

NOVES ASSOCIACIONS GENÈTIQUES A DIABETIS TIPUS 2 MITJANÇANT IMPUTACIÓ DE GENOTIPS AMB EL PANELL DE REFERÈNCIA DEL PROJECTE DE 1000 GENOMES.

OBJECTIUS

Malgrat el progrés en la comprensió de les bases genètiques de la diabetis tipus 2 (T2D) que han permès els estudis de GWAS, les variants descrites fins ara només representen un 10% del total de factors genètics involucrats en la predisposició a la malaltia. La imputació de genotips consisteix en predir els genotips de variants no directament genotipades, utilitzant una població de referència més densament genotipada, per tal d'obtenir més informació i poder estadístic a partir de dades de GWAS. El panell de referència del projecte *1000 Genomes* (1KG), basat en la seqüenciació de més de 1000 individus, representa una oportunitat única per a un mapatge fi de les regions polimòrfiques associades a T2D i per a la identificació de nous polimorfismes associats a T2D, a partir de dades de GWAS ja publicades. Aquest nou catàleg de variabilitat genètica, que inclou més de 37 milions de SNPs, però per primera vegada també incorpora insercions i delecions (INDELS) i variants estructurals, requereix una avaluació de les estratègies d'imputació per minimitzar la presència de falses associacions a causa d'una imputació imprecisa, sense comprometre el poder estadístic final. L'objectiu d'aquest estudi consisteix en aplicar aquesta metodologia per a identificar nous gens candidats a participar en l'etiologia de T2D.

MÈTODES

Hem establert nous estàndards de qualitat per a la imputació de genotips amb el catàleg de 1000G, utilitzant les dades de controls de l'estudi *Wellcome Trust Case Control Consortium* (WTCCC). Hem aplicat aquesta estratègia a les dades de l'estudi de T2D de WTCCC.

RESULTATS

La imputació de genotips utilitzant el panell de 1KG ha permès la identificació de 278 noves regions associades ($p \leq 5 \times 10^{-8}$), actualment en procés de replicació en un total de 20000 casos i controls. Els 3 *loci* descrits originalment en l'estudi del WTCCC s'han detectat i caracteritzat amb una major resolució genòmica i també hem replicat 2 associacions properes als gens ARAP1 i HNF1A descrites posteriorment a l'estudi del WTCCC. Finalment, hem identificat regions associades en 14 gens implicats en la comunicació entre la funció mitocondrial i la senyalització de la insulina, descrits recentment pel nostre grup.

CONCLUSIONS

La imputació de genotips utilitzant el panell de 1000G ha permès la identificació de nous gens candidats, així com un mapatge més fi d'aquelles regions ja conegudes. Aquests resultats, un cop confirmats en poblacions independents, permetran una millor comprensió dels mecanismes moleculars involucrats en T2D.