

# Genetische Grundlagen der Anorexia nervosa – einer metabopsychiatrischen Störung?

**Anke Hinney**

Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
des Kindes- und Jugendalters  
Forschungsabteilung Molekulargenetik

LVR-Klinikum Essen

Universität Duisburg-Essen



# Erklärung zu finanziellen Interessen

Ich habe **Forschungsförderung** erhalten (persönlich oder zu meiner persönlichen Verfügung) unmittelbar finanziell oder in Form geldwerter Leistungen (Personal, Geräte usw.)

## **Stiftung Universitätsmedizin, BMBF, DGEES**

Ich bin Referent der o.g. Veranstaltung und habe als solcher in den letzten 5 Jahren ein Honorar oder geldwerte Vorteile, zum Beispiel eine **Kostenerstattung (Reise-/ Übernachtungskosten) oder die Übernahme von Teilnehmergebühren** als passiver Teilnehmer einer Veranstaltung erhalten oder werde dies in den kommenden 12 Monaten erhalten (hierzu zählt auch die Teilnahme an nicht für das Fortbildungszertifikat anerkannten Fortbildungen)

## **Key Note Lecture ESCAP 2019 in Wien**

Ich bin bezahlter **Berater**/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger o.ä. gewesen:

**MFT**

# Erklärung zu nicht-finanziellen Interessen

Organisationen, Position:

**Universität Duisburg-Essen: Professorin**  
**Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen: Prodekanin**

Mitgliedschaft und Position in **wissenschaftlichen Gesellschaften/Berufsverbänden** und ggf. anderen, für diese Fortbildungsmaßnahme relevanten Vereinigungen:

**Mitglied der Fachgesellschaften/Berufsverbänden/Vereinigungen:**

**Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie**

**Deutsche Gesellschaft für Essstörungen (DGEES)**

**Deutsche Adipositas Gesellschaft**

**Deutsche Gesellschaft für Humangenetik**

**Deutschen Gesellschaft für geschlechtsspezifische Medizin**

**Center of Medical Biotechnology (ZMB)**

**Essener Kolleg für Geschlechterforschung**

**Frauen Netzwerk für Wissenschaft, Lehre und Leitung in der  
Medizin (Vorsitzende)**

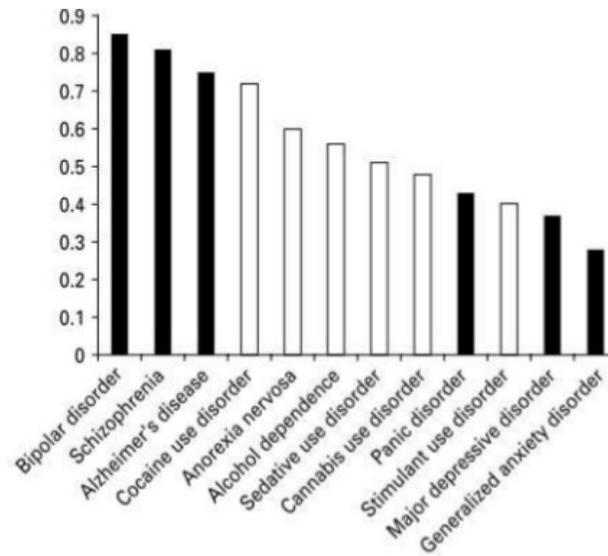
# Erblichkeitsschätzer (Heritabilität)

Anteil der genetischen Faktoren an der Varianz eines Merkmales

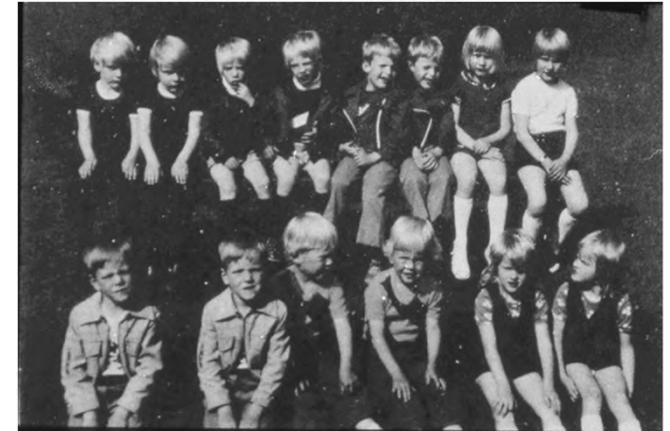
Geschätzt mittels Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien

Erblichkeit für Varianz des Körpergewichts und für psychiatrische Störungen

➔ über 50%



Bienvu et al. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. Psychological Medicine 2011;41:33-40.



