Ebenen der genetischen Analyse komplexer Phänotypen am Beispiel der Anorexia nervosa und der Varianz des Körpergewichts

Raphael Hirtz^{1,2}, Yiran Zheng¹, Luisa S. Rajcsanyi¹, Lars Libuda^{1,3}, Jochen Antel¹, Triinu Peters¹, Johannes Hebebrand¹ und Anke Hinney¹

¹ Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, LVR-Klinikum Essen, Kliniken und Institut der Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Deutschland

² Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Kinderklinik II, Universitätsklinikum Essen, Deutschland

³ Institut für Ernährung, Konsum und Gesundheit, Fakultät für Naturwissenschaften, Universität Paderborn, Deutschland

Zusammenfassung: Genetische Varianten beeinflussen die Gewichtsregulation und die Entwicklung von Essstörungen. Zunächst haben familienbasierte, sogenannte formalgenetische Studien den erblichen Anteil an der Gewichtsregulation und an der Ätiologie von Essstörungen beleuchtet. In einer Vielzahl von Studien zeigten sich sowohl für die Varianz des Körpergewichts als auch für die Entstehung von Essstörungen Erblichkeitsschätzer (Heritabilitätsraten) von über 50 %. Mit diesem Wissen begab man sich in den 90er-Jahren des letzten Jahrhunderts auf die Suche nach den zugrundeliegenden Genen (genauer: genetischen Varianten), die das Körpergewicht, das Essverhalten oder beide Phänotypen auf Grundlage geteilter Mechanismen beeinflussen. Zunächst wurden Kandidatengenstudien durchgeführt. Dabei untersuchte man auf Grundlage unterschiedlicher, v.a. aber pathophysiologisch plausibler Überlegungen Gene mit hoher Relevanz für die untersuchten Phänotypen. Dieser Ansatz war für Essstörungen nicht sehr erfolgreich, für die Gewichtsregulation konnte eine Handvoll Gene identifiziert werden. Verbunden mit großen methodischen Fortschritten in der genetischen Forschung und v.a. der Etablierung sogenannter genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) Anfang der 2000er-Jahre konnten bislang über 1000 Varianten/Genorte detektiert werden, die das Körpergewicht beeinflussen. Für die Essstörung Anorexia nervosa (AN) sind aktuell acht solcher Genorte beschrieben. Diese Ergebnisse, aber auch aktuelle Ansätze zu phänotypübergreifenden Analysen lassen Einblicke in die komplexe Regulation des Körpergewichtes zu und haben zudem unerwartete Pathomechanismen für AN aufgezeigt.

Schlüsselwörter: Anorexia nervosa, Körpergewicht, BMI, genetische Analyse

Genetic Analyses of Complex Phenotypes Through the Example of Anorexia Nervosa and Bodyweight Regulation

Abstract: Genetics variants are important for the regulation of bodyweight and also contribute to the genetic architecture of eating disorders. For many decades, family studies, a subentity of so-called formal genetic studies, were employed to determine the genetic share of bodyweight and eating disorders and found heritability rates exceeding 50 % with both phenotypes. Because of this significant contribution of genetics, the search for those genes and their variants related to the variance in bodyweight and the etiology of eating disorders – or both – was commenced by the early 1990s. Initially, candidate genes studies were conducted targeting those genes most plausibly related to either phenotype, especially based on pathophysiological considerations. This approach, however, implicated only a few genes in the regulation of bodyweight and did not provide significant insights into the genetics of eating disorders. Driven by considerable methodological advances in genetic research, especially related to the introduction of so-called genome-wide association studies by the beginning of the 21st century, today more than 1,000 variants/loci have been detected that affect the regulation of bodyweight. Eight such loci have been identified regarding anorexia nervosa (AN). These results as well as those from cross-disorder analyses provide insights into the complex regulation of bodyweight and demonstrated unforeseen pathomechanisms for AN.

Keywords: Anorexia nervosa, bodyweight, BMI, genetic analysis

Einleitung

Schon seit mehr als drei Dekaden werden genetische Mechanismen bei der Gewichtsregulation, einschließlich der Essstörungen, analysiert. Zunächst führte man sogenannte Kandidatengenstudien durch, die allerdings aus verschiedenen Gründen (z.B. zu kleine Fallzahlen und Effektstärken, falsche Genauswahl) wenig erfolgreich blieben. Für die Gewichtsregulation wurden einige, zumeist seltene monogene Formen der Adipositas beschrieben. Für Essstörungen gibt es keine konsistent bestätigten Kandidatengene (Himmerich, Bentley, Kan & Treasure, 2019; Hinney & Volckmar, 2015; Hirtz & Hinney, 2020). Erst mit dem Einzug genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) Anfang der 2000er-Jahre und aktuellen Bemühungen internationaler Konsortien, die Daten von Patient_innen mit AN zusammenzuführen, konnten relevante Fortschritte im Verständnis der Genetik der AN gemacht werden. Im Folgenden werden anhand der AN und der Gewichtsregulation die aktuell in vielen Bereichen erfolgreich verwendeten Methoden genetischer Forschung (z.B. GWAS, Kopienzahlvarianten, polygene Risikoscores, phänotypübergreifende Studien, Epigenetik) vorgestellt.

Formalgenetik

Grundlage der Bestimmung des erblichen Anteils der Ausprägung eines Phänotyps oder der Entwicklung einer Störung stellen sogenannte formalgenetische Studien dar. Dazu gehören Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien. Im Rahmen solcher Studien kann in einer Population der Anteil der genetischen Faktoren und der Anteil der Umweltfaktoren geschätzt werden. Dies basiert auf bestimmten Modellannahmen, die zur Ähnlichkeit von Individuen einer Population beitragen, und erfolgt zumeist auf Grundlage von Strukturgleichmodellen, mit denen sich diese komplexen Annahmen abbilden lassen. Basierend auf Studien zu ein- und zweieiigen Zwillingspaaren ergaben Erblichkeits-(Heritabilitäts-)schätzungen einen genetischen Anteil an der Varianz des Körpergewichtes, gemessen als Körpermasseindex (oder Body Mass Index = BMI in kg/m²), von über 50 % (Hinney & Holzapfel, 2012; Maes, Neale & Eaves, 1997). Zwillingsstudien weisen darüber hinaus auf eine ähnlich hohe Heritabilität der AN hin. Es finden sich allerdings bei einer enger gefassten, an den klinisch-diagnostischen Kriterien der AN orientierten Definition höhere Erblichkeitsschätzungen (Bulik, Blake & Austin, 2019).

Familienstudien zur AN zeigen, dass für weibliche Verwandte ersten Grades von betroffenen Patientinnen, ein 11-mal höheres Risiko für eine Essstörung besteht (Stro-

ber, Lampert, Morrell, Burroughs & Jacobs, 1990). Damit fallen Schätzungen zum erblichen Anteil der AN basierend auf Familienstudien ähnlich den Ergebnissen von Zwillingsstudien aus (Bulik et al., 2019).

