



Introductie GWAS

Genmutaties in hartfalen

Marion van Vugt, PhD Candidate – U-Talent – 08/06/2023

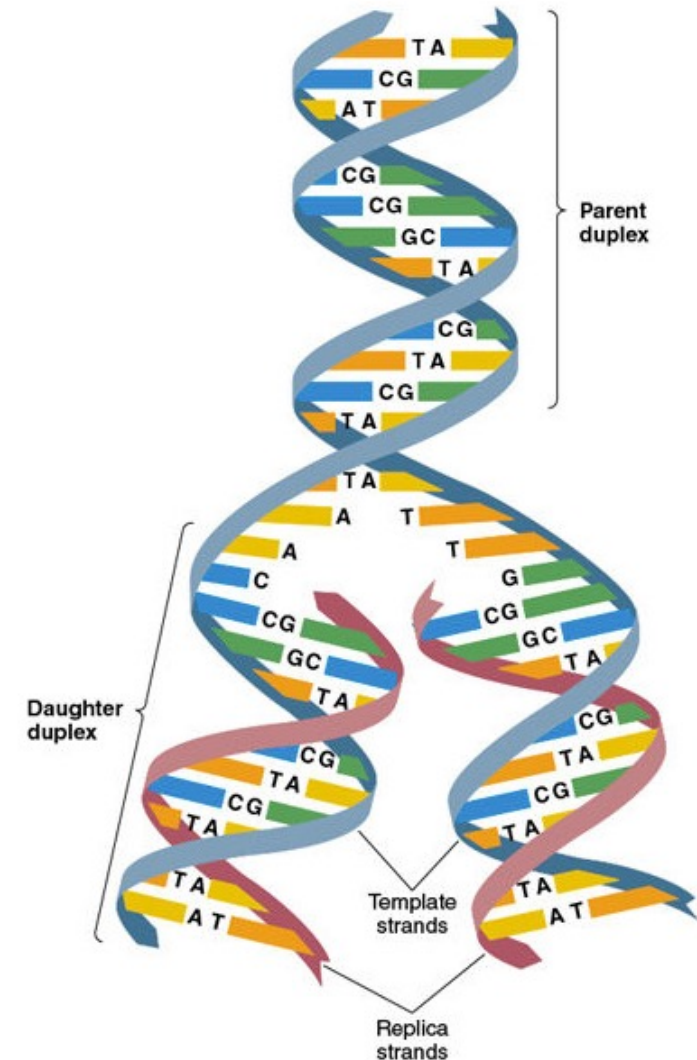


UMC Utrecht

Inhoud

Afhankelijk van jullie kennis

- Introductie genetica
- Genetica en ziektes
- GWAS
- GWAS in de praktijk
- De thesis



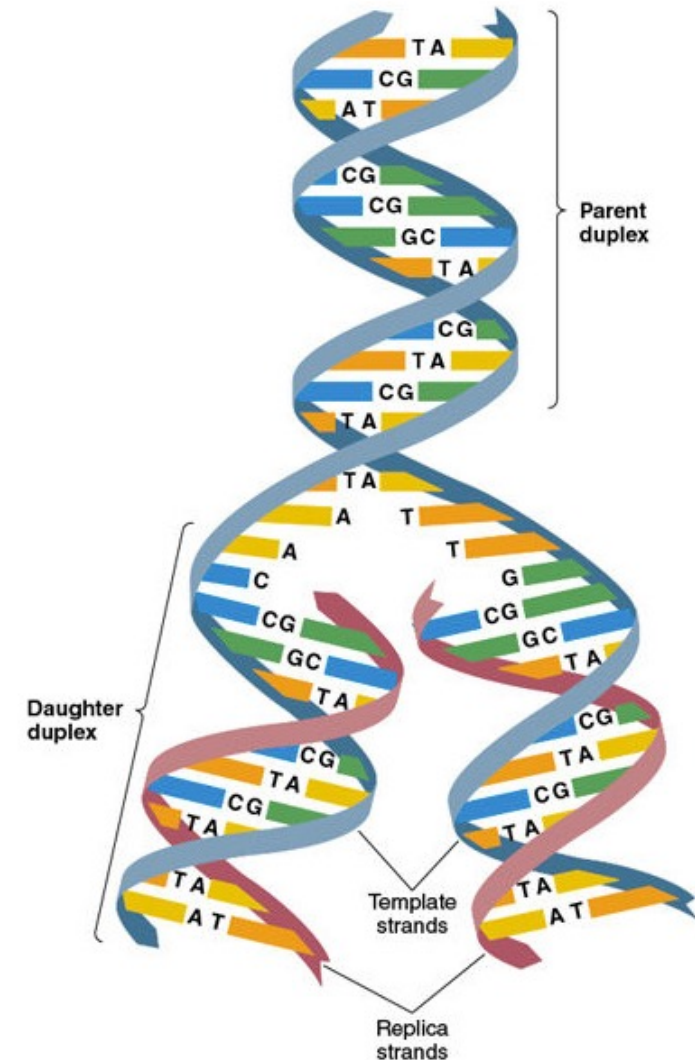
Genetics: Analysis of Genes and Genomes; Hartl & Cochrane (2017); Jones & Bartlett Learning

