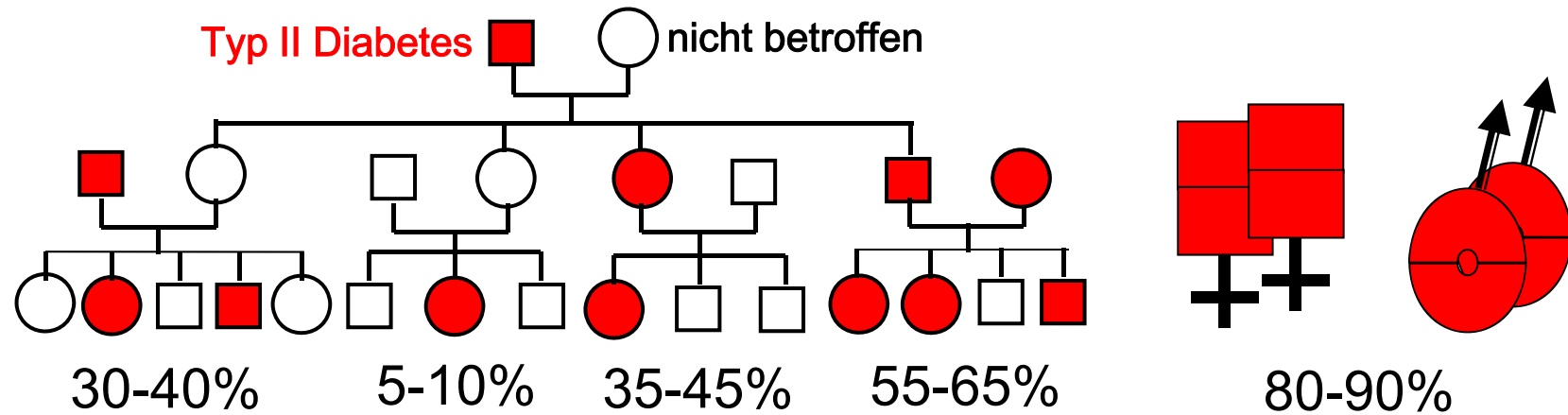
*Hyperglykämie*

- 
- $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitoren
  - Metformin
  
  - GLP-1 (Analog)
  - DPPIV-Inhibitoren
  - Sulfonylharnstoffe + Meglitinide
  - Thiazolidinedione
  