Sowohl Adoptions- als auch Familienstudien gelangen im Vergleich zu den Zwillingsuntersuchungen zu meist niedrigeren Heritabilitätsschätzungen zum Phänotyp BMI. Komplexen Modellberechnungen von Bouchard und Pérusse (1993) zufolge sind beispielsweise nur 5 % der Varianz des BMI genetisch bedingt. Andere Familienstudien beziffern die Heritabilität auf 20 bis 50 %. Einzelne groß angelegte Familienuntersuchungen gelangen wiederum, ähnlich den Zwillingsuntersuchungen, zu Erblichkeitsschätzungen in der Größenordnung von 70 %. Die Ursachen für die unterschiedlichen Heritabilitätsschätzungen sind nicht genau bekannt (Maes et al. 1997). Die Berechnung der Erblichkeit basierend auf Familienstudien ist allerdings komplex und beruht auf jeweils spezifischen Annahmen. Darüber hinaus kann die individuelle Gewichtsdyamik in Abhängigkeit vom Alter bei der Abschätzung der Heritabilität anhand von Familiendaten nicht ausreichend berücksichtigt, sondern lediglich statistisch modelliert werden.

Der Einfluss der Umwelt sowohl auf den BMI als auch auf die AN ist entsprechend den Heritabilitätsschätzungen ähnlich stark wie der Einfluss der Gene und beträgt knapp unter 50 %. Dabei kommt insbesondere der geteilten Umwelt, v.a. jenseits des Kindesalters, eine vernachlässigbare Rolle zu, was ggf. auf in unserer Gesellschaft relativ homogene Umwelteinflüsse bezüglich des Ess- und Bewegungsverhaltens zurückgeführt werden kann (Hebebrand, Wermter & Hinney 2005).

Leptingen

Wir möchten ein Gen mit hoher Relevanz für die Gewichtsregulation kurz vorstellen, weil sich aus dem Genprodukt eine mögliche Behandlungsoption für AN ergeben hat (Hebebrand et al., 2021; Milos et al., 2020).

Erste genetische Studien zur Gewichtsregulation und Adipositas haben 1994 das Leptingen identifiziert (Zhang et al., 1994). Mutationen in diesem Gen, wenn sie von beiden Eltern vererbt werden, führen schon im Kindesalter zu meist extremer Adipositas. Eine Gabe von exogenem Leptin kann die Adipositas dieser Patient_innen heilen (Farooqi & O'Rahilly, 2014), wobei der extreme Hunger innerhalb von Stunden nachlässt. Leptin wurde zunächst als Sättigungsfaktor beschrieben, mittlerweile kennt man eine Reihe weiterer Funktionen des Hormons (Hebebrand et al., 2019). Wir konnten schon früh in einem Tiermodell für AN zeigen (Exner et al., 2000), dass Leptin die Hyperaktivität dieser Tiere reduzieren konnte. Sowohl im Tiermodell als

auch beim Menschen konnten wir eine herausragende Rolle der Hypoleptinämie für die Hyperaktivität zeigen (Hebebrand et al., 2003). Um die Hypothese zu überprüfen, dass die Normalisierung niedriger zirkulierender Leptinspiegel bei Patient_innen mit AN die Hyperaktivität reduziert, wurden drei schwerkranke Patientinnen mit AN und Hyperaktivität bis zu 14 Tage off-label mit Metreleptin (rekombinantes menschliches Leptin) behandelt. Der Drang nach Aktivität, wiederholte Gedanken an Nahrung, innere Unruhe und Gewichtsphobie nahmen bei zwei Patientinnen ab. Überraschenderweise besserte sich die Depression bei allen Patientinnen rasch. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Diese ersten Daten konnten wir kürzlich auch in einem Editorial dieser Zeitschrift näher beschreiben (Hebebrand et al., 2021).

Unsere Ergebnisse legen eine wichtige Rolle der Hypoleptinämie im mentalen und behavioralen Phänotyp der AN nahe. Wegen der offensichtlichen Einschränkungen unkontrollierter Fallserien sind allerdings placebokontrollierte klinische Studien obligatorisch, um die beobachteten raschen Wirkungen zu bestätigen (Hebebrand et al., 2021; Milos et al. 2020). Obwohl Kandidatengenstudien zum Leptingen bei AN erfolglos waren (z.B. Hinney et al., 1998), konnte die molekulargenetische Identifizierung des Leptingens schlussendlich eine erfolgversprechende Therapieoption für AN aufzeigen.

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)

Vielen Erkrankungen liegt eine komplexe genetische Architektur mit einem Zusammenwirken von seltenen Varianten mit großen Effekten bis hin zu häufigen Varianten mit kleinen Effekten zugrunde (Katsanis, 2016). GWAS basieren bei der Identifikation relevanter Gene für solche Erkrankungen auf Unterschieden zwischen Gesunden und Erkrankten in Allelen, bei denen Einzelnukleotid-Varianten (engl. *single-nucleotide polymorphism* [SNP], gesprochen „Snip“) vorliegen, die als Marker für eine chromosomale Region und in dieser Region lokalisierte Gene dienen (Chang, He & Cai, 2018). Zu diesem Zweck werden gleichzeitig, basierend auf einem Array-Ansatz, eine Million und mehr über das gesamte Genom annähernd gleichmäßig verteilte SNPs analysiert. Der Umstand, dass SNPs in teils mehrere Millionen Basen umfassenden Blöcken vererbt werden (sog. „linkage disequilibrium“ – Kopplungsungleichgewicht), erlaubt so, Aussagen über weite Teile des Genoms auf Grundlage einer Analyse von lediglich ca. 0.3 bis 0.5 % aller bekannten SNP-Varianten zu treffen (Uitterlinden, 2016). Dieser Schritt der sogenannten Imputation, des Ergänzens von SNP-Informationen basierend auf einer gemeinsamen Vererbung von benachbarten SNPs, ist heute auch für seltene Varianten mit einer Frequenz von

unter 1 % in der Allgemeinbevölkerung mit hoher Zuverlässigkeit möglich (Uitterlinden, 2016). Aufgrund der Vielzahl untersuchter SNPs ist allerdings eine strikte statistische Korrektur für multiple Vergleiche bei der Identifikation von Varianten, die z.B. Gesunde und Erkrankte unterscheiden, notwendig. Dabei erfolgt, unter der Annahme einer Million unabhängiger, über das menschliche Genom verteilter SNPs, eine klassische Bonferroni-Korrektur auf dem Fehlniveau erster Art (α -Fehlniveau) von 5 % ($5 \times 10^{-2} \times 10^{-6} = 5 \times 10^{-8}$). Dieser Schwellenwert ist viel diskutiert und wahrscheinlich v. a. für europäische Populationen und die Analyse häufiger SNP-Varianten mit einer Frequenz von mehr als 5 % geeignet (Johnson et al., 2010; Uitterlinden, 2016; Visscher et al., 2017), hat sich aber als Standard etabliert. Die so identifizierten GWAS-Treffer lassen sich häufig lediglich chromosomalen und v. a. intro-nischen Regionen mit überwiegend regulatorischer (Gen-) Funktion zuordnen (Rose, 2018). Zur Identifikation des benachbarten Gens und möglicher assoziierter pathophysiologischer Mechanismen sind daher in der Regel eine Reihe von In-silico-Analysen, also der Rückgriff auf computergestützte Modelle und Vorhersagen, und In-vitro- ebenso wie ggf. In-vivo-Studien notwendig. Trotz dieser Einschränkung waren GWAS bislang bei der Aufklärung genetischer Varianten verschiedener, auch komplexer Merkmale und Erkrankungen mit mehr als 50 000 identifizierten Loci ausgesprochen erfolgreich (siehe <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>).

