

# Rare variants' omnigenic model of Alzheimer disease



김 종 헌

국민건강보험공단 일산병원

Jong-Hun Kim M.D., PhD.

Department of Neurology, Dementia Center, Ilsan Hospital, National Health Insurance Service, Koyang-Shi, South Korea

Alzheimer disease (AD) is a complex disease and have 70% heritability. Recent developments in genomics have led to the discovery of more than 20 common alleles and multiple rare alleles associated with AD. However, all those known variants and loci explain only 16.4% heritability of AD indicating that additional variants contribute to risk. The omnigenic model postulate that that for complex diseases/traits, association signals tend to be spread across most of the genome and that gene regulatory networks are sufficiently interconnected that at the end variants in all pathways and all the genome contribute to disease. If we consider those common variants, about 30% heritability can be explained. The remained heritability can arise from rare alleles with omnigenic character, genetic interactions, or epigenomics. We analyze a large dataset with whole exome study data to create an omnigenic model that was replicated on an independent dataset. We have found that the extremely rare variants contribute heritability of AD with the risk and protective directions and we were able to make a prediction model with higher accuracy than model based on the GWAS data.

**Key Words:** Alzheimer disease; Polygenic; Omnigenic; Rare variants

## Common and rare variants

변이 (variant)는 게놈상에서 같은 위치의 DNA 염기가 다른 것으로 치환된 것을 말하는 것으로 allele, mutation, polymorphism과 혼용해서 쓰이기도 한다. 유전학에서는 변이를 인구에서의 빈도로 5%이상이면 흔한 (common) 변이, 1% 미만이면 드문 (rare) 변이로 임의적으로 분류를 한다. 이는 흔한변이와 드문변이의 의미가 다르고, 연구방법이 다르기 때문이다. 전장유전체연구 (genome-wide association study, GWAS)은 DNA 칩이라는 백만개 내외의 정해진 변이를 발굴하는 기술로 행해진다. 따라서, GWAS는 대개 흔한 변이를 대상으로 연구하는데 쓰인다. 드문변이를 대상으로 칩을 만든다면 얻을 수 있는 변이수는 칩에서 읽을 수 있는

100만개 변이 중 극히 일부이기 때문이다. 반면 차세대염기해독 (next generation sequencing study, NGS)은 정해진 변이만을 읽는 것이 아니기 때문에 흔한변이와 드문변이 모두를 연구할 수 있으나, 이미 GWAS study가 많이 행해졌기 때문에 실제로는 드문변이를 대상으로 연구를 한다.

## Omnigenic model

GWAS, NGS 등의 연구가 많이 발표되어 복합유전질환과 형질에 대한 유전학적인 이해가 크게 넓어졌다. 알츠하이머병은 복합유전질환 (complex genetic disease)로서 이의 정의는 두개이상의 유전자가 질병 발병에 관여하는 질병을 말한다. 파킨슨병, 당뇨, 고혈압 등 많은 질환이 이에 속한다. 비슷한 개념으로, 복합유전형질은 키, 생김새, 인종과 두개이상의 유전자가 관여하는 형질을 말한다. 각각의 복합유전질환/형질은 비슷한 방법론에 의한 연구가 가능하며, 또 유전학적으로 비슷한 성질의 특성을 가진다고 예측할 수 있다.

2004년도에 GWAS가 처음 소개되었고 첫 성과로 황반변성 (age-related macular pigmentosa)에 CFH이 중요한 역할

Jong Hun Kim, M.D., PhD.

Department of Neurology, Ilsan Hospital, National Health Insurance service 1232 Baeksok-dong, Ilsandong-gu, Koyang-Shi, 410-719, South Korea