  - Insulin
  - Insulin-Analoga

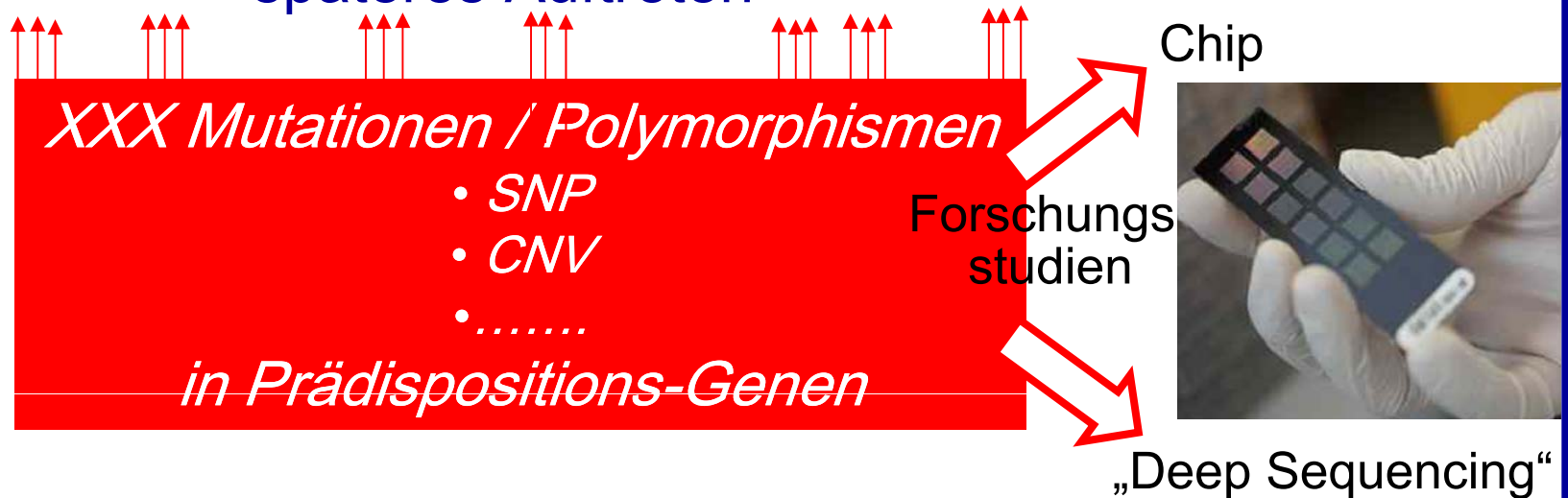
*Spätschäden*



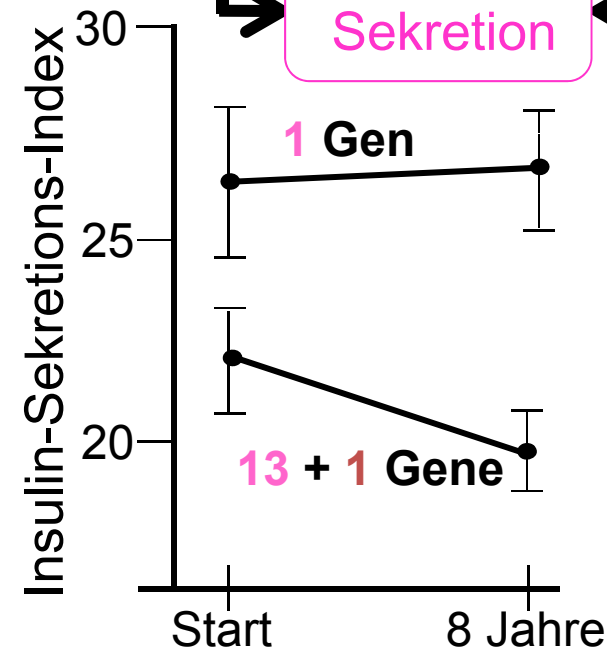
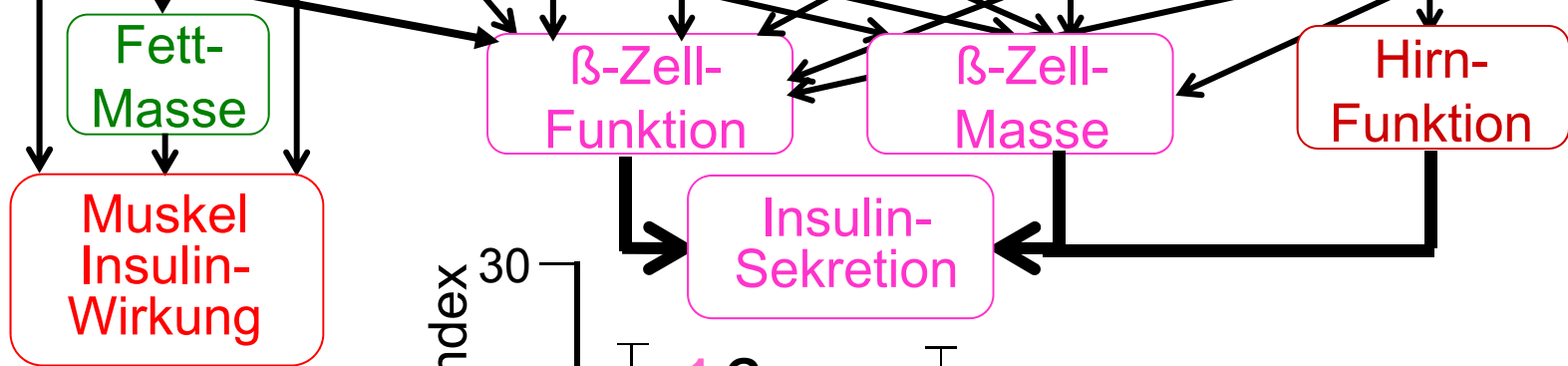
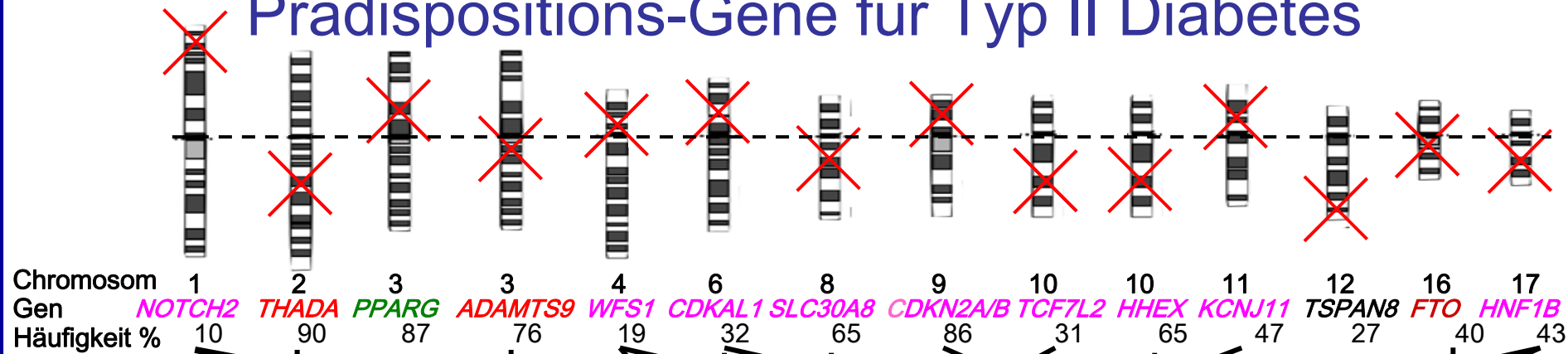
# Multifaktorieller Diabetes Mellitus - Prädiktion



