



UN METANÁLISIS DE GWAS PERMITE IDENTIFICAR FACTORES DE RIESGO Y MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL

K. García-Etxebarria¹, F. Carbone², M. Zawistowski³, M. Teder-Laving⁴, L. Bujanda¹, G. Abecasis³, T. Esko⁴, J. Tack² y M. D'Amato^{1,5}

¹Área de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, IIS Biodonostia, San Sebastián. ²Translational Research Center for Gastrointestinal Disorder (TARGID), University of Leuven, Leuven, Bélgica. ³Department of Biostatistics, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, EEUU. ⁴Estonian Genome Center, University of Tartu, Tartu, Estonia. ⁵Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia.

Resumen

La dispepsia funcional es un trastorno que presenta dolor o molestias en el abdomen superior, quemazón, presión y/o plenitud. Aunque la DF muestra predisposición genética, no existe ningún estudio genético a gran escala y con potencia estadística suficiente. Como parte de una gran iniciativa internacional (el proyecto FunDysGWAS), hemos explorado el uso de datos existentes tanto genéticos (genotipos) y de registros médicos electrónicos (diagnósticos ICD9/10) de múltiples fuentes para la identificación *loci* de riesgo de DF, mediante diferentes estudios de asociación de genoma completo (GWAS) y su metaanálisis. Después de la inspección de sus registros médicos electrónicos, identificamos un total de 10.078 casos de DF y 351.281 controles sanos. Estos datos fueron obtenidos de tres cohortes independientes con datos de genotipado disponibles: UK Biobank (Reino Unido), Michigan Genomics Initiative (EEUU) and Estonian Genome Centre of the University of Tartu (Estonia). En cada cohorte se realizó un control de calidad de los datos, imputación de genotipos y GWAS individuales, ajustando para el sexo, la edad, componentes principales y array y utilizando regresión logística o modelo generalizado mixto. Los resúmenes estadísticos de cada cohorte fueron combinados mediante un metaanálisis utilizando el método basado en valores de *p* ponderados. La anotación funcional de los resultados significativos fue realizada mediante el pipeline computacional FUMA, utilizando datos de eQTLs e interacción de cromatina, seguido de análisis de enriquecimiento de sets de genes. Nueve *loci* de significado sugerente ($p < 5,0 \times 10^{-6}$) fueron identificados en el metaanálisis, comprendiendo 95 genes candidatos de riesgo a DF. La anotación de estos genes subrayó que estos genes están involucrados en rutas metabólicas de citoquinas, receptores de ligandos neuroactivos o respuesta a esteroides. Además, varios de estos genes muestran o interactúan con genes con una expresión destacable en el estómago, la musculatura del esófago o la mucosa del esófago. Nuestro estudio hace uso de 3 grandes cohortes para la búsqueda de genes relacionados con la DF, identifica nuevos genes de riesgo y *loci* para priorizar en estudios posteriores independientes, y subraya el rol que pueden jugar el sistema inmune o la función subóptima de los tejidos diana de la DF. Así se abre la posibilidad de profundizar en el conocimiento y los mecanismos de la DF.