

Genetische Regulation von Blutzellen: Nähe einer Veränderung zum Gen spielt wichtige Rolle

Wissenschaftler:innen der Universitätsmedizin Leipzig haben in Kooperation mit einer Arbeitsgruppe der Universität Groningen sowie einem internationalen Konsortium wesentliche neue Einsichten in die genetische Regulation von Blutzellen gewonnen. Hierzu wurde ein weltweit einzigartiger Datensatz mit mehr als 31.000 Studienteilnehmer: innen gemeinsam analysiert. Die Ergebnisse wurden kürzlich in der Zeitschrift „Nature Genetics“ publiziert.

Genetische Ursachen von Merkmalen und Erkrankungen werden intensiv erforscht. Mittlerweile sind mehr als 250.000 solcher Zusammenhänge bekannt. Bei einer Vielzahl dieser Fälle ist jedoch unklar, wie die gefundene genetische Variante das entsprechende Merkmal beeinflusst. Eine mögliche Erklärung ist, dass die genetische Variante die Genexpression, also die Ablesung eines Gens, beeinflusst und damit die Merkmalsausprägung verändert.

Im Rahmen des internationalen eQTLGen-Konsortiums wurde deshalb der Einfluss genetischer Varianten auf die Expression von Genen im Blut umfangreich untersucht. Ein wesentliches Ergebnis der Studie war, dass für 88 Prozent aller analysierten Gene genetische Regulationen in unmittelbarer Nähe des Gens gefunden wurden. Diese werden als cis-Effekte bezeichnet. Zudem wurden für 37 Prozent der untersuchten merkmalsassoziierten Varianten Regulationen durch entfernte Gene, sogenannte trans-Effekte, identifiziert.

Mechanismen identifiziert, die das Eintreten der ersten Regelblutung bestimmen

Die Vielzahl der gefundenen cis- und trans- Genexpressionseffekte bieten zahlreiche neue Ansätze zur Erklärung molekularer Zusammenhänge für verschiedene Eigenschaften und Krankheiten. So konnten beispielsweise über das Gen ZNF131 vermittelte trans-Mechanismen identifiziert werden, die den Zeitpunkt des Eintretens der ersten Regelblutung bestimmen. Hierzu konnten teilweise bereits laborexperimentelle Bestätigungen vorgelegt werden. Ein weiteres dieser Beispiele sind neue mechanistische Erkenntnisse, wie die Gene FADS1 und FADS2 den Fettsäuremetabolismus beeinflussen.

„Die jetzt verfügbaren Ergebnisse erweitern unser Wissen zu genetischen Regulationen der Genexpression im Blut erheblich und gehen weit über aktuell verfügbare Datenbanken, wie zum Beispiel die bisher weltweit größte Datenbank GTEx, hinaus“, sagt Prof. Dr. Markus Scholz. „Wir erwarten hierdurch ein besseres Verständnis genetischer Assoziationen. Anders als in der Wissenschaft sonst üblich wurden die Daten unserer Studie bereits vor Veröffentlichung von anderen Studiengruppen zur Interpretation der dort gefundenen genetischen Assoziationen genutzt“, ergänzt der Leipziger Bioinformatiker.

Daten von 7.254 Proband:innen und Patient:innen der Leipziger Universitätsmedizin

An dem 2014 gegründeten Konsortium beteiligten sich 37 Studien mit einer Gesamtfallzahl von 31.684 Patienten oder Probanden. Die Universitätsmedizin Leipzig trug hierzu einen wesentlichen Teil bei, indem die Daten von drei Kohorten (Sorben, LIFE-Adult, LIFE-Heart) mit einer Fallzahl von

7.254 analysiert wurden. „Dies unterstreicht die hohe Relevanz der gut charakterisierten Kohortenprogramme in Leipzig“, so Prof. Scholz.

Das Konsortium wurde von Wissenschaftlern des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE) mitbegründet und einem Team der Universität Groningen geleitet. Zudem wurde der umfangreiche Analyseplan mitentwickelt. „Die Analysen sind sehr komplex, da zum einen mehrere Milliarden Tests durchgeführt werden und die Kontrolle der Fehlerrate auf die Art der untersuchten Zusammenhänge abgestimmt werden muss“, sagt Dr. Holger Kirsten, Wissenschaftler am IMISE.

Originalpublikation:

Originaltitel der Veröffentlichung in „Nature Genetics“: „Large-scale cis- and trans-eQTL analyses identify thousands of genetic loci and polygenic scores that regulate blood gene expression“. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00913-z>

Weitere Informationen:

<https://www.eqtngen.org/>