- häufig
- komplexe Vererbung
- starker Umwelteinfluss
- „milder“, heterogen
- späteres Auftreten

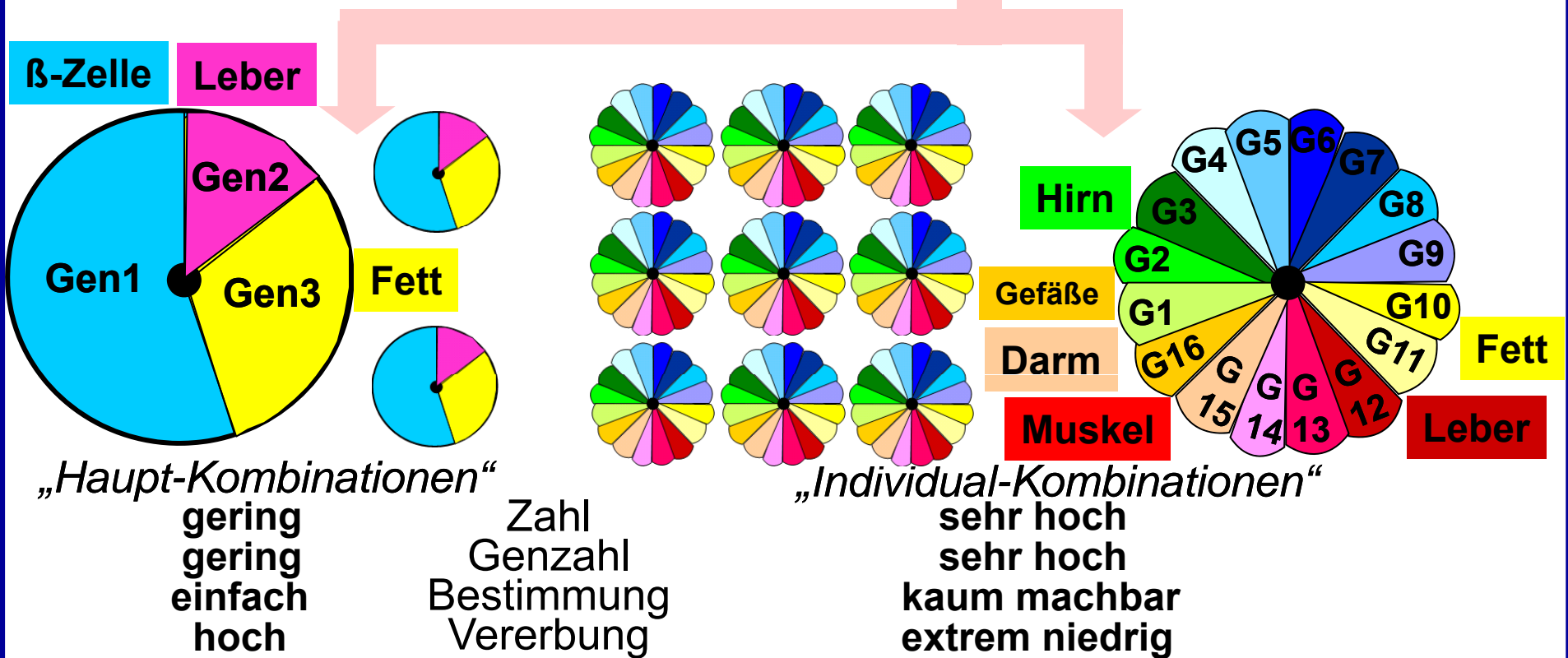
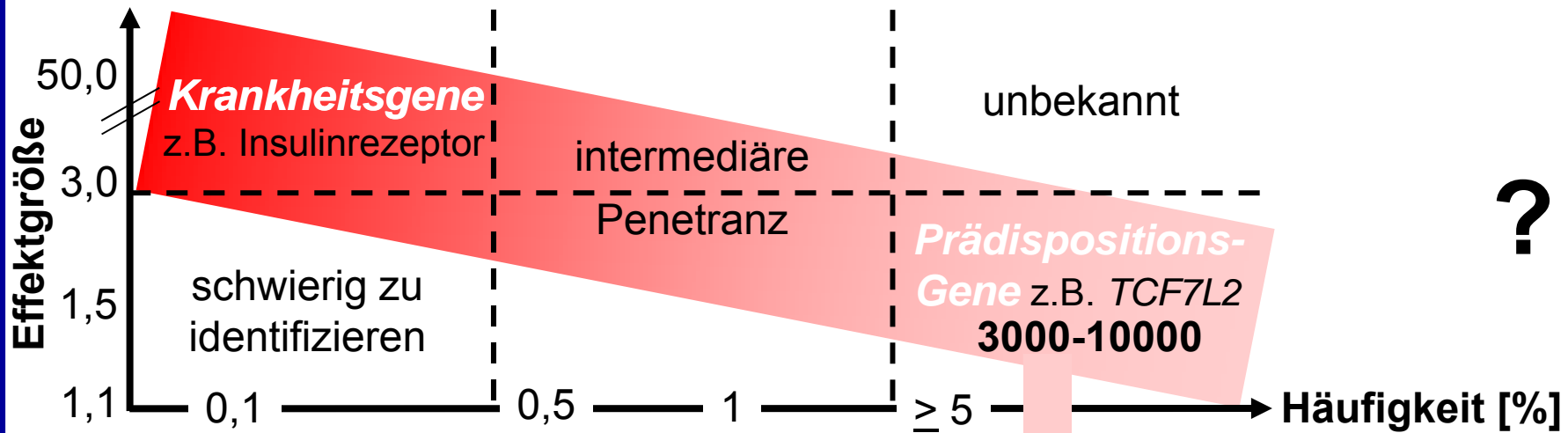


