

Genome-Wide Association Study for Alcohol-Related Cirrhosis Identifies Risk Loci in *MARC1* and *HNRNPUL1*

Hamish Innes, Stephan Buch, Sharon Hutchinson, Indra Neil Guha, Joanne R. Morling, Eleanor Barnes, Will Irving, Ewan Forrest, Vincent Pederghana, David Goldberg, Esther Aspinall, Stephan Barclay, Peter C. Hayes, John Dillon, Hans Dieter Nischalke, Philipp Lutz, Ulrich Spengler, Janett Fischer, Thomas Berg, Mario Brosch, Florian Eyer, Christian Datz, Sebastian Mueller, Teresa Peccerella, Pierre Deltenre, Astrid Marot, Michael Soyka, Andrew McQuillin, Marsha Y. Morgan, Jochen Hampe, Felix Stickel

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Λίγα είναι γνωστά για τους γενετικούς παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη σχετιζόμενης με το αλκοόλ κίρρωσης.

Πραγματοποιήσαμε μια μελέτη συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) σε δείγματα της Biobank του Ηνωμένου Βασιλείου (UKB) με σκοπό τον εντοπισμό πολυμορφισμών που συσχετίζονται με τον κίνδυνο της αλκοολικής νόσου του ήπατος.

Μέθοδοι

Πραγματοποιήσαμε μια GWAS σε 35.839 συμμετέχοντες στην UKB με υψηλή πρόσληψη αλκοόλ έναντι δεικτών ηπατικής ίνωσης (FIB-4, APRI και Δείκτης Forns) και ηπατοκυτταρικής βλάβης (επίπεδα αμινοτρανσφερασών). Περιοχές (Loci) που εντοπίστηκαν στην ανάλυση ανακάλυψης ελέγχθηκε εάν συσχετίζονται με την αλκοολική κίρρωση σε 3 ξεχωριστές ευρωπαϊκές ομάδες (ομάδα επαλήθευσης φάσης 1, n=2545). Στη συνέχεια, στην επαλήθευση, οι παραλλαγές που συσχετίστηκαν με αλκοολική κίρρωση με ψευδές ποσοστό ανακάλυψης μικρότερο από 20% γονοτυπώθηκαν άμεσα

σε 2 επιπλέον ευρωπαϊκές ομάδες επαλήθευσης (επαλήθευση φάσης 2, n=2068).

Αποτελέσματα

Στην GWAS της ομάδας ανακάλυψης, εντοπίσαμε 50 περιοχές ανεξάρτητου κινδύνου σημαντικές για ολόκληρο το γονιδίωμα ($P < 5 \cdot 10^{-8}$). Εννέα από αυτές τις περιοχές συσχετίστηκαν σημαντικά με αλκοολική κίρρωση στην ομάδα επαλήθευσης φάσης 1. Έξι από αυτές τις 9 περιοχές συσχετίστηκαν σημαντικά με την αλκοολική κίρρωση στην ομάδα επαλήθευσης φάσης 2, με ποσοστό ψευδούς ανακάλυψης μικρότερο του 5%. Οι περιοχές περιελάμβαναν παραλλαγές στο γονίδιο MARC1 (mitochondrial amidoxime reducing component 1 gene) και το γονίδιο HNRNPUL1 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U like 1 gene). Μετά την προσαρμογή για ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος και την παρουσία ΣΔ τύπου-2 στην ομάδα επαλήθευσης φάσης 2, το έλασσον A αλληλίο του MARC1: rs2642438 συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο αλκοολικής κίρρωσης (προσαρμοσμένος λόγος σχετικών πιθανοτήτων, 0,76; $P=,0027$). Αντίθετα, το έλασσον C αλληλίο του HNRNPUL1: rs15052 συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αλκοολικής κίρρωσης (προσαρμοσμένος λόγος σχετικών πιθανοτήτων, 1,30; $P=,020$).

Συμπέρασμα

Σε μια GWAS δειγμάτων από την UKB, εντοπίσαμε και επαληθεύσαμε (σε 5 ευρωπαϊκές ομάδες) πολυμορφισμούς μεμονωμένων νουκλεοτιδίων (single-nucleotide polymorphisms, SNPs) που επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης αλκοολικής κίρρωσης σε αντίθετες κατευθύνσεις: το έλασσον A αλληλίο στο γονίδιο MARC1:rs2642438 μειώνει τον κίνδυνο, ενώ το έλασσον C αλληλίο στο γονίδιο HNRNPUL1:rs15052 αυξάνει τον κίνδυνο.