Dies gilt auch für Erkenntnisse zur Varianz des BMI. So konnte eine Metaanalyse genomweiter Assoziationsstudien bei insgesamt ca. 700 000 Individuen 941 genomweit signifikante BMI- und adipositasassoziierte Loci identifizieren, von denen bis dato 484 unbekannt waren (Yengo et al., 2018). Insgesamt erklären diese 941 Loci ca. 6 % der Varianz des BMIs. Vor dem Hintergrund einer lediglich auf SNPs basierenden Erblichkeit des BMIs von ca. 20 % ist allerdings mit zunehmender Fallzahl mit der Identifikation weiterer Loci und assoziierter Gene zu rechnen (Yengo et al., 2018).

Am anderen Ende des Gewichtsspektrums konnte erst kürzlich eine Studie mit 881 Personen mit einem BMI zwischen der ersten und sechsten Perzentile und 3173 Kontrollen mit einem BMI zwischen der 30. und 50. Perzentile insgesamt fünf Loci mit einem metabolisch gesunden, schlanken Phänotyp (engl. *leanness*) in Verbindung bringen. Auf Grundlage umfangreicher, nachgeschalteter In-silico- und Tiermodellstudien konnten für *ALK* (Anaplastisches Lymphom Kinase Gen) Hinweise gesammelt werden, die eine Verbindung zu *leanness* wahrscheinlich machen (Orthofer et al., 2020).

Der erste signifikante GWAS-Treffer für AN zeigte sich in einer Studie mit 3495 Patient_innen und 10 982 gesunden Kontrollen in einer Region auf Chromosom 12 (SNP:

rs4622308), die bereits vorher auf Grundlage von genomweit signifikanten GWAS-Treffern mit Diabetes mellitus Typ 1 und Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht wurde. In einer weiteren GWA-Studie, basierend auf einem Exom-Chip und seltenen SNPs, konnte hingegen kein genomweit signifikanter Locus gefunden werden. Dafür ist vermutlich die zu kleine Stichprobe von insgesamt lediglich 2158 Patient_innen mit AN und 15485 gesunden Kontrollen verantwortlich (Huckins et al., 2018). In einer kürzlich durchgeführten GWAS mit 16992 Patient_innen mit AN konnten insgesamt acht genomweit signifikante chromosomale Regionen für AN identifiziert werden, die insgesamt 121 v.a. im Gehirn exprimierte Gene umfassen. Durch nachfolgende In-silico-Analysen dieser Gene basierend auf umfangreichen Datenbanken konnten vier Gene (*CADMI*, *MGMT*, *FOXP1* und *PTBP2*) eingrenzt werden, die mutmaßlich an der Ätiopathologie der AN beteiligt sind (Watson et al., 2019). Der bis dato erste signifikante GWAS-Treffer für AN (SNP: rs4622308) konnte in dieser Studie allerdings nicht bestätigt werden. Vor dem Hintergrund einer auf SNPs basierenden geschätzten Heritabilität der AN von bis zu 17% (Watson et al., 2019) kann ebenso wie für den BMI mit zunehmendem Stichprobenumfang allerdings in naher Zukunft mit der Identifikation weiterer Loci und möglicher an der Entstehung der AN beteiligter Gene gerechnet werden.

Störungsübergreifende (Cross-Disorder-) Analysen

Zur Analyse überlappender genetischer Mechanismen verschiedener psychiatrischer Störungen wurden bislang v.a. Cross-Disorder-GWAS (Lee et al., 2013; Ruderfer et al., 2018) und sogenannte „look-up“-Studien durchgeführt. Bei letzterem Ansatz werden genomweit signifikante Treffer für ein Merkmal/eine Störung (z.B. AN) in einer GWAS für ein anderes Merkmal (z.B. BMI) analysiert. So konnten durch einen Abgleich der 1000 SNPs mit den niedrigsten *p*-Werten einer GWAS zur AN (Boraska et al., 2014) mit den Befunden einer GWAS zum BMI (Speliotes et al., 2010) drei genomische Regionen identifiziert werden, die für beide Störungen von Bedeutung sind (Hinney et al., 2017). Interessanterweise wird dabei, passend zur Geschlechterwendigkeit der AN, der größte (statistische) Effekt für einen BMI-SNP auf Chromosom 10 (r1561589) v.a. durch die Befunde bei Frauen vermittelt. Eine wahrscheinliche Relevanz zweier Kandidatengene für die Ätiologie der AN in den Regionen auf Chromosom 10 (*CTBP2*) und 2 (*NBEAL1*) konnte darüber hinaus auf Grundlage von Mausmodellstudien untermauert werden. So war die hypothalamische Expression der beiden Gene durch Fasten und Überernährung zu regulieren (Hinney et al., 2017).

Die Analyse störungsübergreifender genetischer Mechanismen wurde erst 2015 durch ein neues statistisches Verfahren, die „linkage disequilibrium score regression“ (LDSC), ergänzt. Die LDSC erlaubt auf Grundlage der Aggregatdaten von GWAS und unter Berücksichtigung sowohl überlappender Stichproben als auch des Kopplungsungleichgewichts eine Analyse des Zusammenhangs von geteilten genetischen Mechanismen unterschiedlicher Merkmale. So konnte unter Verwendung der LDSC basierend auf GWA-Studien zu insgesamt 24 Merkmalen gezeigt werden, dass eine signifikante negative genetische Korrelation zwischen BMI und AN besteht. Eine Vielzahl an überlappenden Genen trägt damit zu einer SNP-basierenden Prädisposition zu einem geringen Körpergewicht ebenso wie zu einem erhöhten Risiko für eine AN bei (Bulik-Sullivan et al., 2015). Dieser Befund konnte nachfolgend, zuletzt auf Grundlage der groß angelegten GWA-Studie von Watson et al. (2019), bestätigt werden.

Zusätzlich fanden sich in derselben Studie negative Korrelationen zwischen AN und primär metabolischen Parametern wie Nüchtern-Insulin-, Blutzucker- und Triglyceridspiegeln (Abbildung 1), die ebenfalls durch nachfolgende Metaanalysen zum metabolischen Phänotyp der AN bestätigt werden konnten (Hussain et al., 2019; Ilyas et al., 2019). Gleichzeitig konnte ein positiver Zusammenhang der AN mit Neurotizismus ($r_g = 0.27$) und anderen psychiatrischen Störungen, v.a. Zwangsstörung ($r_g = 0.45$), Depression ($r_g = 0.28$) und Schizophrenie ($r_g = 0.25$), identifiziert werden (Watson et al., 2019). Damit kann diskutiert werden, ob beispielsweise wahnhaft anmutende Körperschemastörungen bei einer Untergruppe von Patientinnen mit AN der teilweise gemeinsamen genetischen Prädisposition zwischen AN und Schizophrenie geschuldet sind. Diese genetischen Korrelationen erklären zudem einen erheblichen Anteil der Komorbiditäten der AN; so treten beispielsweise Depression und Zwangsstörung bei Patientinnen mit AN sowohl im Akutstadium wie auch vor Ausbruch bzw. nach Genesung gehäuft auf. Zusätzlich findet sich ein positiver Zusammenhang zwischen AN und körperlicher Aktivität ($r_g = 0.17$). Dieser Befund passt gut zu der Entwicklung einer Hyperaktivität bei Patient_innen mit AN in der akuten Erkrankungsphase, die mit einer höheren prämorbidem körperlichen Aktivität einhergeht (Hebebrand et al., 2019).

