

Epigenetik – die vierte Dimension der medizinischen Risikoprüfung?

Urs Widmer

Senior Medical Officer, Swiss Re

Zusammenfassung

In diesem Beitrag sollen neue Anwendungen der Epigenetik mit Relevanz für die Versicherungsmedizin diskutiert werden.

Epigenetische Studien haben das Dogma der Biologie umgestossen, dass das bei der Geburt vererbte Genmaterial die Eigenschaften eines Organismus unveränderbar bestimmt. Epigenetische Prozesse stellen die Expression von Genen an und ab und können auf subtile Umweltveränderungen reagieren. Die Entstehung von Krankheiten oder die Ausprägung von Persönlichkeitsmerkmalen werden epigenetisch beeinflusst. Die zunehmende Bedeutung epigenetischer Methoden in der Diagnostik und Behandlung vieler internistischer Disziplinen wird auch in der Versicherungsmedizin registriert. Die potenzielle Bedeutung für die Risikoprüfung wird an ersten Beispielen diskutiert.

Résumé

Cet article présente les dernières applications de l'épigénétique et leur impact sur la médecine des assurances.

Des études épigénétiques ont renversé la théorie fondamentale de la biologie moléculaire selon laquelle le matériel génétique hérité à la naissance détermine une fois pour toutes les caractéristiques d'un organisme. Des processus épigénétiques stimulent ou empêchent l'expression génique et peuvent réagir à des variations subtiles de l'environnement. L'apparition de maladies ou l'affirmation de caractéristiques individuelles sont influencées épigénétiquement. L'importance croissante des méthodes épigénétiques dans le diagnostic et le traitement de nombreuses disciplines de médecine interne est également prise en compte par la médecine des assurances. Les conséquences potentielles lors de l'examen des risques sont discutées à la lumière des premiers cas d'espèce connus.

Krankheiten infolge Imprinting-Fehler

Am Forum Risikoprüfung in der Personenversicherung der Schweizerischen Gesellschaft für Versicherungsmedizin

(SIM) im November 2016 haben wir zum Problemkreis In-vitro-Fertilisation (IVF) versicherungsmedizinische Aspekte der assistierten Reproduktion diskutiert. Parallel zum Beitrag von Prof. Urs Scherrer über möglicherweise epigenetisch verursachte pulmonale Hypertonie in der Höhe in der IVF-Population haben wir das Risiko für *Imprinting*-Fehler bei künstlich gezeugten Kindern behandelt. Genomisches *Imprinting* ist ein epigenetischer Prozess. Durch DNA-Methylierung werden bestimmte Genregionen der männlichen und der weiblichen Keimbahn so geprägt, dass nur das väterliche oder nur das mütterliche Allel eines Gens aktiv ist. Genomische *Imprints* werden in unbefruchteten Keimzellen gelöscht und nach der Befruchtung neu etabliert und bei der Zellteilung stabil weitergegeben. Es besteht das theoretische Risiko, dass das nicht natürliche Zellkultur-Milieu bei der IVF im Vergleich zur natürlichen Befruchtung im Körper der Mutter die epigenetische Programmierung ändert. Fehler in der Entfernung der *Imprints*, ihrer Etablierung oder ihrer Erhaltung sind denkbar. Krankheiten infolge *Imprinting*-Fehler sind das Prader-Willi-Syndrom, das Angelman-Syndrom, das Beckwith-Wiedemann-Syndrom

oder das Silver-Russell-Syndrom. *Imprinting*-Fehler-Krankheiten sind bei IVF-Kindern minimal, aber nicht signifikant gehäuft und für Versicherer kaum relevant [1].

Definition und Bedeutung der Epigenetik

Alle Zellen eines menschlichen Organismus enthalten die identische genetische Information, codiert in 3 Milliarden Basenpaaren, verteilt auf 46 Chromosomen. Dank der Epigenetik gelingt es dem Zellkern, unter dem Einfluss äusserer Faktoren zu regulieren, wann und in welchem Ausmass welche Gene ein- und ausgeschaltet werden. Epigenetische Mechanismen erlauben zum Beispiel, aus dem immer gleichen Erbgut unterschiedlichste Zellen wie Haut-, Herz- oder Nervenzellen zu differenzieren. Schon zu Beginn des Humangenomprojekts 1990 und beim offiziellen Abschluss 2003 wurden grosse Hoffnungen in die vollständige Sequenzierung des humanen Genoms gesetzt. Als es 2003 gelungen war, das menschliche Erbgut komplett zu entziffern, verglich US-Präsident Bill Clinton diese wissenschaftliche Grosstat mit der Mondlandung. Krankheiten und Phänotypen sollten durch