'Identical Twins Reared Apart'  
Susan L. Farber

# Forschungsansätze

## Kandidatengenanalysen

**Tiermodelle**

**pharmakologische Studien**

**Studien am Menschen**

## Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)

**Biologische Mechanismen**

**Polygene Risiko Scores (PRS)**

**Phänotyp übergreifende Analysen**



# Leptin

- Peptidhormon, das von Fettzellen produziert wird
- Bei einer genetisch adipösen Inzuchtmauslinie identifiziert
- Serumspiegel erhöht bei Adipositas und erniedrigt bei Hunger
- Eine der extrem seltenen monogenen Formen der Adipositas
- Leptingabe 'heilt' die Adipositas



Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. Sadaf Farooqi:



Kind B vor Leptingabe  
(42kg mit 3Jahren)



Kind B nach Leptingabe  
(32kg mit 7Jahren)

ARTICLE

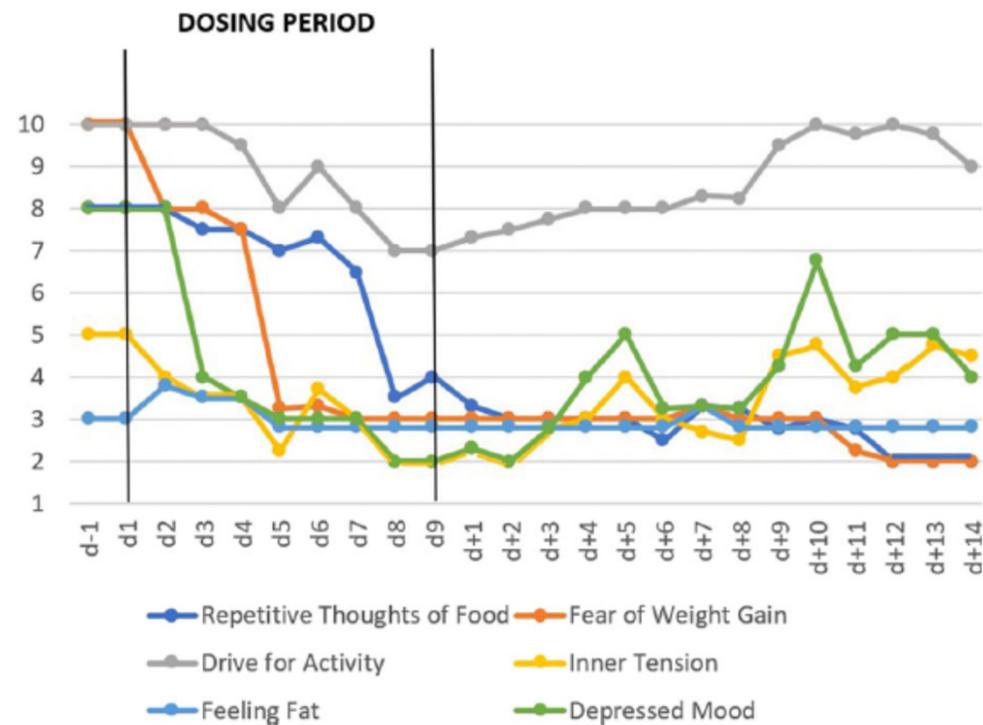
Open Access

# Short-term metreleptin treatment of patients with anorexia nervosa: rapid on-set of beneficial cognitive, emotional, and behavioral effects

Gabriella Milos<sup>1</sup>, Jochen Antel<sup>2</sup>, Lisa-Katrin Kaufmann<sup>1</sup>, Nikolaus Barth<sup>2</sup>, Antonia Koller<sup>1</sup>, Susanne Tan<sup>3</sup>, Urban Wiesing<sup>4</sup>, Anke Hinney<sup>2</sup>, Lars Libuda<sup>2</sup>, Martin Wabitsch<sup>5</sup>, Roland von Känel<sup>1</sup> and Johannes Hebebrand<sup>2</sup>



## Kurzfristige Metreleptin-Behandlung von Patientinnen mit Anorexia nervosa: schnelles Einsetzen positiver kognitiver, emotionaler und verhaltensbezogener Wirkungen



## **Anhaltspunkte für eine kausale Wirkung von niedrigen Leptinspiegeln auf das Risiko für Anorexia nervosa**

- **Genetische Faktoren sowohl für Leptinspiegel als auch für das Risiko einer AN relevant**
- **Bidirektionale Mendelsche Randomisierungsanalysen (MR) mit zwei Stichproben (GWAS für AN und für Leptinspiegel)**
- **Kausaler Effekt niedriger Leptinspiegel auf ein höheres Risiko für AN**
- **Kein kausaler Effekt von AN auf Leptinspiegel**
- **Hypothese: Geringe endogene Leptinsynthese stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer AN dar**