# Prädispositions-Gene für Typ II Diabetes



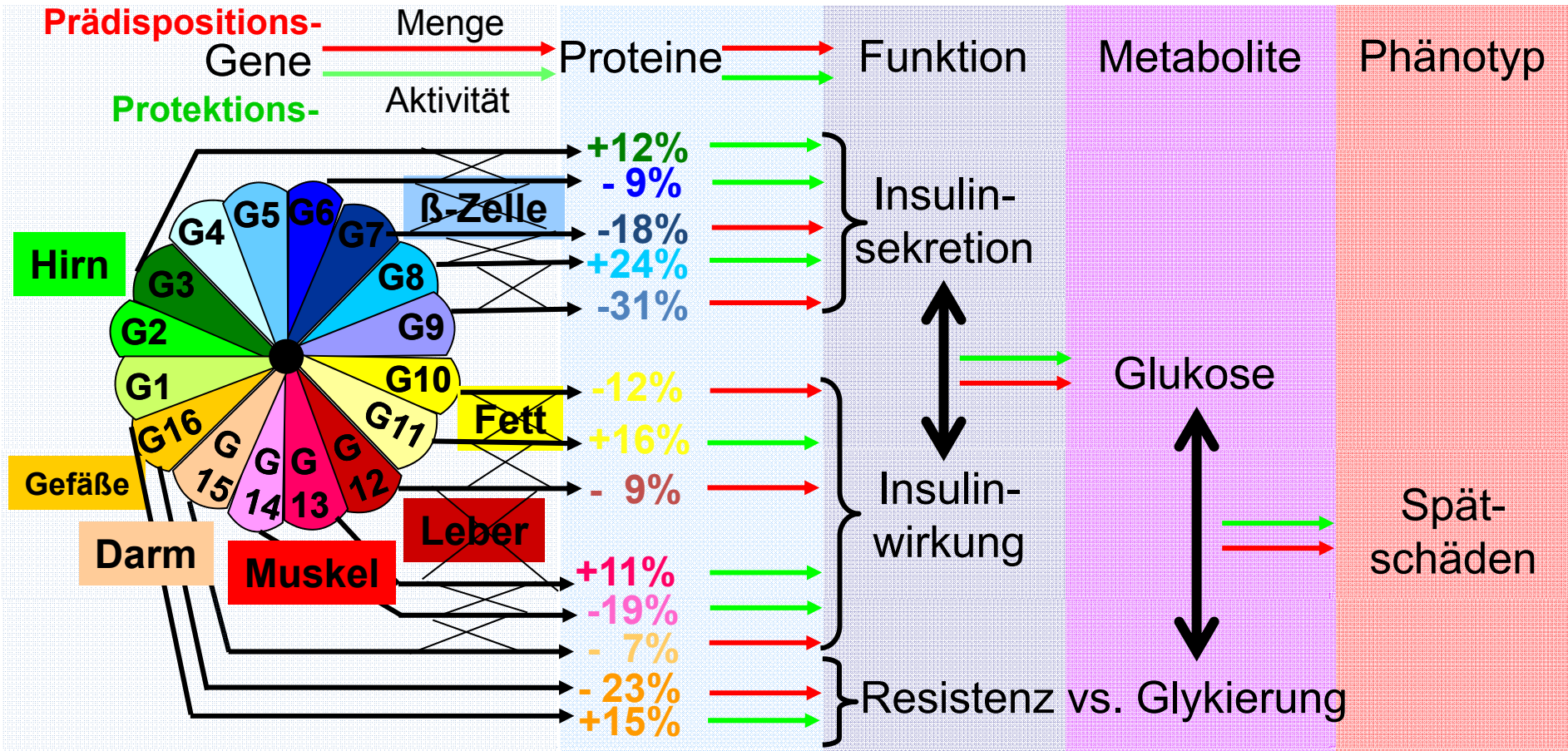
Lyssenko et al,  
N Engl J Med 359:  
2220-2232, 2008

