

## **Kolloquium „Statistische Methoden in der empirischen Forschung“**

Wann: 11. November 2014, 17:00 – 18:30 Uhr

Wo: Lebenswissenschaftliche Fakultät, Humboldt-Universität zu Berlin,  
Hörsaal 2, 2. Etage, Invalidenstr. 42, 10115 Berlin

**Inke König (Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universität zu Lübeck)**

### **Jenseits von Genomweiten Assoziationsstudien**

Im vergangenen Jahrzehnt wurde die Genetische Epidemiologie von der Durchführung genomweiter Assoziationsstudien (GWAs) bestimmt, durch die erfolgreich eine Vielzahl genetischer Varianten identifiziert werden konnte, die zuverlässig mit komplexen Erkrankungen assoziiert sind (Hindorff et al., 2013). Bekannt ist aber, dass eine Lücke klafft zwischen dem Ausmaß der Heritabilität, die für eine typische komplexe Erkrankung geschätzt wird, und dem Ausmaß an Heritabilität, das durch die in GWAs gefundenen Regionen erklärt werden kann. Dieses Phänomen ist als „Missing Heritability“ bekannt geworden (Manolio et al., 2009).

Um weitere Anteile der Heritabilität einer gegebenen Erkrankung zu erklären, werden verschiedene Ansätze vorgeschlagen wie die Analyse von seltenen oder strukturellen genetischen Varianten. In diesem Beitrag detaillierter beschrieben und mit Beispielen illustriert werden die Analyse von weiteren häufigen genetischen Varianten, hier speziell auf dem X Chromosom, und die Analyse von Gen-Gen- oder Gen-Umweltinteraktionen.

Für eine unmittelbare klinische Nutzung genetischer Befunde ist es wichtig, Risikovorhersagen aufgrund genetischer Daten vorzunehmen. Dieses wird Thema des letzten Abschnitts des Beitrags sein.

#### *Analyse des X Chromosoms in GWAs*

Bei vielen komplexen Erkrankungen gibt es deutliche Geschlechtsunterschiede hinsichtlich Risiko, Symptomen und Prognose, so dass die Analyse X chromosomaler Varianten von Interesse ist. Allerdings wurde das X Chromosom in bisherigen GWAs typischerweise von der Analyse ausgeschlossen (Wise et al., 2013). Um die Berücksichtigung des X Chromosoms zu vereinfachen, haben wir eine Kurzanleitung publiziert, in der beschrieben wird, welche Punkte in welchen Stadien der Studie zu berücksichtigen sind (König et al., 2014). Diese Aspekte und daraus folgenden Empfehlungen werden anhand eines Beispiels einer GWA zu Herzinfarkt illustriert.

#### *Analyse von Gen-Umweltinteraktionen*

Trotzdem der gemeinsame Einfluss von genetischen und Umweltfaktoren auf komplexe Erkrankungen eine hohe Plausibilität besitzt, sind systematische Interaktionsanalysen nur selten Teil einer GWA. Eine Reihe von methodischen Ansätzen wurden für diese Analysen beschrieben (Aschard et al., 2012), die sich primär in nicht-agnostische und agnostische Methoden aufteilen lassen. Einige dieser Methoden werden im Detail beschrieben und in der Anwendung auf eine GWA zur schweren Periodontitis in Interaktion mit dem Geschlecht dargestellt (Freitag-Wolf et al., 2014).

## *Risikoprädiktion aus GWAs*

Wenn genetische Varianten aus GWAs identifiziert wurden, stellt sich oft die Frage, ob diese Varianten auch dazu genutzt werden können, Personen bezüglich ihres Fall-Kontrollstatus korrekt zu klassifizieren oder ihr Risiko zu erkranken vorherzusagen. Um eine Klassifikations- oder Prädiktionsregel zu etablieren, muss diese Regel im ersten Schritt konstruiert werden. Hierfür wird entschieden, wie viele Varianten nach welchem Kriterium ausgewählt und nach welchem Algorithmus miteinander zu einer Regel kombiniert werden (Kruppa et al., 2012). Die so konstruierte Regel wird im zweiten Schritt in Bezug auf ihre Assoziation mit der Erkrankung und hinsichtlich ihres prädiktiven Werts bewertet. Hierfür kommen klassische diagnostische Maßzahlen zum Einsatz. Im dritten Schritt schließlich wird die Regel in unabhängigen Daten validiert. Dieses Vorgehen wird anhand einer GWA zu Rheumatoider Arthritis illustriert. Hierbei werden verschiedene Verfahren zur Selektion und Kombination von Varianten miteinander verglichen (Kruppa et al., 2012).

Um zu prüfen, ob eine Klassifikations- oder Prädiktionsregel als genetischer Test im klinischen Umfeld eingesetzt werden kann, kann das ACCE-Modell ([www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/index.htm](http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/index.htm)) verwendet werden. In diesem werden die analytische Validität, die klinische Validität, der klinische Nutzen sowie ethische, rechtliche und soziale Konsequenzen der Regel beurteilt. Daraus leitet sich ab, dass sich die Genetische Epidemiologie jenseits von GWAs verstärkt damit beschäftigen muss, auch klinische Konsequenzen von genetischen Befunden zu berücksichtigen (Ziegler & König, 2014).

## **Literatur**

Aschard H, Chen J, Cornelis MC, Chibnik LB, Karlson EW, Kraft P (2012) Inclusion of gene-gene and gene-environment interactions unlikely to dramatically improve risk prediction for complex diseases. *Am J Hum Genet* 90:962-972.

Freitag-Wolf S, Dommisch H, Graetz C, Jockel-Schneider Y, Harks I, Staufenberg I, Meyle J, Eickholz P, Noack B, Bruckmann C, Gieger C, Jepsen S, Lieb W, Schreiber S, König IR, Schaefer AS (in press) Genome-wide exploration identifies sex-specific genetic effects of alleles upstream NPY to increase the risk of severe periodontitis in men. *J Clin Periodontol*.

Hindorf L, MacArthur J, Morales J, Junkins H, Hall P, Klemm A, Manolio T (2013) A catalog of published genome-wide association studies. [www.genome.gov/gwastudies](http://www.genome.gov/gwastudies).

König IR, Loley C, Erdmann J, Ziegler A (2014) How to include chromosome X in your genome-wide association study. *Genet Epidemiol* 38:97-103.

Kruppa J, Ziegler A, König IR (2012) Risk estimation and risk prediction using machine-learning methods. *Hum Genet* 131:1639-1654.

Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, McCarthy MI, Ramos EM, Cardon LR, Chakravarti A, et al. (2009) Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461:747-753.

Wise AL, Gyi L, Manolio TA (2013) eXclusion: toward integrating the X chromosome in genome-wide association analyses. *Am J Hum Genet* 92:643-647.

Ziegler A, König IR (2014) Celebrating the 30th anniversary of Genetic Epidemiology: how to define our scope? *Genet Epidemiol* 38:379-80.