

Новосибирский государственный университет
Факультет Естественных Наук
Кафедра информационной биологии

Выявление общей генетической компоненты хронических скелетно-мышечных болей человека разной локализации

Выполнила: Елгаева Елизавета Евгеньевна

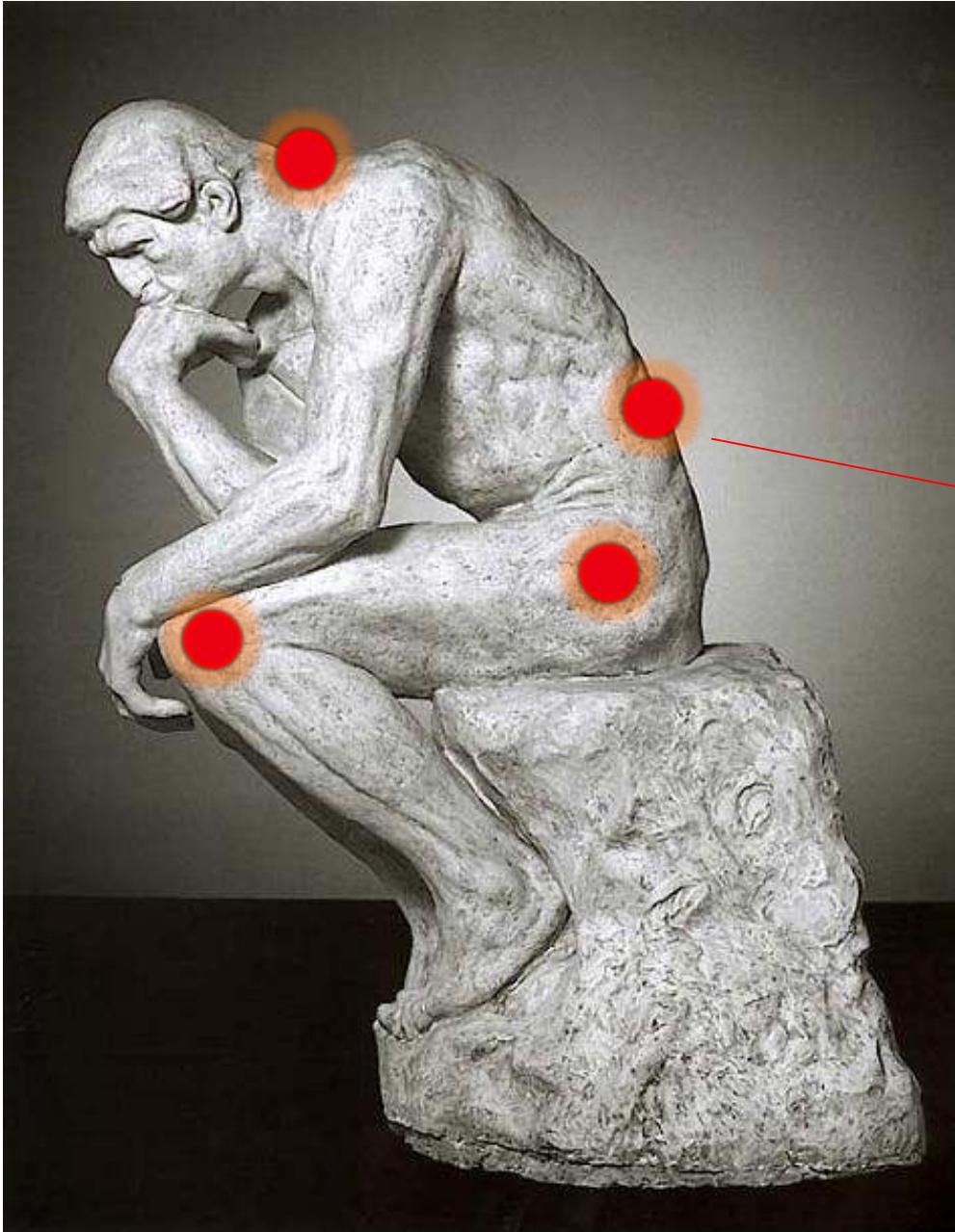
Руководитель: Цепилов Яков Александрович, к. б. н., с. н. с. лаборатории
рекомбинационного и сегрегационного анализа ФИЦ ИЦиГ СО РАН

Новосибирск, 2020 г.