Ebenso findet sich ein positiver Zusammenhang zwischen AN und dem Bildungsniveau (Ausbildungsjahre; $r_g = 0.25$) und der Häufigkeit eines akademischen Abschlusses ($r_g = 0.20$) (Watson et al., 2019). Zusätzlich findet sich bei AN ein im Durchschnitt, je nach eingesetztem Test, bis zu ca. 11 Punkte höherer IQ bei Patient_innen mit AN (Lopez, Stahl & Tchanturia, 2010). Dazu passend konnten erst kürzlich sieben Loci, für die sich ein negativer Zusammenhang zwischen BMI und Intelligenz zeigt, identifiziert werden (Peters et al., 2020). Genetische Kor-

relationen könnten im Einzelfall auch durch systematische Verzerrungen bei der Rekrutierung zustandekommen. Würde AN beispielsweise deutlich seltener bei Mädchen/Frauen mit einem $IQ < 100$ diagnostiziert werden, so könnte die festgestellte genetische Korrelation zwischen AN und Intelligenz hierauf beruhen und somit eben nicht auf einer überlappenden genetischen Prädisposition. Hinweise auf eine solche Verzerrungstendenz gibt es allerdings nicht.

Zusammenfassend zeigt sich für verschiedene klinische Beobachtungen (z.B. psychiatrische Komorbiditäten, Persönlichkeitsmerkmale, Hyperaktivität, Bildungsniveau) bei AN eine Bestätigung durch molekulargenetische Analysen. Zudem wird, soweit aktuell vor dem Hintergrund methodischer Einschränkungen der durchgeführten Studien beurteilbar, erstmalig das mögliche Bild einer metabo-psychiatrischen Störung an der Schnittstelle zwischen psychiatrischer Erkrankung und metabolischen Auffälligkeiten beschrieben (Watson et al., 2019).

Whole-Genome und Whole-Exome Sequencing

Bereits in den 1970er-Jahren entwickelte der Chemiker Frederick Sanger eine Sequenzierungsmethode, die in vielerlei Hinsicht die Grundlage moderner molekulargenetischer Methoden darstellt (Sanger, Nicklen & Coulson, 1977). Die Sanger-Sequenzierung galt lange Zeit als „Goldstandard“ für die Identifikation von Mutationen, die *monogene* Krankheiten verursachen, denen eine Mutation in einem *einigen* Gen zugrunde liegt. Zum Verständnis der genetischen Architektur *polygener* Erkrankungen, denen additive Effekte zahlreicher Gene mit fast durchgängig geringer Effektstärke zugrunde liegen, ist diese Methode allerdings weniger geeignet (Petersen, Fredrich, Hoepfner, Ellinghaus & Franke, 2017). So revolutionierte erst das „next generation sequencing“ (NGS), die parallele Hochdurchsatz-Sequenzierung des Genoms, die als konsequente Weiterentwicklung der Idee Sangers verstanden werden

Abbildung 1. Genetische Korrelationen zwischen AN und verschiedenen Phänotypen.

Bonferroni-korrigierte genetische Korrelationen (r_g) zwischen Anorexia nervosa und anderen Phänotypen auf Grundlage einer LDSC-Analyse. Adaptiert mit Erlaubnis von Springer Nature Customer Service Centre GmbH: Springer Nature, Nature Genetics, „genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa“, Watson et al., 2019 ©.

kann, Anfang des Jahrtausends die genetische Aufarbeitung auch komplexer Erkrankungen. Mit der NGS kann die Sequenz des gesamten Genoms („Whole-Genome Sequencing“ [WGS]), der proteinkodierenden Bereiche des Genoms („Whole-Exome Sequencing“ [WES]) ebenso wie die Sequenz einzelner Gene bestimmt werden (Meinel, Seth-Smith & Egli, 2017).

Da bei monogenen Erkrankungen ein Großteil der krankheitsverursachenden Mutationen in den Exonen liegt, ist die Analyse des Exoms (WES) die am häufigsten verwendete Methode unter den NGS-Verfahren. Hierbei werden lediglich ca. 1 % des gesamten Genoms sequenziert. Dennoch finden sich bei jeder WES durchschnittlich ca. 350 Varianten pro Person, die in der Normalbevölkerung nicht oder nur selten vorkommen und damit potenzielle Krankheitsrelevanz besitzen (Hempel, Haack, Eck & Prokisch, 2011). Es ist anzunehmen, dass der Anteil beschriebener Varianten einschließlich ihrer funktionellen Bedeutung zunehmen wird und so die Einordnung ihrer Pathogenität in Zukunft mit wachsendem Umfang v.a. funktioneller Daten (Tiermodell, Zellkultur etc.) ermöglicht. Der Erfolg der NGS-Verfahren bei der Identifikation der genetischen Grundlagen verschiedener Erkrankungen, der nicht ohne die Weiterentwicklung statistischer Methoden möglich gewesen wäre, ist allerdings bereits jetzt offensichtlich und spiegelt sich unter anderem in der gestiegenen Anzahl an Einträgen in Datenbanken, die pathogene Mutationen katalogisieren, wider. So verzeichnet die OMIM- („Online Mendelian Inheritance in Man“, <https://omim.org>) Datenbank seit 2008 einen Anstieg von 2000 auf insgesamt 6794 Einträge zu monogenen Erkrankungen im Jahr 2020 (<https://omim.org/statistics/geneMap>).

Polygene Risikoscores

Die individuelle Risikoabschätzung für das Auftreten einer Krankheit ist zentral für die klinische Entscheidungsfindung zur Früherkennung, Prävention und Intervention. Das Risiko, eine Krankheit auf Grundlage häufiger genetischer Varianten zu entwickeln, kann dabei zunehmend besser durch sogenannte polygene Risikoscores (PRS) abgebildet werden. Um individuelle PRS zu berechnen, werden die durch GWAS für eine bestimmte Erkrankung ermittelten signifikanten Risiko-SNPs mit ihren jeweiligen Effektstärken multipliziert und über alle Varianten hinweg addiert. PRS können dabei in Abhängigkeit des gewählten Signifikanzschwellenwerts mit verschiedenen Sets von SNPs berechnet werden (Fullerton & Nurnberger, 2019). Die PRS für die jeweiligen Störungen weisen in der Population eine Normalverteilung auf, der durchschnittliche PRS der Erkrankten oder Betroffenen liegt allerdings höher als in der Gesamtpopulation (Fullerton & Nurnberger,

2019). Es gibt Studien, die zeigen, dass PRS für eine Reihe von häufigen Krankheiten einen wesentlich größeren Anteil der Bevölkerung mit vergleichbarem oder höherem Krankheitsrisiko identifizieren können, als dies bei seltenen monogenen Mutationen der Fall ist (Khera et al., 2018). Darüber hinaus könnten PRS zukünftig, durch ein besseres Verständnis der genetischen Prädisposition für Krankheiten, dazu beitragen, dass Betroffene in Öffentlichkeit und Medizin weniger stigmatisiert werden (Khera et al., 2019).