# Forschungsansätze

## Kandidatengenanalysen

Tiermodelle

pharmakologische Studien

Studien am Menschen

## **Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)**

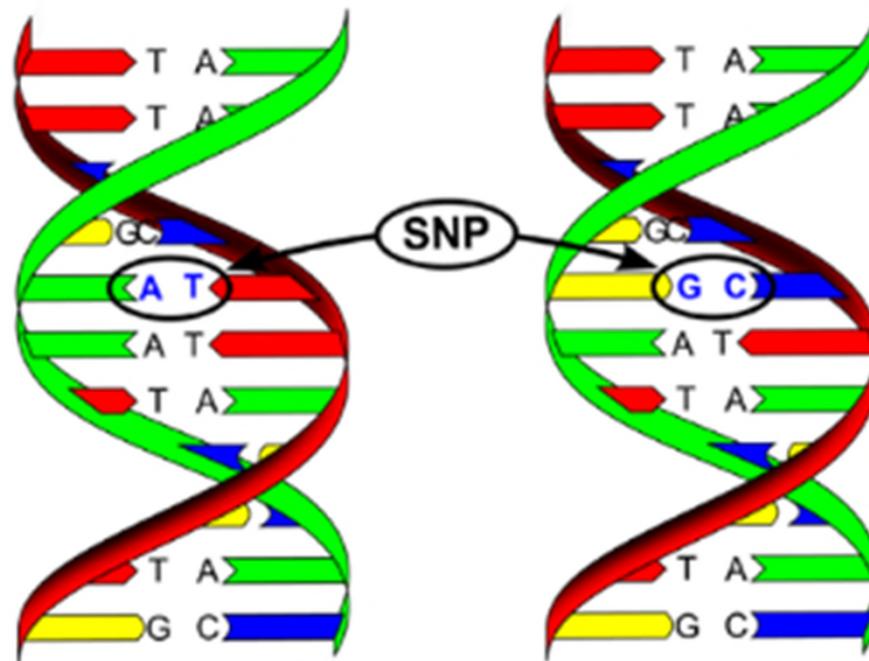
**Biologische Mechanismen**

**Polygene Risiko Scores (PRS)**

**Phänotyp übergreifende Analysen**



# Single Nucleotide Polymorphisms (SNP)



**Funktionelle  
Implikationen  
der meisten  
SNPs ist  
unbekannt**

**Mögliche Genotypen bei zwei Allelen**

**AA**

**AG**

**GG**

# Faktoren für den Erfolg der Genomforschung

Charakterisierung des Genoms



Fortschritt bei Technologien und Methoden



Große internationale Konsortien

The Psychiatric GWAS Consortium:  
Big Science Comes to Psychiatry



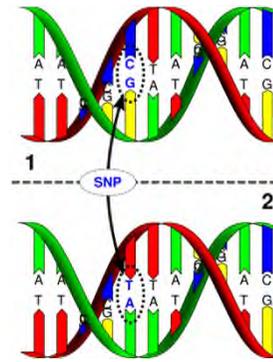
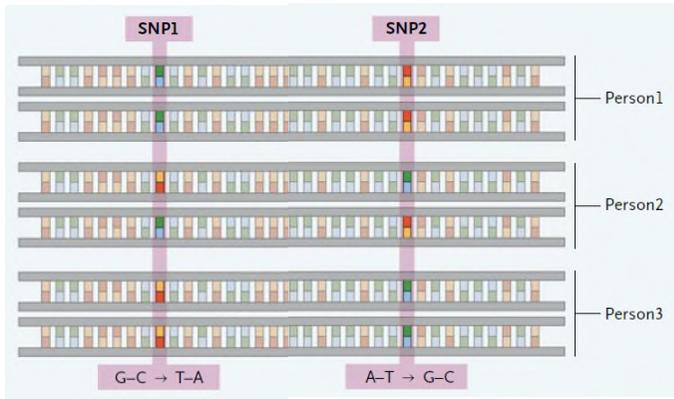
Neuropsychobiology

Neuropsychobiology 2016;62:72-78  
DOI: 10.1159/000314708

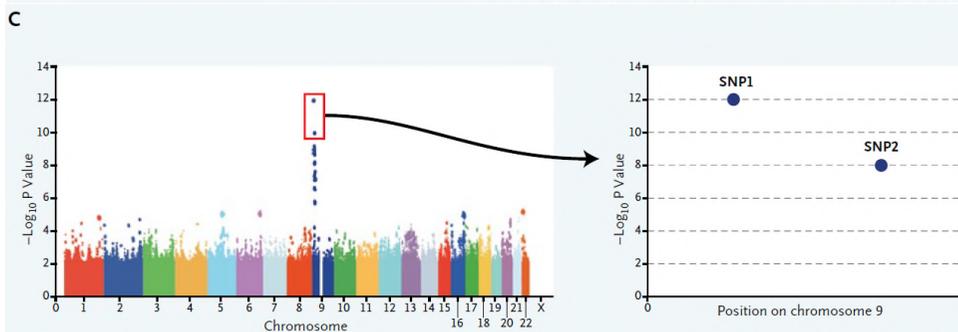
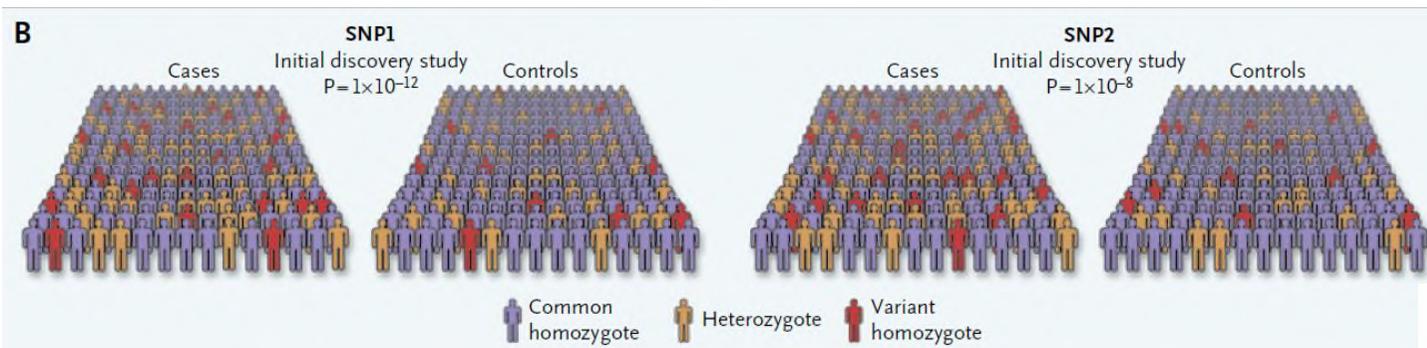
The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen): An Initiative by the NIMH and IGSLI to Study the Genetic Basis of Response to Lithium Treatment