# Prädispositions-Gen-Kombinationen für Typ II Diabetes



# Vom Prädispositions-Genen zum Typ II Diabetes

## Gen-Gen Interaktionen

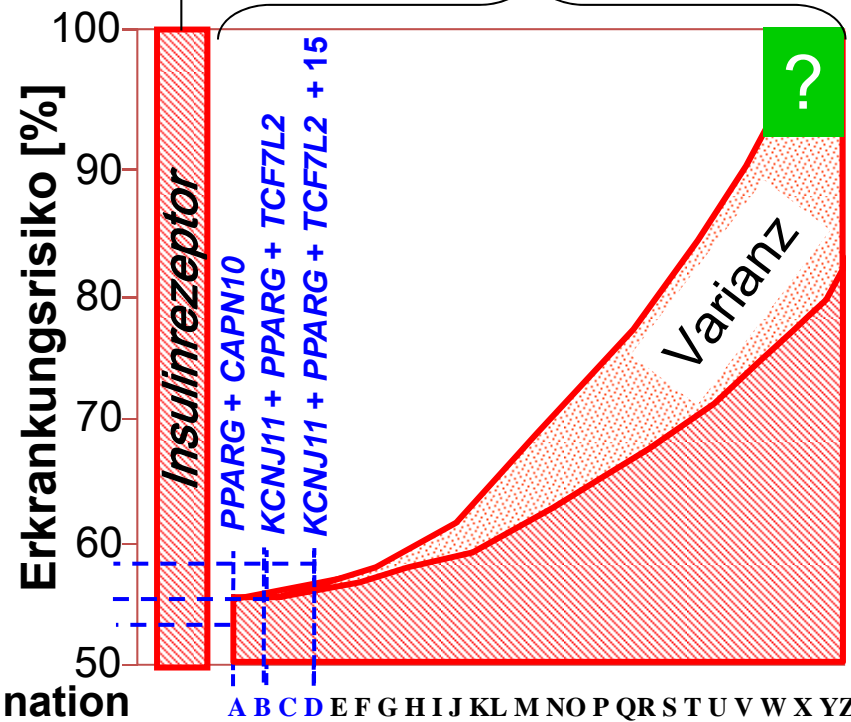


# Genetische Prädiktion von Diabetes Mellitus

*Leprechaunismus Typ II Diabetes*

## Parameter

- Zahl der Kausalmechanismen
- Zahl der Gene pro Kausalmechanismus
- Zahl der Polymorphismen pro Gen
- Ihre Häufigkeiten
- Ihre Effektgrößen



## Hypothese

- bisher identifizierte Gene, Polymorphismen + Gen-Kombinationen **nicht-kausal**
- Zahl identifizierter Gene, Polymorphismen + Gen-Kombinationen **zu gering**

Zahl der Gene 1 2.3.18.....5482?