In der Forschung zur AN werden PRS eingesetzt, um Überlappungen mit anderen Störungen zu untersuchen und Subtypen der AN zu differenzieren. Das Ziel in der Präzisionsmedizin ist es, eine geeignete Therapie abhängig von Subtyp und Prognose zu entwickeln. PRS könnten so zukünftig, mit weiteren Fortschritten auf Grundlage größerer Stichproben und neuer statistischer Verfahren, z. B. helfen, zwischen psychiatrischen, metabolischen oder aktivitätsbezogenen Subtypen zu differenzieren oder Patient_innen mit einem erhöhten Risiko für den Übergang von AN zu Bulimia nervosa (BN) zu detektieren. (Breithaupt, Hubel & Bulik, 2018).

Heute sind die PRS ein etabliertes Werkzeug in der genetischen Forschung, deren Einzug in den klinischen Alltag allerdings von einer Vielzahl an Faktoren abhängt. Die neuesten GWAS mit sehr großen Studiengruppen und der Möglichkeit auch seltene Varianten zu berücksichtigen, liefern eine immer bessere Datengrundlage für die Berechnung der PRS. Doch für viele Störungen fehlt es den PRS an prädiktiver Power, da die Heritabilität selbst und/oder der durch SNPs erklärte Anteil der Heritabilität zu gering ist (Palk, Dalvie, de Vries, Martin & Stein, 2019). Darüber hinaus gibt es bei der klinischen Anwendung von PRS verschiedene Aspekte zu berücksichtigen. So können die auf Datengrundlage einer Population (Abstammung), einer Altersklasse oder eines Geschlechts ermittelten PRS nicht unmittelbar auf eine andere Population (Binder, 2019; Márquez-Luna, Loh, South Asian Type 2 Diabetes [SAT2D], SIGMA Type 2 Diabetes Consortium & Price, 2017), andere Altersklassen (Bradfield et al., 2012; Felix et al., 2016; Helgeland et al., 2019; Winkler et al., 2015) oder das andere Geschlecht (Pulit et al., 2019; Yengo et al., 2018) übertragen werden. Darüber hinaus berücksichtigen PRS keine Kopienzahlvarianten (engl. Copy Number Variant [CNV]) und keine nichtadditiven genetischen Effekte (Fullerton & Nurnberger, 2019). Für die klinische Praxis müssen noch ausstehende Schwellenwerte für PRS entwickelt werden, die jeweils eine bestimmte (präventive) Handlungsempfehlung mit entsprechender Patientenaufklärung verbinden (Torkamani, Wineinger & Topol, 2018), v. a. da sich mit der Möglichkeit, Risikopersonen noch vor Auftreten einer Erkrankung zu identifizieren, gewichtige ethische Fragen ergeben (Khera et al., 2019).

Kopienzahlvarianten

Zu den Strukturvarianten des Genoms zählen die Kopienzahlvarianten (CNV). Hierbei handelt es sich um unbalancierte chromosomale Veränderungen von Abschnitten des Genoms, die zu einer variablen Anzahl der Kopien eines Genabschnitts führen (Zarrei, MacDonald, Merico & Scherer, 2015). CNVs sind Folge von Duplikationen (Zugewinn von genetischem Material im Vergleich zur Referenzsequenz) oder Deletionen (Verlust von genetischem Material im Vergleich zur Referenzsequenz), wobei Letztere den prozentual (geringfügig) größeren Anteil ausmachen (Zarrei et al., 2015). Sie entstehen u. a. infolge nichtallelischer homologer Rekombinationen (NAHR) oder nichthomologer Endverknüpfungen (MHEJ; Gu, Zhang & Lupski, 2008; Hastings Lupski, Rosenberg & Ira, 2009).

Circa 4.8 bis 9.5% des menschlichen Genoms bestehen aus CNVs (Zarrei et al., 2015), was auf ihre evolutionäre und funktionelle Bedeutung hinweist (Tabelle 1). So können CNVs Merkmale und Krankheiten, die den Mendelschen Regeln der Vererbung folgen, zugrunde liegen und wurden inzwischen u. a. als relevante Ursache von Entwicklungsstörungen, aber auch von Krebserkrankungen und psychischen Störungen identifiziert (Zhang, Gu, Hurles & Lupski, 2009).

Im Gegensatz zur Adipositas (beispielhaft Tabelle 2) haben sich bislang nur wenige Studien mit der Bedeutung

von CNVs für *leanness* oder die Ätiologie der AN beschäftigt. Allerdings konnte z. B. ein 77-kbp-CNV im Bereich von Chromosom 20q13.3 identifiziert werden, dessen Duplikation im Zusammenhang mit *leanness* gebracht wird. Unter den sieben in diesem Bereich gelegenen Genen handelt es sich bei *ARFRP1* (ADP-ribosylation factor-related protein 1 Gen) um das wahrscheinlichste Kandidatengen, auch vor dem Hintergrund einer Bedeutung für den Glukosestoffwechsel (Hasstedt et al., 2015). Yilmaz et al. (2017) führten eine genomweite Studie bei 1983 Patientinnen mit AN durch und fokussierten sich entweder auf große (> 1 Mpb) und seltene (< 1%) CNVs oder aber Kandidaten-CNVs, die bereits im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen, die gehäuft bei AN auftreten, beobachtet wurden. Dabei wurde eine Deletion im Bereich von 13q12 gefunden, was frühere Berichte eines Zusammenhangs dieser Region mit AN bestätigte. Darüber hinaus wurden 40 weitere CNVs gefunden, von denen bislang allerdings lediglich zwei (3p26.3 und Xp11.23) im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen diskutiert wurden. Zusätzlich zu diesen Loci konnten Chang et al. (2019) bei insgesamt 1017 Patient_innen mit AN das gehäufte Auftreten einer Mikroduplikation im Bereich 15q11.2 ausmachen, in der als wahrscheinlichstes Kandidatengen *NIPA1* (Magnesiumtransporter 1) liegt, das für einen überwiegend im Gehirn exprimierten Magnesiumtransporter kodiert.

Tabelle 1. Katalogisierte Häufigkeiten von CNVs und SNPs

	CNV (Database of Genomic Variants [MacDonald, Ziman, Yuen, Feuk & Scherer, 2013] http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home?ref=)	SNP (dbSNP [Sherry et al., 2001] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/)
Gesamtzahl	983 845 ^a (Februar 2020 aktualisiert)	720 643 623 ^b (Build 153, Stand August 2019)
Länge	50bp–3Mbp	Hauptsächlich 1bp

Anmerkungen: ^a Inversionen nicht eingeschlossen. ^b RefSNP-Cluster (Homo sapiens).

Tabelle 2. Adipositasassoziierte CNV (Auswahl)

Locus	16p11.2 (Bachmann-Gagescu et al., 2010; Walters et al., 2010)	11q11 (Jarick et al., 2011)	1p31.1 (Willer et al., 2009)
Mutmaßliches Gen	<i>SH2B1</i>	<i>OR4P2</i> , 4, 6	<i>NEGR1</i>
Länge	220 kb	~80 kb	45 kb
Form	Deletion	Deletion	Deletion
Verwandter Phänotyp	SCOOP ^a	Adipositas	Adipositas

Anmerkungen: ^a SCOOP = severe early-onset obesity.