Große epidemiologische Kohorten / Biobanken





# Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)



Manolio. N Engl J Med. 2010;363:166-76. Review

## Überlappen genetische Faktoren für BMI und AN?

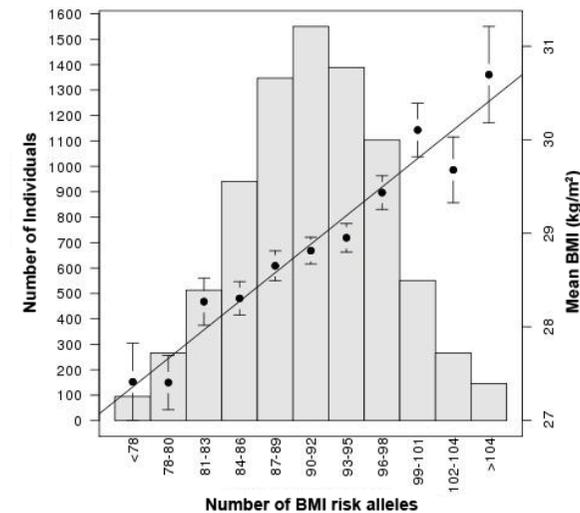
- **Genetische Mechanismen wurden für BMI Varianz und AN beschrieben**
- **Die Aufrechterhaltung eines normalen Körpergewichts ist bei Patienten mit AN für einen längeren Zeitraum gestört**
- **Vor Ausbruch der AN ist der BMI über den gesamten BMI Bereich verteilt; nach Gesundung ist die BMI Verteilung nach links verschoben, hin zum niedrigeren Gewicht**
- **Gene die die Gewichtsregulation beeinflussen könnten auch einen Einfluss auf die AN haben und umgekehrt**

# GIANT: BMI-Studie



Genetic Investigation of  
ANTHROPOMETRIC TRAITS

- **Metaanalyse für BMI an bis zu 339.224 Individuen**
- **97 Loci mit BMI assoziiert**
- **2,7% der Varianz des BMI erklärt**
- **Genome-weite Schätzer zeigen, dass häufige Allele ca. 20% der BMI Variation erklären**
- **Rolle des zentralen Nervensystems bei der Adipositas Veranlagung**



# GIANT: BMI-Studie



Genetic Investigation of  
ANthropometric Traits

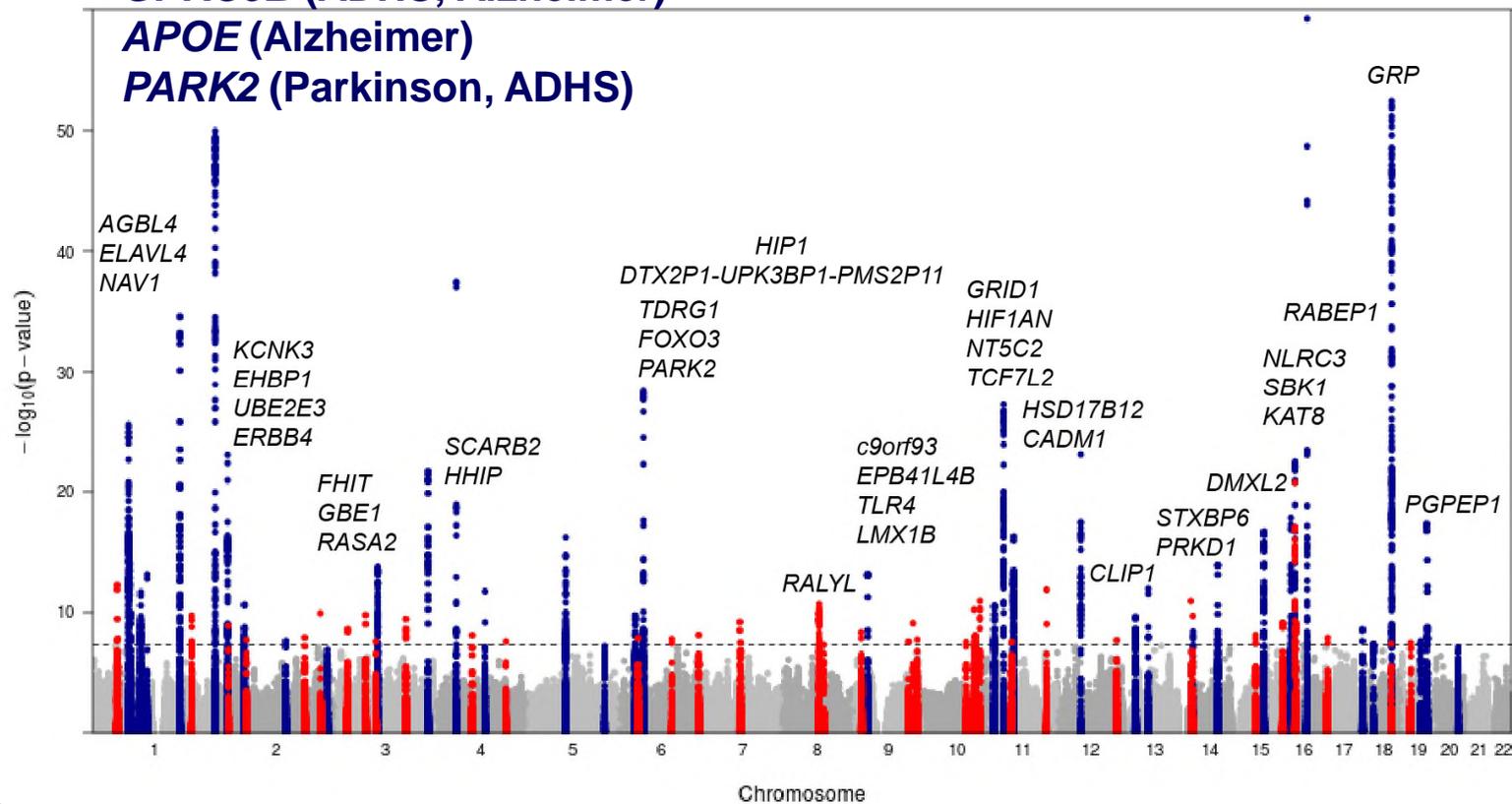
Gene die auch für psychische Störungen relevant sein könnten:

