

Genomska studija povezanosti biokemijskih svojstava na otoku Korčuli, Hrvatska

Tatijana Zemunik, Mladen Boban, Gordan Lauc, Stipan Janković, Krešimir Rotim, Zoran Vataavuk, Goran Benčić, Zoran Đogaš, Vesna Boraska, Vesela Torlak, Jelena Sušac, Ivana Zobić, Diana Rudan, Dražen Pulanić, Darko Modun, Ivana Mudnić, Grgo Gunjača, Danijela Budimir, Caroline Hayward, Veronique Vitart, Alan F. Wright, Harry Campbell, Igor Rudan

Cilj Identificirati genetske inačice koje određuju 7 biokemijskih svojstava – ukupni kolesterol, lipoprotein niske gustoće (engl. *LDL*) kolesterol, lipoprotein visoke gustoće (engl. *HDL*) kolesterol, trigliceridi, mokraćna kiselina, albumin, i fibrinogen – rabeći genomsku studiju povezanosti u izoliranoj populaciji.

Postupci Istraživanje je provedeno u izoliranoj populaciji otoka Korčule, Hrvatska, s 944 ispitanika koji su 2007. sudjelovali u većoj genetskoj epidemiološkoj studiji zasnovanoj na analizi DNA. Sva biokemijska mjerenja provedena su u jednom laboratoriju, koji ima strogu unutrašnju i vanjsku kontrolu kvalitete. Ispitanici su genotipizirani s pomoću čipa Human Hap370CNV, proizvedenog u Illumini, s mogućnošću širokog pretraživanja genoma, koji se sastoji od 346,027 pojedinačnih nukleotidnih polimorfizma (engl. *SNP*).

Rezultati Ukupno je 31 *SNP* bio povezan sa 7 istraživanih osobina na razini $P < 1.00 \times 10^{-5}$. Devet od tih *SNP*-a upućivali su na ulogu *SLC2A9* u regulaciji mokraćne kiseline ($P = 4.10 \times 10^{-6}$ - 2.58×10^{-12}), čime smo ponovili prijašnje nalaze u drugim populacijama. Sve 22 preostale povezanosti kretale su se u rasponu značajnosti $P = 1.00 \times 10^{-5}$ - 1.00×10^{-6} . Potvrđena je povezanost između kolesteril ester transfer proteina (*CETP*) i *HDL*-a, dok je 7 povezanosti bilo više od 100 kilobaza udaljeno od najbližega poznatog gena. Susjedni *SNP*-ovi, rs4767631 i rs10444502, na genu *KSR2* na kromosomu 12 bili su povezani sa serumskom koncentracijom *LDL* kolesterola, a rs10444502 na istom genu sa serumskom koncentracijom ukupnog kolesterola. *SNP* rs2839619 na genu *PKNOX1* na kromosomu 21 bio je povezan sa serumskom koncentracijom ukupnog i *LDL* kolesterola. Ostalih 9 nalaza upućivalo je moguću povezanost između gena *PEMT* i ukupnog kolesterola; gena *USP46*, *RAP1GDS1* i *ZCCHC16* i triglicerida; gena *BCAT1* i *SLC14A2* i albumina; i gena *NR3C2*, *GRIK2* i *PCSK2* i fibrinogena.

Zaključak Iako ovo istraživanje nije imalo dovoljnu snagu da većina nađenih povezanosti dosegne formalan prag genomske značajnosti u uvjetima mnogostrukog testiranja nezavisnih varijabla, potvrda prijašnjih nalaza i konzistentna povezanost između identificiranih varijanti i više od jedne od istraživanih osobina upućuju da bi naši rezultati mogli biti zanimljivi za buduća istraživanja. Iako promijenjene frekvencije alela u izoliranim populacijama mogu pridonijeti identificiranju

varijanti koje se ne mogu lako identificirati u neizoliranim populacijama, naši ostali nalazi tek trebaju biti potvrđeni kao stvarno pozitivni.