Mutationen in der DNA betroffener Personen sichtbar und mittels gentherapeutischer Ansätze therapierbar werden. Resultate aus genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) haben zwar zahlreiche krankheitsassoziierte Mutationen aufgezeigt, jedoch gelingt das Verständnis der Genregulation und vieler pathophysiologischer Prozesse nur mit epigenetischer Zusatzinformation. Wir vererben unseren Kindern mehr als nur unsere Gene. Umwelteinflüsse modifizieren chemisch unser Erbgut. Das resultierende Methylierungsmuster ist zwar reversibel, aber teilweise so nachhaltig, dass epigenetische Veränderungen über mehrere Generationen weitergegeben werden.

Epigenetische Diagnostik und Therapie in der Onkologie

Ein gutes Beispiel für die Nutzung epigenetischer Veränderungen in der Krebsdiagnostik ist UroMark, ein nicht-invasiver Test zur Diagnose des Blasenkarzinoms anhand von Epithelzellen im Urinsediment. [2] Der Proband kann seine Urinprobe mit der Post ins Labor senden. Der *UroMark*-Test analysiert 150 mögliche epigenetische Veränderungen und unterscheidet mit grosser Sicherheit zwi-

schen Blasenkarzinom und Normalbefund. Die 150 epigenetischen Marker wurden anhand einer Kohorte von 86 Blasenkarzinomen mit Muskelinvasion und 30 normalen Kontrollen optimiert. Bei der Testvalidierung in einer unabhängigen Kohorte von 107 Blasenkarzinomen und 167 normalen Kontrollen erzielte der *UroMark*-Test eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 97%, mit einem negative predictive value von 97% für die Erkennung von primärem Blasenkarzinom. Im Vergleich dazu hat die Blasenspiegelung als invasiver Goldstandard für die Blasenkrebsdiagnostik untersucherabhängig eine Sensitivität von 90 bis 97%, aber nur 10% der wegen Hämaturie durchgeführten Zystoskopien diagnostizieren ein Blasenkarzinom.

Epigenetische Veränderungen spielen eine Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf maligner hämatologischer Erkrankungen, nicht ungleich Veränderungen der DNA-Sequenz durch genetische Aberrationen und Mutationen. Wegen der pharmakologisch angehbaren Reversibilität der epigenetischen Veränderungen und dem beträchtlichen therapeutischen Potenzial ist die Epigenetik ein Schwerpunkt der Grundlagenforschung

und der angewandten klinischen Forschung. 2009 wurde das erste epigenetisch wirksame Medikament, 5-Azacytidin (Vidaza®), zur Behandlung des myelodysplastischen Syndroms (MDS) mit höherem Risiko und der Frühform der akuten myeloischen Leukämie (AML mit bis 30% Knochenmarkblasten) zugelassen. Epigenetisch wirksame Medikamente haben eine Bedeutung für die Behandlung älterer, *medically non-fit* Patienten, für die eine intensive Chemotherapie oder eine Blutstammzelltransplantation aufgrund von Begleiterkrankungen nicht möglich ist.

Die epigenetische Uhr

Das Altern beginnt im Grunde gleich nach der Befruchtung der Eizelle. Altern beinhaltet veränderte zelluläre Strukturen, verkürzte Telomere, Anhäufung von somatischen DNA-Mutationen, veränderte Genregulation und – *last but not least* – veränderte DNA-Methylierung. Die Methylierungsmuster verändern sich mit zunehmendem Alter und sind möglicherweise ein Faktor für altersassoziierte Krankheiten. Monozygote Zwillinge sind interessante Studienobjekte, um bei identischem Genom altersabhängige Methylierungsmuster zu studieren.

Bockland et al. haben bei 34 männlichen genetisch identischen Zwillingspaaren im Alter von 21 bis 55 Jahren gezeigt, dass das Ausmass der Cytosin-Methylierung an 88 Positionen innerhalb oder in der nahen Umgebung von 80 Genen des menschlichen Genoms signifikant mit dem Alter korreliert [3].