*BDNF* (ADHS)

*GPRC5B* (ADHS, Alzheimer)

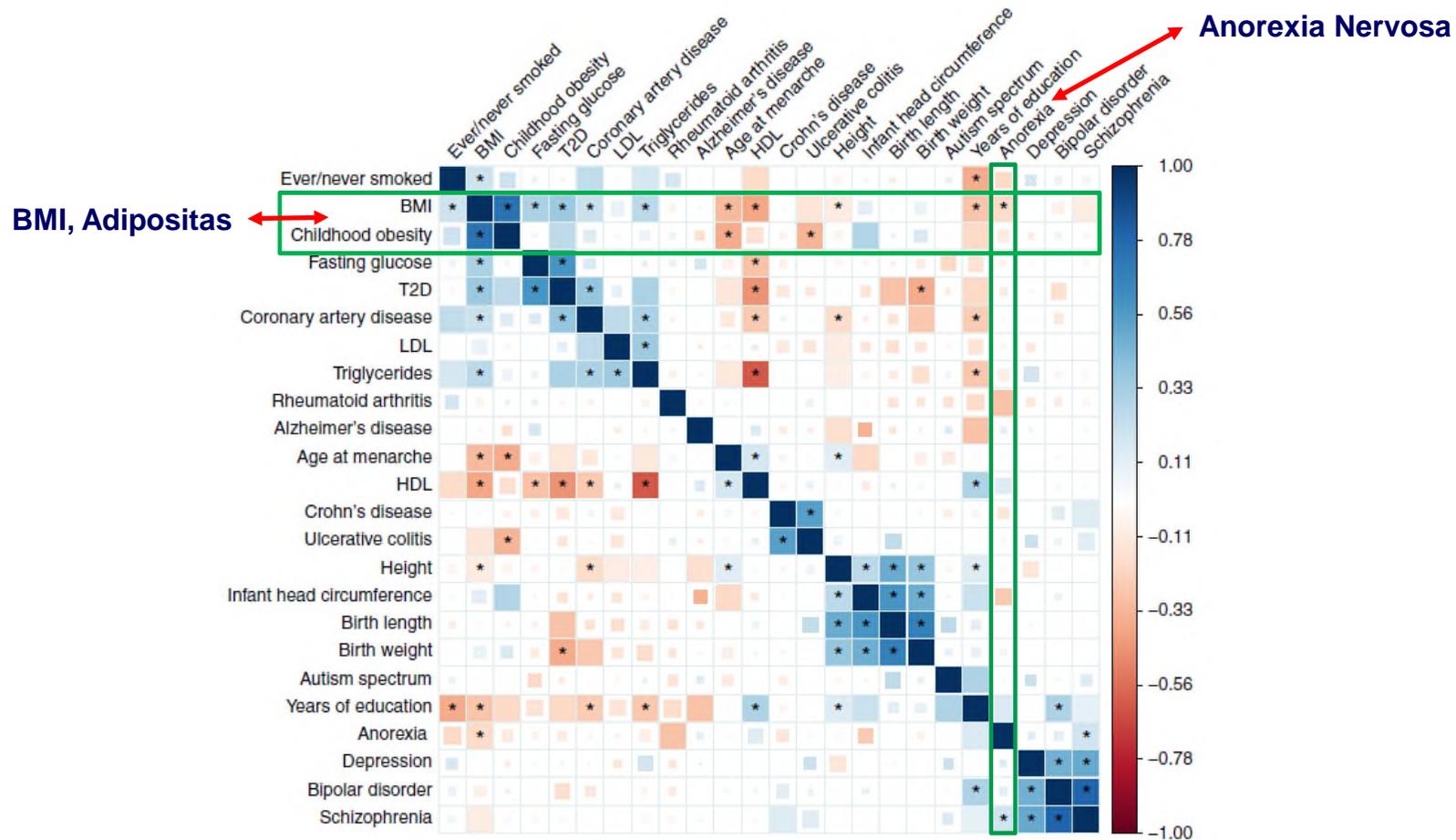
*APOE* (Alzheimer)

*PARK2* (Parkinson, ADHS)



