

Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis

Nat Genet. 2013 June; 45(6): 670–675

Christoph Malenke

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**

 **INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Klinik für Hepatologie

Gliederung

- Übersicht Primär Sklerosierende Cholangitis
- Vorstellung der Studie
- Fragen

Übersicht PSC

- sklerosierende chronische Entzündung der Gallengänge (intra- und extrahepatisch)
- Inzidenz: 1/100.000 ; m:w = ca. 2:1
- bei ca. 80% der Patienten Komorbidität mit Colitis Ulcerosa
- Assoziation mit HLA-Genen und Autoimmunerkrankungen (25%)
- Ätiologie unbekannt
- Im Endstadium Lebertransplantation erforderlich, da keine Heilung möglich

Vorstellung der Studie

- Fragestellung: Gibt es weitere genetische Risikofaktoren für die PSC in Bezug auf Autoimmunerkrankungen?

Methoden 1

- Fall-Kontroll-Studie
- Patienten europäischer Abstammung
- 3.789 PSC-Patienten
- 25.079 Personen in der Kontrollgruppe

- Genotypisierung von 130.422 single nucleotide polymorphismen (SNP)
- Nutzung eines Immuno-chips aus 186 bekannten Risiko-Genorten von 12 Autoimmunerkrankungen
- Mittels 1000 Genom Projektes wurden zusätzlich 80.183 SNPs in das Immuno-chip zur Feinabstimmung beigefügt

Resultate

- Es wurden 12 nicht HLA-Genorte entdeckt
 - ⇒ 9 davon sind NEU
- Für 7 der 9 neuen Genorte ist das zumeist assoziierte SNP:
 1. das selbe SNP wie in anderen Krankheiten
 - ⇒ Colitis ulcerosa; Morbus Crohn; Hypertonie; Diabetes mellitus Typ1; Hypothyreose; Zöliakie; Eosinophilie

oder

2. hat ein starkes Kopplungsungleichgewicht (LD) mit dem SNP für eine andere Krankheit

⇒ Rheumatoide Arthritis; Multiple sklerose; PBC, Colitis ulcerosa; Morbus Crohn

- Die 2 übrigen Genorte:

1. 11q23, für welches bisher nur das kolorektale Karzinom bekannt war

2. 6q15, das nur geringe Verbindung zu Morbus Crohn und Diabetes mellitus Typ 1 hat

Methoden 2

- Funktionelle Konsequenzen, der zumeist assoziierten SNPs und der mit hohen LDs wurden untersucht durch Fokussierung auf:
 - ⇒ Missense Mutationen
 - ⇒ Häufigkeit der Merkmalsausprägung
- Zudem nutzte man Zusatzinformation über Risiko-Genorte mittels „Encyclopedia of DNA Elements“

- Identifikation krankheitsrelevanter Gene mittels vergleichender Analysen von:
 - ⇒ bekannten Protein-Protein-Interaktionen
 - ⇒ bereits zu diesem Thema veröffentlichte Arbeiten

Resultate 2

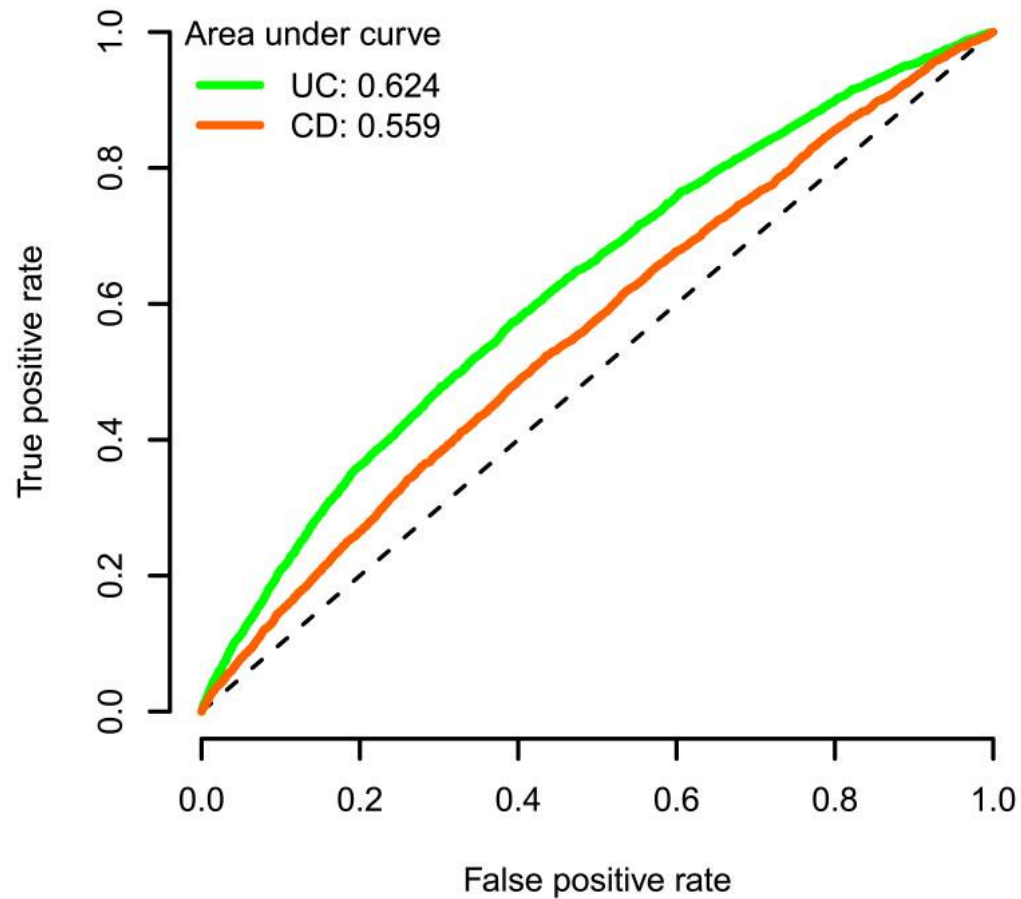
- Für 6 der 12 Genorte wurden pro Genort jeweils das gleiche benachbarte Gen in mehr als 1 Methode nachgewiesen.
- 2 der neuen Genorte wurde ausserhalb des Immunochips gefunden:
 - ⇒ 11q23: rs7937682 befindet sich im Intron von SIK2
 - ⇒ 12q13: rs11168249 innerhalb des Introns von HDAC7

