

Улучшенное прогнозирование первичного остеопороза у женщин с использованием оценки полигенного риска

Научный руководитель – Хусаинова Рита Игоревна

Ялаев Булат Илдусович

Аспирант

Уфимский федеральный исследовательский центр РАН, Уфа, Россия

E-mail: yalaev.bulat@yandex.ru

Абстракт

Изучение генетических предикторов остеопороза не выявило распространенных вариантов полиморфных локусов с большими эффектами и редких вариантов с небольшими эффектами. Необходимо разработать модели для прогнозирования риска остеопороза с высокой прогностической силой [1]. Целью данного исследования является разработка моделей полигенного риска переломов и низкого уровня минеральной плотности костной ткани на основе анализа 140 полиморфных локусов по данным репликации полногеномного поиска ассоциаций в рамках консорциума GEFOS у женщин постменопаузального возраста из Волго-Уральского региона России.

Материалы и методы

В исследовании были использованы данные ДНК-типирования 701 женщины из базы данных репликации GWAS консорциума GEFOS [2]. Формирование выборки осуществлялось на базе Городских клинических больниц №5, №21 и №22 г. Уфы и Областной клинической больницы №1 г. Екатеринбурга. Этнический состав женщин: 67% русских и 33% татар. Группа женщин с переломами состояла из 347 человек, без переломов - 354. У 673 женщин проведено измерение уровня МПКТ (шейки бедра - у 504, поясничного отдела позвоночника - у 507). Анализ проводился путем разработки моделей прогнозирования взвешенного полигенного риска остеопоретических переломов и низкого уровня минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Значение полигенного риска для каждого индивида получали путем суммирования эффектов аллелей риска (на основе показателя отношения шансов (OR)) по исследуемым полиморфным вариантам с использованием программного обеспечения PLINK 1.09. Оценка прогностической мощности полученных моделей осуществлялась с использованием ROC-анализа.

Результаты

Мы построили шкалу полигенного риска, которая позволила увеличить отношение шансов развития риска остеопороза у женщин на 6,6 ($AUC=0,850$), у женщин русского происхождения в 12,98 раза ($AUC=0,909$), у женщин татарского происхождения - в 20,98 раза ($AUC=0,902$). Согласно распределению плотности значений полигенного риска, подавляющая доля полигенных баллов у женщин с переломами и низким уровнем МПКТ превышает таковую у женщин с нормальным уровнем МПКТ и без переломов. Были построены графики плотности распределения показателей между контрольной и экспериментальной группами, в которых наблюдается повышение уровня полигенного риска с повышением частоты переломов и низкого уровня МПКТ. Все модели продемонстрировали высокий уровень чувствительности и специфичности модели (рис. 1).

Заключение

Получены модели с высокой чувствительностью и специфичностью, прогнозирующие риск переломов, формирование низкого уровня МПКТ индивидуально и при сопутствующем состоянии, были выявлены у женщин с учетом их этнической принадлежности.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (№19-315-90083) и мегагранта Правительства Российской Федерации (№ 075-15-2021-595).

Источники и литература

- 1) Estrada K., Stykarsdottir U., Evangelou E. et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture // Nature Genetics. 2012. V. 44. № 5. – P. 491-501.
- 2) Richards J., Rivadeneira F., Inouye M. et al. Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study // Lancet. 2008. V. 371. № 9623. P. 1505-1512.

Иллюстрации

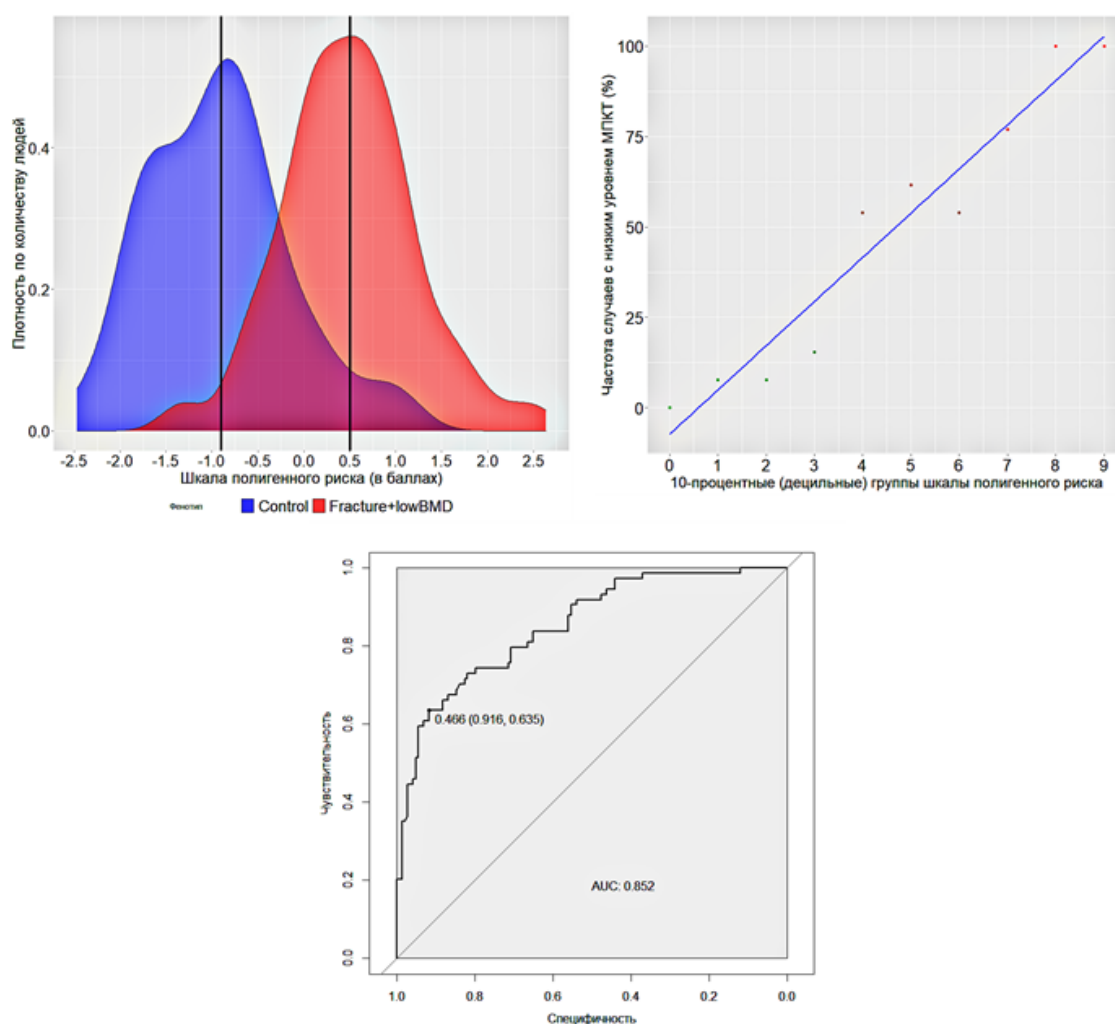


Рис. 1. График распределения плотности шкалы полигенного риска у женщин с переломами и низким уровнем МПКТ (красное) и у женщин контрольной группы (синее), график распределения шкалы полигенного риска в зависимости от частоты переломов у женщин в общей выборке и ROC-анализ модели.