Locke et al. 2015, Nature. 2015 Feb 12;518:197-206

# Atlas genetischer Korrelationen zwischen Krankheiten und Merkmalen beim Menschen



## Phänotyp-übergreifende Analyse: BMI und AN

- Phänotyp-übergreifende Analyse der 1000 SNPs mit den niedrigsten P-Werten in einem GWAS für AN (GCAN, Boraska et al. 2014) hinsichtlich Hinweisen auf Assoziation in der größten publizierten GWAS Meta-Analyse für BMI Variation (GIANT; Locke et al., 2015)
- Signifikante Assoziation (P-Werte  $< 5 \times 10^{-05}$ ) für **9 SNPs an 3** unabhängigen chromosomalen Loci (Chromosomen 2, 10 und 19)
- Zu einem Locus (Chromosom 10) haben vor allem Frauen beigetragen
- Effektallele für AN und reduzierten BMI sind identisch

## Phänotyp-übergreifende Analyse: BMI und AN

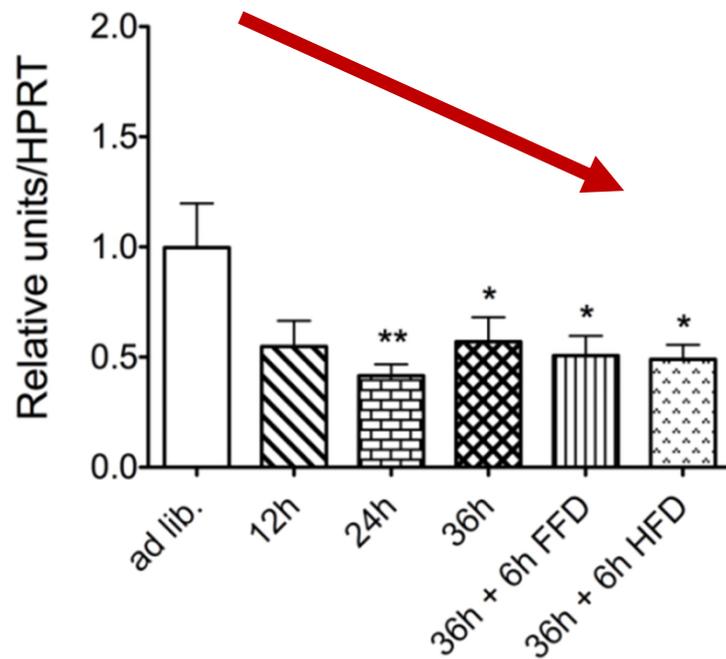
Chromosome / position SNP nearest gene(s)	Location	Rank in AN GWAS	AN reference allele / frequency in AN cases	Odds Ratio (SE) for AN reference allele	p-value for AN risk	BMI reference allele / frequency in GIANT	$\beta$ (se) for BMI reference allele	Nominal p-value for BMI: all female / male	Bonferroni corrected p-value <sup>a</sup>	Direction of effect <sup>b</sup>
10/126685663 rs1561589 <i>CTBP2</i>	Intron	201	G / 0.67	1.14 (0.04)	$7.74 \times 10^{-05}$	G / 0.66	-0.0157 (0.0033)	$2.47 \times 10^{-06}$ $3.45 \times 10^{-07} / 0.043$	0.0025	+
10/126681170 rs12771627 <i>CTBP2</i>	Intron	190	A / 0.25	0.87 (0.03)	$7.28 \times 10^{-05}$	A / 0.26	0.0162 (0.0035)	$4.25 \times 10^{-06}$ $5.8 \times 10^{-06} / 0.022$	0.0043	+
10/126674064 rs11245456 <i>CTBP2</i>	Intron	177	G / 0.25	0.87 (0.03)	$6.79 \times 10^{-05}$	G / 0.25	0.0171 (0.0037)	$4.58 \times 10^{-06}$ $1.03 \times 10^{-05} / 0.009$	0.0046	+
19/34978662 rs17513613 <i>CCNE1</i>	Distant 5'	409	C / 0.30	0.88 (0.03)	0.0002	C / 0.33	0.0150 (0.0033)	$5.41 \times 10^{-06}$ $6.4 \times 10^{-03} / 1.24 \times 10^{-05}$	0.0054	+
2/203492447 rs17406900 <i>CARF</i>	Intron	709	G / 0.52	0.90 (0.03)	0.0003	G / 0.51	0.0134 (0.0031)	$1.08 \times 10^{-05}$ $1.8 \times 10^{-04} / 2.27 \times 10^{-03}$	0.0108	+
2/203639257 rs7593917 <i>NBEAL1</i>	Intron	444	G / 0.54	0.89 (0.03)	0.0002	G / 0.54	0.0131 (0.0031)	$2.48 \times 10^{-05}$ $9.54 \times 10^{-05} / 9.39 \times 10^{-03}$	0.0248	+
2/203582157 rs11691351 <i>NBEAL1</i>	Distant 5'	412	G / 0.54	0.89 (0.03)	0.0002	G / 0.54	0.0126 (0.0031)	$3.57 \times 10^{-05}$ $1.98 \times 10^{-04} / 8.21 \times 10^{-03}$	0.0357	+
19/34988693 rs8102137 <i>CCNE1</i>	Distant 5'	248	C / 0.30	0.88 (0.03)	$9.45 \times 10^{-05}$	C / 0.33	0.0169 (0.0041)	$3.76 \times 10^{-05}$ $0.006 / 2.46 \times 10^{-04}$	0.0376	+
2/203635796 rs7573079 <i>NBEAL1</i>	Intron	401	A / 0.54	0.89 (0.03)	0.0002	A / 0.54	0.0124 (0.0031)	$4.61 \times 10^{-05}$ $2.80 \times 10^{-04} / 0.008$	0.0461	+

