

Полногеномный анализ ассоциаций

Юрий Аульченко

План доклада

- Что такое полногеномный анализ ассоциаций
- Пример 1: возрастная дегенерация желтого пятна
- Пример 2: уровень липидов крови
- Выводы

Менделевские признаки

- Моногенная модель наследования
- Мутантные аллели
 - **Высокопенетрантны** (анализ сцепления)
 - Редки в популяции
- Примеры
 - Редкие генетические заболевания -- муковисцидоз, фенилкетонурия, гемофилия, ...
 - Моногенные формы распространенных заболеваний -- MODY (диабет), ранняя болезнь Альцгеймера ...

Сложные признаки

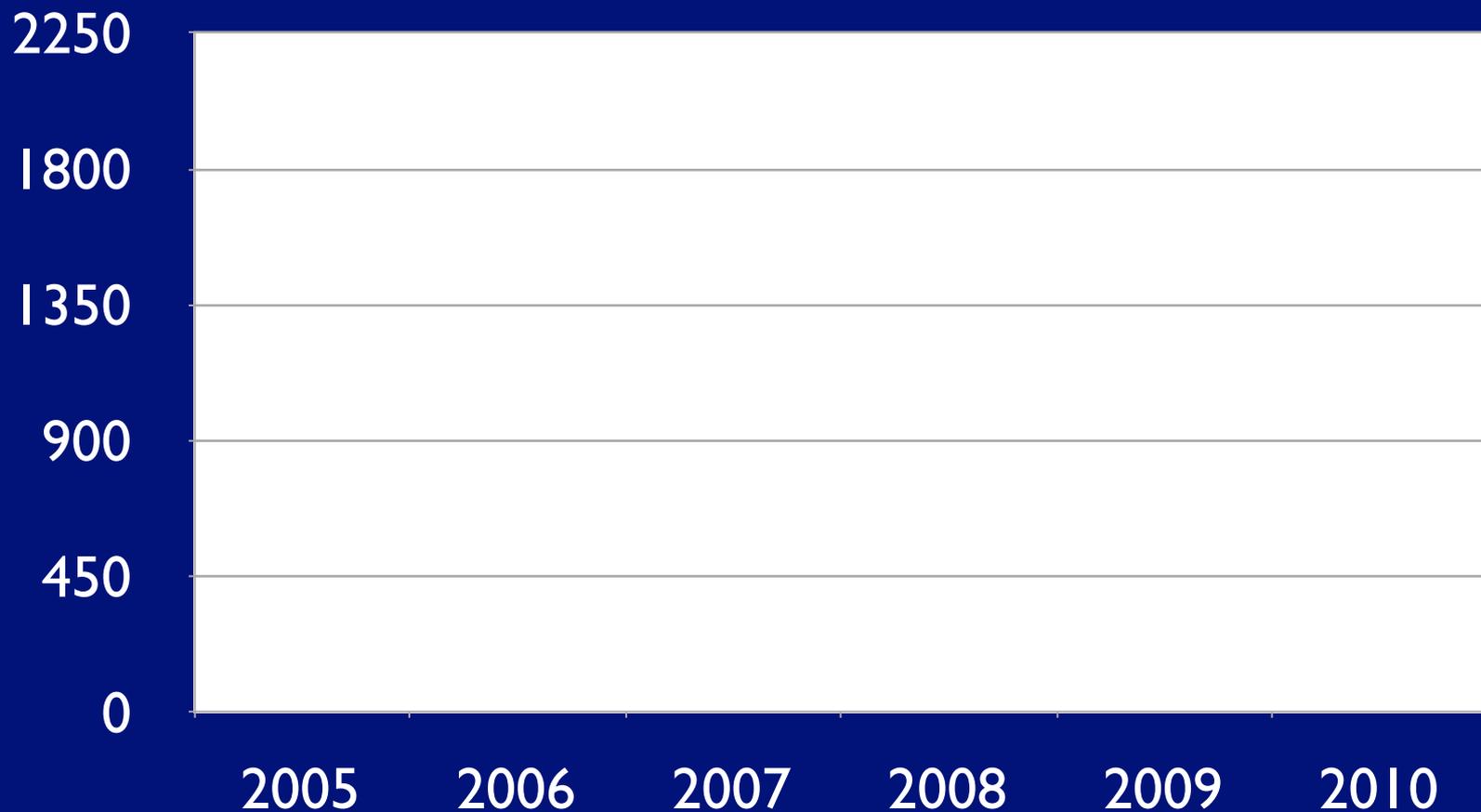
- Распространенные заболевания (гипертензия, диабет, рак, ...) и количественные признаки (рост, вес, давление крови, уровень липидов, ...) человека
- Сложная модель наследования: множество генетических и средовых факторов, и взаимодействия между этими факторами
- Аллели малого эффекта (анализ сцепления не работает)

До 2005го года ...

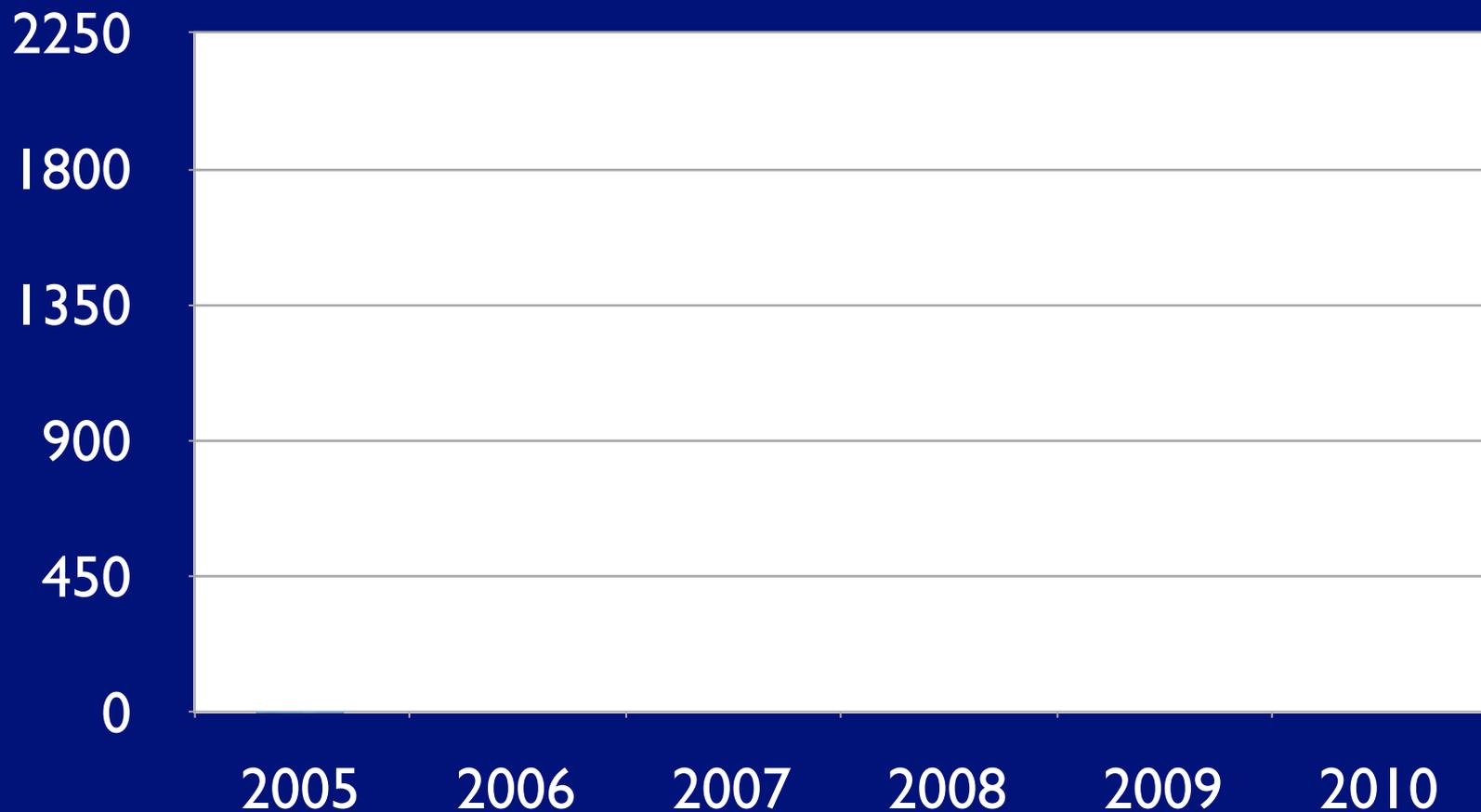
- Полиморфизмы связанные с вариацией сложных признаков, практически не известны
- За исключением моногенных форм редких заболеваний
- Однако ... рост: мутации “карликовости” известны, но они не объясняют рост в “нормальной” выборке