Σχόλιο άρθρου

Από το 2008 μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) έχουν αναγνωρίσει γενετικές παραλλαγές που αποτελούν

ισχυρούς γενετικούς καθοριστές για την εμφάνιση αλκοολικής και μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (όπως PNPLA3, TM6SF2, HSD17B13, MBOAT7). Οι GWA μελέτες είναι μια προσέγγιση που περιλαμβάνει τη σάρωση δεικτών από ολόκληρο το γονιδίωμα πολλών ατόμων (χιλιάδες ασθενείς και χιλιάδες άτομα στην ομάδα ελέγχου) για την εύρεση πολυμορφισμών μεμονωμένων νουκλεοτιδίων (single-nucleotide polymorphisms, SNPs) που σχετίζονται με μια ασθένεια, τον ποιοτικό έλεγχο των δεδομένων, την αναζήτηση στατιστικών συσχετίσεων, τη λεπτομερή χαρτογράφηση και τη γονοτύπωση επιπρόσθετων SNPs σε συναφείς περιοχές, την αναπαραγωγή σε ανεξάρτητη ομάδα ασθενών και μαρτύρων και την βιολογική επαλήθευση της συσχέτισης.

Οι Innes και συνεργάτες δημοσιεύουν στο Gastroenterology τα αποτελέσματα της μεγαλύτερης έως τώρα GWA μελέτης στην αλκοολική νόσου του ήπατος με κύριο καταληκτικό στόχο την ανίχνευση νέων γενετικών καθοριστών της νόσου και δευτερεύοντα στόχο την διερεύνηση της πιθανής κλινικής χρησιμότητας των ευρημάτων για την διαστρωμάτωση του κινδύνου αυτών των ασθενών μέσω ενός «γενετικού σκορ κινδύνου για κίρρωση». Η Βιοτράπεζα του Ηνωμένου Βασιλείου (UKB) περιλαμβάνει γενετικά δεδομένα, έξι και συνήθεις, δεδομένα νοσηλειών, θνητότητας και βιοχημικά δεδομένα μισού εκατομμυρίου ατόμων ηλικίας 40-69 ετών. Επίσης, για πολλά άτομα υπάρχουν δείκτες ίνωσης και ηπατοκυτταρικής βλάβης. Αρχικά, συνελέγησαν δεδομένα ενδεικτικά ίνωσης του ήπατος από >35.000 ασθενείς με κατάχρηση αλκοόλ από την UKB.

Οι ερευνητές επιβεβαίωσαν τον ρόλο των ήδη γνωστών περιοχών (PNPLA3:rs738409, TM6SF2: rs58542926, HSD17B13: rs72613567, SERPINA1: rs28929474), αλλά όχι του MBOAT7. Επιπλέον, αναγνώρισαν δύο νέες γενετικές παραλλαγές που συσχετίστηκαν ισχυρά με την επαγόμενη από το αλκοόλ κίρρωση: α) rs15052 στο γονίδιο HNRNPUL1 και β) rs2642438 στο γονίδιο MARC1. Τελικά, επαλήθευσαν τα ευρήματα των νέων περιοχών σε μικρότερες, αλλά καλά χαρακτηρισμένες ομάδες ασθενών από

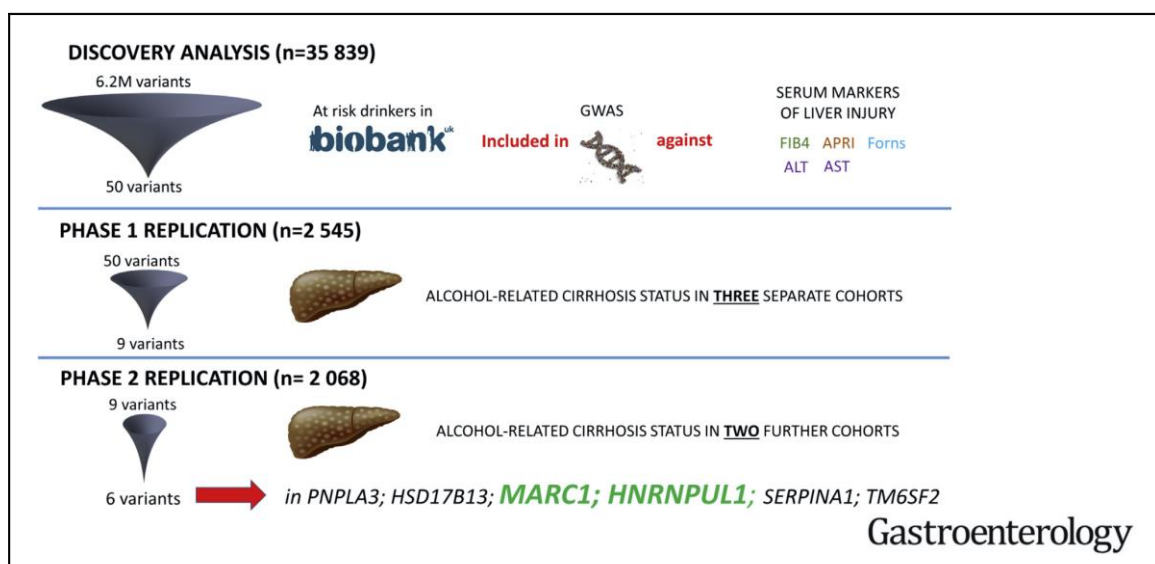
ηπατολογικά κέντρα της κεντρικής Ευρώπης με επιβεβαιωμένη αλκοολική νόσο με βιοψία ήπατος.