Tel.: 82-31-900-0213, Fax.: 82-31-900-0343

Email: jh7521@naver.com

을 한다고 밝힐 수 있었다.<sup>1</sup> 이후에 많은 복합유전질환/형질에 대한 GWAS가 시행되었고, 많은 관련 유전자를 찾게 되었다 (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/diagram>). GWAS 덕분에 인구 유전학 (population genomics), 통계 유전학 등의 유전학 관련 여러 학문 분야의 방법론이 크게 발달 했고, 게놈구조에 대한 이해가 크게 증진되었다. 그러나, GWAS로 밝혀진 유전자는 망막색소변성의 CFH 등 몇몇 질환/형질의 유전자를 제외하면 오즈비 (odds ratio)가 크지 않아서, 여전히 복합유전질환/형질을 밝혀진 유전자로 설명하는데는 큰 한계가 있었다. 유전학자들은 NGS를 통해 새로운 변이와 유전현상을 발굴함으로써 한계를 극복할 수 있을 것으로 기대했다. 2012년 이후에 NGS 연구 결과가 나오기 시작했고, 새로운 유전인자 발굴이 활발해졌으나, 여전히 복합유전질환을 GWAS, NGS로 증명된 몇개의 유전자로 설명할 수는 없었다. 복합유전질환/형질은 몇개의 대표 유전자 (core genes)가 있다. 이러한 대표 유전자는 가족 연구에서 연관 유전체 분석법 (linkage study)이나 질병 대조군 유전연구에서 변이 개수 또는 유전자 개수를 고려한 multiple test correction 후에도 p-value가 여전히 유의한 (corrected p-value < 0.05) 유전자로 정의할 수 있다.

2009년 국제 정신분열 컨소시엄에서 획기적인 연구결과를 발표했다. 이는 GWAS 결과에서 비록 p-value 0.5 정도로 낮은 게놈상에 수많은 변이가 정신분열병 양극성장애와 크게 연관되어 있다는 것을 밝힌 것이다.<sup>2</sup> 이와 같은 현상을 정리해서 Boyle 등은 복합유전질환/형질에 대한 omnigenic model을 제안했다.<sup>3</sup> 대표 유전자들이 질환/형질을 10%정도만 설명할 수 있는 것에 반해서, omnigenic model은 효과가 매우 작은 변이들이 모여 결국 질환/형질의 기대한 유전성을 거의 설명할 수 있다.

## Core genes of Alzheimer disease

알츠하이머 병에서는 상염색체 우성 유전을 일으키는 유발유전자 (causing genes) *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*가 있다. 이 세 유전자는 1990년대에 상염색체 우성 알츠하이머병 가족에서 발견되었다. 알츠하이머병관련 여러 GWAS연구가 있었고, 이들 중에서 가장 대규모 연구는 2013년 7만명의 환자 대조군을 포함한 대규모 컨소시엄 연구로서, 이 연구에서 20개의 위험 유전자 (risk gene, *ABCA7*, *BIN1*, *CASS4*, *CD33*,

*CD2AP*, *CELF1*, *CLU*, *CRI1*, *DSG2*, *EPHA1*, *FERMT2*, *HLA-DRB5*-*HLA-DRB1*, *INPP5D*, *MEF2C*, *MS4A6A*/*MS4A4E*, *NME8*, *PICALM*, *PTK2B*, *SLC24A4*, *SORL1*, *ZCWPW1*)이 밝혀졌다.<sup>4</sup> GWAS로 밝혀진 위험 유전자는 오즈비 (odds ratio)가 1.5미만으로 낮아서 유전자 각각은 임상적인 중요성이 떨어지지만, 인구집단에서 빈도가 5% 이상으로 흔한 변이이다. 이에 반해서 NGS로 *TREM2*, *ABCA7*, *SORL1*의 빈도가 1%미만의 드문변이 (rare variant)가 알츠하이머와 관련성이 있다는 것이 밝혀졌다.<sup>5-7</sup> 흥미롭게도 *ABCA7*, *SORL1* 유전자내에 흔한변이와 드문변이를 모두 포함하고 있다. NGS로 연관성이 밝혀진 드문변이는 오즈비가 높고 변이가 포함된 유전자들은 초로기치매와 연관성도 밝혀졌다.<sup>6-8</sup>

## Omnigenic model of Alzheimer disease

알츠하이머병의 omnigenic model에 관련된 첫 논문은 Escott-Price 등에 의해 2015년에 처음 발표되었다.<sup>9</sup> 이 연구에서는 알츠하이머병의 대규모 GWAS인 IGAP study에서 p-value < 0.5인 변이들의 beta값을 더해서 polygenic risk score (PRS)를 만든 후에 변이발굴단계와는 독립된 환자-대조군 데이터에서 PRS를 검증했다. PRS는 독립된 데이터에서 높은 유의성을 보였을 뿐 아니라, 예측 모형에서 74.5% AUC (area under curve)를 보였다. 놀라운 것은 병리조직에서 검증된 데이터에서 PRS를 적용했을 때 84% AUC를 보여, omnigenic model이 알려지지 않은 방식으로 *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* 등의 유발 유전자와 같은 말단 경로 (pathway)를 공유한다는 것을 유추할 수 있다.<sup>10</sup> 또한 familial Alzheimer Disease에서도 강한 연관성을 보였다.<sup>11</sup>