Epigenetik

Die Epigenetik beschäftigt sich mit funktionell relevanten Modifikationen der Aktivität von Genen ohne Änderungen ihrer DNA-Sequenz. So basieren epigenetische Mechanismen auf der Methylierung besonders cytosin- und guaninreicher DNA-Abschnitte, sogenannte CpG-Inseln, die sich v. a. in den Promotorbereichen von eukaryotischen Genen befinden. Entsprechend modifizierte Gene können nicht mehr abgelesen werden und sind funktionell stumm. Ein weiterer epigenetischer Mechanismus besteht in der Modifikation der Chromatinstruktur durch die Methylierung, Acetylierung oder Phosphorylierung von Histonen. So kann die Funktion von Genen über größere Bereiche beeinflusst werden. Als letzter Mechanismus soll die RNA-Interferenz erwähnt werden, die über die Spaltung von Doppelstrang-RNA in kleine Fragmente mit unterschiedlicher Funktion Einfluss auf Transkription, Translation, Chromatinstruktur, aber auch den Abbau von anderen RNA-Fragmenten nehmen kann (Graw, 2021).

Auch wenn mit epigenetischen Mechanismen mutmaßlich keine Erblichkeit erklärt werden kann, so lassen sich Veränderungen des Methylierungsmusters der DNA auch beim Menschen über zumindest zwei Generationen beobachten (Radford et al., 2014). Darüber hinaus wird vermutet, dass epigenetische Veränderungen die Grundlage von Genom-Umwelt-Interaktionen darstellen.

Noch gibt es vergleichsweise wenige Befunde, die epigenetische Mechanismen der Gewichtsregulation beschreiben. Allerdings konnte sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen gezeigt werden, dass epigenetische Veränderungen schon früh in der Ontogenese die Mechanismen der Gewichtsregulation beeinflussen können (Hinney & Holzapfel, 2012). Darüber hinaus zeigt sich bei Adipositas ein Bild epigenetischer Veränderungen von Genen, die relevant für verschiedene metabolische Funktionen, entzündliches Geschehen, die Adipogenese, aber auch den zirkadianen Rhythmus sind (Samblas, Milagro & Martínez, 2019). Im Gegensatz dazu sind Methylierungsstudien bei AN bei deutlicher Befundheterogenität und nicht replizierbaren Einzelbefunden bislang ohne wegweisenden Befund geblieben, wie erst kürzlich durch Hübel, Marzi, Breen und Bulik (2019) zusammengefasst wurde. So zeigt sich z. B. in globalen Methylierungsstudien ein durchweg inkonsistentes Befundmuster. Während zwei Studien eine Hypomethylierung des Epigenoms bei AN im Vergleich zu Gesunden nachweisen konnten, zeigten zwei weitere Studien entweder eine Hypermethylierung oder aber ein im Vergleich zu Gesunden im wesentlichen unverändertes Methylierungsmuster.

Inwiefern die Befunde epigenetischer Studien allerdings kausal mit dem Körpergewicht zusammenzuhängen, ist in vielen Fällen unklar. Dies ist zum einen dadurch

bedingt, dass der nachgeschaltete physiologische Mechanismus häufig nicht bekannt ist, sodass sich ähnliche Herausforderungen wie bei der Interpretation der Befunde von GWAS ergeben. Zum anderen ist das Muster epigenetischer Effekte von einer Vielzahl von Umweltfaktoren abhängig, die kontrolliert oder zumindest (statistisch) berücksichtigt werden müssen, bevor kausale Schlüsse gezogen werden können.

Ausblick

Vor dem Hintergrund der Entwicklung neuer und komplementärer statistischer Verfahren und wachsender Stichprobenumfänge auf Grundlage der breiteren und günstigeren Verfügbarkeit von Genomanalysen ebenso wie internationalen Bemühungen, Daten gesammelt auszuwerten, ist mit der notwendigen statistischen Power, u. a. SNP-, aber auch CNV-basierte Heritabilitäten identifizieren zu können, zu rechnen. So könnten sich insbesondere Konsequenzen für die Aussagekraft von PRS ergeben und PRS in der klinischen Tätigkeit Anwendung finden. Damit verbunden wären gewichtige ethische Fragen und die Notwendigkeit, aus PRS-Befunden (präventive) Handlungsempfehlungen sowohl für die Kliniker_innen als auch die Patient_innen abzuleiten. Zusammenfassend stehen damit der klinischen Genetik in der Psychiatrie potenziell spannende Zeiten mit neuen Herausforderungen bevor.

Literatur

- Bachmann-Gagescu, R., Mefford, H.C., Cowan, C., Glew, G.M., Hing, A.V., Wallace, S. et al. (2010). Recurrent 200-kb deletions of 16p11.2 that include the SH2B1 gene are associated with developmental delay and obesity. *Genetics in Medicine*, 12, 641–647. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181ef4286>
- Binder, E.B. (2019). Polygenic risk scores in schizophrenia: Ready for the real world? *American Journal of Psychiatry*, 176, 783–784. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19080825>
- Boraska, V., Franklin, C.S., Floyd, J.A., Thornton, L.M., Huckins, L.M., Southam, L. et al. (2014). A genome-wide association study of anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry*, 19, 1085–1094. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.187>
- Bouchard, C. & Pérusse, L. (1993). Genetic aspects of obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 699, 26–35. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb18834.x>
- Bradfield, J.P., Taal, H.R., Timpson, N.J., Scherag, A., Lecoecur, C., Warrington, N.M. et al. (2012). A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nature Genetics*, 44, 526–531. <https://doi.org/10.1038/ng.2247>
- Breithaupt, L., Hübel, C. & Bulik, C.M. (2018). Updates on genome-wide association findings in eating disorders and future application to precision medicine. *Current Neuropsychopharmacology*, 16,

- 1102–1110. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180222163450>
- Bulik, C.M., Blake, L. & Austin, J. (2019). Genetics of eating disorders: What the clinician needs to know. *Psychiatric Clinics of North America*, 42, 59–73. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.10.007>
- Bulik-Sullivan, B., Finucane, H.K., Anttila, V., Gusev, A., Day, F.R., Loh, P.R. et al. (2015). An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nature Genetics*, 47, 1236–1241. <https://doi.org/10.1038/ng.3406>
- Chang, M., He, L. & Cai, L. (2018). An overview of genome-wide association studies. *Methods in Molecular Biology*, 1754, 97–108. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7717-8_6
- Chang, X., Qu, H., Liu, Y., Glessner, J., Hou, C., Wang, F. et al. (2019). Microduplications at the 15q11.2 BP1-BP2 locus are enriched in patients with anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, 113, 34–38. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.01.021>
- Exner, C., Hebebrand, J., Remschmidt, H., Wewetzer, C., Ziegler, A., Herpertz, S. et al. (2000). Leptin suppresses semi-starvation induced hyperactivity in rats: Implications for anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry*, 5, 476–481. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000771>
- Farooqi, I.S. & O'Rahilly, S. (2014). 20 years of leptin: Human disorders of leptin action. *Journal of Endocrinology*, 223, T63–70. <https://doi.org/10.1530/joe-14-0480>
- Felix, J.F., Bradfield, J.P., Monnereau, C., van der Valk, R.J., Stergia-kouli, E., Chesi, A. et al. (2016). Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index. *Human Molecular Genetics*, 25, 389–403. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv472>
- Fullerton, J.M. & Nurnberger, J.I. (2019). Polygenic risk scores in psychiatry: Will they be useful for clinicians? *F1000Research*, 8. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18491.1>
- Graw, J. (2021). *Genetik* (7., überarb. und akt. Aufl.). Berlin: Springer.
- Gu, W., Zhang, F. & Lupski, J.R. (2008). Mechanisms for human genomic rearrangements. *Pathogenetics*, 1, 4. <https://doi.org/10.1186/1755-8417-1-4>
- Hasstedt, S.J., Xin, Y., Mao, R., Lewis, T., Adams, T.D. & Hunt, S.C. (2015). A copy number variant on chromosome 20q13.3 implicated in thinness and severe obesity. *Journal of Obesity*, 2015, 623431. <https://doi.org/10.1155/2015/623431>
- Hastings, P.J., Lupski, J.R., Rosenberg, S.M. & Ira, G. (2009). Mechanisms of change in gene copy number. *Nature Reviews Genetics*, 10, 551–564. <https://doi.org/10.1038/nrg2593>
- Hebebrand, J., Antel, J., Tan, S., Wabitsch, M., Wiesing, U., Barth, N. et al. (2021). Kurzzeitige Behandlung von Patient_innen mit Anorexia nervosa mit rekombinant hergestelltem Human-Leptin (Metreleptin). Rasch einsetzende positive Effekte auf Stimmung, Kognition und Verhalten. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 49, 1–5. <https://doi.org/10.1024/1422-4917/a000775>
- Hebebrand, J., Exner, C., Hebebrand, K., Holtkamp, C., Casper, R.C., Remschmidt, H. et al. (2003). Hyperactivity in patients with anorexia nervosa and in semistarved rats: Evidence for a pivotal role of hypoleptinemia. *Physiology & Behaviour*, 79, 25–37. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(03\)00102-1](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(03)00102-1)
- Hebebrand, J., Milos, G., Wabitsch, M., Teufel, M., Führer, D., Bühlmeier, J. et al. (2019). Clinical trials required to assess potential benefits and side effects of treatment of patients with anorexia nervosa with recombinant human leptin. *Frontiers in Psychology*, 10, 769. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00769>
- Hebebrand, J., Wermter, A.-K. & Hinney, A. (2005). Genetik und Gen-Umwelt-Interaktionen. In M. Wabitsch, J. Hebebrand, W. Kiess & W. Zwiauer (Hrsg.), *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. Grundlagen und Klinik* (S. 27–36). Berlin: Springer.
- Helgeland, O., Vaudel, M., Juliusson, P.B., Lingaas Holmen, O., Juodakis, J., Bacelis, J. et al. (2019). Genome-wide association study reveals dynamic role of genetic variation in infant and early childhood growth. *Nature Communications*, 10, 4448. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12308-0>
- Hempel, M., Haack, T.B., Eck, S. & Prokisch, H. (2011). „Next generation sequencing“. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 159, 827. <https://doi.org/10.1007/s00112-011-2446-y>
- Himmerich, H., Bentley, J., Kan, C. & Treasure, J. (2019). Genetic risk factors for eating disorders: An update and insights into pathophysiology. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 9, 2045125318814734. <https://doi.org/10.1177/2045125318814734>
- Hinney, A., Bornscheuer, A., Depenbusch, M., Mierke, B., Tölle, A., Middeke, K. et al. (1998). No evidence for involvement of the leptin gene in anorexia nervosa, bulimia nervosa, underweight or early onset extreme obesity: Identification of two novel mutations in the coding sequence and a novel polymorphism in the leptin gene linked upstream region. *Molecular Psychiatry*, 3, 539–543. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000394>
- Hinney, A. & Holzapfel, C. (2012). Genetische Faktoren bei Adipositas. *Adipositas-Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*, 6, 236–242.
- Hinney, A., Kesselmeier, M., Jall, S., Volckmar, A.-L., Föcker, M., Antel, J. et al. (2017). Evidence for three genetic loci involved in both anorexia nervosa risk and variation of body mass index. *Molecular Psychiatry*, 22, 192–201.
- Hinney, A. & Volckmar, A.-L. (2015). Perspektiven der genetischen Forschung bei Essstörungen am Beispiel der Anorexia nervosa. *Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie*, 65, 8–10. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1394405>
- Hirtz, R. & Hinney, A. (2020). Genetic and epigenetic findings in anorexia nervosa. *Medizinische Genetik*, 32, 25–29. <https://doi.org/10.1515/medgen-2020-2005>
- Hübel, C., Marzi, S.J., Breen, G. & Bulik, C.M. (2019). Epigenetics in eating disorders: A systematic review. *Molecular Psychiatry*, 24, 901–915. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0254-7>
- Huckins, L.M., Hatzikotoulas, K., Southam, L., Thornton, L.M., Steinberg, J., Aguilera-McKay, F. et al. (2018). Investigation of common, low-frequency and rare genome-wide variation in anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry*, 23, 1169–1180. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.88>
- Hussain, A.A., Hubel, C., Hindborg, M., Lindkvist, E., Kastrop, A.M., Yilmaz, Z. et al. (2019). Increased lipid and lipoprotein concentrations in anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders*, 52, 611–629. <https://doi.org/10.1002/eat.23051>
- Ilyas, A., Hubel, C., Stahl, D., Stadler, M., Ismail, K., Breen, G. et al. (2019). The metabolic underpinning of eating disorders: A systematic review and meta-analysis of insulin sensitivity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 497, 110307. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.10.005>
- Jarick, I., Vogel, C.I., Scherag, S., Schäfer, H., Hebebrand, J., Hinney, A. et al. (2011). Novel common copy number variation for early onset extreme obesity on chromosome 11q11 identified by a genome-wide analysis. *Human Molecular Genetics*, 20, 840–852. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq518>
- Johnson, R.C., Nelson, G.W., Troyer, J.L., Lautenberger, J.A., Kessing, B.D., Winkler, C.A. et al. (2010). Accounting for multiple comparisons in a genome-wide association study (GWAS). *BMC Genomics*, 11, 724. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-11-724>
- Katsanis, N. (2016). The continuum of causality in human genetic disorders. *Genome Biology*, 17, 233. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1107-9>