Introductie genetica

DNA = Desoxyribonucleïnezuur

Deoxyribonucleic acid

- A = Adenine
- T = Thymine
- G = Guanine
- C = Cytosine

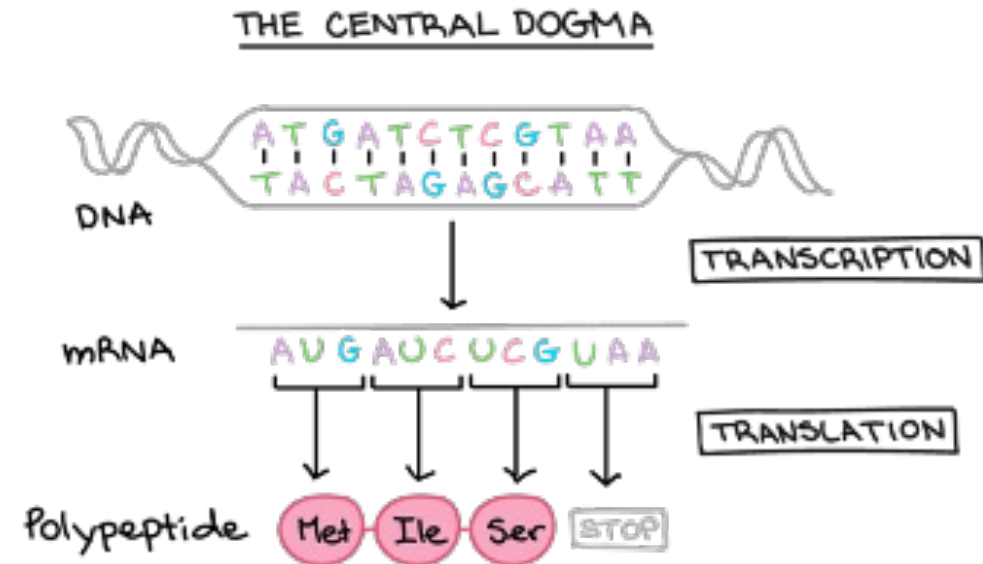


Genetics: Analysis of Genes and Genomes; Hartl & Cochrane (2017); Jones & Bartlett Learning

Introductie genetica

Centrale dogma

- DNA → RNA → eiwit
- RNA = ribonucleïnezuur
 - U = Uracil
- Gen codeert eiwit
 - Intronen
 - Exonen
- Genoom = alle genen