Введение

- Хроническая боль (ХБ) – боль 3 и более месяцев подряд
- Отличается от острой продолжительностью, патофизиологией, сопутствующими структурными изменениями и генетической обусловленностью (наследуемость 30-60%)
- Проект МКБ-11: ХБ – самостоятельное заболевание
- 15-20% населения
- Причин много, но идиопатическая ХБ – это то, что нас интересует

Генетика хронической скелетно-мышечной боли



3 локуса (*SOX5, SPOCK2/CHST3, GSMDM/CCD26*)

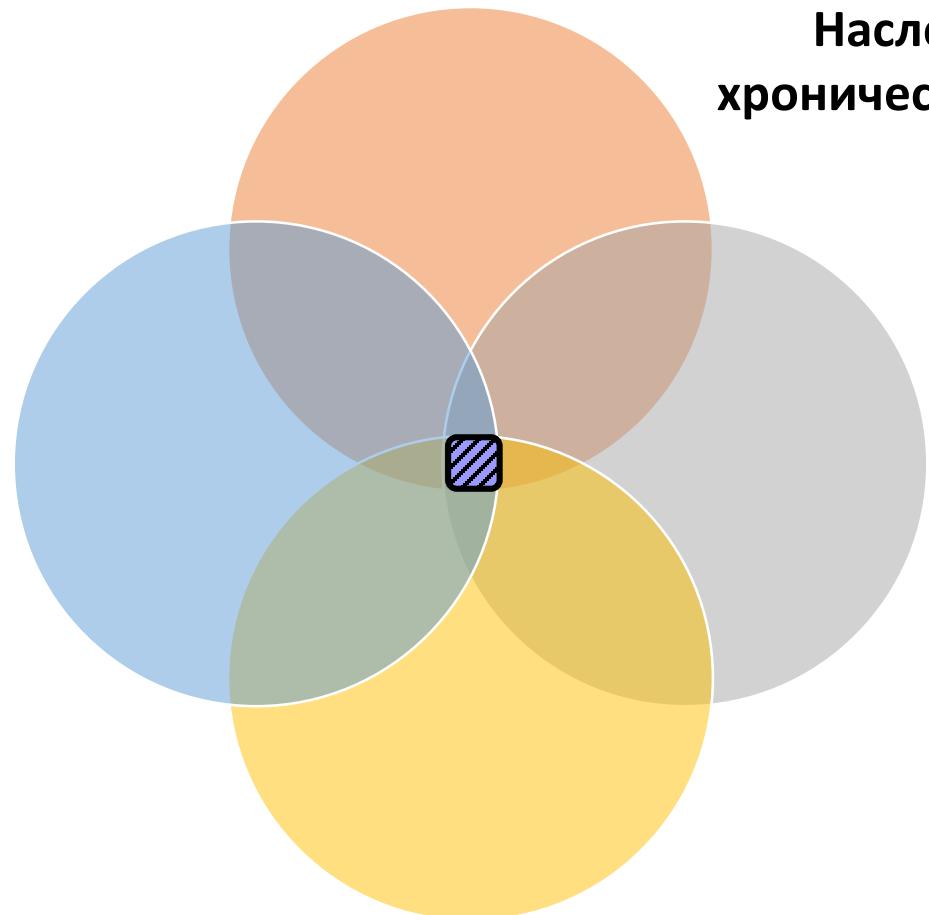
Tsepilov et al., «Insight into the genetic architecture of back pain and its risk factors from a study of 509,000 individuals», 2018