## Phänotyp-übergreifende Analyse: BMI und AN

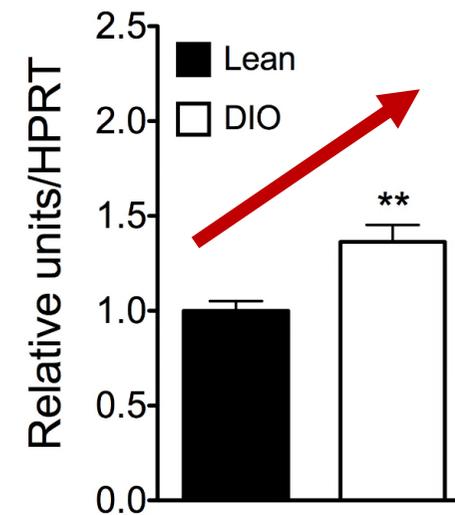
BMI reference allele / frequency in GIANT	$\beta$ (se) for BMI reference allele	Nominal p-value for BMI: all female / male	Bonferroni corrected p-value <sup>2</sup>	Direction of effect <sup>b</sup>
G / 0.66	-0.0157 (0.0033)	$2.47 \times 10^{-06}$ $3.45 \times 10^{-07} / 0.043$	0.0025	+
A / 0.26	0.0162 (0.0035)	$4.25 \times 10^{-06}$ $5.8 \times 10^{-06} / 0.022$	0.0043	+
G / 0.25	0.0171 (0.0037)	$4.58 \times 10^{-06}$ $1.03 \times 10^{-05} / 0.009$	0.0046	+

