

Epigenetic prediction of complex traits and death

D. McCartney et al., 2018

Vladimír Bača
FI MUNI Brno

IV106 Bioinformatics seminar
April 2020



Motivácia

Problémy:

- zhodnotenie rizika rôznych typov ochorení
- presné meranie zdravotných a lifestyle faktorov
- zaujatosť a nepresnosť self-reportingu



Motivácia

Problémy:

- zhodnotenie rizika rôznych typov ochorení
- presné meranie zdravotných a lifestyle faktorov
- zaujatosť a nepresnosť self-reportingu

Riešenie:

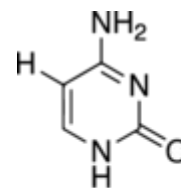
- analýza epigenetických dát!

Metylácia DNA

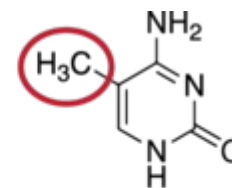
- chemická modifikácia DNA
- C, A, typicky CpG

Asociácie:

- výskyt v promotore – represia génov
 - blokovanie transkripcie, modifikácia histónov (heterchromatín)
- kódujúce regióny často transkribovaných génov
- imprinting, inaktivácia X-chromozómu, represia transpozónov
- starnutie, rakovina, fyzická aktivita...



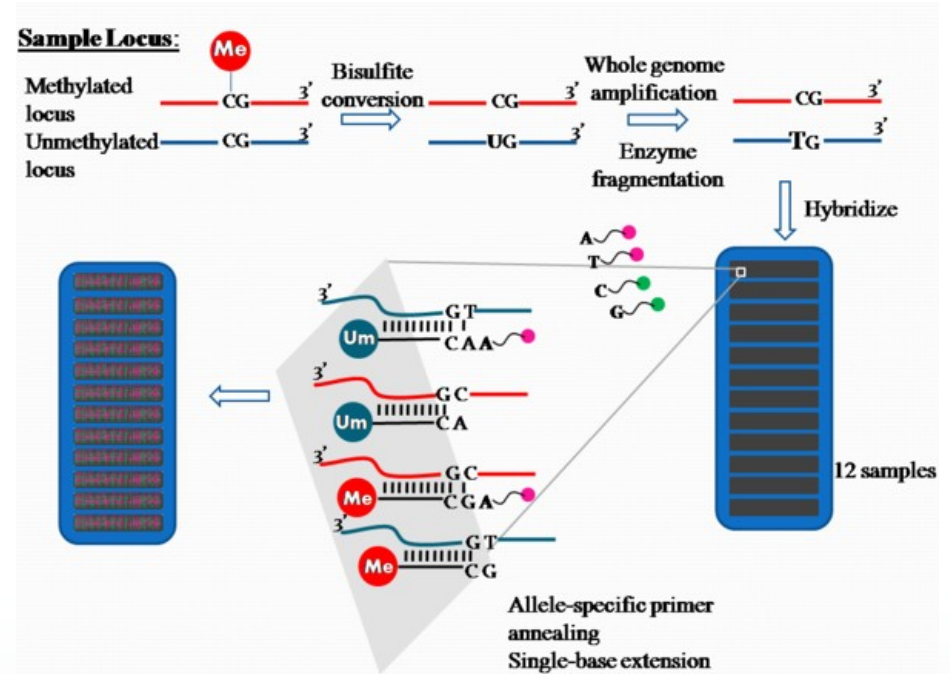
Cytosine



methylated Cytosine

Detekcia DNA metylácie

- Illumina HumanMethylationEPIC BeadChip, Illumina 450k
- 850 000, resp. 450 000 detekovaných miest metylácie





Štúdia

- predikcia zdravotných, lifestyle faktorov a mortality z dát o DNA metylácii (DNAm)
- trénovacia množina: 5000 rôznorodých jednotlivcov
- testovacia množina: 900 jednotlivcov (~70 rokov)
- DNA vzorky z krvi
- CpG autozomálne miesta z Illumina 450k