- основные локализации скелетно-мышечных ХБ

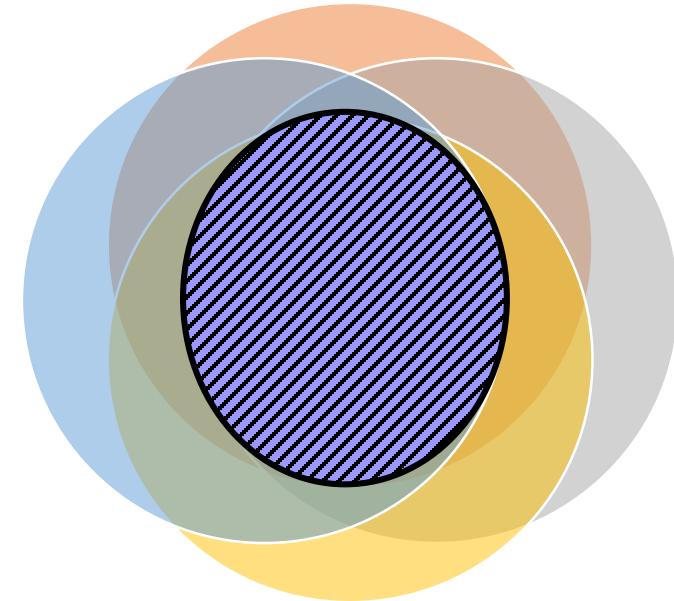
Общая генетическая компонента

Разные типы скелетно-мышечной ХБ имеют общие наследственные факторы (Williams F.M.K. et al., Pain reporting at different body sites is explained by a single underlying genetic factor, *Rheumatology*, 2010)



Наследственные факторы
хронических скелетно-мышечных
болей

Или
?



Генетические корреляции

- Общие наследственные факторы = общие гены
- Мера генетической схожести признаков – генетическая корреляция
- Метод LD Score регрессии (Bulik-Sullivan B. et al., An atlas of genetic correlations across human diseases and traits, Nat. Genet., 2015):

$$Z_{1j} * Z_{2j} \sim \frac{\sqrt{N_1 * N_2} * \rho_g}{M} * l_{gj}$$

Z_{ij} – z-статистика j -го для i -го признака; N_i – размер выборки для i -го признака; ρ_g – генетическая ковариация между двумя признаками; M – количество SNP в анализе; l_{gj} – LD Score

Цели и задачи

Цель: поиск общих наследственных факторов четырех хронических скелетно-мышечных болей человека

Задачи:

1. выделить главные компоненты матрицы генетических ковариаций (ГКМГК) хронических скелетно-мышечных болей человека;
2. выделить локусы, ассоциированные с ГКМГК, и провести их репликацию;
3. провести функциональный анализ полученных результатов анализа ассоциаций ГКМГК *in silico*:
 - рассчитать генетические корреляции ГКМГК с другими заболеваниями и признаками человека;
 - провести анализ представленности функциональных групп генов, ассоциированных с ГКМГК, в тканях и биохимических путях

Материалы

- Полногеномные данные UK Biobank (28 млн SNP)
- 456,580 человек
- Метод анкетирования
- Случай-контроль

		Поисковая выборка	Репликационная выборка		
Этническая группа		Европейцы	Европейцы	Южные азиаты	Африканцы
Размер выборки		265,000	174,831	9,208	7,541
Частота фенотипа в выборке	ХБ в спине	17.9%	18.0%	21.6%	21.0%
	ХБ в шее	16.3%	16.3%	20.2%	16.1%
	ХБ в бедре	9.2%	9.2%	6.6%	8.5%
	ХБ в колене	17.5%	17.3%	20.1%	20.4%

Схема работы и методы

Данные полногеномного анализа ассоциаций (ПГАА)

Поисковая выборка
265 тысяч человек

Репликационная выборка
191 тысяч человек

Метод главных компонент на матрице генетических ковариаций

Реплицированные локусы для 4 ГКМГК

*ГКМГК - главные компоненты матрицы генетических ковариаций

Функциональный анализ

Генетические корреляции (LD Score regression)

Анализ представленности функциональных групп генов (DEPICT)

Предсказание эффектов локусов *in silico* (VEP, FATHMM)