Число локусов, идентифицированных с помощью метода ПГАА

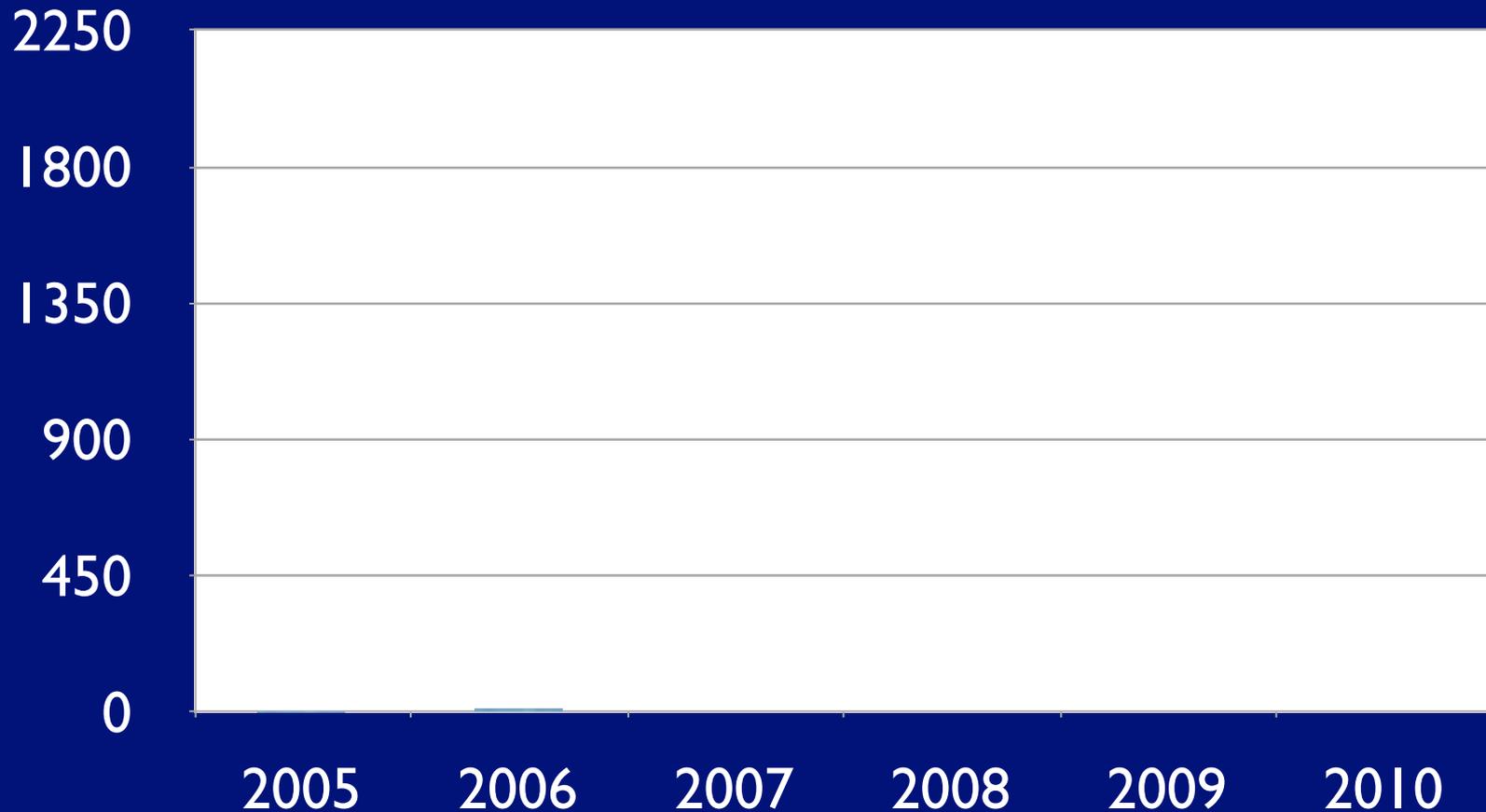
Число локусов, идентифицированных с помощью метода ПГАА



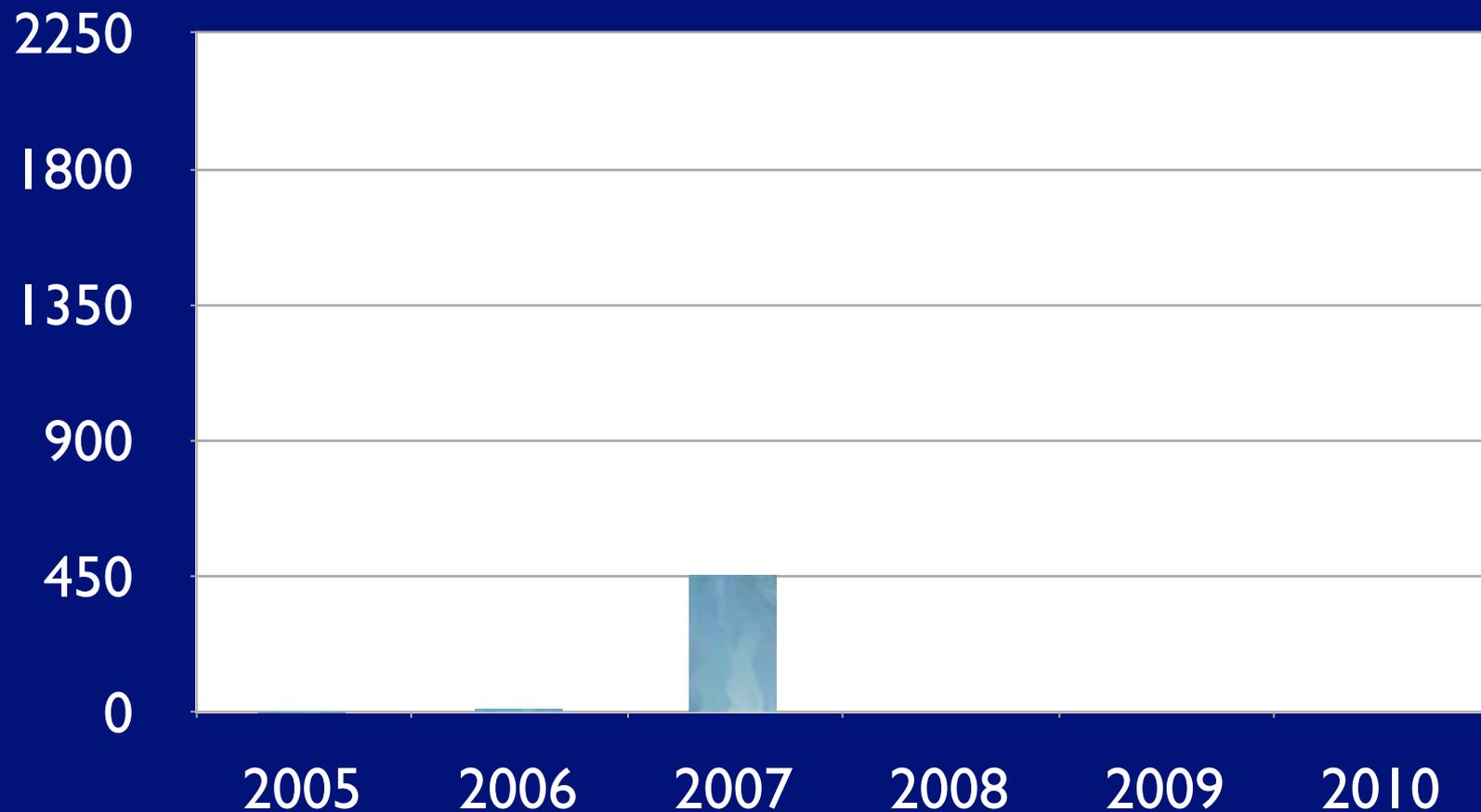
Число локусов, идентифицированных с помощью метода ПГАА



