

РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ

на гл. ас. Сена Карачанак-Янкова, дб

1. Betcheva, E. T., T. Mushiroda, A. Takahashi, M. Kubo, S. K. Karachanak, I. T. Zaharieva, et al. Case-control association study of 59 candidate genes reveals the *DRD2* SNP rs6277 (C957T) as the only susceptibility factor for schizophrenia in the Bulgarian population. - *Journal of Human Genetics*. 54(2), 2009, 98-107. (IF:2.942)

Благодарение на развитието на молекулярната психиатрия през последните няколко десетилетия бяха идентифицирани редица кандидат-гени, които биха могли да са асоциирани със шизофрения. Голям брой проучвания често водят до спорни и неокончателни резултати. Въпреки това, беше установено, че всеки от предполагаемите кандидати самостоятелно би имал слабо влияние върху податливостта към тази болест. В настоящото проучване, съобщаваме резултатите от репликативно проучване на асоциация, проведено чрез изследване на 255 български пациенти със шизофрения и шизоафективно разстройство и 556 здрави контроли - българи. От литературата бяха подбрани 202 единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs) в 59 кандидат-гена, за които вече се предполага, че допринасят за податливостта към заболяването; и бяха генотипирани. От 183 успешно генотипирани SNPs, единствено полиморфизмът rs6277 (C957T) в *DRD2* гена ($P = 0,0010$, коефициент на вероятност = 1.76) може да се счита за значимо асоцииран със шизофренията след репликативното проучване проведено върху независими извадки. Нашите открития подкрепят една от най-широко приетите хипотези за етиологията на шизофренията-допаминергичната хипотеза.

2. Karachanak, S., S. Fornarino, V. Grugni, O. Semino, D. Toncheva, A. Galabov & B. Atanasov. Y-Chromosomal haplogroups in Bulgarians. - *Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences*. 62(3), 2009, 393-400. (IF:0.27)

С цел да се възстанови българската генетична история по бащина линия, анализирахме Y-хромозомната изменчивост из цялата страна. Тази първа по рода си дейност бе извършена чрез генотипизиране на 13 биалелни маркери в извадка от 127 български мъже. Тези маркери определят основните хаплогрупи на Y хромозомата и някои от техните подклади. Установихме пет преобладаващи хаплогрупи, които вероятно отразяват три различни етапа в заселването на Балканския полуостров. Установеният профил на българската Y-хромозомна изменчивост беше сравнен с този на популации, предишно изследвани при същатото ниво на филогенетична резолюция. Въз основа на това сравнение и на историческите данни, ние установихме определено по-голям индоевропейски от централноазиатски принос към съвременния български генофонд.

3. Nelis, M., T. Esko, R. Mägi, F. Zimprich, D. Toncheva, S. Karachanak, et al. Genetic structure of europeans: A view from the north-east. - *PLoS ONE*. 4(5), 2009. (IF: 2.766)

Използвайки анализа на главните компоненти (PC), изследвахме генетичния състав на 3112 лица от Европа, според данните за повече от 270 000 единични нуклеотидни полиморфизми (SNP), генотипирани с платформата Illumina Infinium. За да се сведе до минимум ефекта на размера на извадката, при кохортите с над 100 лица, бяха използвани данните за сто случайно избрани проби, поради което анализът беше проведен върху общо 1 564 проби. Той показва, че генетичната структура на европейската популация тясно корелира с географията. Първите два главни компоненти подчертават генетичната изменчивост, съответстваща на градиента северозапад/югоизток и позиционират популациите приблизително според техния географски произход. Получената генетична карта образува триъгълна структура с а) Финландия, б) Балтийския регион, Полша и Западна Русия и в) Италия на върховете и г) Централна и Западна Европа в центъра. Втре- и междупопулационните различия бяха количествено определени чрез λ фактора (със стойности от 1.00 до 4.21), индекс на фиксиране $-F_{st}$ (със стойности от 0.000 до 0.023) и от броя на маркерите, показващи значителни разлики в алелните честоти при сравнението на популациите по двойки. Установеният λ фактор се използва за оценка на намаляващото действие върху статистиката на асоциацията, когато две различни популации са пряко слети при едно изследване. Когато PC анализът беше ограничен до 1 019 лица от Естония (0.1% от населението на страната), беше получена фина структура, която корелира с географията на отделните области. Беше изследвана и генетичната подструктура на популациите от Чехия, Финландия, Германия, Естония и Италия. Заедно с предишно публикувани данни, получените резултати позволяват да се създаде всеобхватна европейска генетична карта, която значително ще улесни междупопулационните генетични изследвания и цялостните геномни асоциативни проучвания (GWAS).