Lyssenko et al. 2005  
*PLOS Med* 2, e345

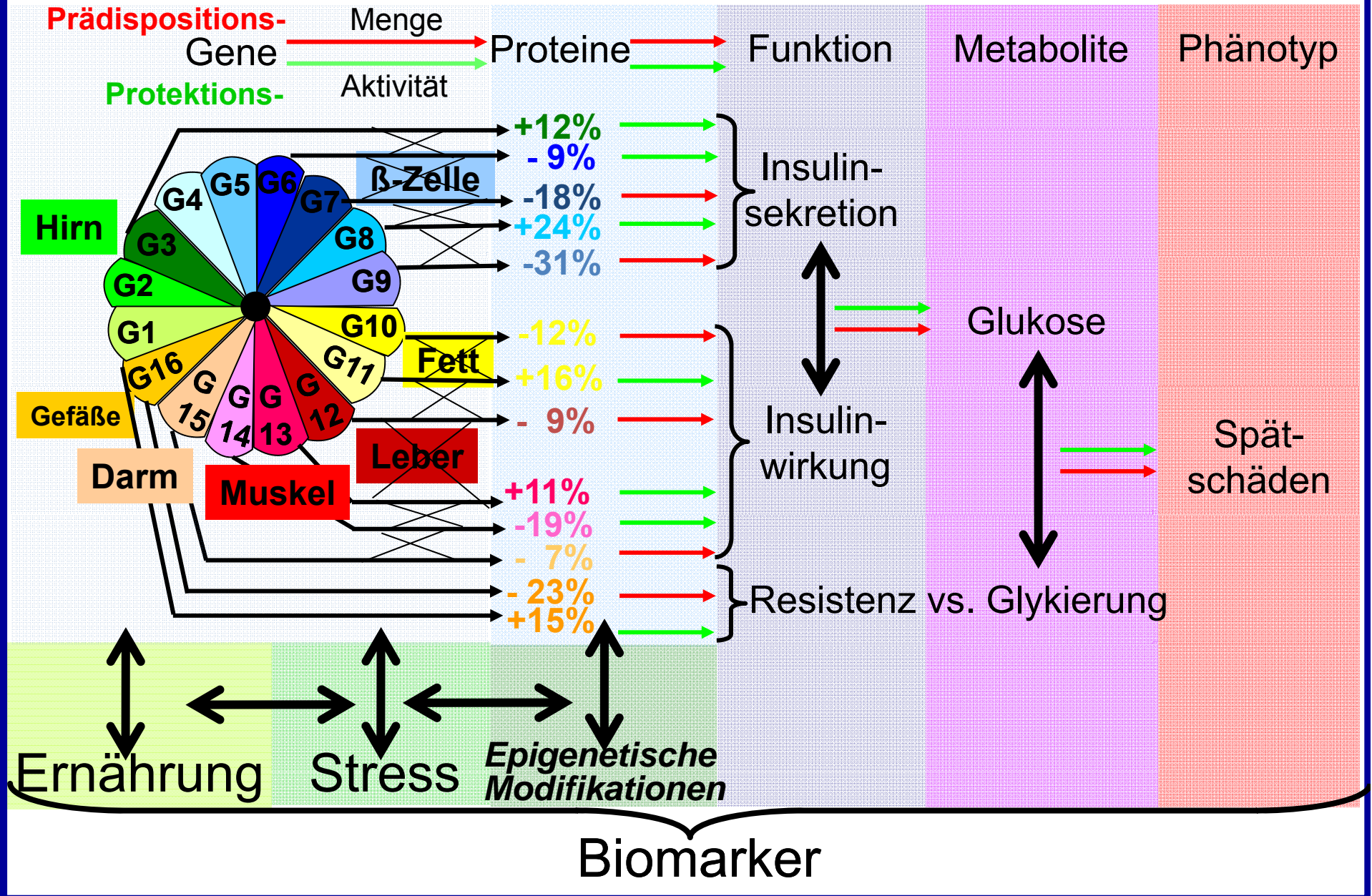
Weedon et al. 2006  
*PLOS Med* 3, e374

Lango et al. 2008  
*Diabetes* 57, 3129-35  
van Hoek et al. 2008  
*Diabetes* 57, 3122-28