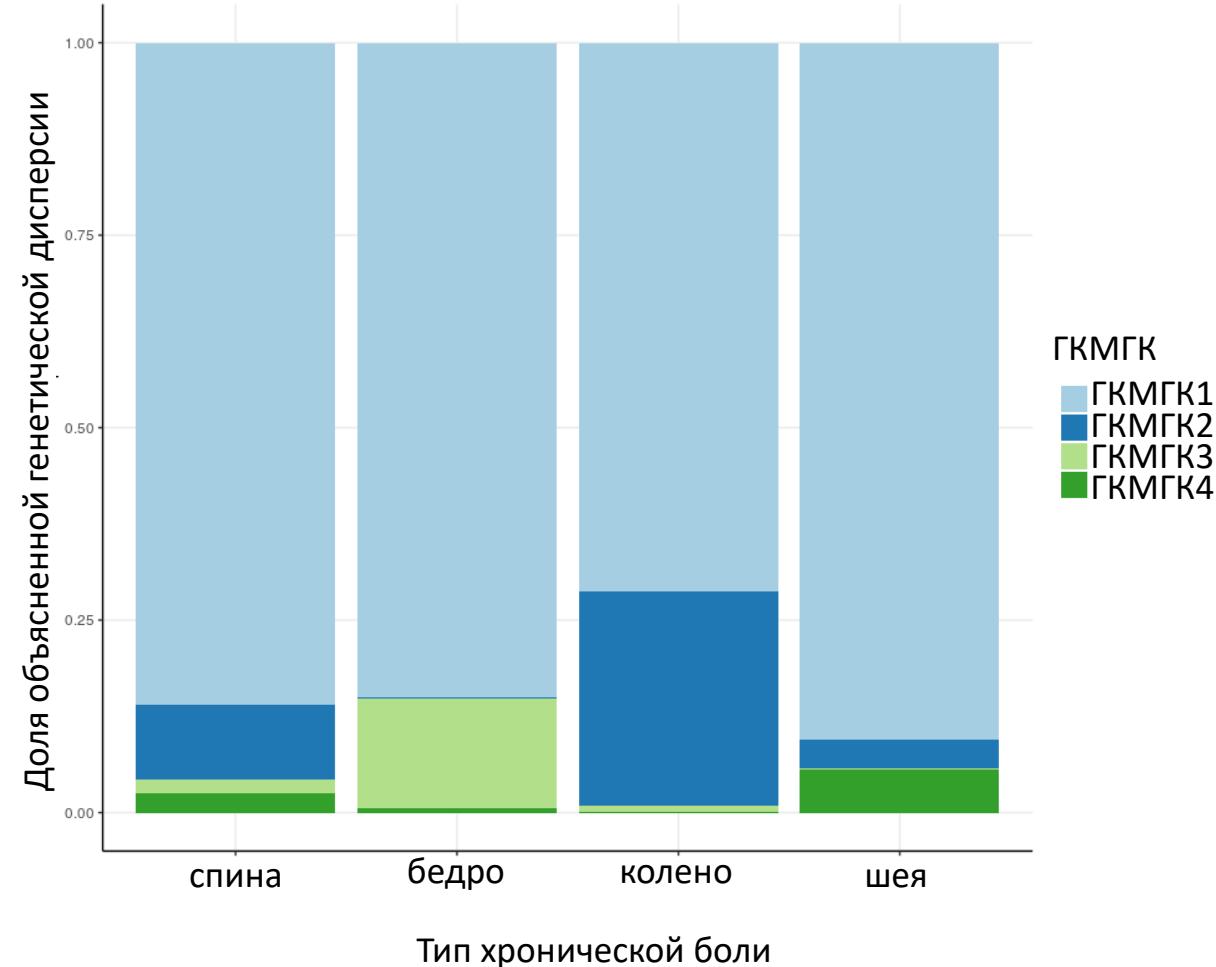
Литературная аннотация генов (OMIM, NCBI Gene, Google Scholar)