Steve Horvath, Humangenetiker und Biostatistiker an der *University of California* in Los Angeles (UCLA), hat epigenetische Signaturen von mehr als 13 000 menschlichen Gewebeproben gesammelt zur Analyse und Charakterisierung der postulierten epigenetischen Uhr. Nach seinen Messungen tickt die epigenetische Uhr in nahezu allen Geweben des Körpers gleich. Altern die Zellen, verändert sich das Muster der epigenetischen Marker. Horvath analysiert mit seinem Chip Hunderte weit verstreuter DNA-Positionen und bestimmt, wie häufig sie methyliert sind. Mittels eines Computeralgorithmus schätzt er das Alter der Zellen und der Person. Weisse Blutzellen zum Beispiel sind nicht älter als ein paar Tage, doch auch sie tragen die epigenetische Signatur ihres 50-jährigen Spenders auf wenige Jahre genau. Ein DNA-Abstrich aus der Mundhöhle oder Gewebe aus Hirn,

Darm und vielen anderen Organen zeigt meist das gleiche biologische Alter der Person mit einer Standardabweichung von 3,6 Jahren. In der DNA des Menschen sitzen Methylgruppen meist an CpG-Dinukleotiden, den so genannten CpG-Inseln. Das sind Sequenzen, an denen ein Cytosin (C) einem Guanin (G) voransteht. Das Genom eines Menschen enthält mehr als 28 Millionen CpG-Inseln. Die Mikroarray-Technologie, mit der DNA-Methylierung meist untersucht wird, erfasst nur einen Bruchteil. Ältere Chips erkennen 27 000 epigenetische Marker, neuere etwa 485 000. Horvaths einfaches erstes statistisches Modell berechnet, in wie vielen Zellen eines Speicheltropfens die DNA nur an zwei ganz bestimmten CpG-Positionen methyliert ist. Der errechnete Index entsprach dem Alter der Probanden und erreichte eine phänomenal gute Korrelation von 0,85 und eine durchschnittliche Genauigkeit von etwa fünf Jahren [3]. Dazu konnte er 353 CpG-Sites zur Altersbestimmung nutzen.

Verschiedene Anwendungsmöglichkeiten sind für das Methylierungs-Alter denkbar. Mittels der epigenetischen Uhr können Diskrepanzen zwischen dem epigenetischen und dem chronologischen

Alter erfasst werden und Anzeichen vorzeitiger Alterung quantifiziert werden, sei es in einem bestimmten Organ oder insgesamt. Brian Chen vom NHLBI-Institut der US-Gesundheitsbehörde hat gemeinsam mit Horvath Methylierungs-Analysen an Proben von 2100 Männern und Frauen im Alter zwischen 40 und 92 Jahren gemacht, die Teil der Framingham Heart Study waren. Die Präzision der Methylierungs-Uhr wurde bestätigt. [4] Jeder vorschnelle Altersanstieg eines Gewebes um 5 Jahre erhöht die Wahrscheinlichkeit um 15 %, dass der Teilnehmer vorzeitig verstarb. Beschleunigte Alterung auf epigenetischer Ebene geht mit einer erhöhten Sterblichkeit einher, sogar nach Korrektur für das chronologische Alter und konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die epigenetische Signatur scheint spezifische Alterungsmerkmale zu diagnostizieren, die unabhängig von den üblichen Framingham-Risikofaktoren sind. Untersuchungen zum epigenetischen Alter von verschiedenen Geweben derselben Person ermöglichen vielleicht die nichtinvasive Diagnose von Erkrankungen oder die Abschätzung des Risikos einer Erkrankung zu einem späteren Zeitpunkt. Das epigenetische Alter von Brust-, Nieren-,

Lungen- und Hautkrebszellen ist durchschnittlich 40 % höher als das reale, chronologische Alter des jeweiligen Patienten. Krebsarten wie Hirntumore sind ihrem realen Alter Jahrzehnte voraus, wenn man ihren Methylierungs-Status betrachtet. Andere Krebsarten wie hormonabhängige Tumoren der Gebärmutter schleimhaut und der Brust haben ein tieferes Methylierungs-Alter. Abweichungen des epigenetischen Alters wurden bei weiteren Erkrankungen gefunden. HIV-Patienten mit aktiver Virusreplikation sind epigenetisch älter als solche mit tiefer Viruslast oder gesunde Patienten. Das epigenetische Alter von Lebergewebe bei morbidem Adipositas ist dem chronologischen Alter weit voraus. Horvath vermutet, dass die Differenzierungsfähigkeit der Stammzellen entscheidend ist. Viele Methylierungsalter-Resultate scheinen Sinn zu machen, jedoch ist die Bedeutung der 353 CpG-Inseln in Horvaths Uhr für den physiologischen oder pathologischen Alterungsprozess völlig ungeklärt. [5].