Khan Academy

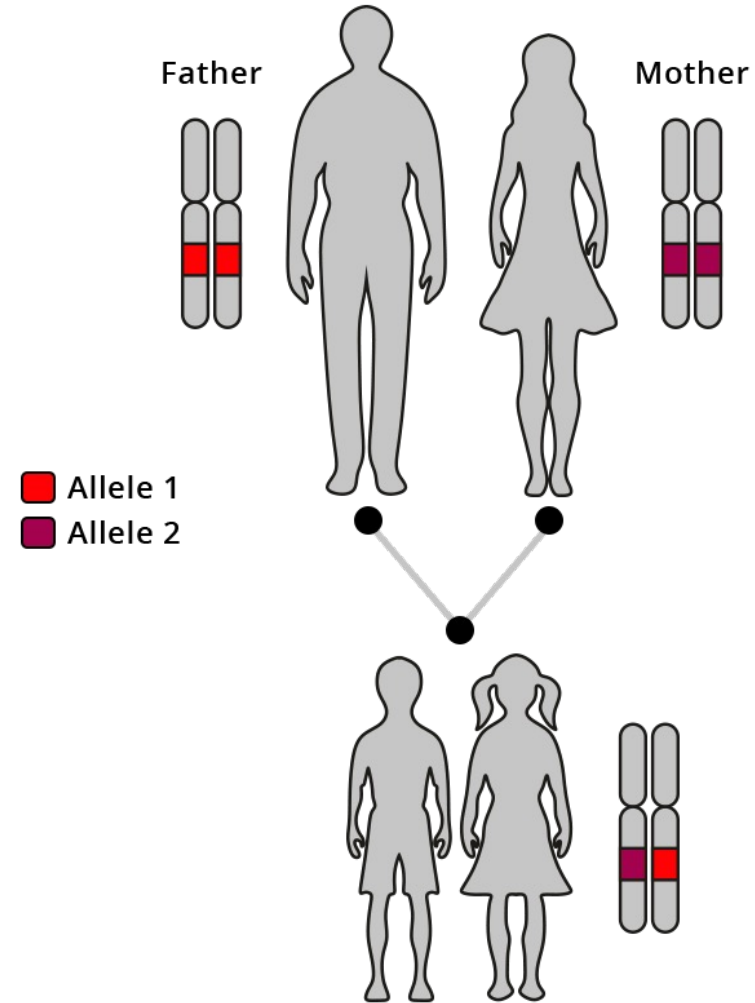
Introductie genetica

Hoe uniek zijn we nou eigenlijk?

99,9%

Organism	 CHIMP	 MOUSE	 CHICKEN	 FRUIT FLY
Gene Conservation with Humans (%)	99.5	88	75	60

Introductie genetica



Introductie genetica

Types

Originele sequentie

- Substitutie
- Insertie
- Deletie
- Inversie

ACTGATG

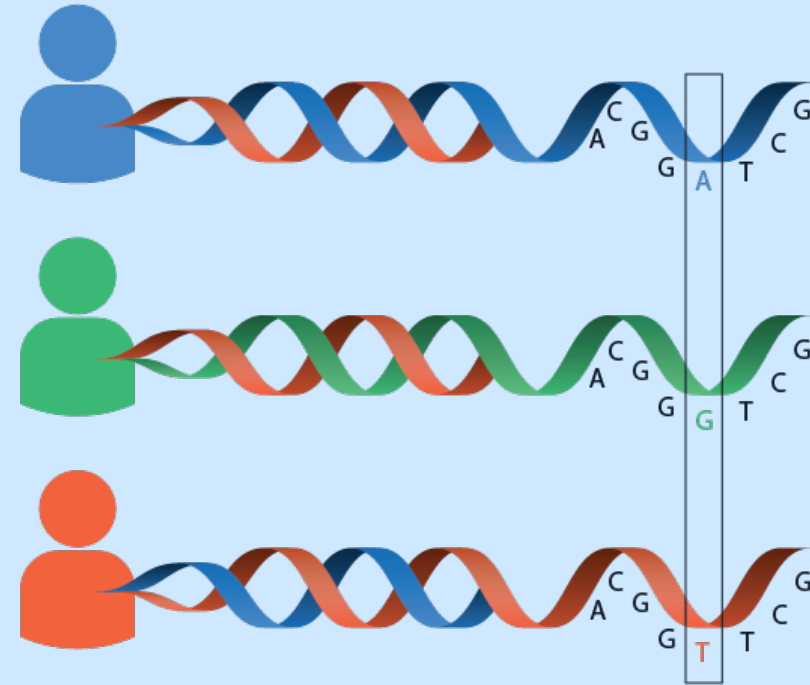
ACGGATG

ACTGCATG

ACTGAG

CATGATG

Single nucleotide polymorphism (SNP)