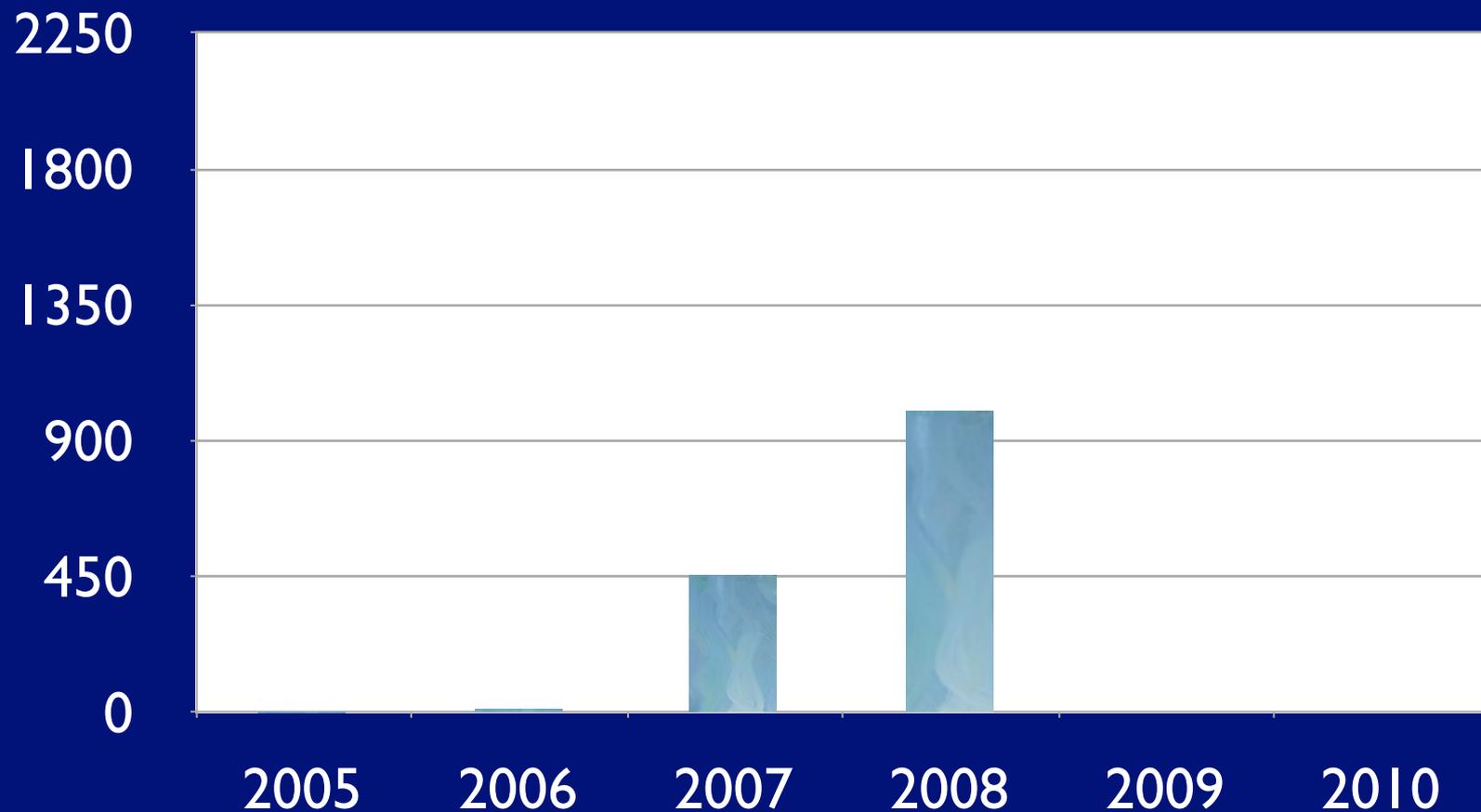
Число локусов, идентифицированных с помощью метода ПГАА



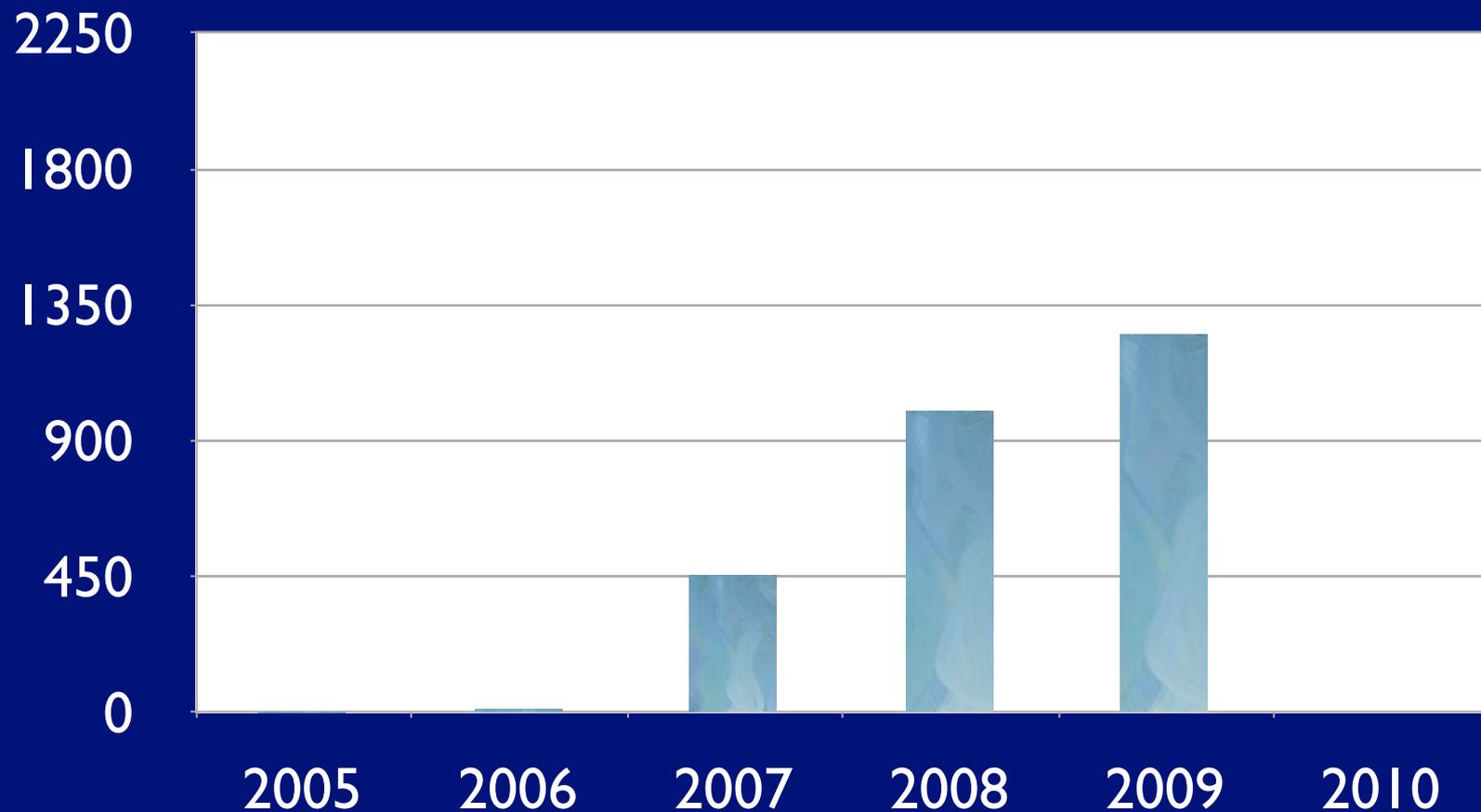
Число локусов, идентифицированных с помощью метода ПГАА



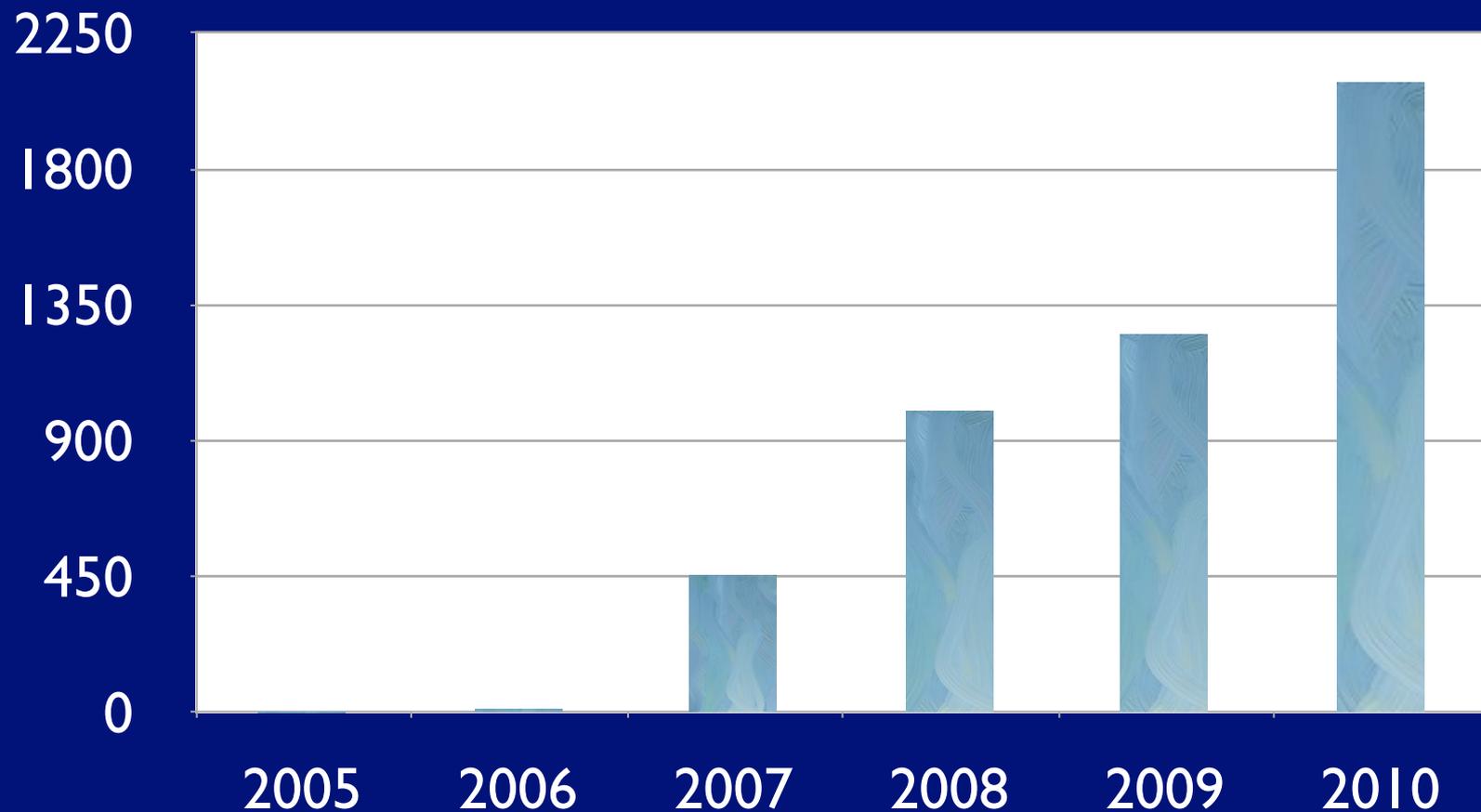
Число локусов, идентифицированных с помощью метода ПГАА