Analyzované faktory

- BMI [kg/m²]
- WHR (obvod pásu / obvod bokov)
- cholesterol: celkový, HDL (dobrý), LDL (zlý) + zvyškový (celkový - HDL) [mmol/L], celkový / HDL
- telesný tuk [%]
- konzumácia alkoholu [jednotky/týždeň]
- fajčenie [krabičky denne * roky], resp. ne/fajčiar/bývalý
- vzdelanie (ordinálna stupnica 0–10 podľa rokov)



LASSO regresia

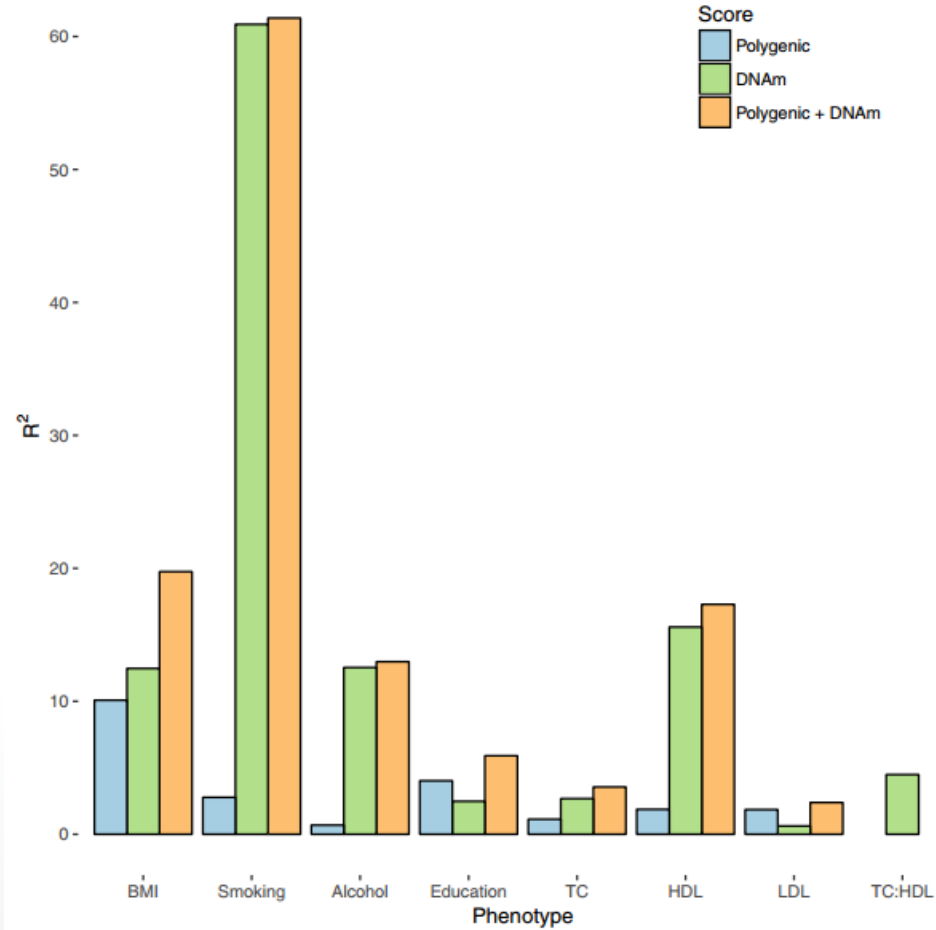
- lineárna regresia s penalizáciou (absolútnej hodnoty) sklonu
- eliminácia prebytočných nezávislých premenných
- nezávislé premenné: DNAm miesta
- závislé premenné: namerané/reportované hodnoty faktorov korigované voči veku, pohlaviu a 10 genetickým principiálnym komponentám
- krížová validácia (10x)



Polygenické skóre

- prediktor faktorov podľa genetickej sekvencie
- genome-wide association studies (GWAS)
- pre každý faktor váhy viacerých génov