현재까지는 omnigenic model에 관련된 변이는 GWAS에서 밝혀진 common variant에 대해서만 알려져 있다. 그 이유는 이전에는 rare variants를 발굴할 만한 대규모 Alzheimer Disease NGS가 없었고, 드문변이의 대부분은 빈도가 매우 낮아서 환자군에서만 발견되거나, 아니면 대조군에서만 발견되는 경우가 많아서 통계적인 p-value, beta값을 얻을 수 없기 때문이다. 최근 본 연구자는 ADSP라는 만명의 환자 대조군 유전 연구를 통해서 드문변이를 발굴했다. 발굴한 유전자는 독립된 자료에서 알츠하이머병과 강하게 연관되었다.

## Heritability of Alzheimer disease

쌍둥이 연구에 의하면 알츠하이머병의 유전성 (heritability) 는 약 70%로서 복합유전자질환에서 상당히 높은 편에 속한다. 알츠하이머병의 가장 중요한 유전인자인 *APOE* 유전자만 으로 13.4%의 유전성을 설명할 수 있고, 20개의 GWAS 변이 를 포함하면 16.3%의 유전성을 설명할 수 있다.<sup>12</sup> 나머지 *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*, *TREM2*, *ABCA7*, *SORL1*에 포함된 중 요 드른변이는 빈도가 높지 않아서 일반 인구에서의 유전성 은 높지 않다. 기존에 알려진 omnigenic model의 흔한변이 를 포함하면 30%의 유전성을 설명할 수 있다. 본 연구자는 드 른변이가 흔한변이와 거의 비슷한 정도의 유전성을 설명할 수 있다는 것을 밝혔고, 앞으로 더 많은 유전 연구를 통한 새 로운 변이를 포함하면 가까운 시일 내에 50%에 가까운 알츠 하이머병의 유전성을 설명할 수 있을 것으로 기대할 수 있다.

## Conclusion

최근 10년동안은 유전학의 발전으로 알츠하이머병을 포함 한 복합유전질환/형질에 대한 이해가 크게 넓어졌다. 남은 것 은 omnigenic model에 관여하는 수많은 변이들이 어떤 기전 으로 질병의 대표유전자의 경로를 공유하는지 밝히는 것이다.

## References

1. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-389.
2. International Schizophrenia C, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, et al. Common polygenic

variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748-752.

3. Boyle EA, Li YI, Pritchard JK. An Expanded View of Complex Traits: From Polygenic to Omnigenic. *Cell* 2017; 169:1177-1186.
4. Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2013;45:1452-1458.
5. Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson PV, Snaedal J, et al. Variant of *TREM2* associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;368:107-116.
6. Steinberg S, Stefansson H, Jonsson T, Johannsdottir H, Ingason A, Helgason H, et al. Loss-of-function variants in *ABCA7* confer risk of Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2015; 47:445-447.
7. Nicolas G, Charbonnier C, Wallon D, Quenez O, Bellenguez C, Grenier-Boley B, et al. *SORL1* rare variants: a major risk factor for familial early-onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2016;21:831-836.
8. Slattery CF, Beck JA, Harper L, Adamson G, Abdi Z, Uphill J, et al. R47H *TREM2* variant increases risk of typical early-onset Alzheimer's disease but not of prion or fronto-temporal dementia. *Alzheimers Dement* 2014;10:602-608 e604.
9. Escott-Price V, Sims R, Bannister C, Harold D, Vronskaya M, Majounie E, et al. Common polygenic variation enhances risk prediction for Alzheimer's disease. *Brain* 2015;138: 3673-3684.
10. Escott-Price V, Myers AJ, Huentelman M, Hardy J. Polygenic risk score analysis of pathologically confirmed Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2017;82:311-314.
11. Tosto G, Bird TD, Tsuang D, Bennett DA, Boeve BF, Cruchaga C, et al. Polygenic risk scores in familial Alzheimer disease. *Neurology* 2017;88:1180-1186.
12. Ridge PG, Hoyt KB, Boehme K, Mukherjee S, Crane PK, Haines JL, et al. Assessment of the genetic variance of late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2016;41:200 e213-200 e220.