Число локусов, идентифицированных с помощью метода ПГАА



Число локусов, идентифицированных с помощью метода ПГАА



Анализ генетической ассоциации

Группа пациентов



Контрольная группа



Анализ генетической ассоциации

Группа пациентов



Генотипирование



Контрольная группа



Генотипирование



Анализ генетической ассоциации

Группа пациентов



Генотипирование



Контрольная группа



Генотипирование



	A	B
Cases	5	5
control	1	9



Анализ генетической ассоциации

Группа пациентов



Генотипирование



Контрольная группа



Генотипирование



	A	B
Cases	5	5
control	1	9

$$P(\text{A in cases}) = 50\%$$

Анализ генетической ассоциации

Группа пациентов



Генотипирование



AA

AB

AB

AB

BB

Контрольная группа



Генотипирование



AB

AB

BB

BB

BB

	A	B
Cases	5	5
control	1	9

$P(\text{A in cases}) = 50\%$

$P(\text{A in controls}) = 10\%$

Анализ генетической ассоциации

Группа пациентов



Генотипирование



Контрольная группа



Генотипирование



	A	B
Cases	5	5
control	1	9

$P(\text{A in cases}) = 50\%$

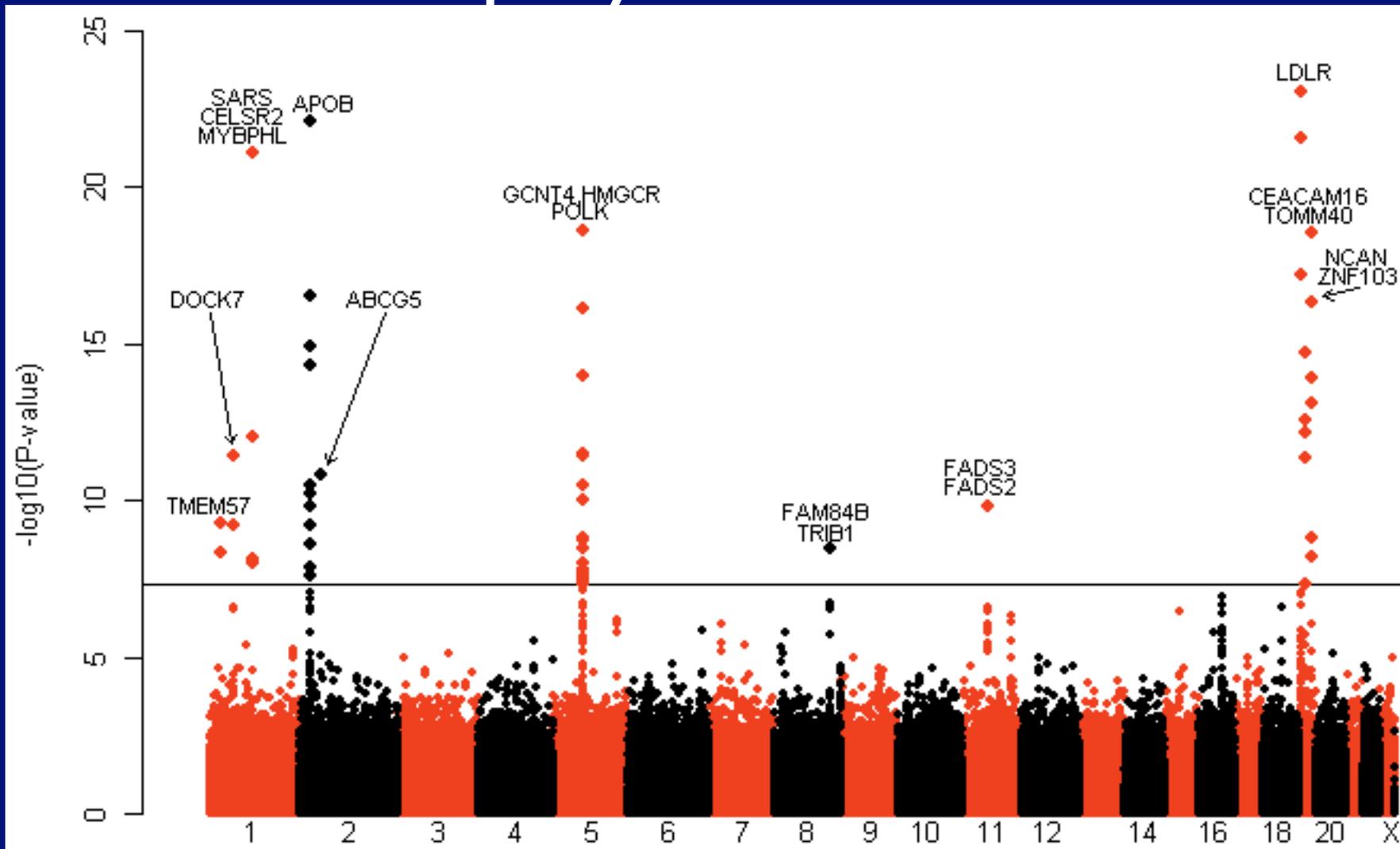
$P(\text{A in controls}) = 10\%$

$P\text{-value} = 0.14$

Метод ПГАА

- ПГАА: ПолноГеномный Анализ Ассоциации
- Типирование сотен тысяч (миллионов) **SNP** в **БОЛЬШИХ** фенотипированных выборках
- Изучение ассоциации маркеров с фенотипами для генетического картирования генов

Пример представления результатов



Что нам дает ПГАА?

- Лocus ассоциированный с заболеванием (признаком)
- Знание лocusа позволяет оценить индивидуальный риск развития заболевания
- Знание гена предоставляет информацию о метаболических путях вовлеченных в патогенез заболевания

План доклада

- Что такое полногеномный анализ ассоциаций
- **Пример 1: возрастная дегенерация желтого пятна**
- Пример 2: уровень липидов крови
- Выводы