- Khera, A.V., Chaffin, M., Aragam, K.G., Haas, M.E., Roselli, C., Choi, S.H. et al. (2018). Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature Genetics*, 50, 1219–1224. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>
- Khera, A.V., Chaffin, M., Wade, K.H., Zahid, S., Brancale, J., Xia, R. et al. (2019). Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood. *Cell*, 177, 587–596 e589. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.028>
- Lee, S.H., Ripke, S., Neale, B.M., Faraone, S.V., Purcell, S.M., Perlis, R.H. et al. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*, 45, 984–994. <https://doi.org/10.1038/ng.2711>
- Lopez, C., Stahl, D. & Tchanturia, K. (2010). Estimated intelligence quotient in anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Annals of General Psychiatry*, 9, 40. <https://doi.org/10.1186/1744-859x-9-40>
- MacDonald, J.R., Ziman, R., Yuen, R.K.C., Feuk, L. & Scherer, S.W. (2013). The Database of Genomic Variants: A curated collection of structural variation in the human genome. *Nucleic Acids Research*, 42, D986–D992. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt958>
- Maes, H.H., Neale, M.C. & Eaves, L.J. (1997). Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behavior Genetics*, 27, 325–351. <https://doi.org/10.1023/a:1025635913927>
- Márquez-Luna, C., Loh, P.-R., South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D), SIGMA Type 2 Diabetes Consortium & Price, A.L. (2017). Multi-ethnic polygenic risk scores improve risk prediction in diverse populations. *Genetic Epidemiology*, 41, 811–823. <https://doi.org/10.1002/gepi.122083>
- Meinel, D., Seth-Smith, H. & Egli, A. (2017). „Whole genome sequencing“. *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum*, 17. <https://doi.org/10.4414/smf.2017.02917>
- Milos, G., Antel, J., Kaufmann, L.K., Barth, N., Koller, A., Tan, S. et al. (2020). Short-term treatment of patients with anorexia nervosa: Rapid on-set of beneficial cognitive, emotional, and behavioral effects. *Translational Psychiatry*, 10, 303. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00977-1>
- Orthofer, M., Valsesia, A., Magi, R., Wang, Q.P., Kaczanowska, J., Kozieradzki, I. et al. (2020). Identification of ALK in thinness. *Cell*, 181, 1246–1262 e1222. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.034>
- Palk, A.C., Dalvie, S., de Vries, J., Martin, A.R. & Stein, D.J. (2019). Potential use of clinical polygenic risk scores in psychiatry – ethical implications and communicating high polygenic risk. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*, 14, 4. <https://doi.org/10.1186/s13010-019-0073-8>
- Peters, T., Nüllig, L., Antel, J., Naresh, R., Laabs, B.H., Tegeler, L. et al. (2020). The role of genetic variation of BMI, body composition, and fat distribution for mental traits and disorders: a look-up and mendelian randomization study. *Frontiers in Genetics*, 11, 373. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00373>
- Petersen, B.S., Fredrich, B., Hoepfner, M.P., Ellinghaus, D. & Franke, A. (2017). Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing. *BMC Genetics*, 18, 14. <https://doi.org/10.1186/s12863-017-0479-5>
- Pulit, S.L., Stoneman, C., Morris, A.P., Wood, A.R., Glastonbury, C.A., Tyrrell, J. et al. (2019). Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694 649 individuals of European ancestry. *Hum Molecular Genetics*, 28, 166–174. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy327>
- Radford, E.J., Ito, M., Shi, H., Corish, J.A., Yamazawa, K., Isganaitis, E. et al. (2014). In utero effects. In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism. *Science*, 345, 1255903. <https://doi.org/10.1126/science.1255903>
- Rose, A.B. (2018). Introns as gene regulators: A brick on the accelerator. *Frontiers in Genetics*, 9, 672. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00672>
- Ruderfer, D.M., Ripke, S., McQuillin, A., Boocock, J., Stahl, E.A., Pavlides, J.M.W. et al. (2018). Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia, including 28 subphenotypes. *Cell*, 173, 1705–1715. e1716.
- Samblas, M., Milagro, F.I. & Martínez, A. (2019). DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epi-genetics*, 14, 421–444. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1595297>
- Sanger, F., Nicklen, S. & Coulson, A.R. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 74, 5463–5467. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463>
- Sherry, S.T., Ward, M.-H., Kholodov, M., Baker, J., Phan, L., Smigielski, E.M. et al. (2001). dbSNP: The NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Research*, 29, 308–311. <https://doi.org/10.1093/nar/29.1.308>
- Speliotes, E.K., Willer, C.J., Berndt, S.I., Monda, K.L., Thorleifsson, G., Jackson, A.U. et al. (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics*, 42, 937–948. <https://doi.org/10.1038/ng.686>
- Strober, M., Lampert, C., Morrell, W., Burroughs, J. & Jacobs, C. (1990). A controlled family study of anorexia nervosa: Evidence of familial aggregation and lack of shared transmission with affective disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 9, 239–253. [https://doi.org/10.1002/1098-108x\(199005\)9:3<239::Aid-eat2260090302>3.0.Co;2-7](https://doi.org/10.1002/1098-108x(199005)9:3<239::Aid-eat2260090302>3.0.Co;2-7)
- Torkamani, A., Wineinger, N.E. & Topol, E.J. (2018). The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nature Reviews Genetics*, 19, 581–590. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0018-x>
- Uitterlinden, A.G. (2016). An introduction to genome-wide association studies: GWAS for dummies. *Seminars in Reproductive Medicine*, 34, 196–204. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585406>
- Visscher, P.M., Wray, N.R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M.I., Brown, M.A. et al. (2017). 10 Years of GWAS Discovery: Biology, function, and translation. *American Journal of Human Genetics*, 101, 5–22. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>
- Walters, R.G., Jacquemont, S., Valsesia, A., de Smith, A.J., Martin, D., Andersson, J. et al. (2010). A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2. *Nature*, 463, 671–675. <https://doi.org/10.1038/nature08727>
- Watson, H.J., Yilmaz, Z., Thornton, L.M., Hubel, C., Coleman, J.R.I., Gaspar, H.A. et al. (2019). Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nature Genetics*, 51, 1207–1214. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0439-2>
- Willer, C.J., Speliotes, E.K., Loos, R.J.F., Li, S., Lindgren, C.M., Heid, I.M. et al. (2009). Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature Genetics*, 41, 25–34. <https://doi.org/10.1038/ng.287>
- Winkler, T.W., Justice, A.E., Graff, M., Barata, L., Feitosa, M.F., Chu, S. et al. (2015). The influence of age and sex on genetic associations with adult body size and shape: A large-scale genome-wide interaction study. *PLoS Genetics*, 11, e1005378. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005378>
- Yengo, L., Sidorenko, J., Kempner, K.E., Zheng, Z., Wood, A.R., Weedon, M.N. et al. (2018). Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in approximately 700 000 individuals of European ancestry. *Human Molecular Genetics*, 27, 3641–3649. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy271>
- Yilmaz, Z., Szatkiewicz, J.P., Crowley, J.J., Ancalade, N., Brandys, M.K., van Elburg, A. et al. (2017). Exploration of large, rare copy

number variants associated with psychiatric and neurodevelopmental disorders in individuals with anorexia nervosa. *Psychiatric Genetics*, 27, 152–158. <https://doi.org/10.1097/ypg.000000000000172>

Zarrei, M., MacDonald, J.R., Merico, D. & Scherer, S.W. (2015). A copy number variation map of the human genome. *Nature Reviews Genetics*, 16, 172–183. <https://doi.org/10.1038/nrg3871>

Zhang, F., Gu, W., Hurles, M.E. & Lupski, J.R. (2009). Copy number variation in human health, disease, and evolution. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 10, 451–481. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.9.081307.164217>

Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. & Friedman, J.M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425–432. <https://doi.org/10.1038/372425a0>

Historie

Manuskript eingereicht: 14.04.2021

Nach Revision angenommen: 03.07.2021

Onlineveröffentlichung: 30.07.2021

Interessenkonflikt

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Förderung

Open-Access-Veröffentlichung ermöglicht durch die Universität Duisburg-Essen.

Raphael Hirtz, Dr. med., Dr. phil.

Universitätsklinikum Essen
Klinik für Kinderheilkunde II
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Deutschland

raphael.hirtz@uk-essen.de