4. Yosifova, A., T. Mushiroda, D. Stoianov, R. Vazharova, I. Dimova, S. Karachanak, et al. Case-control association study of 65 candidate genes revealed a possible association of a SNP of HTR5A to be a factor susceptible to bipolar disease in Bulgarian population. - Journal of Affective Disorders. 117(1-2), 2009, 87-97. (IF:3.786)

УВОД: Биполярното афективно разстройство (БАР) е психиатрично заболяване, характеризиращо се с епизоди на мания и депресия. Въпреки че етиологията не е ясна, епидемиологичните изследвания показват, че това заболяване е следствие от взаимодействието на генетични фактори и фактори на околната среда. Въпреки огромните усилия и многобройните проучвания, гените за податливост към БАР все още не са окончателно определени.

МЕТОДИ: Деветдесет и четири български пациенти, диагностицирани с биполярно афективно разстройство и 184 здрави българи, бяха генотипирани за 191 единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs) чрез TaqMan и/или Invader анализ. Седемнадесет SNPs със стойност на $p < 0.05$ при първия скрининг, бяха генотипирани, използвайки допълнителен независим набор от проби, състоящ се от 78 случаи с БАР и 372 контроли.

РЕЗУЛТАТИ: След прилагането на корекция на Bonferonni върху резултатите от генотипирането на 172 случаи и 556 контроли, само един SNPs - rs1800883, в гена

HTR5A разкрива значимо ниво на стойността на P ($P=0.000097$, коефициент на вероятност = 1.80 (95% CI, 1.27-2.54), коригирана p стойност = 0.017).

ИЗВОДИ: Нашите открития предполагат, че гена *HTR5A* може да играе важна роля в патогенезата на биполярното афективно разстройство в нашата популация. Въпреки това, тези изводи трябва да бъдат подкрепени от репликативни проучвания в други популации.

5. Yosifova, A., T. Mushiroda, M. Kubo, A. Takahashi, Y. Kamatani, N. Kamatani [...] S. Karachanak [...] et al. Genome-wide association study on bipolar disorder in the Bulgarian population. - *Genes, Brain and Behavior*. 10(7), 2011, 789-797. (IF: 3.496)

Биполярното афективно разстройство е тежка психиатрична болест, повлияна от генетични фактори и фактори на околната среда. Генетичните изследвания предлагат редица варианти за етиологията на заболяването, но само няколко от тях са успешно потвърдени при репликативни проучвания. Ние проведохме цялостно геномно асоциативно проучване (GWAS) за биполярно афективно разстройство в българската популация, последвано от репликативно проучване на първите 100 единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs), показващи най-малки стойности на P . GWAS анализът беше проведен върху 188 пациенти с биполярно афективно разстройство и 376 контролни индивиди, генотипирани чрез платформата Illumina 550. Репликативното проучване беше проведено върху 122 пациенти и 328 контроли. Въпреки че, при нашето проучване не беше установена стойност на p за асоциация, която да достига значимост на цялостно геномно ниво и нито един от първите 100 SNPs не достига коригирана P -стойност на Бонферони в репликативното проучване, участието на някои варианти не може да бъде изцяло отхвърлено. Три полиморфизми, rs8099939 [$p = 2.12 \times 10^{-6}$, коефициент на вероятност (OR) = 1.95, 95% доверителен интервал (CI) = 1.43-2.67 в гена *GRIK5*, rs6122972 ($p = 3.11 \times 10^{-6}$, OR = 2.02, 95% CI = 1.46-2.80) в гена *PARD6B* и rs2289700 ($p = 9.14 \times 10^{-6}$, OR = 2.13, 95% CI = 1.53-2.95) в гена *CTSH* остават асоциирани на подобно ниво след Mantel-Haenszel теста за комбиниране на резултатите от цялостното-геномно и репликативното проучване. Известна асоциация беше установена и за SNP rs1012053 (GWAS $p = 4.50 \times 10^{-2}$) в гена *DGKH*, който вече е докладван като най-значимия вариант при предишно проведено геномно сканиране на биполярно афективно разстройство. Необходими са допълнителни проучвания, използващи по-големи масиви от данни, за да се идентифицират варианти с по-малък ефект, които допринасят за риска от развитие на биполярно афективно разстройство.

6. Busby, G. B. J., F. Brisighelli, P. Sánchez-Diz, E. Ramos-Luis, C. Martinez-Cadenas, M. G. Thomas [...] S. Karachanak [...] et al. The peopling of Europe and the cautionary tale of Y chromosome lineage R-M269. - *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 279(1730), 2012, 884-892. (IF: 4.847)

Напоследък дебатът относно произхода на основната европейска Y-хромозомна хаплогрупа R1b1b2-M269 се възобнови и представите се отклониха от палеолитния произход към понятието за по-скорошно неолитно разпространение на R1b1b2-M269 хромозоми от Близкия Изток. В настоящото проучване разглеждаме този дебат, като

изследваме разпространението на честотата и изменчивостта на хаплогрупата в най-голямата към момента колекция от R1b1b2-M269 хромозоми. Нашият анализ не разкрива географски тенденции в изменчивостта на хаплогрупата, което е в противоречие с очакванията според неолитната хипотеза и предлага алтернативно обяснение за очевидния градиент в наскоро описаната изменчивост. Ние проведохме и допълнително изследване на предложените до момента стойности за младото време до най-скорошния общ предшественик, изчислено въз основа на данни за микросателити (STRs) и намерихме доказателства за забележителен ефект на избора на микросателити върху оценките за възрастта на хаплогрупите. Следователно съществуващите данни и инструменти са недостатъчни, за да се направят надеждни оценки за възрастта на хаплогрупа R1b1b2-M269, а заключенията относно датировката и разпространението ѝ трябва да бъдат разглеждани с голяма предпазливост.

7. Karachanak, S., V. Carossa, D. Nesheva, A. Olivieri, M. Pala, B. H. Kashani, et al. Bulgarians vs the other European populations: A mitochondrial DNA perspective. - International Journal of Legal Medicine. 126(4), 2012, 497-503. (IF: 2.316)

С цел да определим генетичните връзки по майчина линия между българите и другите европейски популации, изследвахме изменчивостта на митохондриалната ДНК (мтДНК) в извадка от 855 българи. Молекулното изследване беше проведено чрез секвениране на ~ 750 bp от контролния регион на мтДНК, при което бяха установени 557 различни хаплотипа и чрез последващ анализ на полиморфизми по дължината на рестрикционните фрагменти, за да се потвърди суб-/хаплогрупната принадлежност. Класификацията беше извършена съгласно най-актуалните критерии, съобщени от van Oven и Kayser (Hum Mutat 30: 386-394, 2009), което позволи откриването на 45 митохондриални клади. Наблюдаваният профил на изменчивостта по мтДНК показва, че българският митохондриален генофонд е географски хомогенен из страната и като цяло се характеризира с изключително висока честота на западноевразийски линии. При анализа на главните компоненти българите се намират в средна позиция между източноевропейските и средиземноморските популации, което е в съгласие с историческите събития. Така, докато средиземноморското наследство може да се припише на траките, коренното население, което първоначално е обитавало Балканите, източният принос вероятно се дължи на прабългарите от Близкия изток и на славяните, които мигрирали от Североизточна Европа.

8. Rootsi, S., N. M. Myres, A. A. Lin, M. Järve, R. J. King, I. Kutuev [...] S. Karachanak [...] et al. Distinguishing the co-ancestries of haplogroup G Y-chromosomes in the populations of Europe and the Caucasus. - European Journal of Human Genetics. 20(12), 2012, 1275-1282. (IF: 3.636)

Хаплогрупа G, заедно с разклоненията на хаплогрупа J2, се свързва с разпространението на земеделието, особено в европейски контекст. Тълкуванията, основаващи се само върху честотите на хаплогрупите, не включват подлежащите модели на генетична диверсификация. Въпреки че, напоследък е постигнат напредък в разгръщането на филогенията на хаплогрупа G, все още не е проведено всеобхватно

изследване на географското разпределение на значимите разклонения на тази хаплогрупа. Нашето изследване представя разпространението на честотата и микросателитната изменчивост на 16 информативни подклади на хаплогрупа G чрез изследване на 1472 хромозоми принадлежащи към хаплогрупа G от 98 популации от Европа до Пакистан. Въпреки, че не бяха открити базови G-M201* хромозоми в изследваната извадка, предполагахме, че родината на хаплогрупата е близо до източната част на Анадола, Армения или Западен Иран, единствените райони, характеризиращи се със съвместното присъствие на дълбоки базални клонове както и с наличието на висока под-хаплогрупова изменчивост. Единичният нуклеотиден полиморфизъм R303 определя най-честата и най-широко разпространена G под-хаплогрупа. Нейните разклонения обаче имат по-ограничено разпространение, като кладата определяща се от полиморфизма U1 има разпространение до голяма степен ограничено в Близкия/Средния Изток и Кавказ, докато L497 линиите се срещат основно в Европа, където вероятно са възникнали. За разлика от това, единственият представител на U1 в Европа е под-хаплогрупа G-M527, разпространението на която съвпада с регионите на гръцката колонизация. От липсата на градиенти може да се предположи, че това разпространение е следствие от изолация чрез разстояние и сложни демографски процеси.

9. Betcheva, E. T., A. G. Yosifova, T. Mushiroda, M. Kubo, A. Takahashi, S. K. Karachanak, et al. Whole-genome-wide association study in the Bulgarian population reveals *HNAT* as schizophrenia susceptibility gene. - *Psychiatric Genetics*. 23(1), 2013, 11-19. (IF:1.586)

Цел: Шизофренията, най-често срещаното психиатрично разстройство (или група от разстройства), води до тежък спад в по-висшите функции, основно с промени в когнитивното функциониране и възприемането на действителността. В патогенеза на болестта са включени генетични и фактори на околната среда; но генетичните основи се нуждаят от допълнително изясняване. Целта на изследването е да се разкрият генетични маркери, асоциирани със шизофрения в българската популация.

Методи: Проведохме цялостно геномно асоциативно проучване, използвайки 554 496 единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs) при 188 засегнати и 376 незасегнати българи. След това първите 100 кандидат-SNPs с най-малки *p* стойности, бяха допълнително изследвани в друг набор от проби от 99 случая и 328 контроли.

Резултати: Установихме значима асоциация между шизофренията и интронния SNP rs7527939 в гена *HNAT* (*p* стойност от 6.49×10^{-9} с коефициент на вероятност 2.63, 95% доверителен интервал от 1.89-3.66). Проведохме и генотипиране на допълнителни SNPs в рамките на 58-kb блок с неравновесна скаченост обхващащ най-значимия полиморфизъм.

Заключение: Предлагаме rs7527939 за най-силен показател за предразположеност към шизофрения в българската популация в *HNAT* локуса.

10. Esko, T., M. Mezzavilla, M. Nelis, C. Borel, T. Debniak, E. Jakkula [...] S. Karachanak [...] et al. Genetic characterization of northeastern Italian population

isolates in the context of broader European genetic diversity. - *European Journal of Human Genetics*. 21(6), 2013, 659-665. (IF: 3.636)

Популационно генетичните проучвания на европейските популации изтъкнаха Италия като един от най-изменчивите в генетично отношение региони. Това вероятно се дължи на сложната демографска история на страната и големите различия в терена на територията ѝ. Това са причините, поради които Италия е богата на популационни изолати, сред които Сардиния е най-известният пример. Тъй като популационните изолати имат висок потенциал в установяването на генетични варианти, причиняващи заболявания, поставихме си за цел да направим генетична характеристика на регион от Североизточна Италия, който е известен с изолираните общности. Общо 1310 проби, събрани от шест географски изолирани села, бяха генотипирани за над 145 000 единични нуклеотидни полиморфизми. Получените данни от генотипирането бяха анализирани заедно с наличните набори от данни за целия геном за лица с европейски произход, включително и няколко популационни изолати. Въпреки езиковите различия и географската изолация популациите от изследваните села показват най-голямо генетично сходство с другите италиански извадки. Генетичната изолация и малкият ефективен размер на популацията на селата се проявява с по-високи нива на геномна хомозигозност и повишена неравновесна скаченост. Тези данни стават още по-удивителни, когато се вземе предвид установената подструктура. Наблюдаваното ниво на генетична изолация в региона Фриули-Венеция Джулия е по-високо според няколко мерки за изолация в сравнение със Сардиния, френските баски и северните финландци, което доказва статуса на изолат на този регион.

11. Karachanak, S., V. Grugni, S. Fornarino, D. Nesheva, N. Al-Zahery, V. Battaglia, et al. Y-Chromosome Diversity in Modern Bulgarians: New Clues about Their Ancestry. - *PLoS ONE*. 8(3), 2013. (IF:2.766)

С цел да определим структурата и произхода на българския патрилинеен генофонд, проведохме изследване на Y-хромозомната изменчивост при 808 български мъже. Анализът беше проведен чрез високо-резолютивно генотипиране на биалелни маркери и чрез анализ на микросателитната изменчивост на най-информативните хаплогрупи. Установихме, че Y-хромозомният генофонд на съвременните българи е представен предимно от западноевразийски хаплогрупи като ~ 40% от него принадлежи към хаплогрупите E-V13 и I-M423 и 20% към R-M17. Хаплогрупите, които са често срещани в Близкия изток (J и G) и в Югозападна Азия (R-L23*) се срещат с честоти съответно 19% и 5%. Хаплогрупите C, N и Q, отличителни за алтайските и централноазиатските говорещи тюркски езици популации се срещат с пренебрежимо малки честоти от само 1.5%. Анализът на главните компоненти групира българите с европейските популации, далеч от централноазиатските говорещи тюркски езици групи и популациите от Югозападна Азия. В рамките на страната, генетичната изменчивост е структурирана в Западна, Централна и Източна България, което показва, че Стара планина е била пропусклива за миграции. При анализа на микросателитните линии бяха получени следните интересни резултати: (i) R-L23* присъства в Източна България от следледниковия период; (ii) хаплогрупа E-V13 е с мезолитна възраст в България,

откъдето се е разпространила след пристигането на нелитното земеделие; (iii) хаплогрупа J-M241 най-вероятно отразява неолитната експанзия на земеделците от най-ранните центрове на земеделието по Черноморието в посока на запад. Имайки предвид последните исторически изследвания, които показват, че древните българи имат съществен принос при формирането на съвременния български народ, следва че те нямат общ генетичен произход с алтайските популации и говорещите тюркски езици средноазиатски популации.

12. Gusev, A., S. H. Lee, G. Trynka, H. Finucane, B. J. Vilhjálmsson, H. Xu [...] Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium [...] et al. Partitioning heritability of regulatory and cell-type-specific variants across 11 common diseases. - American Journal of Human Genetics. 95(5), 2014, 535-552. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium: S. Ripke, Neale B. M., Corvin A., Walters J. T. R., Farh K.-H., Holmans P. A. [...] Karachanak-Yankova S. [...] et al. (IF: 8.855)

Известно е, че вариантите в регулаторните и кодиращите участъци са с по-висока асоциация, установена при цялостни геномни проучвания (GWAS) на чести болести, но понастоящем техният принос към наследствеността не е известен. С цел да разпределим наследствеността определена от генотипираните SNPs в различни функционални категории (отчитайки споделената дисперсия поради неравновесна скаченост), приложихме методи с дисперсионни компоненти към данни от генотипиране за варианти играещи роля при 11 чести болести. Обширните симулации показаха, че за разлика от наличните оценки от обобщената статистика на GWAS, подходът с дисперсионни компоненти точно разделя наследствеността в широк спектър от архитектури на честите болести. При 11 чести заболявания, ДНК-аза I свърхчувствителните места (DHSs) от 217 клетъчни типове обхващат 16% от играещите роля SNPs (и 24% от генотипираните SNPs), но обясняват средно 79% от наследствеността (SE = 8%) от играещите роля SNPs ($5.1 \times$ обогатяване, $p = 3.7 \times 10^{-17}$) и 38% (SE = 4%) от наследствеността от генотипираните SNPs ($1.6 \times$ обогатяване, $p = 1.0 \times 10^{-4}$). По-нататъшно обогатяване се наблюдава при енхансерни и клетъчно специфични DHSs. За разлика от тях, кодиращите варианти, които обхващат 1% от обясняват <10% от наследствеността, въпреки че имат най-високо обогатяване. При репликирането на тези открития, не беше установен значим принос от редките кодиращи варианти в независими кохорти за шизофрения, генотипирани чрез GWAS и екзомни чипове. Получените резултатите подчертават важността на анализа на компонентите на наследствеността при разкриването на функционалната архитектура на честите болести.

13. Lazaridis, I., N. Patterson, A. Mittnik, G. Renaud, S. Mallick, K. Kirsanow [...] Karachanak-Yankova S. [...] et al. Ancient human genomes suggest three ancestral populations for present-day Europeans. - Nature. 513(7518), 2014, 409-413. (IF: 41.577)

Секвенирахме геномите на първобитен земеделец от Германия от преди 7000 години и осем ловци-събирачи от Люксембург и Швеция от преди 8000 години. Сравнихме получените и други древни геноми с 2 345 съвременни лица при което показахме, че повечето съвременни европейци произхождат от поне три силно диференцирани популации: западноевропейски ловци-събирачи, чието генетично наследство се среща при всички европейски, но не и при блискоизточните популации; древни северноевразийци, свързани със сибирските популации от късния палеолит, които са допринесли както за европейските, така и за блискоизточните популации; и ранни европейски земеделци, които са предимно от блискоизточен произход, но също така носят наследство свързано с западноевропейски ловци-събирачи. Създадохме модел на дълбоките връзки на тези популации и показахме, че ранните европейски земеделци носят 44% генетично наследство от "базисна евразийска" популация, която се е разделила преди диверсификацията на други неафрикански линии.

14. Ripke, S., B. M. Neale, A. Corvin, J. T. R. Walters, K. H. Farh, P. A. Holmans [...] Karachanak-Yankova S. [...] et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. - Nature. 511(7510), 2014, 421-427. (IF: 41.577)

Шизофренията е разстройство с висока наследственост. Генетичният риск за заболяването се дължи на голям брой алели, включително и чести алели с малък ефект, които могат да бъдат открити чрез цялостни геномни асоциативни проучвания. В това проучване докладваме многоетапно цялостно геномно асоциативно проучване на шизофрения върху 36 989 случая и 113 075 контроли. При анализа бяха идентифицирани 128 независими асоциации, обхващащи 108 консервативно дефинирани локуси, които показват значимост на ниво на генома, като 83 от които не са описани в литературата. Асоциациите са чести сред гените, експресирани в мозъка, което дава биологично обяснение на откритията. Голяма част от установените локуси могат да дадат изцяло нови перспективи за етиологията на заболяването, но асоциациите в *DRD2* и няколко гена, участващи в глутаматергичната невротрансмисия, кодират молекули с известно и потенциално терапевтично значение за шизофренията и са в съответствие с водещите патофизиологични хипотези. Освен гените, експресирани в мозъка, асоциациите са по-чести в гени, експресирани в тъкани с важни роли в имунитета, което дава подкрепа на идеята за съществуването на връзка между имунната система и шизофренията.