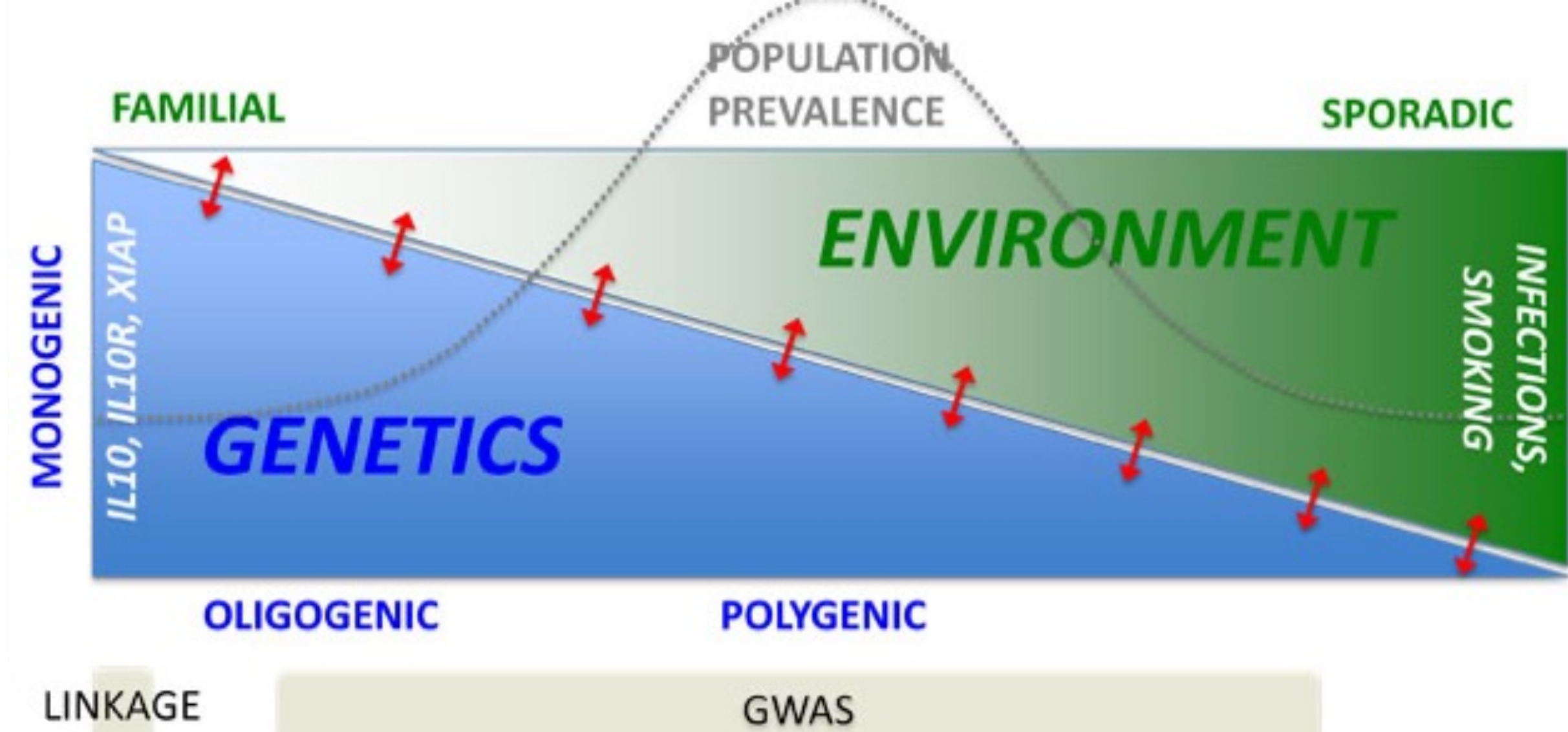


Vragen?