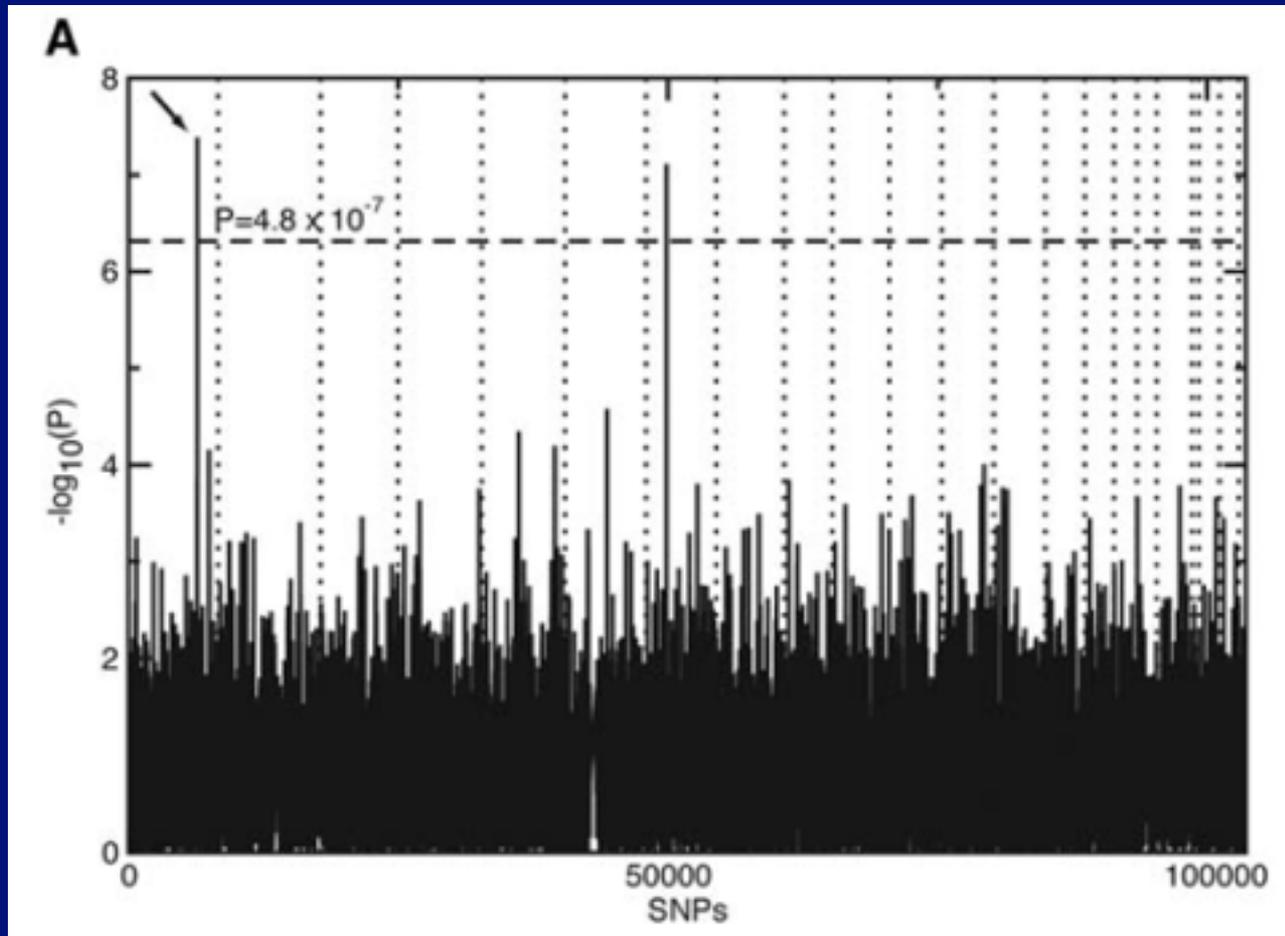
Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration

Robert J. Klein,¹ Caroline Zeiss,^{2*} Emily Y. Chew,^{3*}
Jen-Yue Tsai,^{4*} Richard S. Sackler,¹ Chad Haynes,¹
Alice K. Henning,⁵ John Paul SanGiovanni,³ Shrikant M. Mane,⁶
Susan T. Mayne,⁷ Michael B. Bracken,⁷ Frederick L. Ferris,³
Jurg Ott,¹ Colin Barnstable,² Josephine Hoh^{7†}

www.sciencemag.org SCIENCE VOL 308 15 APRIL 2005

- Возрастная дегенерация желтого пятна (ВДЖП)
- Выборка 96 больных и 50 контрольных особей
- Генотипирование 100,000

Результаты



Далее показано:

2. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):419-421.
3. Edwards AO, Ritter R III, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. 2005; 308(5720):421-424.
4. Despret DD, Klaver CC, Witterman JC, et al. Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. *JAMA*. 2006;296(3):301-309.
5. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(20):7227-7232.
6. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet*. 2005;14(21):3227-3236.
7. Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2006;38(4):458-462.
8. Li M, Atmaca-Sonmez P, Othman M, et al. CFH haplotypes without the Y402H coding variant show strong association with susceptibility to age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2006;38(9):1049-1054.
9. Dewan A, Liu M, Hartman S, et al. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science*. 2006;314(5801):989-992.
10. Yang Z, Camp NJ, Sun H, et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science*. 2006;314(5801):992-993.

План доклада

- Что такое полногеномный анализ ассоциаций
- Пример 1: возрастная дегенерация желтого пятна
- **Пример 2: уровень липидов крови**
- Выводы

Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts

*Yurii S Aulchenko^{1,37}, Samuli Ripatti^{2,3,37}, Ida Lindqvist^{2,3}, Dorret Boomsma⁴, Iris M Heid^{5,6}, Peter P Pramstaller⁷⁻⁹, Brenda W J H Penninx¹⁰, A Cecile J W Janssens¹, James F Wilson^{11,12}, Tim Spector¹³, Nicholas G Martin¹⁴, Nancy L Pedersen¹⁵, Kirsten Ohm Kyvik¹⁶, Jaakko Kaprio^{3,17,18}, Albert Hofman¹, Nelson B Freimer¹⁹, Marjo-Riitta Jarvelin^{20,21}, Ulf Gyllensten²², Harry Campbell¹¹, Igor Rudan^{11,23,24}, Åsa Johansson²², Fabio Marroni⁷, Caroline Hayward¹², Veronique Vitart¹², Inger Jonasson²², Cristian Pattaro⁷, Alan Wright¹², Nick Hastie¹², Irene Pichler⁷, Andrew A Hicks⁷, Mario Falchi^{13,25}, Gonneke Willemsen⁴, Jouke-Jan Hottenga⁴, Eco J C de Geus⁴, Grant W Montgomery¹⁴, John Whitfield¹⁴, Patrik Magnusson¹⁵, Juha Saharinen³, Markus Perola², Kaisa Silander², Aaron Isaacs¹, Eric J G Sijbrands^{1,26}, Andre G Uitterlinden²⁶, Jacqueline C M Witteman¹, Ben A Oostra²⁷, Paul Elliott²⁰, Aimo Ruukonen²⁸, Chiara Sabatti²⁹, Christian Gieger⁵, Thomas Meitinger^{30,31}, Florian Kronenberg³², Angela Döring⁵, H-Erich Wichmann^{5,6}, Johannes H Smit¹⁰, Mark I McCarthy^{33,34}, Cornelia M van Duijn¹ & Leena Peltonen^{2,3,35,36}, for the ENGAGE Consortium

ENGAGE

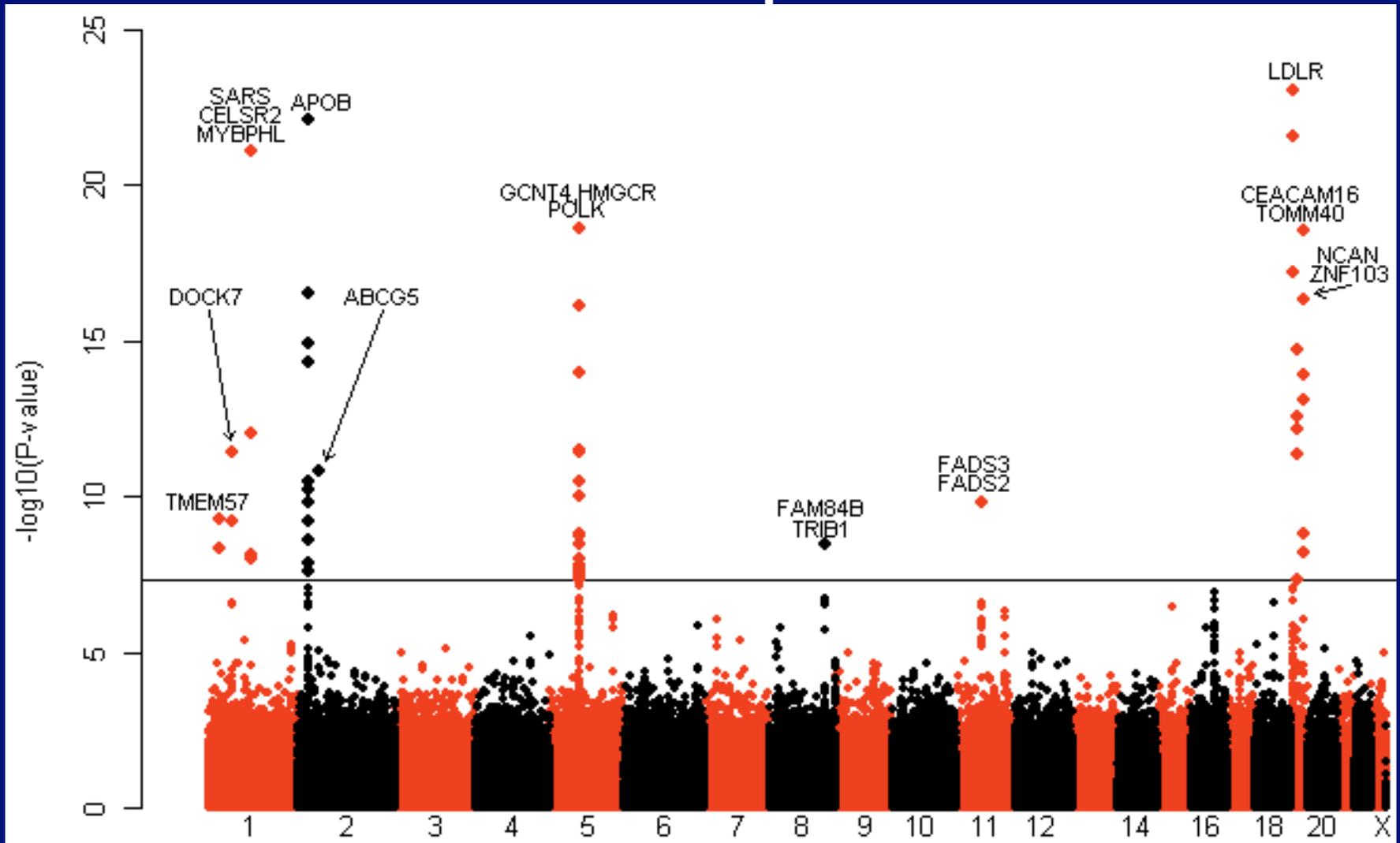
- European Network for Genomics And Genetic Epidemiology
 - Межнациональный исследовательский консорциум поддержанный грантом Еврокомиссией
 - Первая цель консорциума – полногеномный анализ ассоциаций различных признаков в коллекции выборок (80,000 образцов)
- Анализ уровня липидов в крови
 - Холестерин, липопротеины высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицериды
 - Анализ популяционных когорт
 - Большой размер выборки