Ειδικότερα, διαπιστώθηκε ότι το rs15052 αυξάνει τον κίνδυνο για την αιθανολική κίρρωση. Η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί το γονίδιο HNRNPUL1 ρυθμίζει την μεταγραφή του DNA και την επεξεργασία του προ-mRNA και ενδέχεται να τροποποιεί την επαγόμενη από την αιθανόλη νόσο μέσω σύνδεσης σε στοιχεία απόκρισης κορτικοειδών στο DNA, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της μεταγραφής των γονιδίων που εμπλέκονται στην ινογένεση. Εναλλακτικά, ενδέχεται να παρεμβαίνει σε μια γειτονική ενισχυτική γενωμική περιοχή που ρυθμίζει την έκφραση >20 γονιδίων (συμπεριλαμβανομένου και του TGFB1) που παίζουν ρόλο στην ίνωση του ήπατος.

Το rs2642438 είναι μια παρερμηνευτική παραλλαγή και το έλασσον αλληλίο της συσχετίστηκε με προστασία έναντι της αλκοολικής κίρρωσης. Το γονίδιο MARC1 ενισχύει το ρυθμό της μείωσης των N-υδροξυλιωμένων συμπλόκων και ενδέχεται να λειτουργεί ως αποτοξινωτικό απέναντι σε ξενοβιοτικά. Αυτή η παραλλαγή ενδέχεται να επάγει μια επωφελή λειτουργία, αυξάνοντας της αποτοξινωτική δραστηριότητα της πρωτεΐνης. Εναλλακτικά, το MARC1 οδηγεί στην παραγωγή L-αργινίνης και νιτρικού οξειδίου, το οποίο επιδεινώνει της επαγόμενη από το αλκοόλ μιτοχονδριακή δυσλειτουργία των ηπατοκυττάρων. Συνεπώς, η συγκεκριμένη παραλλαγή ενδέχεται να οδηγεί σε απώλεια λειτουργίας του και επακόλουθη προστασία μέσω της μείωσης του νιτρικού οξειδίου στα μιτοχόνδρια.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν και άλλες μελέτες που έχουν διαπιστώσει ότι η παραλλαγή του γονιδίου MARC1 είναι προστατευτική έναντι της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, αναδεικνύοντας εκ νέου την επικάλυψη της γενετικής προδιάθεσης για τα δύο νοσήματα. Φαίνεται πως θα είναι ενδιαφέρον να διερευνηθεί περαιτέρω εάν τα γονίδια MARC1 και HNRNPUL1 συσχετίζονται με ηπατοκυτταρικό καρκίνο ή ηπατοπάθεια και σε άτομα άλλης καταγωγής.

Συμπερασματικά, οι παραλλαγές των *MARC1* και *HNRNPUL1* αποτελούν δύο νέους γενετικούς παράγοντες κινδύνου για την αλκοολική νόσο του ήπατος, αλλά η προσπάθεια των ερευνητών να δημιουργήσουν ένα «γενετικό σκορ κινδύνου για κίρρωση» δεν είχε στατιστική σημαντικότητα. Τα ευρήματα της μελέτης θα μπορούσαν ίσως να αποτελέσουν στόχο για την ανάπτυξη θεραπευτικών παρεμβάσεων. Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι η φορεία μιας γενετικής παραλλαγής δεν επαρκεί από μόνη της για να προκαλέσει ένα χρόνια νόσημα, αλλά απαιτούνται περιβαλλοντικοί πυροδοτικοί μηχανισμοί για την αποκάλυψη της προδιάθεσης ενός φαινοτύπου (π.χ. αυξημένο BMI, αντίσταση στην ινσουλίνη, κατάχρηση αλκοόλ).



Link άρθρου: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.014/>

Βιβλιογραφία

1. Kingsmore S, Lindquist I et al. Genome-wide association studies: progress and potential for drug discovery and development, *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008;7(3):221-230

2. Buch S, Stickel F, Trepo E, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. Nat Genet 2015;47(12):1443–1448

Μπέλλου Αριστέα
Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονική Συνεργάτιδα
Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου
Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας