

# Aufklärung der Genetik von Hämochromatose und Gallensteinleiden durch „Nachnutzung“ von GWAS-Daten

„Forschungsdatenmanagement  
biomedizinischer Genomdaten“

27. März 2012

Stephan Buch

Genomische Gastroenterologie



UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
Schleswig-Holstein

# Proliferierende Nutzung von GWAS

- Für fast alle Laborparameter GWAS Daten und verantwortliche Gene vorhanden
- → Pathophysiologische / klinische Relevanz?

nature  
genetics

---

Genome-wide association study identifies multiple loci influencing human serum metabolite levels

Johannes Kettunen<sup>1,2,37</sup>, Taru Tukiainen<sup>1,3-5,37</sup>, Antti-Pekka Sarin<sup>1,2</sup>, Alfredo Ortega-Alonso<sup>1,6</sup>, Emmi Tikkanen<sup>1,2</sup>,

**Kettunen *et al.* 2012**

Beispiel 1:

# Eisenstoffwechsel Loci & Hämochromatose

## Evaluation of genome-wide loci of iron metabolism in hereditary haemochromatosis identifies *XYZ* as a predictor of liver cirrhosis

Felix Stickel<sup>1\*</sup>, Stephan Buch<sup>2\*</sup>, ... Christian Datz<sup>6</sup>, Jochen Hampe.

*Hepatology* 2012 in review

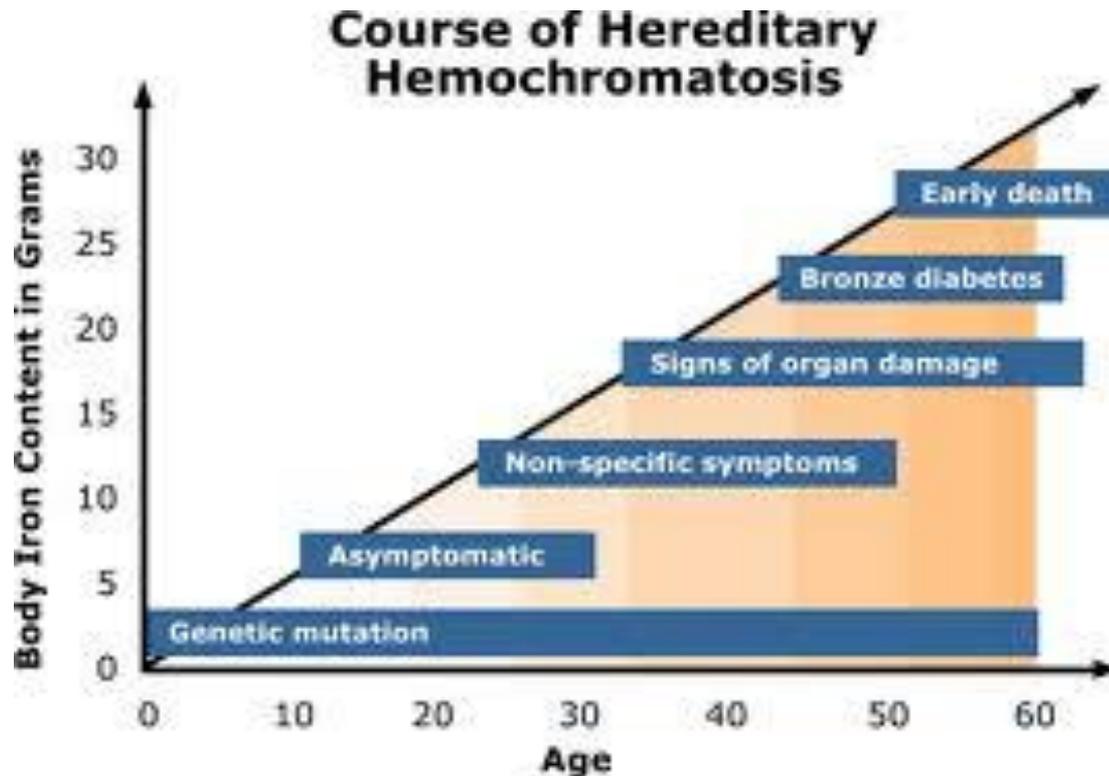
# Hämochromatose (Eisenspeicherkrankheit)

Epidemiologie, Pathologie, Risikofaktoren



- Am weitesten verbreitete Erbkrankheit in der westlichen Welt  
*in Deutschland über 200.000 Menschen mit einer Hämochromatose (Männer !)*
- Vermehrte Eisenaufnahme im Dünndarm  
→ Eisenüberladung der Parenchymzellen der Leber und anderer Organe

# HÄMOCHROMATOSE KRANKHEITSVORLAUF



**Klinischer Endpunkt  
& Haupttodesursache:**

**dekompensierte  
Leberzirrhose und**

**Hepatozelluläres  
Karzinom (HCC)**

- Homozygotie für *HFE* Cys282Tyr Variante ist dominierender genetischer Risikofaktor (in 85% HH) (0.38% Bevölkerung homozygot)
- Penetranz der Mutation ist gering:** bis 30% bei Männern; 1% bei Frauen
- Gibt es weitere genetische Modifikatoren der Erkrankung?

# XYZ –1. krankheitsmodifizierende Gen der HH

Initiale GWA- Studie

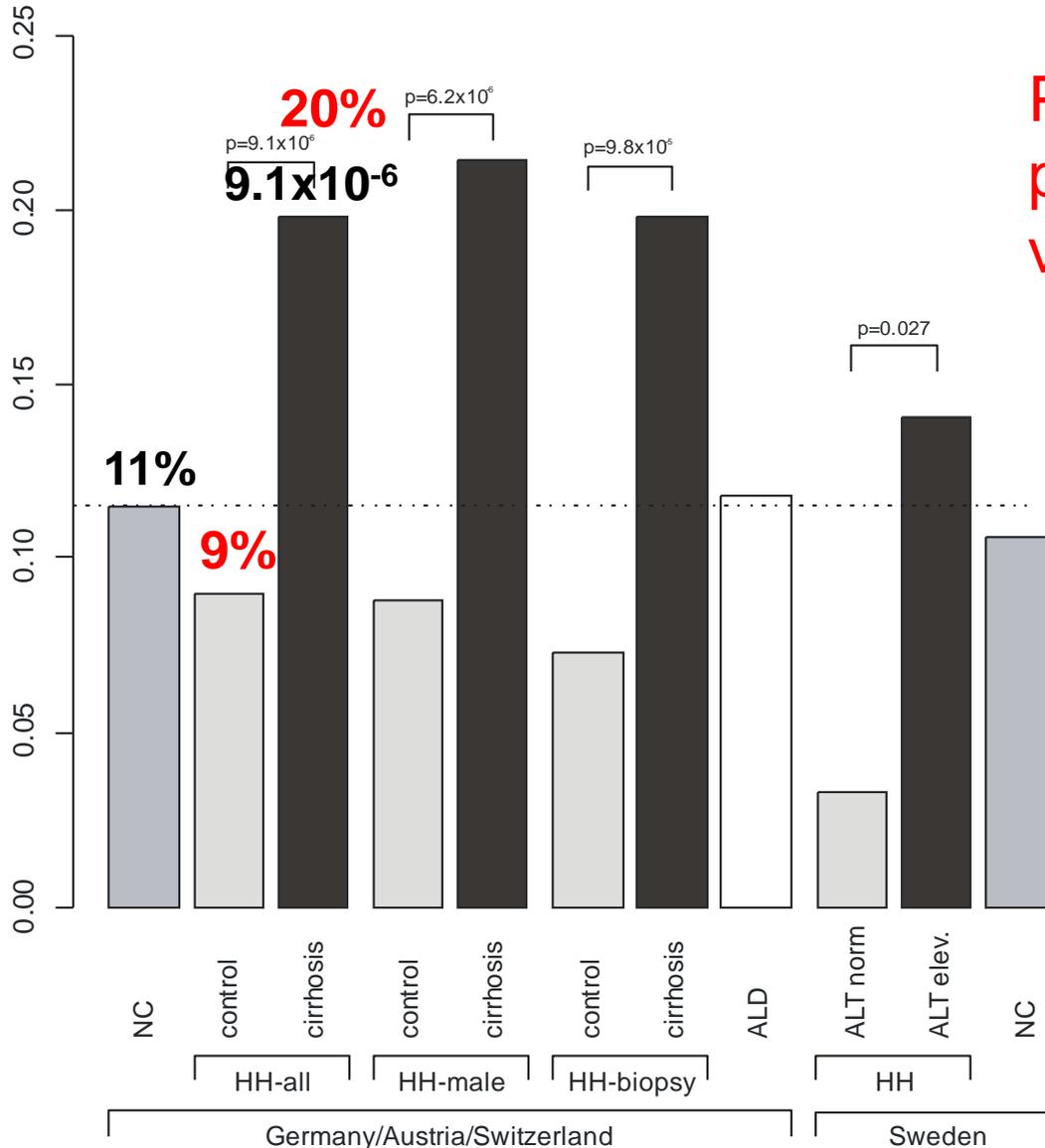
Hämochromatose-Patienten

N=94 mit Zirrhose vs.

N=474 ohne Zirrhose

Lokus	GWAS P-Wert	GWAS-Typ	Eisen-Phänotyp	P	ORAllel	ORhom
1	$3 \times 10^{-15}$	GWAS	Transferrin	0.72	1.06	0.92
2	$2.2 \times 10^{-23}$	GWAS	Serum Eisen	0.22	0.80	0.62
<b>3</b>	<b><math>1.5 \times 10^{-27}</math></b>	<b>Meta-A. (N=5 GWAS)</b>	<b>XYZ</b>	<b><math>9.1 \times 10^{-6}</math></b>	<b>2.57</b>	<b>10.94</b>