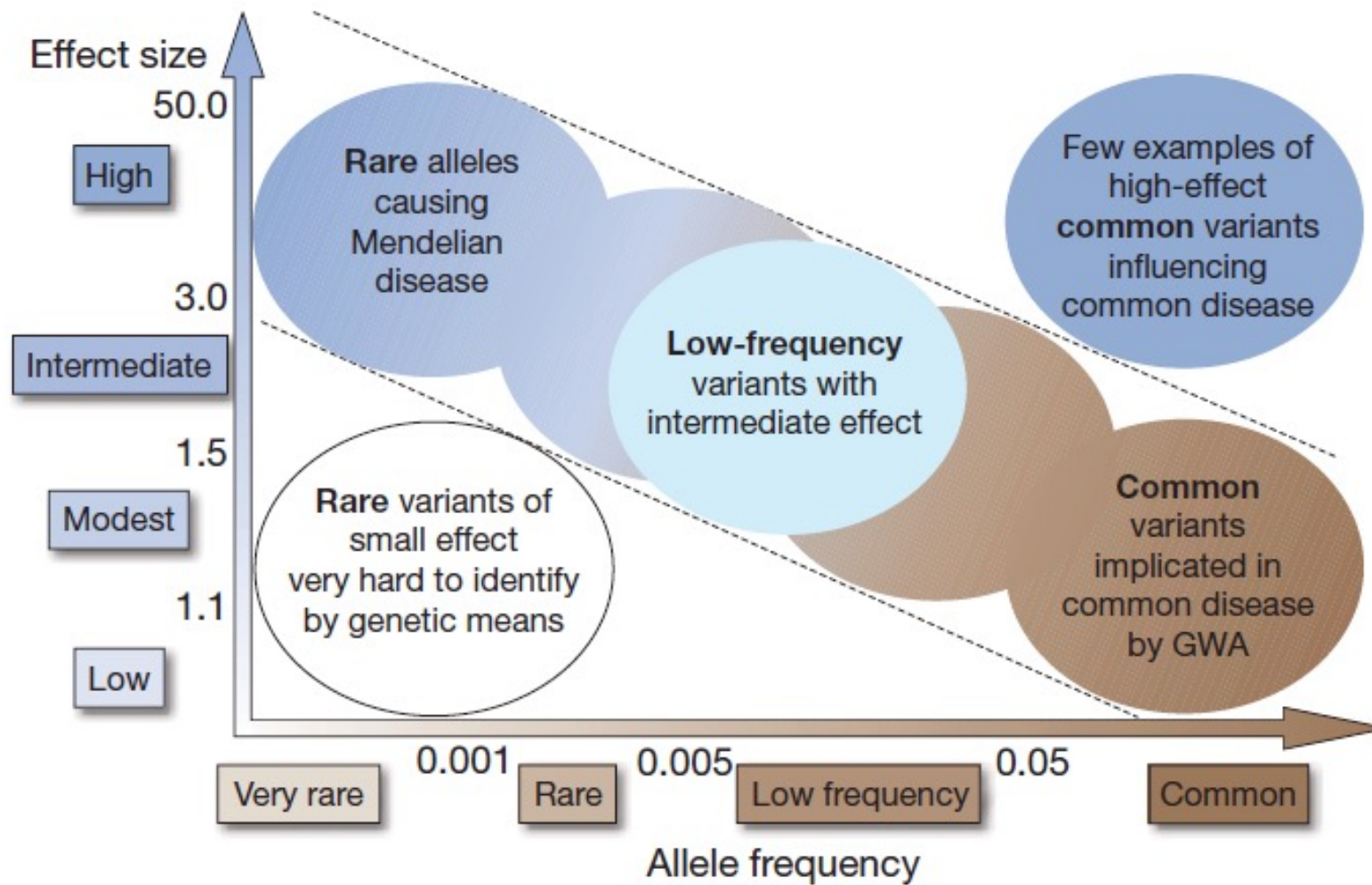




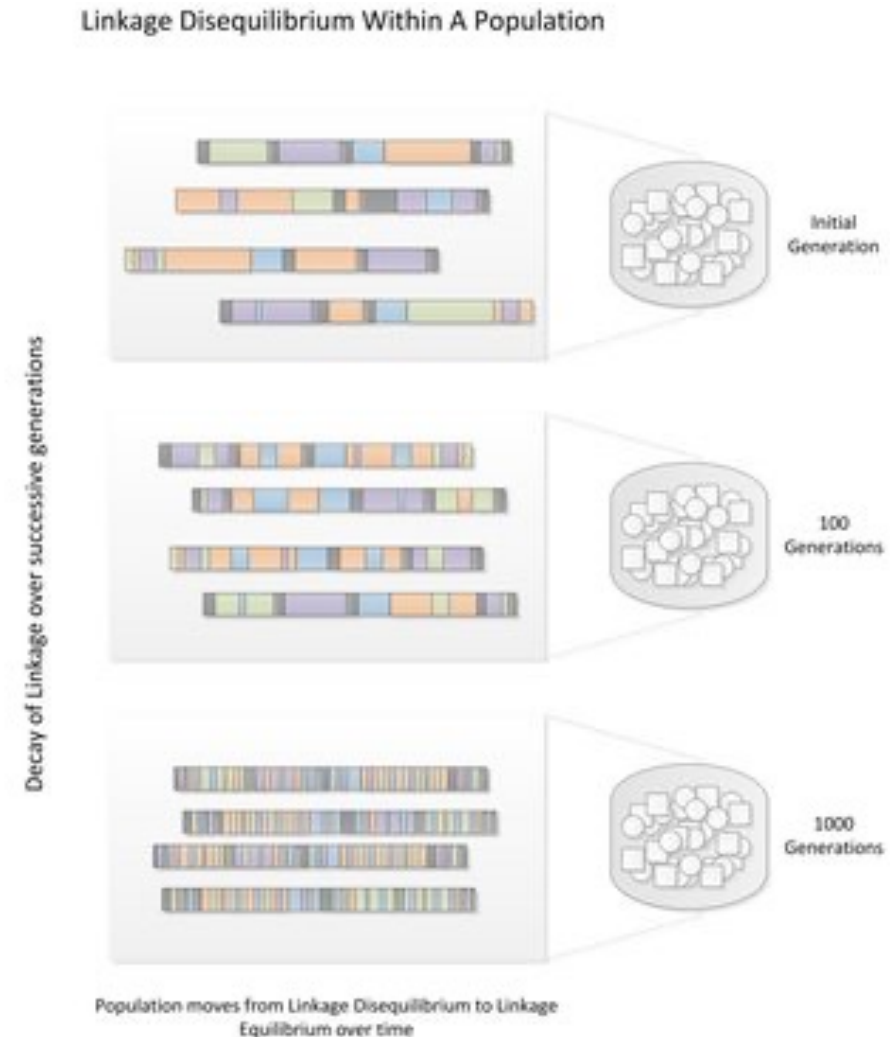
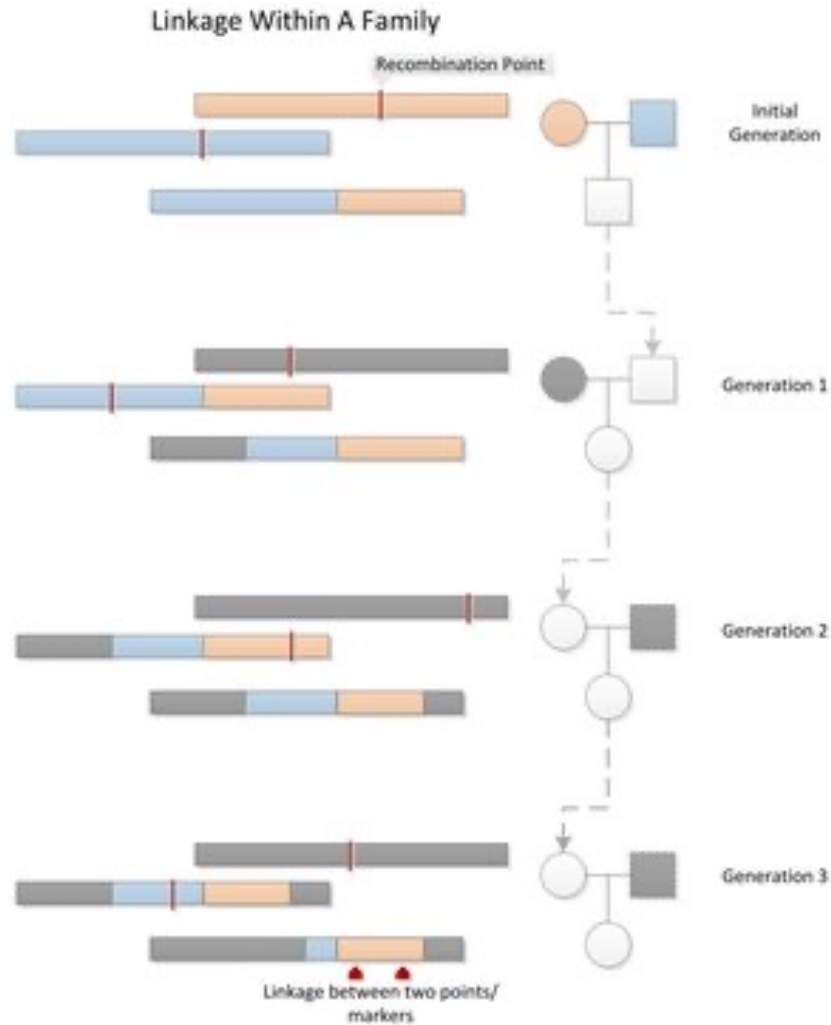
Erfelijkheid = hoeveel variatie in een eigenschap wordt bepaald door de genetische variatie



