Атлас геномных ассоциаций с заболеваниями и чувствительностью к лекарствам в Восточной Азии и Европе

Изучены ассоциации генотипов с фенотипами на базе Биобанка Японии (179 тысяч геномов). Для этого проведен мета анализ 220 GWAS исследований на признаки, связанные с заболеваниями и чувствительностью к лекарствам. Результаты сравнили с данными для британского и финского биобанков (всего 628 тысяч геномов). В ходе работы найдено более 5000 новых локусов, ассоциированных с медицинскими признаками, многие из них специфичны для популяций Восточной Азии. Для многих болезней обнаружены скрытые генетические компоненты.

Японские ученые провели масштабное исследование для выявления более полной геномной основы заболеваний в популяциях разных регионов мира. Они изучили соотношение генотипов и фенотипов, рассматривая фенотипы, имеющие значение для медицины. Статья с результатами этой работы опубликована в журнале Nature genetics.

Авторы провели метаанализ 220 GWAS исследований на базе Биобанка Японии (BBJ) (n=179 000) по нескольким клинически важным признакам. Среди них были конечные клинические точки 159 заболеваний (совокупность клинических показателей), 38 биохимических биомаркеров и чувствительность к действию 23 лекарств. На следующем этапе сравнили данные, полученные по Биобанку Японии, с данными по Британскому биобанку и финскому биобанку FinnGen и провели кросс-популяционный анализ (общее число образцов 628 тысяч). Задача состояла в том, чтобы выявить ландшафт генетических корреляций, в том числе плейотропных, в разных популяциях.

В результате проведенного исследования ученые описали 5343 новых локусов, ассоциированных с изученными фенотипами.

В популяциях Восточной Азии найдено множество ранее неизвестных генетических корреляций. Например, вариант rs140780894 в гене семейства главного комплекса гистосовместимости (MHC), участвующий в патогенезе туберкулеза, который не встречается в европейских популяциях, в то же время в Японии представлен с высокой частотой. Некоторые специфичные для Восточной Азии ассоциированные с заболеваниями локусы: rs715 в гене *CPS1* (холелитиаз), rs2976397 в гене *PSCA* (язвенная болезнь и рак желудка), rs28362459 в гене *FUT3* (полипы в мочевом пузыре), rs56043070, вызывающий потерю функции гена *GCSAML* (крапивница). В популяциях Восточной Азии обнаружилось 215 геномных ассоциаций с чувствительностью к лекарствам, которые далеко не всегда совпадают с данными по другим биобанкам.

Авторы провели кросс-популяционный метаанализ по трем биобанкам. Идентифицировали 1730 ассоциаций с болезнями, 12 066 – с биомаркерами м 1018 – с чувствительностью к лекарствам. По трем этим категориям 571, 4471 и 301 локусов были новыми, ранее не описанными. Тем самым, исследователи значительно расширили геномную карту сложных признаков.

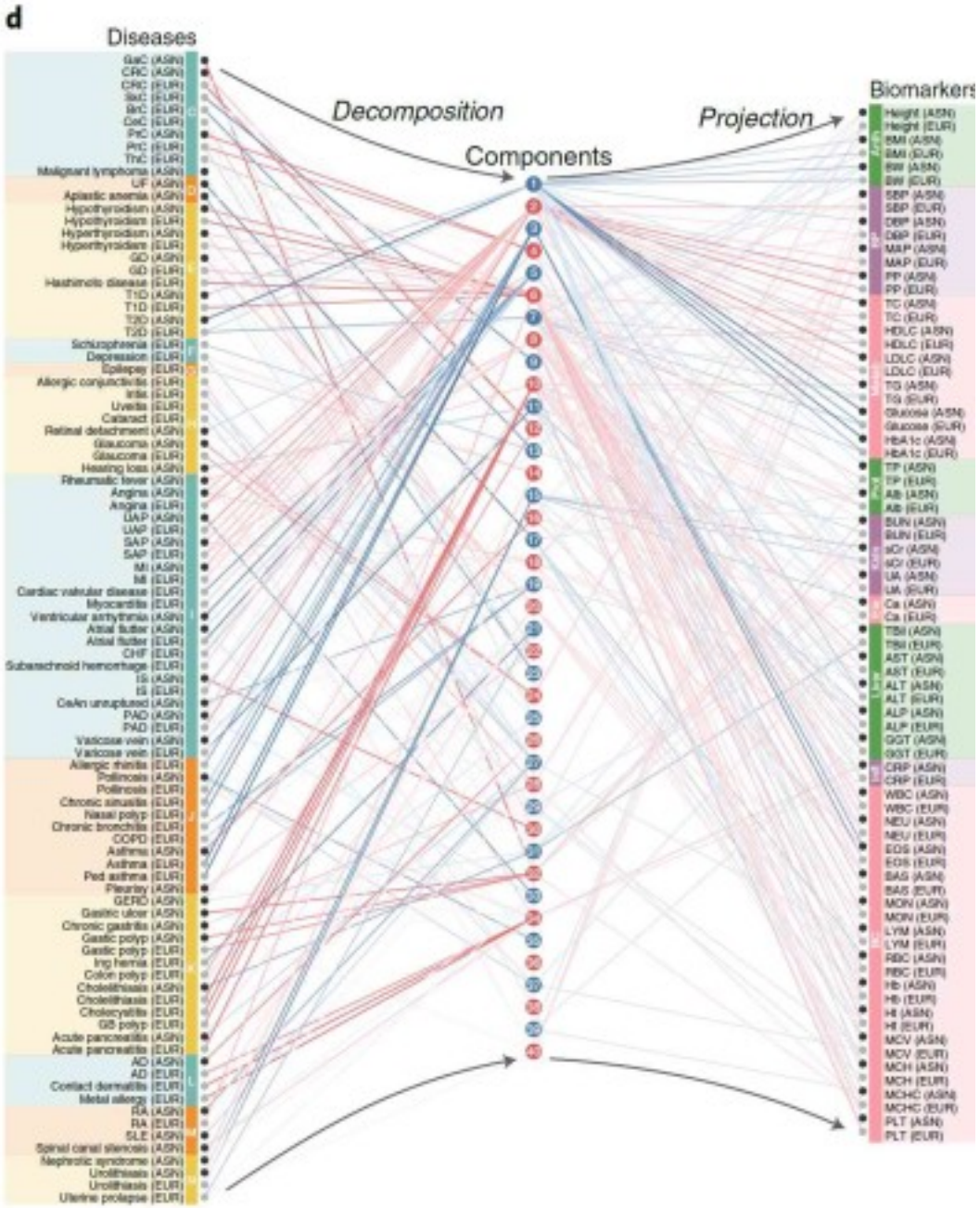
Большинство признаков, имеющих отношение к заболеваниям, полигенны по природе, то есть определяются не одним, а множеством генов. В то же время повсеместно распрос транена плейотропность, когда один генетический вариант обеспечивает несколько признаков. В числе задач работы было исследование ландшафта плейотропности в популяциях Восточной Азии по сравнению с европейскими.

Наиболее плейотропными в популяциях Восточной Азии оказались локусы в семействе генов главного комплекса гистосовместимости (MHC), например вариант rs2523559 определяет 24 признака; вариант rs1260326 в гене *GCKR* определяет 20 признаков. Для сравнения, у европейцев наиболее плейотропный вариант rs9265949 в семействе генов MHC определяет 46 признаков, за ним стоит rs7310615 в локусе *ATXN2/SH2B3,* определяющий 38 признаков; rs1260326 в локусе *GCKR и* rs2519093 в локусе *ABO* определяют по 28 признаков. В восточноазиатских и европейских популяциях есть и общие плейотропные локусы, например MHC *и ALDH2;* исследователи нашли в них признаки положительного отбора. Из этого они заключили, что если в разных популяциях имеются общие плейотропные локусы, вероятно они поддерживались недавним отбором. Для наиболее плейотропного региона генов семейства MHC исследователи построили карту плейотропных вариантов.

Другое средоточие плейотропных эффектов находится в локусе, отвечающем за группы крови системы ABO. Авторы провели фенотипическое исследование ассоциаций PheWAS на базе японского и британского биобанков. Разнообразие фенотипов, включающее распространенные болезни, такие как инфаркт миокарда, и биомаркеры, такие как особенности клеток крови и липидов, были ассоциированы с группами крови по обоим биобанкам. В частности, выявлен повышенный риск рака желудка при группе крови A и повышенный риск язвы желудка при группе крови O в Японском биобанке.

Сочетание полигенности и плейотропности обуславливает очень сложную сеть генотипически-фенотипических корреляций. Примененный авторами подход позволил им пересмотреть существующую классификацию болезней с учетом геномной основы различных патологий. В целом существующая классификация болезней генетически подтвердилась. Но для многих

заболеваний исследователи нашли скрытые генетические основы, которые объясняют подтипы этих заболеваний, например аллергических.



Сложная связь между заболеваниями (слева) и биомаркерами (справа). Из статьи Sakaue et al., 2021.

Как итог, исследование значительно расширяет атлас геномных ассоциаций, подтверждает исторически сложившуюся классификацию заболеваний и способствует открытию биологической природы сложных заболеваний. Работа открывает широкий путь для переосмысления болезней человека на основе генетики. Она также позволяет использовать информацию о генах, ассоциированных с заболеваниями в сочетании с информацией о генах, ассоциированных с чувствительностью к лекарствам, для новых фармакогенетических моделей разработки лекарств.

Полученные результаты открыто представлены на сайте PheWeb.jp

текст Надежды Маркиной

Источник:

Saori Sakaue et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes // Nature Genetics, 2021, volume 53, pages 1415–1424, https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x

Текст статьи можно скачать в библиотеке сайта