Versicherungsmedizinische Aspekte der Epigenetik

Epigenetische Profile haben theoretisch Potenzial, in der Zukunft als *proxy* für

Lebensstil oder Gesundheitsprofil für die medizinische Risikoeinschätzung eingesetzt zu werden. Je nach Versicherungsprodukt, Kontext und Validierungsgrad des epigenetischen Tests könnte die Methode von der Gesellschaft als ungerechte Diskriminierung kritisiert werden.

In der «Life Settlement»-Industrie, dem Sekundärmarkt von US-Lebensversicherungen in den USA, soll eine Firma neuerdings die epigenetische Uhr zur Risikoprüfung einsetzen. Nur in den USA können Kranke und Senioren ihre Lebensversicherungspolice verkaufen. Die Käuferfirmen zahlen die Prämien weiter und kassieren im Sterbefall. Begonnen hatte der Handel mit Policen in den USA zu Zeiten der Aids-Krise, als viele Kranke ihre Versicherungen an Dritte verkauften, welche die Beiträge weiterzahlten und beim Tod der HIV-Infizierten dann das Sterbegeld einstrichen. Die Schwachstelle bei der Risikoeinschätzung für Life Settlements ist die zur Prüfung vorgelegte Krankenakte des Versicherten. Es muss geprüft werden, ob vorgelegte Informationen relevant sind, und ob ein Worst-Case-Szenario abgeschätzt werden kann. Die *insurtech*-

Firma GWG Life (www.gwglife.com) in Minneapolis verlangt von ihren Kunden neuerdings eine Speichelprobe für die Risikoprüfung. Aus der Speichelprobe wird anhand epigenetischer Biomarker die verbleibende Lebenserwartung geschätzt. Die Methodik stützt sich auf eine Studie, die im September 2016 in der Zeitschrift «Aging» publiziert wurde.[6]. Das Geschäft mit den Zweitmarktpolicen ist im Grunde eine simple Sterbetafelwette. Falls die versicherten Personen zum erwarteten Zeitpunkt ableben, geht die Kalkulation auf, leben sie im Durchschnitt länger als vorhergesehen, wird mit den Policen eine niedrigere Rendite erzielt. Die epigenetische Uhr soll helfen, die Informationsasymmetrie zugunsten der insurtech-Firma zu korrigieren.

Die medizinische Risikoprüfung der Privatversicherer arbeitet primär mit der Kategorie der tarifierbaren Risikofaktoren und Krankheiten. Angaben aus der Familienanamnese sind bereits in mehreren Nachbarländern in der Grauzone, während die Verwendung bereits vorliegender prädiktiver Gentestresultate für die Lebens- und Invaliditätsversicherung durch den Gesetzgeber eingeschränkt wurde. Es stellt sich die Frage, wie in der

Zukunft allenfalls verwendete prädiktive epigenetische Untersuchungsergebnisse eingestuft werden sollen. Im Gegensatz zu den Genen fehlt den epigenetischen Prägungen das Merkmal der prinzipiellen Unveränderlichkeit, aber epigenetische Eigenschaften können wie Gene über mehrere Generationen weitervererbt werden.

Die Epigenetik eröffnet keine grundsätzlichen neuen ethisch-rechtlichen Fragen, belebt aber die bereits aktive Diskussion über den ethisch vertretbaren Umgang mit epigenetischem Wissen, das Recht auf Nichtwissen und auf informationelle Selbstbestimmung (z. B. über mögliche Erkrankungsrisiken). Auch die Generierung, Interpretation, Weitergabe und Aufbewahrung epigenetischer Daten wird gesellschaftlich diskutiert werden müssen. Zur differenzierten Einschätzung der neuen Disziplin braucht es noch mehr Sachwissen und einen fundierten Dialog.

1. Kalish, J.M., C. Jiang, and M.S. Bartolomei, Epigenetics and imprinting in human disease. *Int J Dev Biol*, 2014. 58(2-4): p. 291-8.
2. Feber, A., et al., UroMark-a urinary biomarker assay for the detection of bladder cancer. *Clin Epigenetics*, 2017. 9: p. 8.
3. Bocklandt, S., et al., Epigenetic predictor of age. *PLoS One*, 2011. 6(6): p. e14821.
4. Horvath, S., et al., An epigenetic clock analysis of race / ethnicity, sex, and coronary heart disease. *Genome Biol*, 2016. 17(1): p. 171.
5. Gibbs, W.W., Biomarkers and ageing: The clock-watcher. *Nature*, 2014. 508(7495): p. 168-70.
6. Chen, B.H., et al., DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY)*, 2016. 8(9): p. 1844-1865.