Genetica en ziektes

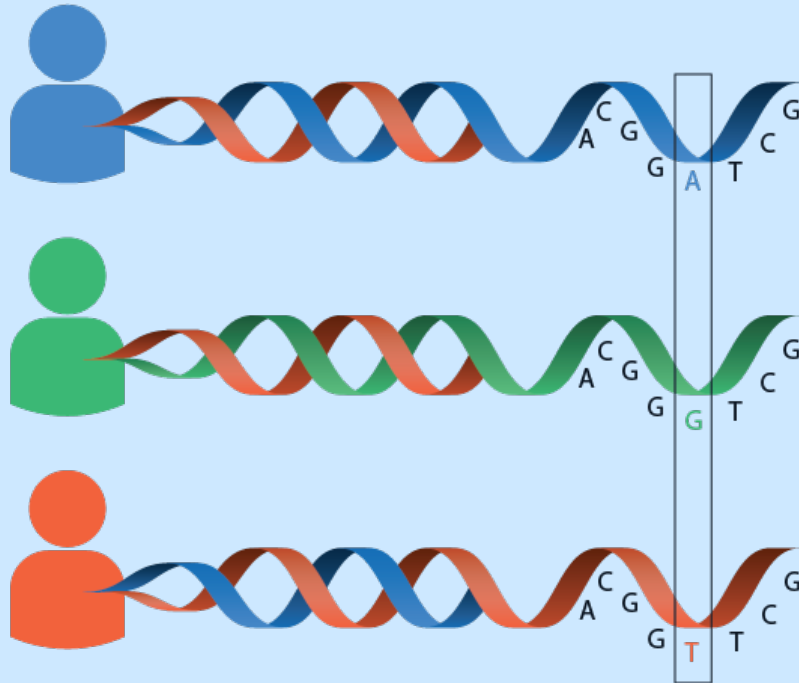


Genome-wide association study (GWAS)



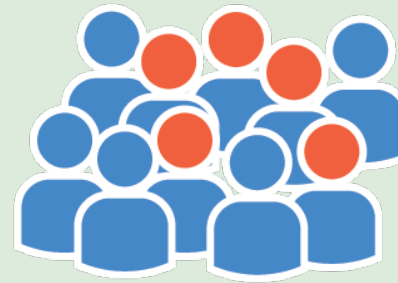
Genome-wide association study (GWAS)

Single nucleotide polymorphism (SNP)

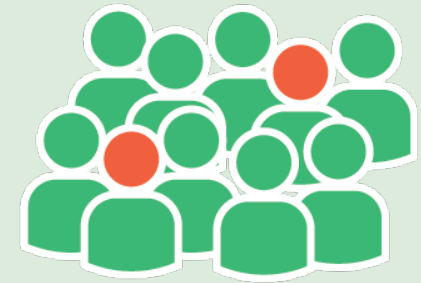


Case-control association study

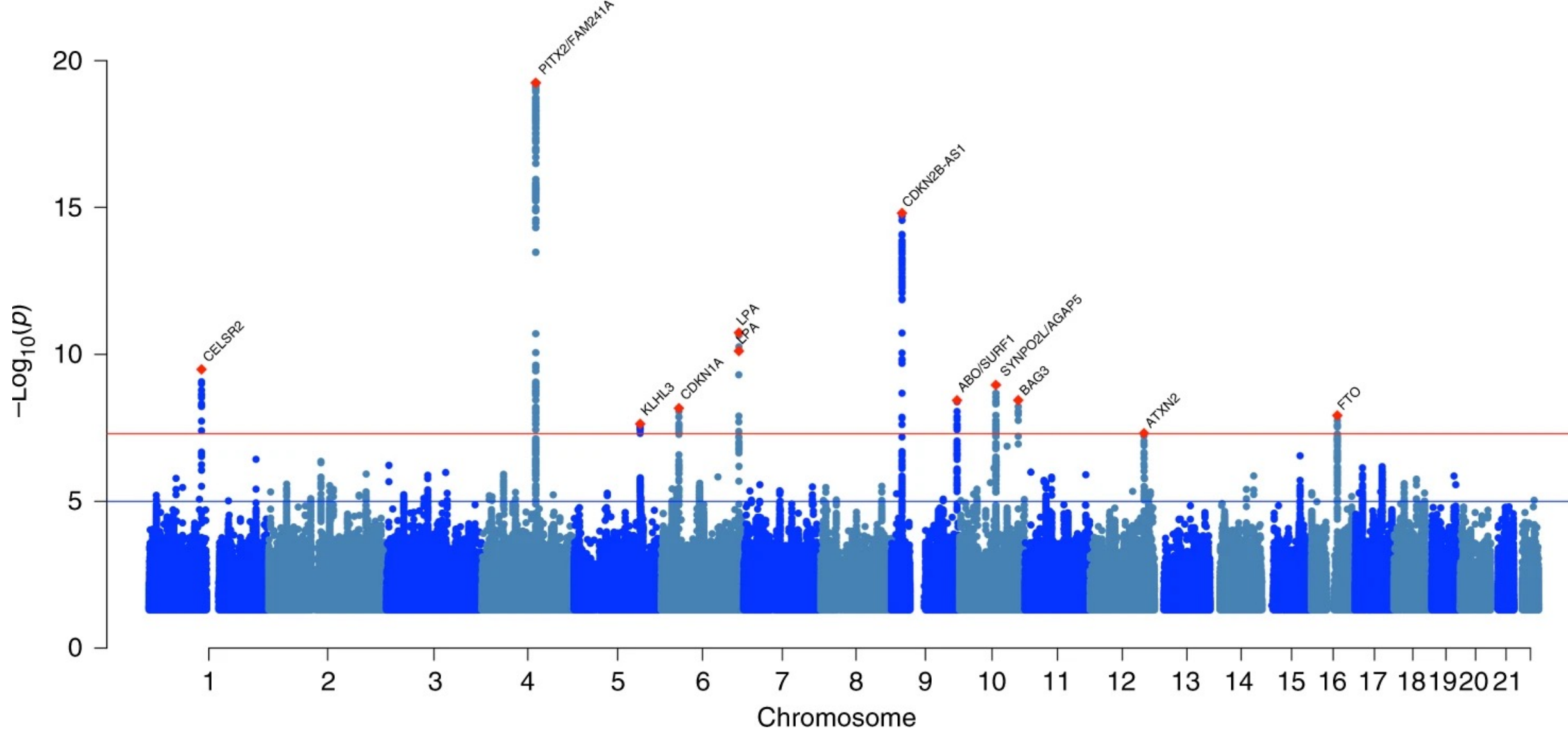
CASES



CONTROLS



	A	T	Total
Case	5	5	10
Control	2	8	10
Total	7	13	20



GWAS results heart failure

Genome-wide association study (GWAS)

Wanneer is er een verband?

Eén statistische test

- $P = 0.05$
- 5% kans op een vals positief resultaat

Meer dan één (onafhankelijke) test

- Bonferroni correctie
- $P = 0.05 / \# \text{ onafhankelijke tests}$

Eén miljoen onafhankelijke tests

- $P = 0.05 / 1,000,000 = 5 \times 10^{-8}$

Genetic Epidemiology 32: 381–385 (2008)

Brief Report

Estimation of the Multiple Testing Burden for Genomewide Association Studies of Nearly All Common Variants

Itzik Pe'er¹ Roman Velensky^{2–4} David Altshuler^{2,3,5–7} and Mark I. Daly^{2,5,8*}

Estimation of Significance Thresholds for Genomewide Association Scans

Frank Dudbridge* and Arief Gusnanto

MRC Biostatistics Unit, Institute for Public Health, Cambridge, United Kingdom

GWAS in de praktijk

Definieren van de studipopulatie

Cases

- Specifieke omschrijving van de ziekte
- Meer kans op resultaat
- Makkelijker na te doen

Controls

- Uit dezelfde populatie als cases
- Matchen met cases waar nodig

Quality control (QC)

Sample QC

- Ongelijk geslacht
- Hoog percentage missende waarden
- Gerelateerde personen
- Ethniciteit

SNP QC

- Hoog percentage missende waarden
- Allel frequentie

Vragen?



De thesis

De studiepopulatie(s)

Hartfalen patienten

- ~800 Nederlandse patienten
- Twee clinical trials

Controles

- ~5,000 controles
- Algemene Nederlandse populatie

Planning

Nu tot september

- Artikelen nalezen
- Onderzoeksvraag bedenken
- Eventueel software oefenen

September

- Quality controle
- Analyse
- Interpretatie