Porovnanie

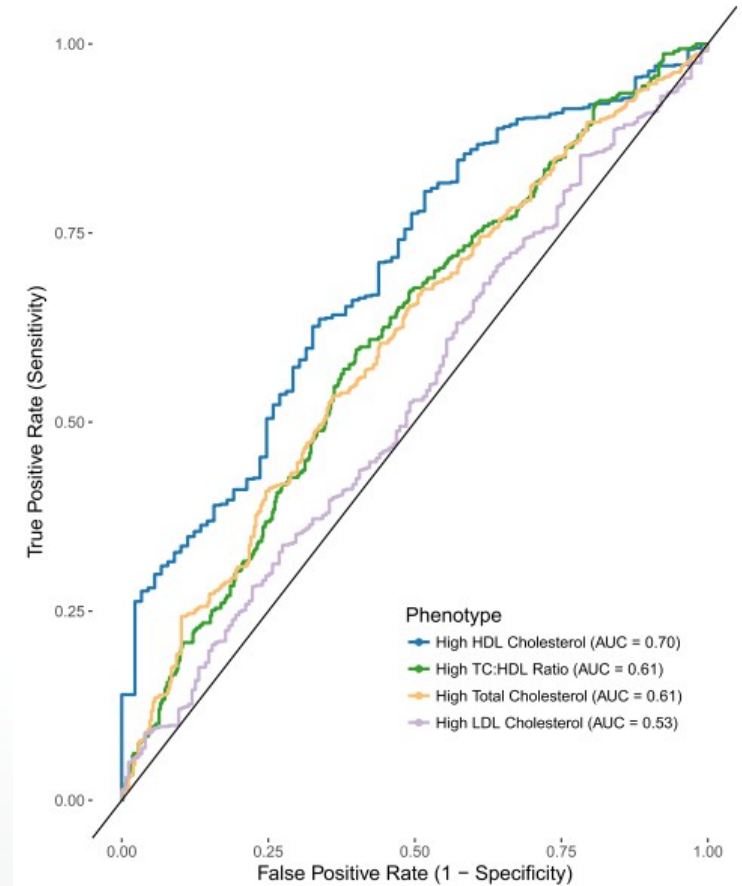
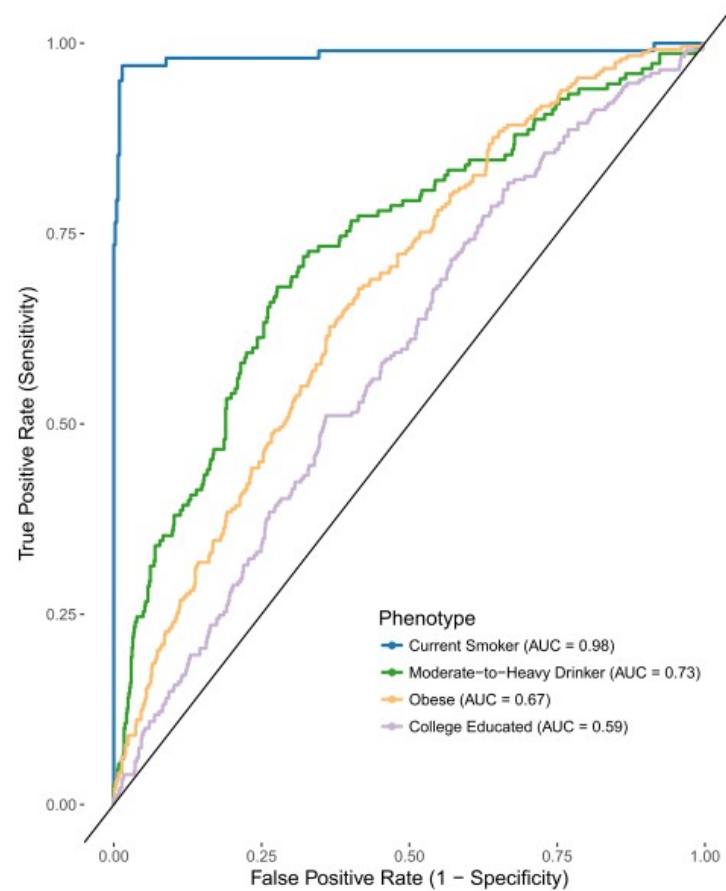




AUC analýza

- dichotomizácia faktorov
- logistická regresia

Výsledok





AUC analýza

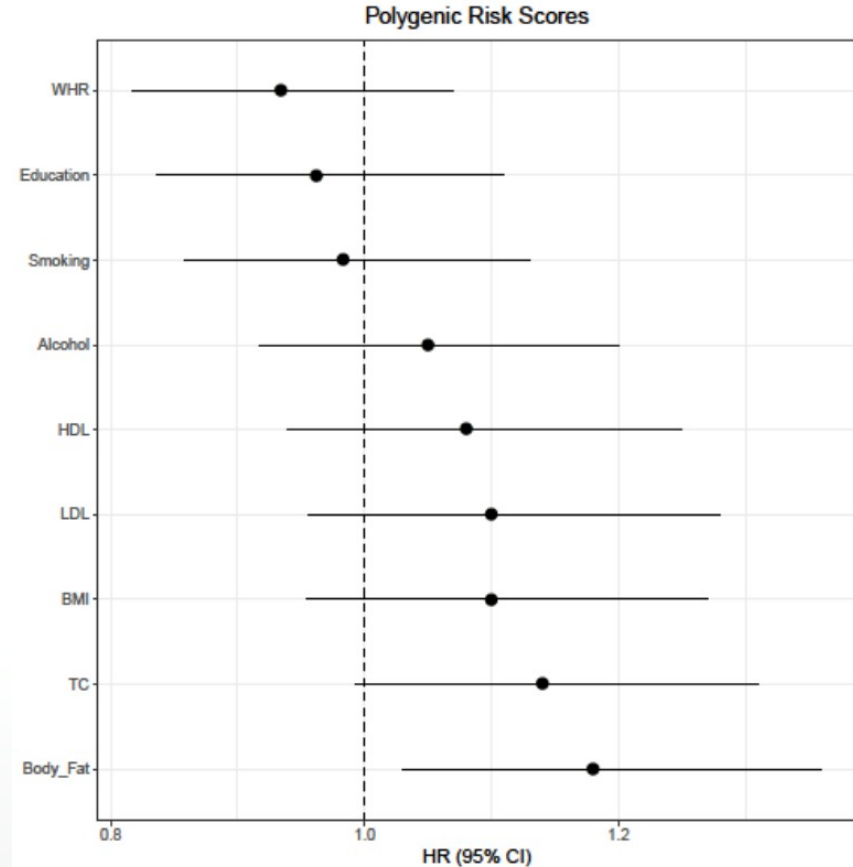
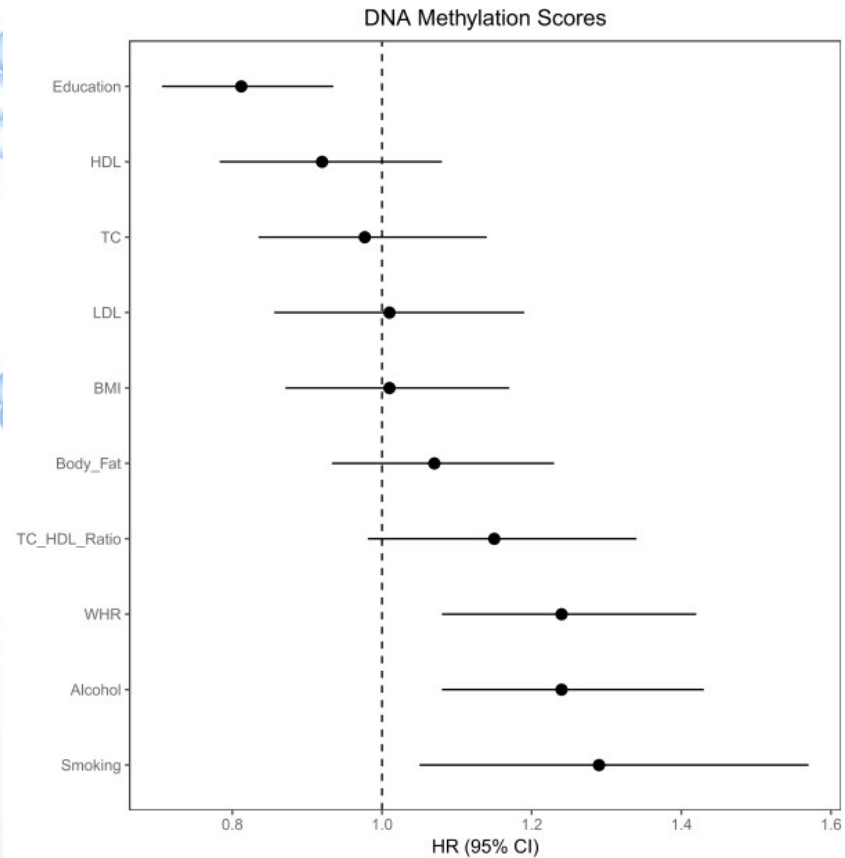
- presnosť klasifikácie ovplyvnená mierou, trvaním a časom expozície (alkohol vs. fajčenie)
 - rôzne vhodné pre rôzne faktory



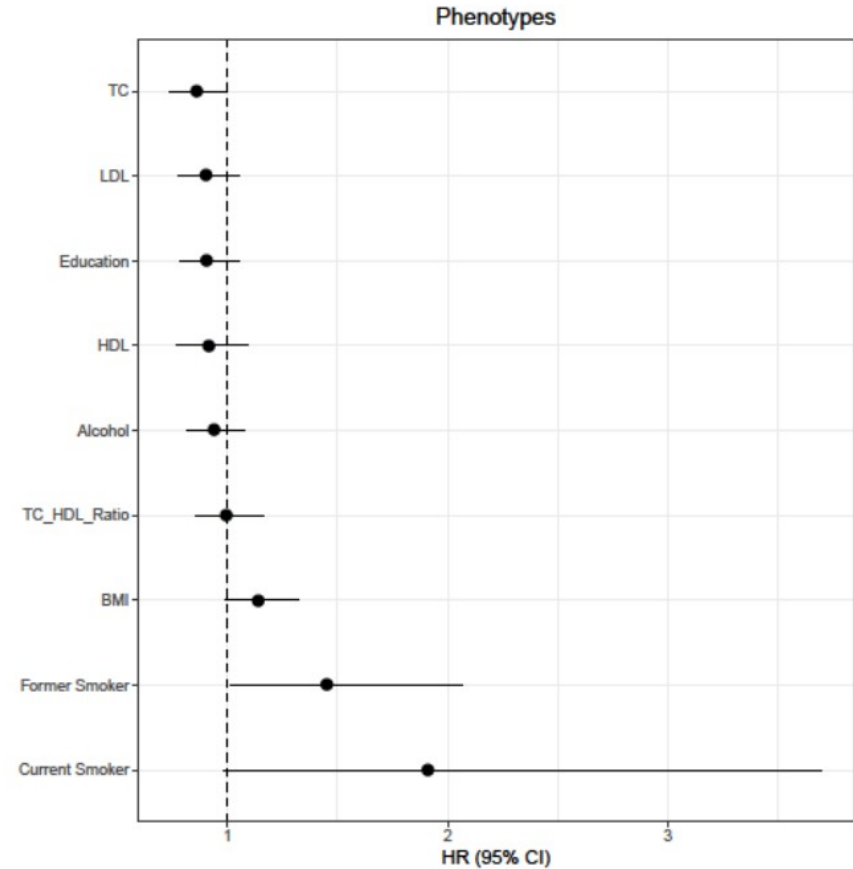
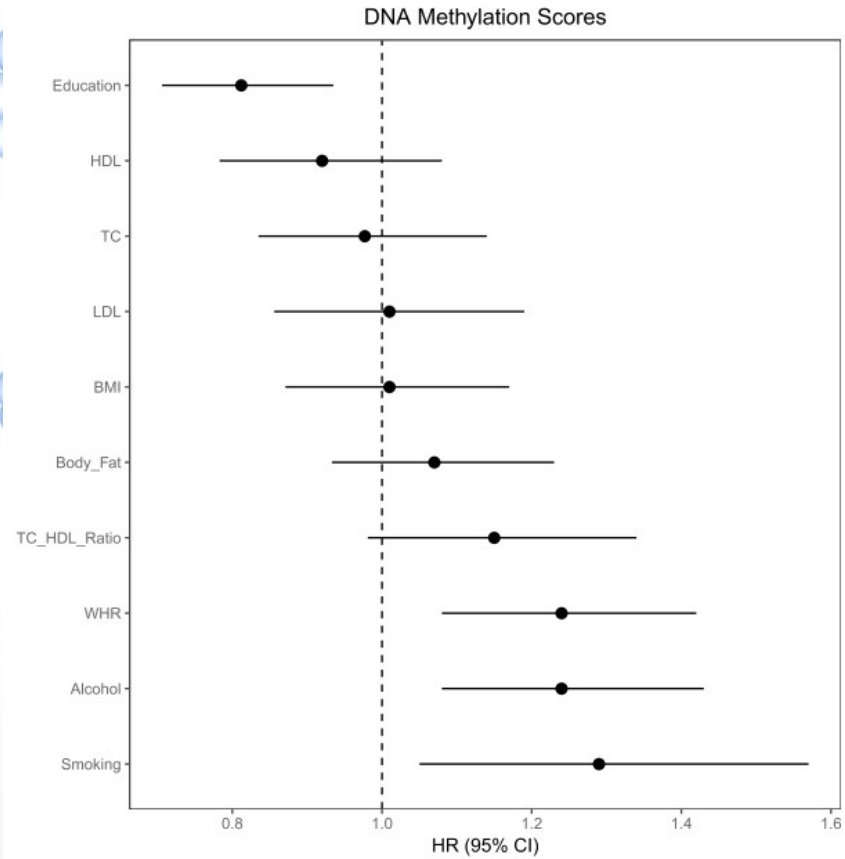
Mortalita

- 12-ročný follow-up testovacej množiny (212 mŕtvych z 895)
- Cox proportional-hazards model
- asociácia medzi DNAm skóre a rizikom úmrtia
- korekcia o vek, pohlavie, počet bielych krviniek, fenotyp a polygenické skóre

DNAm prediktory vs. polygenické skóre



DNAm prediktory vs. fenotypy





Mortalita

- fenotypy pre alkohol a vzdelanie – nepreukázaná asociácia s mortalitou, narozdiel od príslušného DNAm skóre
 - DNAm zrejme zachycuje viacej faktorov súvisiacich s fenotypom, ktoré majú biologické dôsledky na mortalitu
- korekcia modelov navyiac o DNAm smoking skóre:
 - oslabenie asociácie mortality s alkoholom a vzdelaním
 - zachovanie asociácie WHR



Záver

Prínos štúdie:

- veľká vzorka ľudí so zhodným protokolom zberu dát
 - simultánne modelovanie všetkých CpG miest
- slušná predikcia zdravotných a lifestyle faktorov
- predikovanie nielen fenotypu, ale aj klinicky relevantných dôsledkov (mortalita)
- ďalší výskum: zameranie na ďalšie klinické dôsledky (srdcovocievne ochorenia, rakovina atď.)
- forenzné metódy?



Záver

Prínos štúdie:

- veľká vzorka ľudí so zhodným protokolom zberu dát
 - simultánne modelovanie všetkých CpG miest
- slušná predikcia zdravotných a lifestyle faktorov
- predikovanie nielen fenotypu, ale aj klinicky relevantných dôsledkov (mortalita)
- ďalší výskum: zameranie na ďalšie klinické dôsledky (srdcovocievne ochorenia, rakovina atď.)
- forenzné metódy?



Zdroj

- McCartney, D.L., Hillary, R.F., Stevenson, A.J. et al. Epigenetic prediction of complex traits and death. *Genome Biology* 19, 136 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1514-1>
- Obrázky: <https://commons.wikimedia.org/>