4	$1.0 \times 10^{-7}$	Meta-A. (N=2 GWAS)	Serum Eisen	0.03	0.67	0.58
5	$5.9 \times 10^{-8}$	GWAS	Eisenbindekapazität	0.69	0.92	1.12

# XYZ –Allelfrequenz rsXYZ (C) Hämochromatose (C282Y) Patienten



Potential für  
prediktiven Test  
von C28Y HH-Patienten



RsXYZ  
Frequenz (CC)  
homozygot  
**5.5% Zirrhose**  
0.6% ohne Zirrhose

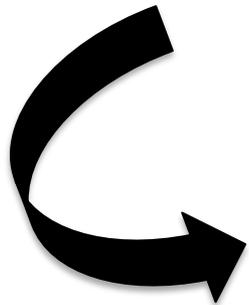
## Beispiel 2:

# Bilirubin Loci & Gallensteinerkrankung

*Human Molecular Genetics*, 2009, Vol. 18, No. 14 2700–2710  
doi:10.1093/hmg/ddp202  
Advance Access published on May 4, 2009

## Genome-wide association meta-analysis for total serum bilirubin levels

Andrew D. Johnson<sup>1,†</sup>, Maryam Kavousi<sup>2,4,†</sup>, Albert V. Smith<sup>5,†</sup>, Ming-Huei Chen<sup>1,6</sup>, Abbas Dehghan<sup>2</sup>, Thor Aspelund<sup>5,7</sup>, Jing-Ping Lin<sup>8</sup>, Cornelia M. van Duijn<sup>2</sup>, Tamara B. Harris<sup>9</sup>, L. Adrienne Cupples<sup>10</sup>, Andre G. Uitterlinden<sup>2,3</sup>, Lenore Launer<sup>9</sup>, Albert Hofman<sup>2</sup>, Fernando Rivadeneira<sup>2,3</sup>, Bruno Stricker<sup>2,3,11</sup>, Qiong Yang<sup>10</sup>, Christopher J. O'Donnell<sup>1,12,\*†</sup>, Vilmundur Gudnason<sup>5,7,†</sup> and Jacqueline C. Witteman<sup>2,4,†</sup>



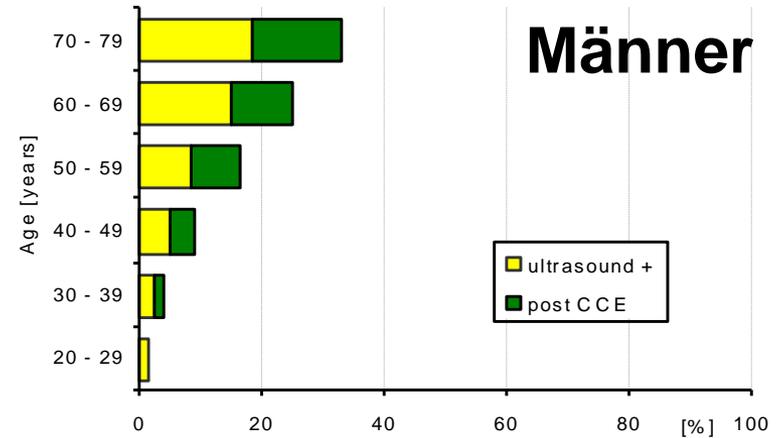
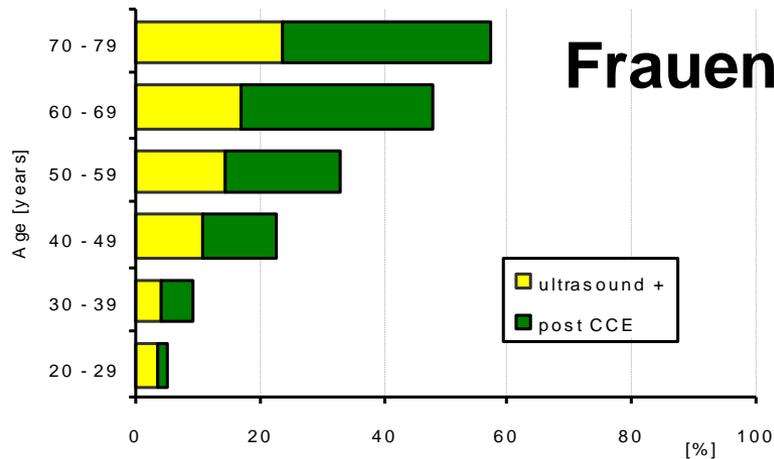
## Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition

Stephan Buch, Clemens Schafmayer, ....Stefan Schreiber, Michael Krawczak, Jochen Hampe.

*Gastroenterology* 2010 Dec;139(6):1942-1951.e2.

# Gallensteinerkrankung

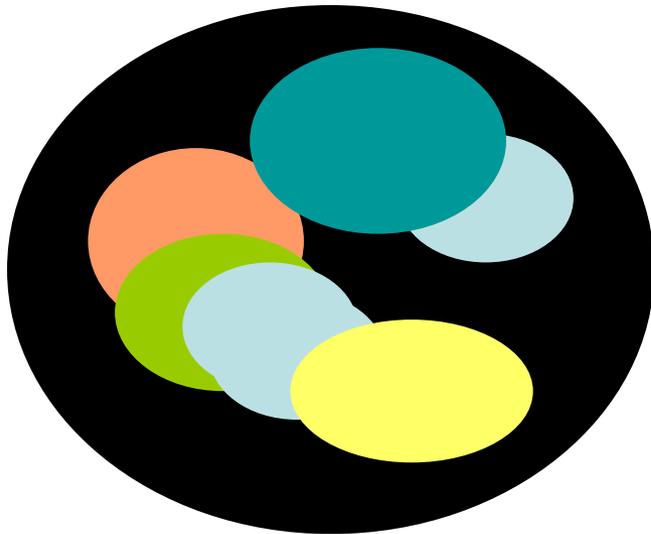
## Epidemiologie und Kosten



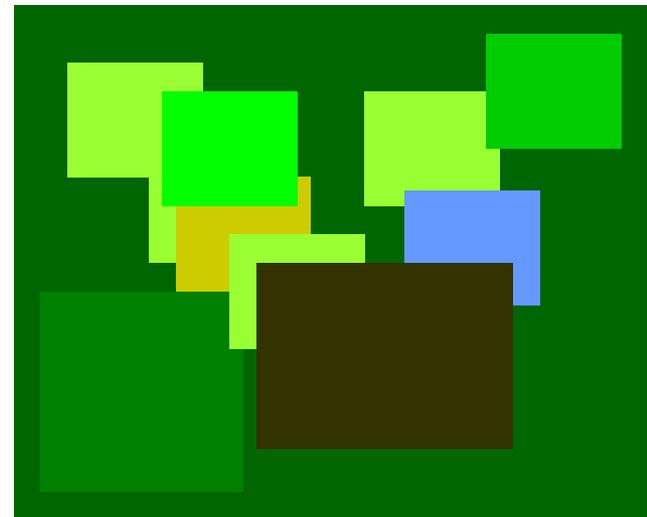
- Häufiges und relevantes Gesundheitsproblem:
  - ~190.000 Cholezystektomien jährlich in Deutschland
  - In den USA >\$6 Milliarden Kosten pro Jahr
  - Mortalität durch Komplikationen: Cholangitis, Pankreatitis
- Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, BMI
- Familiäre Häufung bekannt seit 1936 (Körner *et al.*)

# Konzept: “Komplexe Erkrankung”

- **Umweltfaktoren**



- **Risikogene**



z.B: Alter,  
BMI, Geschlecht,  
Bewegung...

-bisher **nur ABCG8**  
bekannt (OR 2-3)

- **Krankheitsmanifestation**

# Rekrutierung operiertes Gallensteinleiden



✓ 10 chirurgische  
Kliniken operieren >95%  
der Patienten im  
POPGEN Einzugsgebiet  
(QS Daten 2004/2005)

✓ Rekrutierung durch  
POPGEN  
Rekrutierungsplattform  
und Studienzentrale

Rekrutierung > 3000 Patienten  
N=1000 <50 Jahre bei OP

# Analyse der Steinzusammensetzung



**FTIR Spektroskopie**

**> 90% Cholesterin-  
Gallensteine (>70%  
Cholesterin-Anteil)**

**nur 2% reine  
Pigmentsteine**

**in 30% der Steine  
Bilirubin nachgewiesen**

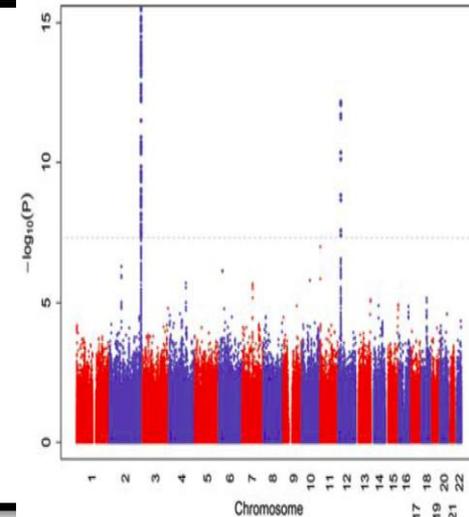
**Zusammensetzung N > 1000 analysiert**

# Fragestellung

*Human Molecular Genetics, 2009, Vol. 18, No. 14 2700–2710  
doi:10.1093/hmg/ddp202  
Advance Access published on May 4, 2009*

## Genome-wide association meta-analysis for total serum bilirubin levels

Andrew D. Johnson<sup>1,†</sup>, Maryam Kavousi<sup>2,4,†</sup>, Albert V. Smith<sup>5,†</sup>, Ming-Huei Chen<sup>1,6</sup>, Abbas Dehghan<sup>2</sup>, Thor Aspelund<sup>5,7</sup>, Jing-Ping Lin<sup>8</sup>, Cornelia M. van Duijn<sup>2</sup>, Tamara B. Harris<sup>9</sup>, L. Adrienne Cupples<sup>10</sup>, Andre G. Uitterlinden<sup>2,3</sup>, Lenore Launer<sup>9</sup>, Albert Hofman<sup>2</sup>, Fernando Rivadeneira<sup>2,3</sup>, Bruno Stricker<sup>2,3,11</sup>, Qiong Yang<sup>10</sup>, Christopher J. O'Donnell<sup>1,12,\*†</sup>, Vilundur Gudnason<sup>5,7,†</sup> and Jacqueline C. Witteman<sup>2,4,†</sup>



(Johnson et al. 2009)



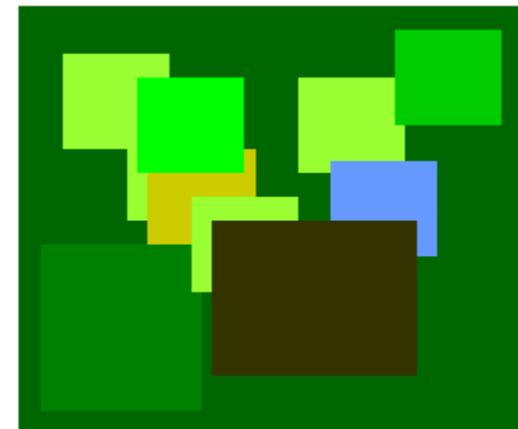
**Loci mit  $P < 10^{-7}$**



**Einfluss auf Steinzusammensetzung ?**



**Potentielle Risikoloci für Gallensteinerkrankung ?**

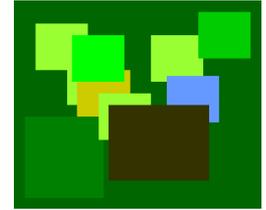


# Gallenstein- Zusammensetzung



<b>Locus</b>	<b><i>UGT1A1</i></b>	<b><i>SLCO1B1</i></b>	<b><i>LST-3TM12</i></b>	<b><i>SLCO1A2</i></b>
P-SCAN	<b><math>5.0 \times 10^{-324}</math></b>	<b><math>6.7 \times 10^{-13}</math></b>	<b><math>1.5 \times 10^{-09}</math></b>	<b><math>2.8 \times 10^{-08}</math></b>
<b>Bilirubinanteil</b> im Stein				
<b>Spurenkomponente</b>	<b>P 0.007</b>	<b>P 0.006</b>	<b>P 0.58</b>	<b>P 0.07</b>
<b>N=219 Steine</b>	<b>OR 1.75</b>	<b>OR 1.60</b>	<b>OR 1.09</b>	<b>OR 1.36</b>
<b>Gesamtkomponente</b>	<b>P 0.003</b>	<b>P 0.003</b>	<b>P 0.59</b>	<b>P 0.02</b>
<b>N=318 Steine (30%)</b>	<b>OR 1.73</b>	<b>OR 1.57</b>	<b>OR 1.07</b>	<b>OR 1.43</b>
<b>Hauptkomponente</b>	<b>P 0.044</b>	<b>P 0.067</b>	<b>P 0.87</b>	<b>P 0.13</b>
<b>N=52 Steine</b>	<b>OR 2.04</b>	<b>OR 1.75</b>	<b>OR 0.95</b>	<b>OR 1.59</b>

# Krankheitsassoziation



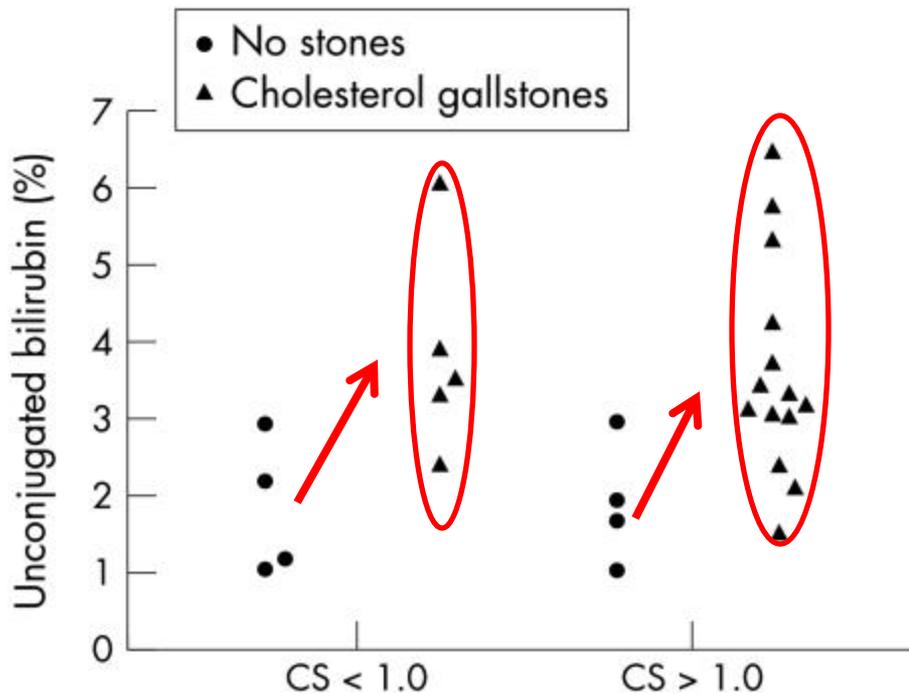
Locus	<i>UGT1A1</i>	<i>SLCO1B1</i>	<i>LST-3TM12</i>	<i>SLCO1A2</i>
<b>Gesamtkohorte (N=2600)</b>	<b>P 0.018</b>	P 0.15	P 0.42	P 0.47
	<b>OR 1.31</b>	OR 0.9	OR 1.06	OR 1.06
<b>Männer</b>	<b>P 2.14x10<sup>-7</sup></b>	//	//	//
	<b>OR 2.35</b>	//	//	//
Frauen	P 0.47	//	//	//
	OR 1.10	//	//	//
<b>Südamerika (N=350)</b>				
<b>Männer</b>	<b>P 0.046</b>	//	//	//
	<b>OR 2.19</b>	//	//	//
Frauen	P 0.96	//	//	//
	OR 0.98	//	//	//

# Pathomechanismus

## UGT1A1

- unkonjugiertes Bilirubin ↑

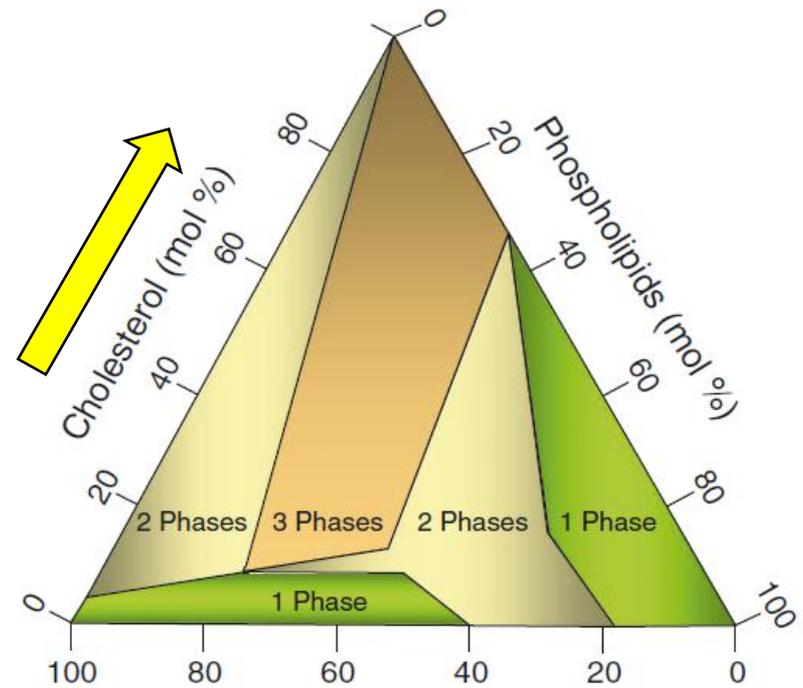
Buch et al., Gastroenterol. 2010



## ABCG8

- Cholesterinübersättigung ↑

Buch et al. Nat. Geneti 2007



flüssige Galle  
 Kristallformation

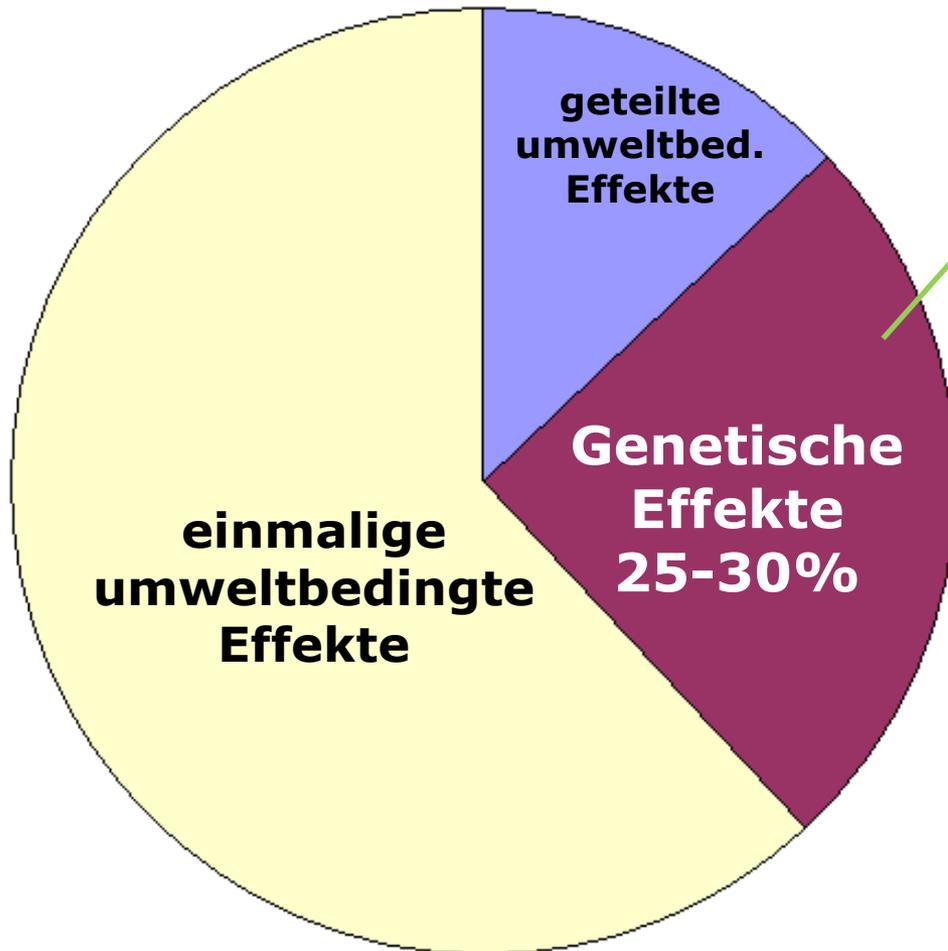
Dutt et al. 2003, J Clin Pathol

- mögliche Kristallisationskerne für Cholesteringallensteine

# Gallensteinerkrankung- Genetische Komponente

## symptomatische Gallensteinerkrankung: Zwillingsstudie

Katsika et al., 2005



ABCG8 / UGT1A1  
~50% der Genetik

~16% Prozent  
Populations  
attributables Risiko

**Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit.**