Описание коллекции выборок

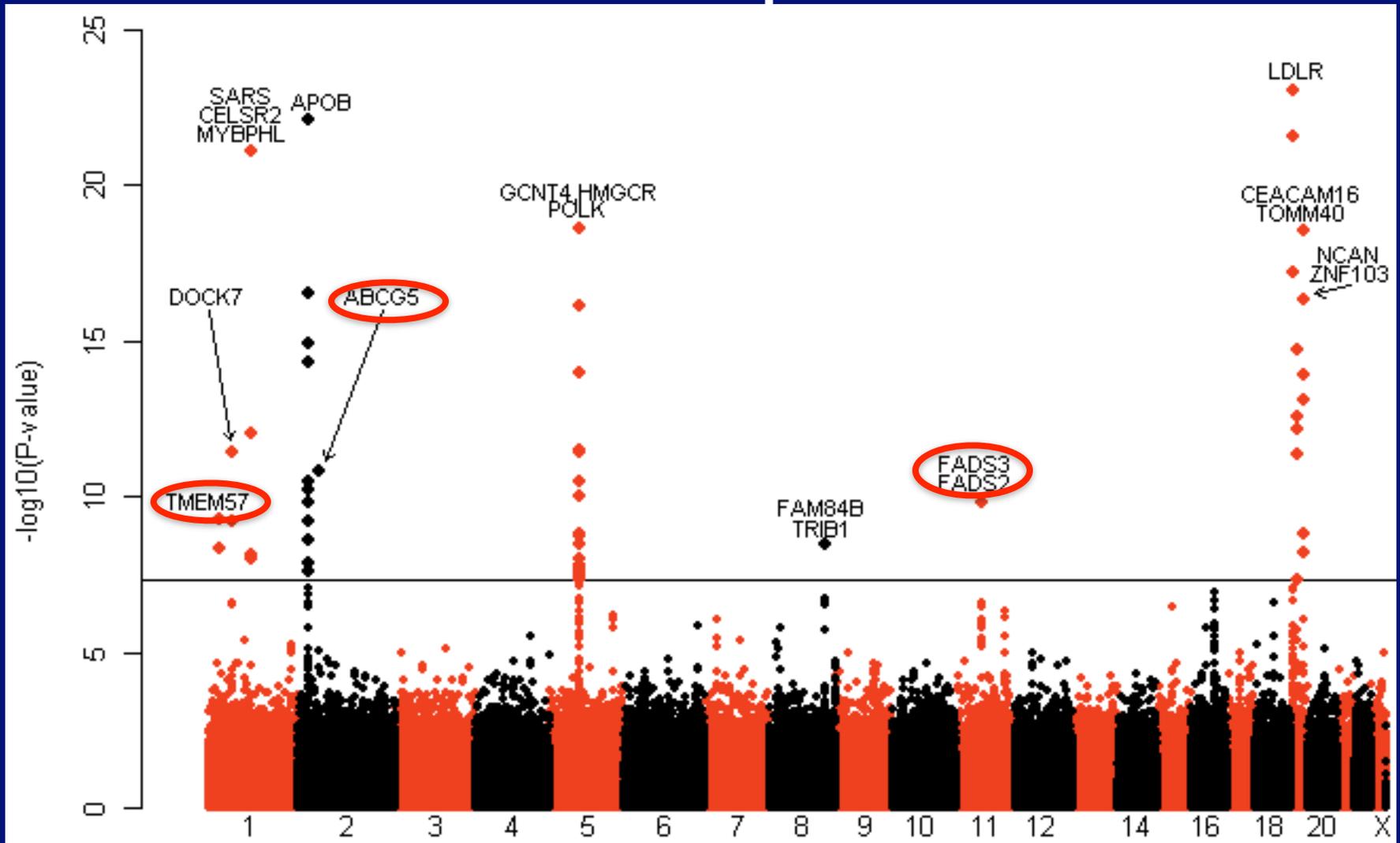
Table 1 Table of cohorts, genotyping platforms and phenotype information of four lipid traits per cohort

Study	Genotyping platform	Country	TC <i>N</i> Mean (s.d.)		TG <i>N</i> Mean (s.d.)		LDL <i>N</i> Mean (s.d.)		HDL <i>N</i> Mean (s.d.)	
			Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males
ATR, Australian twin registry	Illumina 318K	Australia	424	0	424	0	416	0	420	0
			5.7 (1.1)		1.6 (1.0)		3.4 (1.0)		1.6 (0.4)	
DK-TWIN, Danish twin registry	Illumina 318K	Denmark	169	0	140	0	138	0	140	0
			5.4 (1.3)		1.2 (0.4)		3.1 (1.0)		1.6 (0.4)	
ERF, Erasmus Ruchpen Family study	Illumina 318K	The Netherlands	510	319	510	319	509	315	510	319
			5.6 (1.1)	5.4 (1.1)	1.3 (0.6)	1.6 (1.1)	3.7 (1.0)	3.7 (1.0)	1.4 (0.4)	1.1 (0.3)
Rotterdam Study	Illumina 550K	The Netherlands	3,475	2,399	1,430	929	1,390	912	3,460	2,389
			6.8 (1.2)	6.3 (1.2)	1.6 (0.8)	1.5 (0.7)	3.9 (0.9)	3.6 (0.8)	1.4 (0.4)	1.2 (0.3)
STR, Swedish twin registry	Illumina 318K	Sweden	301	0	301	0	300	0	301	0
			6.0 (1.1)		1.4 (0.8)		3.9 (1.0)		1.5 (0.4)	
TwinUK, dizygotic twins of the St. Thomas' twin cohort	Illumina 318K	UK	1,129	0	0	0	0	0	0	0
			5.4 (1.2)							
UK-TWIN, monozygotic twins of the St. Thomas' twin cohort	Illumina 318K	UK	429	0	429	0	428	0	429	0
			5.3 (1.2)		1.0 (0.8)		3.4 (1.0)		1.5 (0.4)	
Vis study	Illumina 318K	Croatia	406	303	407	303	405	301	405	301
			5.2 (1.0)	5.0 (1.0)	1.6 (0.8)	1.9 (1.1)	3.3 (1.0)	3.1 (0.9)	1.1 (0.1)	1.1 (0.2)
Subtotal			14,159	8,403	10,873	6,942	10,895	6,902	13,013	8,399
Total				22,562		17,815		17,797		21,412

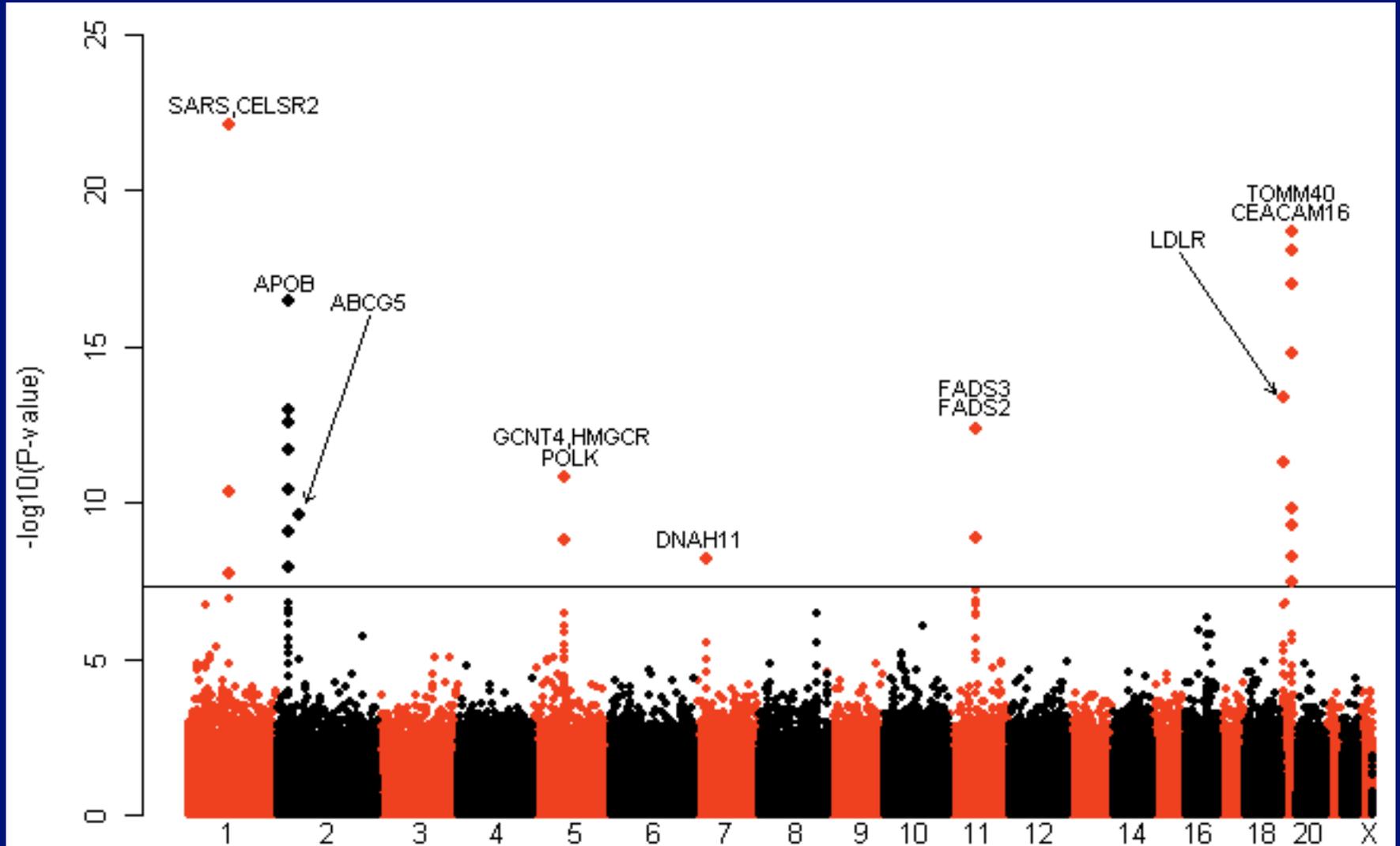
Результаты ПГАА с уровнем холестерина



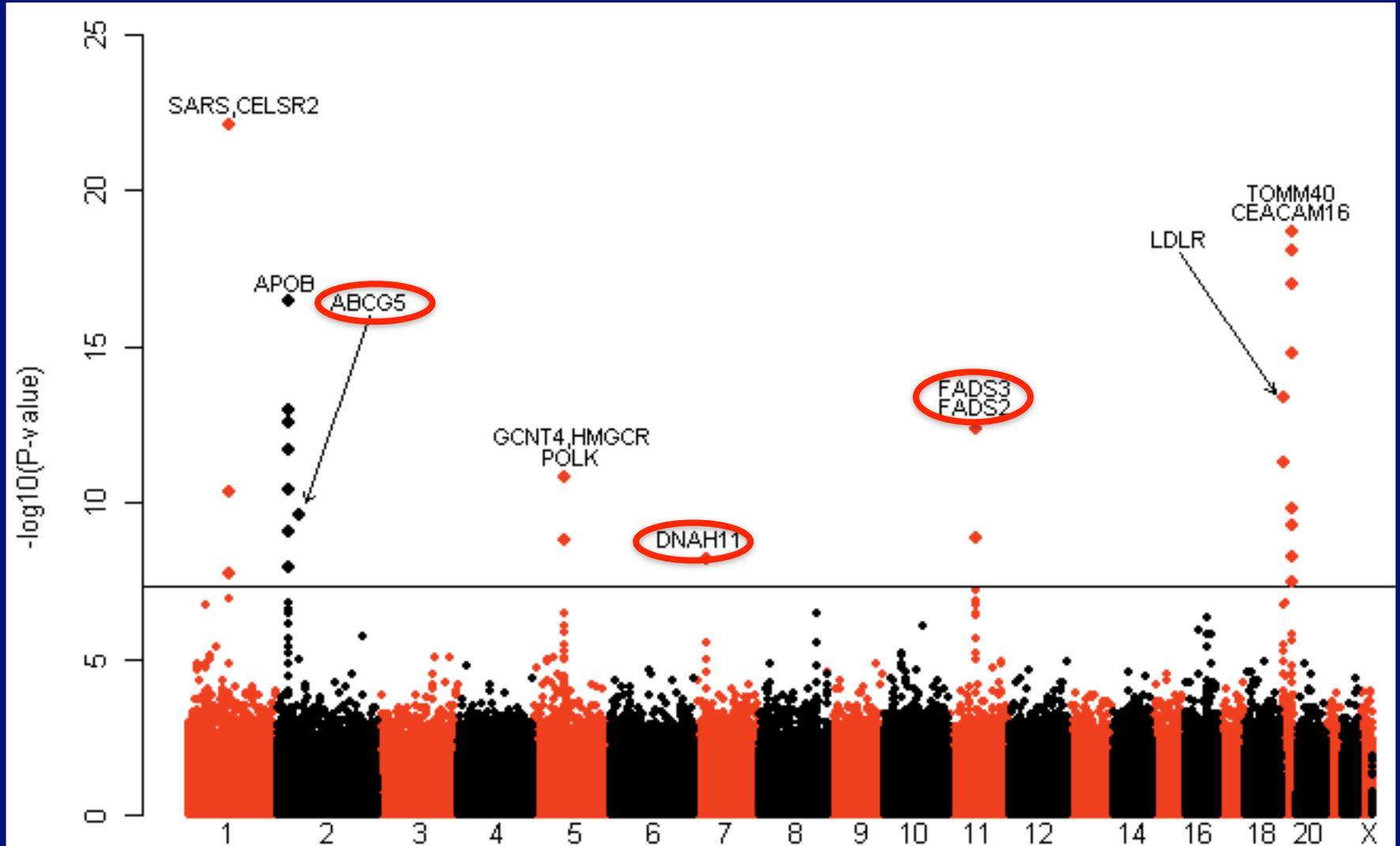
Результаты ПГАА с уровнем холестерина



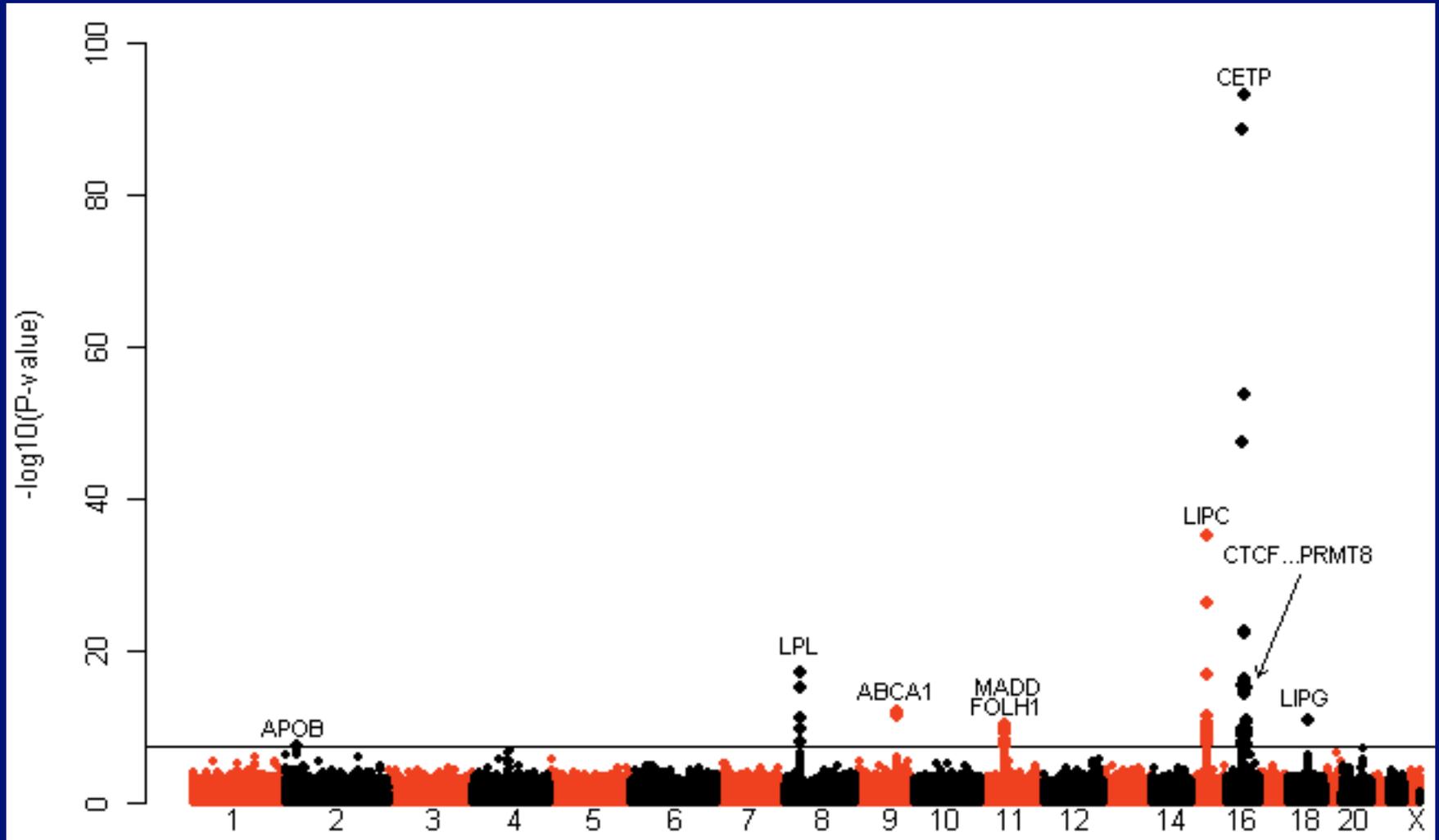
Результаты ПГАА с уровнем ЛПНП



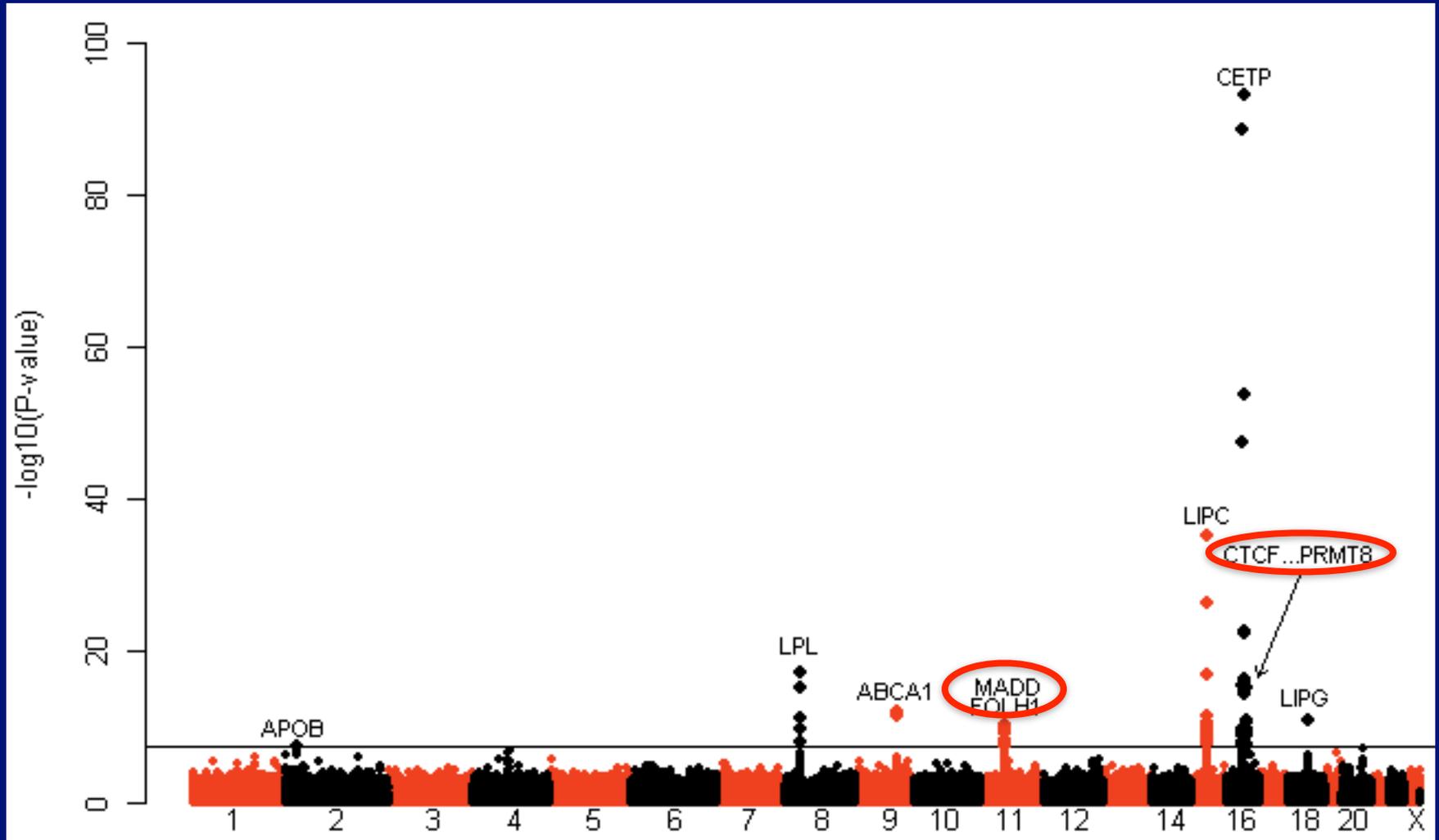
Результаты ПГАА с уровнем ЛПНП



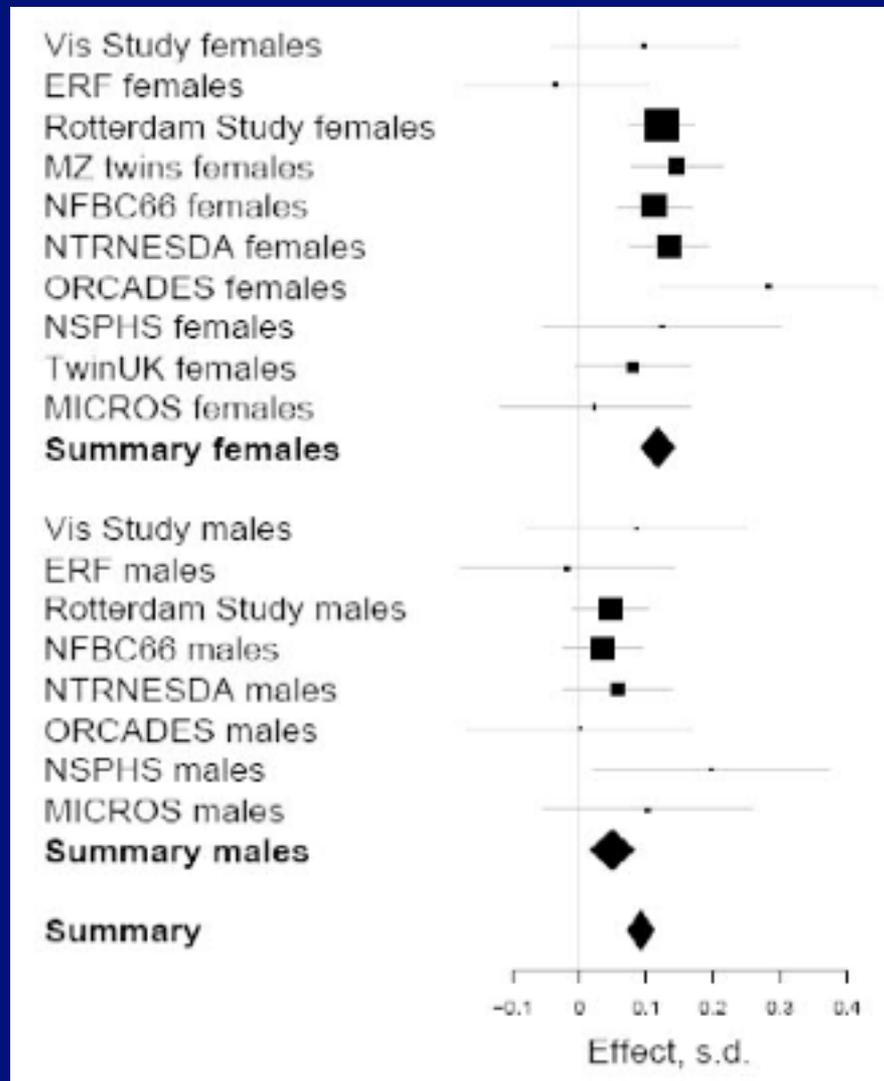
Результаты ПГАА с уровнем ЛПВП



Результаты ПГАА с уровнем ЛПВП



Эффект rs3846662 (HMGCR) на уровень холестерина



Гены липидного метаболизма открытые консорциумом

- 22 локуса ассоциированные с признаками с $P < 5 \times 10^{-8}$
- 16 локусов были известны
- 6 НОВЫХ

Locus	Chr	Pos, Mb	Function
FADS2/FADS3	11	61.35	desaturation of fatty acids
ABCG5	2	43.98	efflux of dietary sterols
TMEM57	1	25.51	Membrane protein
DNAH11	7	21.39	Cellular cilia
MADD-FOLH1	11	48.48	Gene desert
CTCF-PRMT8	16	66.46	hormone dependent gene silencing?

План доклада

- Введение: Что такое полногеномный анализ ассоциаций (ПГАА)
- Пример 1: возрастная дегенерация желтого пятна
- Пример 2: уровень липидов крови
- **Выводы**

Заключение

- В настоящий момент ПГАА является общепризнанным методом картирования генов сложных признаков
- При использовании больших выборок, этот метод позволяет идентифицировать распространенные аллели с малым эффектом