PSC Assoziation zu IBD

- Lediglich 50% der untersuchten PSC Genorte sind mit entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) assoziiert, trotz der Komorbidität von 72%
- Unter den 12 nicht HLA PSC-assoziierten Genorten ist der Zusammenhang (Odds ratio) zwischen Colitis ulcerosa und PSC größer als zwischen Morbus Crohn und PSC
- Nutzung der 163 IBD Genorte zur Vorhersage der PSC

u^b

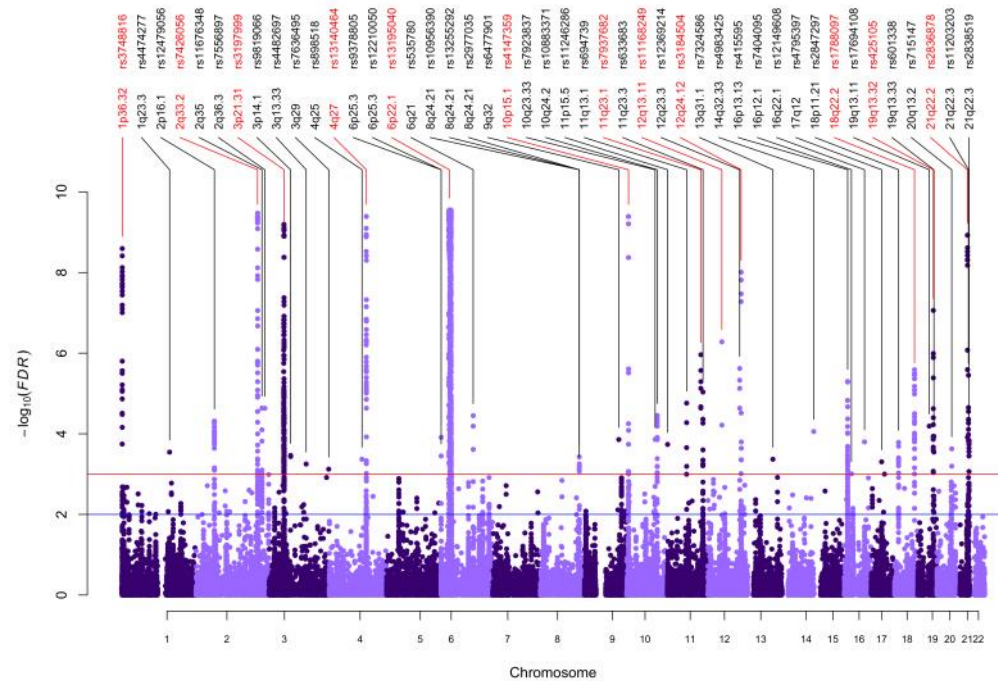
Vorhersage der PSC über OR



pleiotrope PSC Genorte

- Geprüft wurden lediglich Genorte, die an einer signifikanten und schlüssigen Schwelle in Verbindung zur PSC standen
- ⇒ Möglichkeit, dass schwächere Verbindungen auch Risikofaktoren sein könnten
- Mittels false discovery rate (FDR) und bekannter Pleiotropie zwischen Merkmalen von 7 mit PSC assoziierten Krankheiten

33 zusätzliche pleiotrope Risiko-Genorte der PSC



Fazit

- Anzahl der 7 bekannten Risiko-Genorte auf 16 erhöht
- Die 9 neuen Varianten erklären 0,9% der Varianz für das Auftreten von PSC
- ⇒ somit Erhöhung der Varianz aller bekannten Genorte auf 7,3%
- PSC steht nicht nur in Beziehung zu IBD, sondern zeigt auch Beziehungen zu Autoimmunerkrankungen
- Es wurden zusätzlich 33 pleiotrope Genloci nachgewiesen, die auf eine PSC hinweisen

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

Referenzen: Wellcome Trust Sanger Institute, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridge, UK.

u^b

u^b
UNIVERSITÄT
BERN