Приоритизация генов

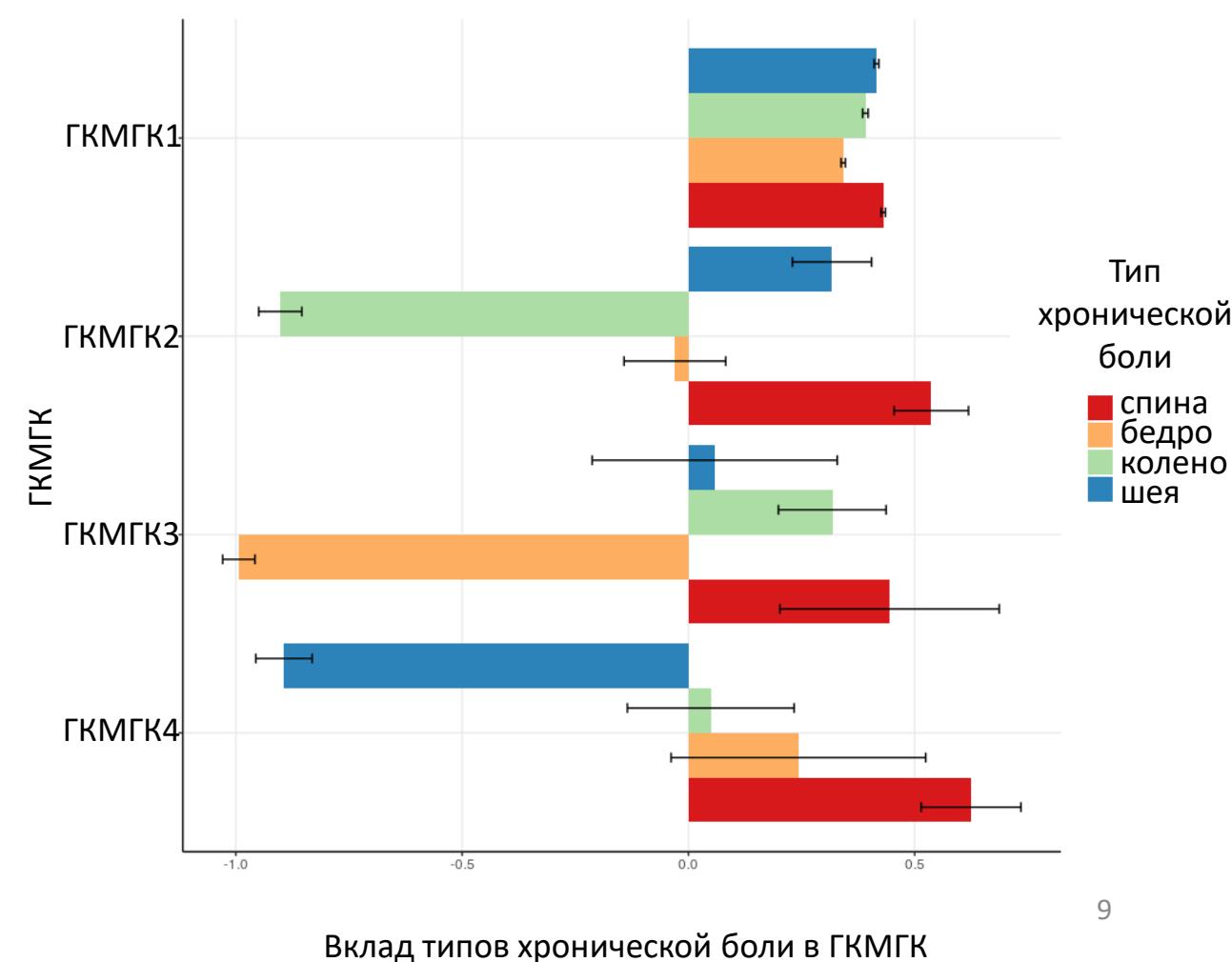
Главные компоненты матрицы генетических ковариаций

Первая главная компонента (ГКМГК1) – общая наследственная компонента

Доля генетической дисперсии, объясненной ГКМГК в разных типах хронической боли



Вклад разных типов хронической боли в ГКМГК



Ассоциированные с ГКМГК локусы

- Найдено и реплицировано 5 локусов, ассоциированных с ГКМГК1
- Найден и реплицирован 1 локус, ассоциированный с ГКМГК2
- Приоритизировано 11 генов

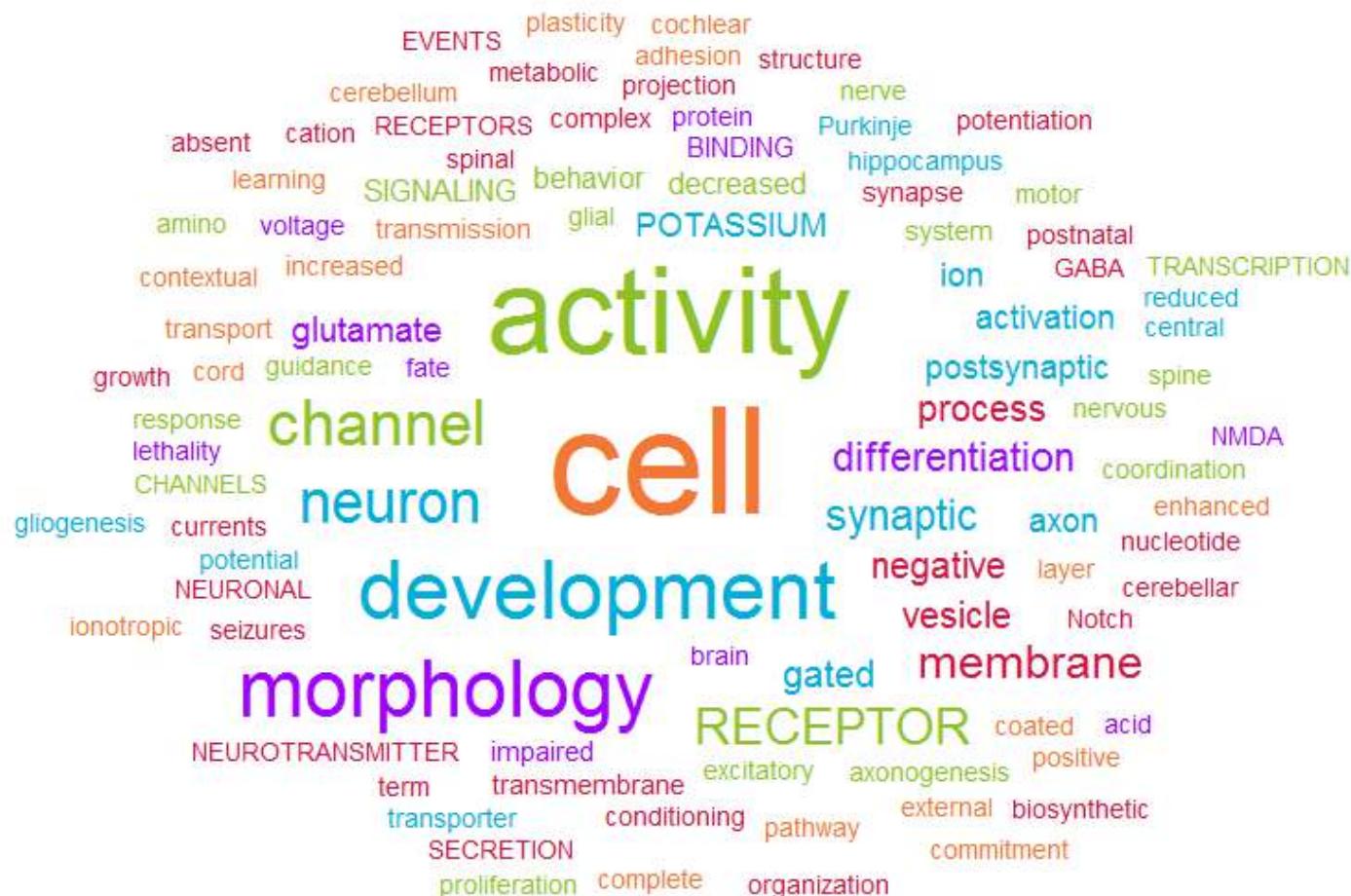
Ведущий SNP в локусе	Хромосома: позиция	ГКМГК	Число генов в локусе	Приоритизированный ген	Является ли ген ближайшим к SNP	Обоснование приоритизации	
	rs143384	20:34025756	ГКМГК2	15	<i>GDF5</i>	да	Л, VEP/FATHMM
*	rs7628207	3:49754970	ГКМГК1	18	<i>AMIGO3</i>	да	Л
					<i>BSN</i>	нет	Л, DEPICT
					<i>UBA7</i>	нет	VEP/FATHMM
*	rs13107325	4:103188709	ГКМГК1	3	<i>SLC39A8</i>	да	Л, VEP/FATHMM
*	rs12705966	7:114248851	ГКМГК1	2	<i>FOXP2</i>	да	Л, VEP/FATHMM, DEPICT
*	rs3737240	1:150483355	ГКМГК1	19	<i>ECM1</i>	да	Л, VEP/FATHMM
	rs73581580	9:140251458	ГКМГК1	32	<i>MIR7114</i>	нет	Л
					<i>NSMF</i>	нет	Л
					<i>NOXA1</i>	нет	Л
					<i>GRIN1</i>	нет	Л

Л - приоритизация на основе литературной аннотации

* - ассоциация с хронической болью показана впервые

Анализ представленности функциональных групп генов

Облако слов из терминов обогащения генов, ассоциированных с ГКМГК1

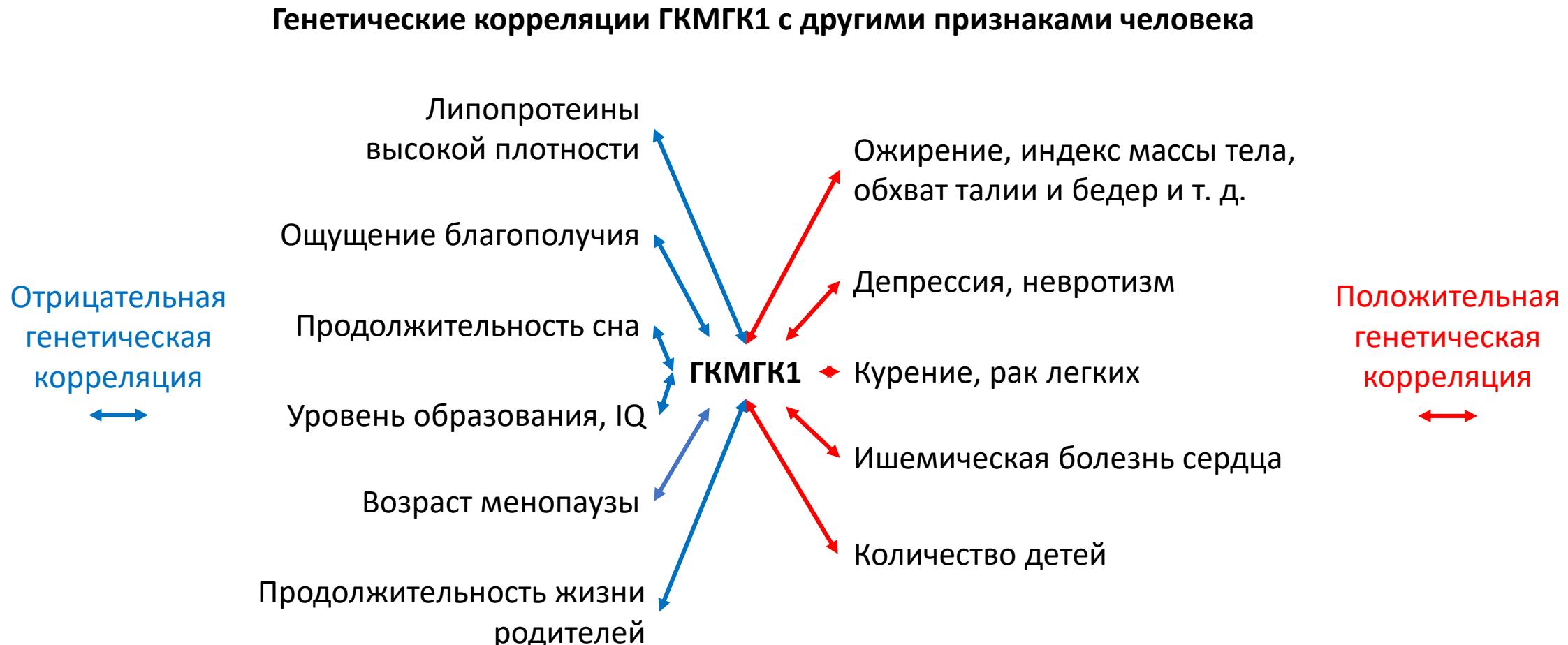


Ткани и типы клеток, в которых найдено обогащение генов, ассоциированных с ГКМГК1

- ЦНС
- Стволовые клетки
- Ретина глаза

Для других ГКМГК статистически значимых результатов не получено

Генетические корреляции ГКМГК с другими признаками



ГКМГК2 отрицательно, а ГКМГК4 положительно генетически коррелирована с ожирением и связанными с ним признаками. Статистически значимых генетических корреляций для ГКМГК3 не обнаружено

Выводы

1. С использованием метода главных компонент на матрице генетических ковариаций были выделены ГКМГК четырех хронических скелетно-мышечных болей человека.
2. Показана ассоциация шести локусов с ГКМГК четырех скелетно-мышечных болей человека, для четырех из них ассоциация с хронической болью показана впервые.
3. Выявлено 11 генов, локализованных в шести ассоциированных с ГКМГК районах генома и наиболее вероятно вовлеченных в генетический контроль хронической скелетно-мышечной боли.
4. Показано, что первая ГКМГК обогащена генами, связанными с развитием нервной системы, и экспрессирующимиися преимущественно в стволовых клетках, клетках ЦНС и сенсорной системы. Она генетически коррелирована с антропометрическими, социально-демографическими и психиатрическими признаками человека, и, по-видимому, отражает биopsихические основы хронической скелетно-мышечной боли.
5. Показано, что вторая, третья и четвертая ГКМГК гетерогенны, генетически коррелированы с морфологическими и антропометрическими признаками человека, и, по-видимому, отражают уникальные генетические компоненты хронических скелетно-мышечных болей.