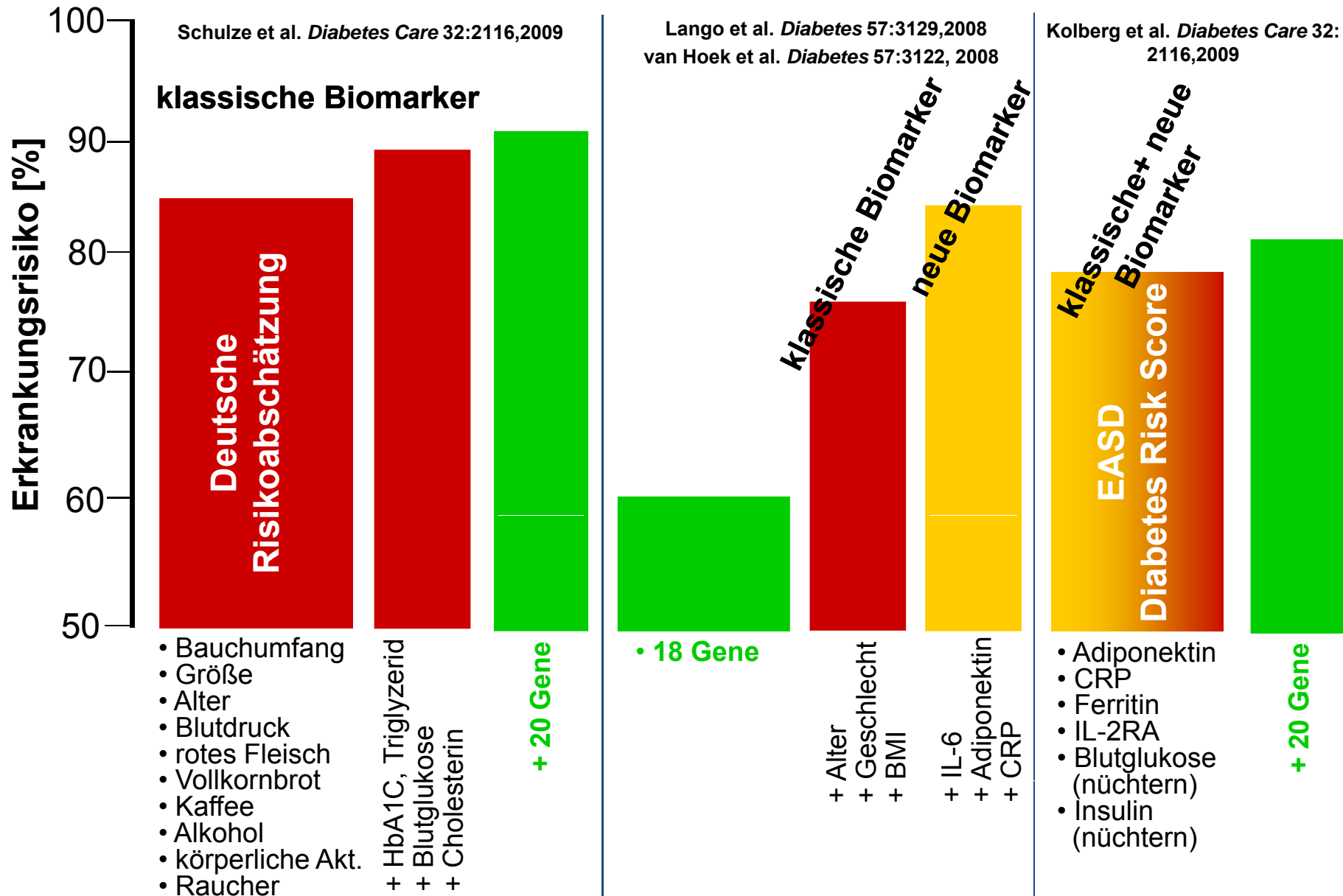


# Vom Prädispositions-Genen zum Typ II Diabetes

## Genom-Umwelt Interaktionen



# Prädiktion von Typ II Diabetes (30-60 Jahre → +7) Gene + Biomarker



# Neue Biomarker

- Histon-Modifikationen
- DNS-Methylierung
- miRNS
- Hormone, Zytokine
- Darm-Mikroflora
- Metabolite
- Mikrovesikel