# Mausmodell: hypothalamische Expression von *Ctbp2*

## Fasten und Diät induzierte Adipositas



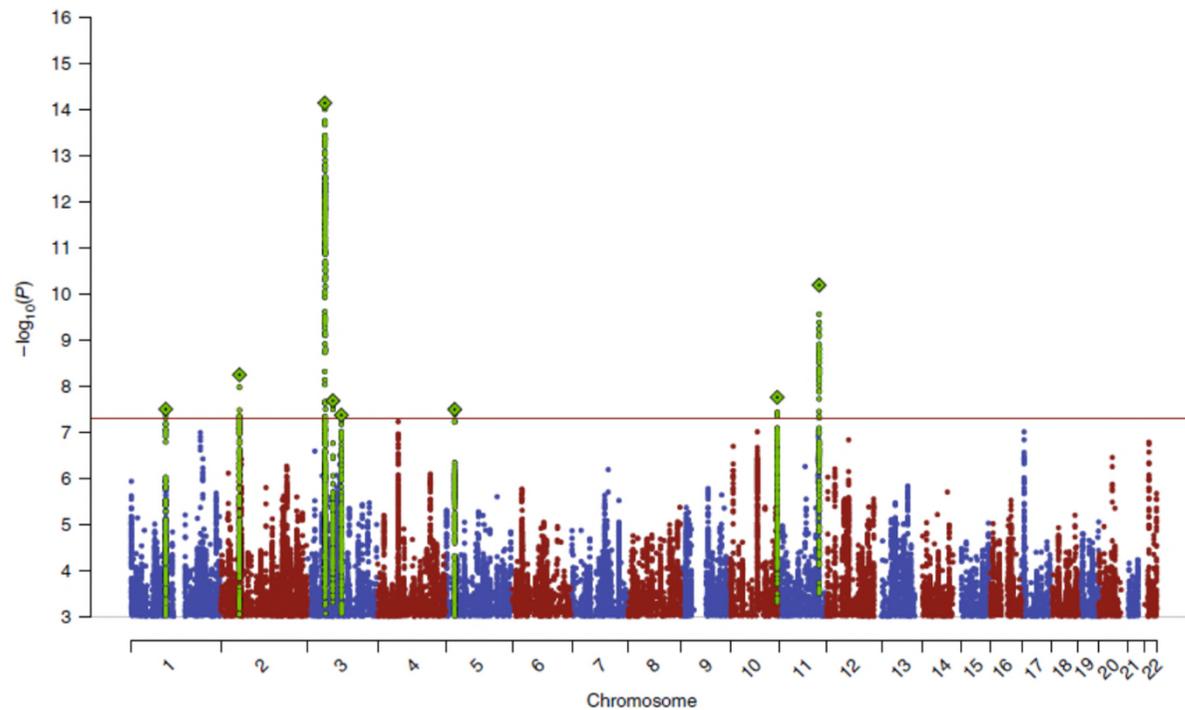
**Fasten**



**Diät induzierte Adipositas**

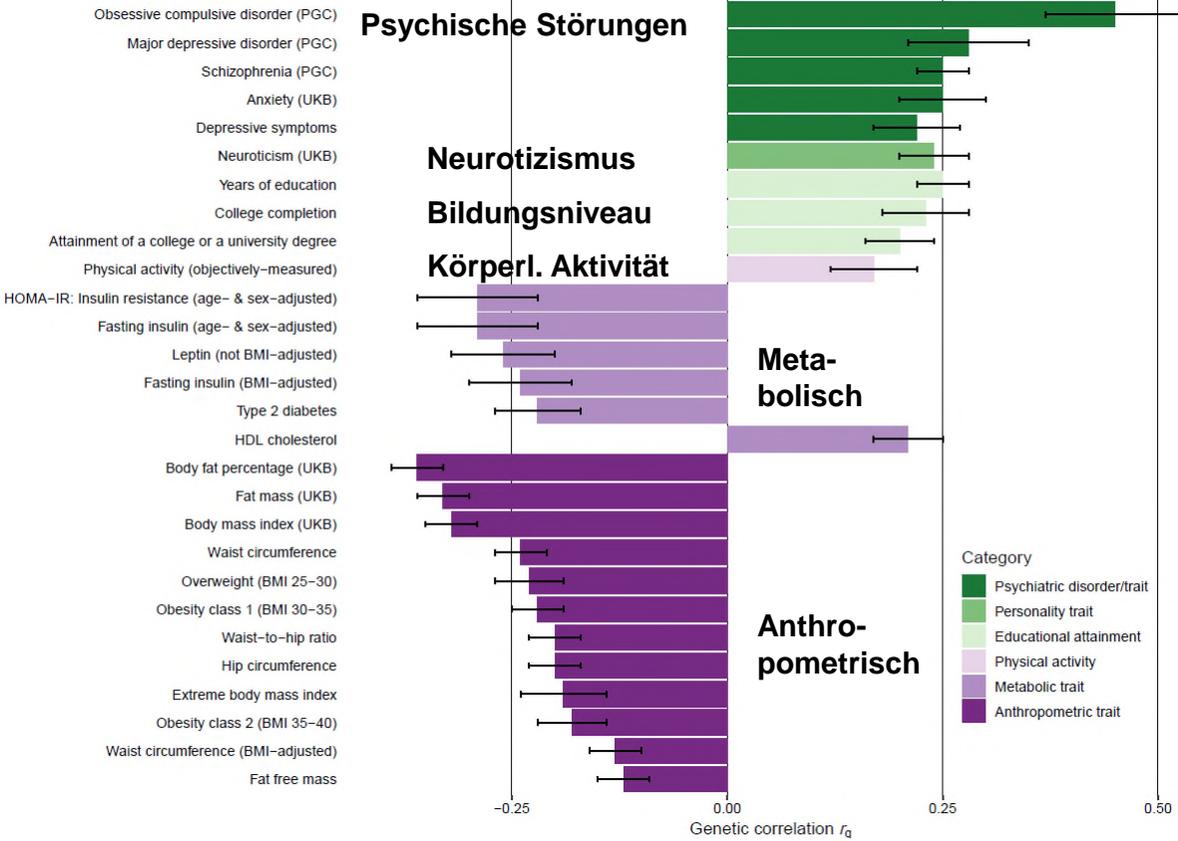
# Anorexia Nervosa GWAS: 8 Genorte

- **Meta-Analyse von GWAS Datensätzen**
  - **16.992 Patient:innen mit AN und 55.525 Kontrollen**



← genomweite Signifikanz

# Anorexia Nervosa GWAS: Genetische Korrelationen - AN eine metabopsychiatrische Störung?



Watson et al. Nat Genet. 2019;51:1207-1214

# Zusammenfassung

- **Über 1000 Varianten die das Körpergewicht beeinflussen mittels genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) identifiziert**
- **Relativ geringer Teil der Ausprägung des Körpergewichtes (Body Mass Index) kann durch diese genetische Faktoren aufgeklärt werden**
- **Für psychische Störungen zeigen GWAS ebenfalls eine Reihe signifikanter Loci auf, auch hier wird jedoch die Heritabilität nur zu einem kleinen Teil aufgeklärt**



# Zusammenfassung

- **Erste übergreifende Analysen zu verschiedenen psychischen Störungen sind erfolgversprechend, so konnten Loci beschrieben werden die durch die Analysen der einzelnen Störungen nicht entdeckt wurden**
- **Analysen Störungs-spezifischer SNPs bei GWAS für Adipositas und vice versa deuteten auf überlappende Regelkreise hin**
- **Erste Hinweise, dass AN eine metabopsychiatrische Störung sein könnte**

# Danke!

## *Partner in Essen*

Y Zheng, LS Rajcsanyi, T Peters, J Antel, J Hebebrand (KJP)  
B Horsthemke, F Kaiser (Humangenetik)

## *Weitere Partner in Deutschland*

L Libuda (Paderborn)  
B Schimmelmann (Hamburg)  
M Kesselmeier, A Scherag (Jena)  
M Föcker (Münster)  
S Jall, M Tschöp, T Müller (München)  
S Herpertz (Bochum)  
K Konrad, J Seitz, B Herpertz-Dahlmann (Aachen)  
M deZwaan, H Frieling, S Bleich (Hannover)  
S Ehrlich (Dresden)  
G Lehmkuhl (Köln)  
J Sinzig (Bonn)  
S Zipfel (Tübingen)  
W Herzog (Heidelberg)  
M Schmidt (Mainz)

## *Funding*

DFG, BMBF: EDNET, NGFN-Plus, PALGER, Medizinische  
Fakultät Essen

## *Partner weltweit*

PGC-ED group

P Froguel (Lille/Frankreich, London/UK)  
D Meyre (Hamilton/Kanada)  
C Bulik (Chapel Hill/USA)  
G Breen, D Collier, J Treasure (London/UK)  
X Estivill (Barcelona/Spain)  
BM Neale (Cambridge/Boston/USA)  
B Franke (Nijmegen/Niederlande)