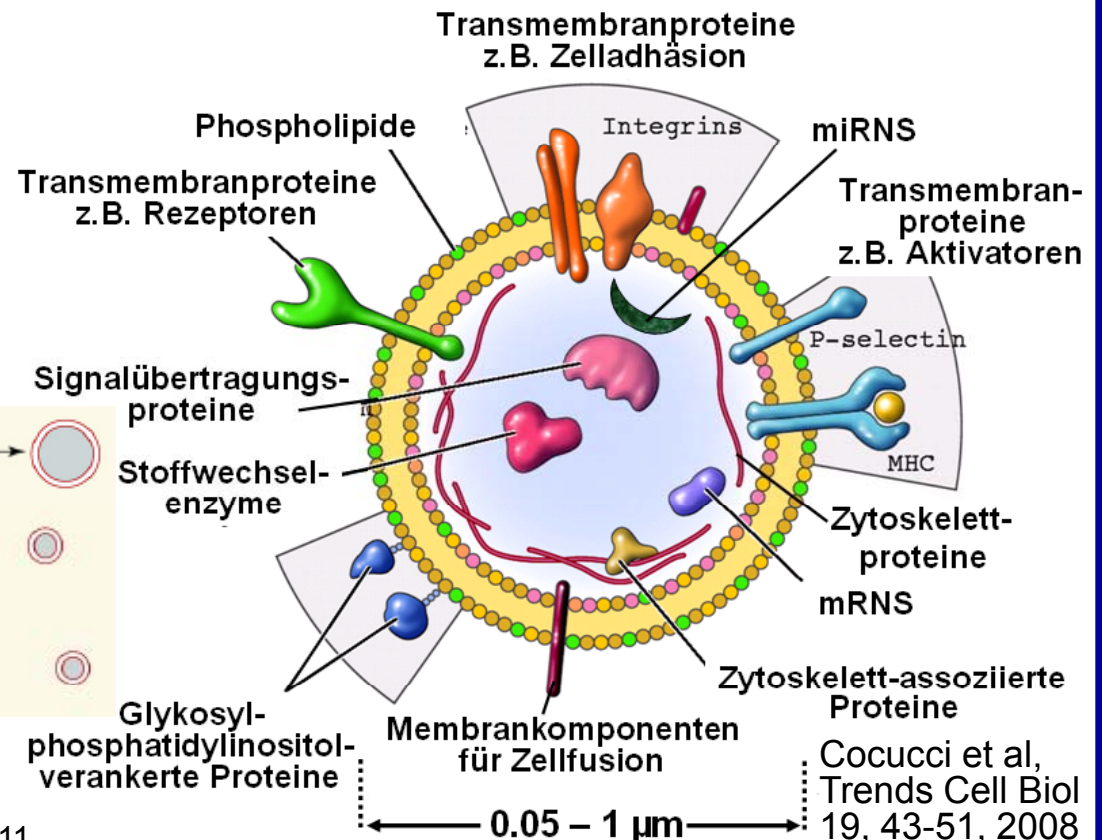
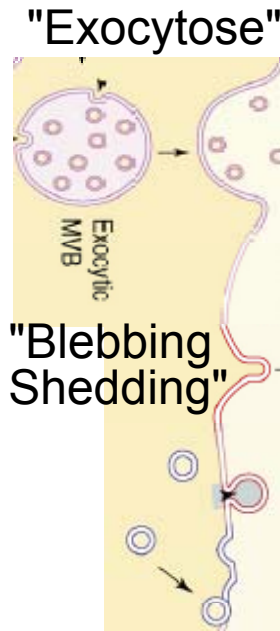
+

# Funktionstests

- Imaging
- Kalorimetrie / PET
- EKG/EEG
- Glukosetoleranz
- Insulintoleranz
- „Clamp-Test“
- Lebensstil

- Endothelzellen
- Glatte Muskelzellen
- Herzmuskelzellen
- Monozyten
- Erythrozyten
- Blutplättchen
- Hepatozyten
- Kupferzellen
- Immunzellen
- Adipozyten
- Darmmukosa
- Tumorzellen

**Oxidativer Stress**  
**Mechanischer Stress**



VanWijk et al., Cardiovasc Res 59, 277-287, 2003  
 Müller G, Eur J Pharmacol 656, 1-4, 2011  
 Müller G et al, Cellular Signalling 23, 1207-1223, 2011  
 Müller G et al, Obesity (Silver Spring) 19, 1531-1544, 2011

Cocucci et al, Trends Cell Biol 19, 43-51, 2008



# Genetische Prädiktion von Stoffwechselerkrankungen

## Ziele und Nutzen

### *realistisch*

- Maximale Prädiktion in Kombination mit Biomarkern
- Erreichung des Niveaus von klassischen+neuen Biomarkern
- Im Vergleich zu klassischen/neuen Biomarkern
  - einfacher
  - schneller
  - zuverlässiger
  - kostengünstiger
- Besseres Verständnis der Pathogenese
  - Identifizierung neuer Prädispositionsgene
- "Psychologischer Effekt" bei Betroffenen: Motivation für adäquate Lebensweise



### *unwahrscheinlich*

- Neue „Qualität“ für personalisierte Prognose
- Übertreffen des Niveaus von klassischen+neuen Biomarkern
- Entscheidender Beitrag zur personalisierten Prävention und Therapie
  - kurz- bis mittelfristig

# Genetische Prädiktion von Stoffwechselerkrankungen "Personalized View"

## ***Das Ganze***

Pathogenese der Stoffwechselerkrankungen

***ist mehr***

Gen-Gen / Gen-Ernährung / Gen-Umwelt

***als die Summe der Teile***

Prädispositionsgene

oder

***Der Weg***

vom Genotyp zum Phänotyp

***ist das Ziel***

oder

***„Ist erst das Reich der Gedanken revolutioniert,  
hält die Wirklichkeit nicht stand“***

F. Hegel

aber

***„Die Wirklichkeit hält viel aus“***

C. Torres

**VIELEN DANK**