15. Toncheva, D., M. Mihailova-Hristova, R. Vazharova, R. Staneva, S. Karachanak, P. Dimitrov, et al. NGS nominated *CELAI*, *HSPG2*, and *KCNK5* as candidate genes for predisposition to balkan endemic nephropathy. - BioMed Research International. 2014, 2014. (IF:2.583)

Балканската ендемична нефропатия (БЕН) е фамилна хронична тубулоинтерстициална болест с внезапно начало и бавна прогресия, водеща до терминална бъбречна недостатъчност. Резултатите от молекулярно-биологичните изследвания предполагат, че БЕН е мултифакторно заболяване с генетична предразположеност към рискови фактори на околната среда. Проведено е цялостно екзомно секвениране на 22 000 гени

с Illumina Nextera Exome Enrichment Kit на 22 ДНК проби (от 11 български и 11 сръбски пациенти). Софтуерният анализ е извършен чрез NextGene, Provean и PolyPhen. Честотата на всички анотирани генетични варианти с вреден/увреждащ ефект е сравнена с тази при европейски популации. След това, анализът е проведен и върху неанотирани варианти (без налични данни за тях и такива, които не се срещат при здрави български контроли). Не се открива статистически значима разлика между анотираните варианти при пациентите с БЕН и европейските популации. От неанотираните варианти с честота над 40% в двете групи пациенти, номинирахме 3 гена с възможни вредни/увреждащи варианти - *CELA1*, *HSPG2* и *KCNK5*. Мутантните гени (*CELA1*, *HSPG2* и *KCNK5*) при пациенти с БЕН кодират протеини от базалната мембрана/извънклетъчния матрикс или играещи роля за съдовия тонус, силно свързани с процеса на ангиогенеза. Въз основа на това, предполагахме, че аномален процес на ангиогенеза играе ключова роля в молекулярната патогенеза на БЕН.

16. Bulik-Sullivan, B., P. R. Loh, H. K. Finucane, S. Ripke, J. Yang, N. Patterson, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, et al. LD score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies. - *Nature Genetics*. 47(3), 2015, 291-295. (IF: 27.125)
Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium: S. Ripke, Neale B. M., Corvin A., Walters J. T. R., Farh K-H., Holmans P. A. [...] Karachanak-Yankova S. [...] et al.

Както полигенността (редица малки генетични ефекти), така и заблуждаващите отклонения, като скритата родственост и популационната стратификация, могат да доведат до повишено разпределение на тестовата статистика при цялостните геномни асоциативни проучвания (GWAS). Методите използвани понастоящем обаче не могат да разграничат това повишаване от истинския полигенен сигнал и отклонението. Ние разработихме подход, LD числова регресия, който количествено оценява всеки от тези приноси, като изследва връзката между тестовата статистика и неравновесната скаченост (LD). Стойността на сечението на LD числовата регресия може да се използва за определяне на по-мощен и точен фактор на корекция от геномния контрол. Установихме силни доказателства, че полигенността е отговорна за по-голямата част от повишаването в тестовата статистика в много GWAS с голям размер на извадката.

17. Busby, G. B. J., G. Hellenthal, F. Montinaro, S. Tofanelli, K. Bulayeva, I. Rudan [...] Karachanak-Yankova S. [...] et al. The role of recent admixture in forming the contemporary West Eurasian genomic landscape. - *Current Biology*. 25(19), 2015a, 2518-2526. (IF: 9.251)

Проучванията на ДНК, изолирана от човешки фосили и археологически останки проведени през последните няколко години, дадоха значими нововъведения в историята на човешкия вид. Няколко забележителни публикации описват геномите на древни хора от Западна Евразия и разкриват наличието на мащабни и динамични популационни движения през последните 10 000 години, показвайки че генетичният произход на съвременните популации вероятно се дължи на смесица от няколко древни

групи. Въпреки че, тези данни поставят фокуса върху детайли от западноевразийската праистория, проучванията, насочени към разбирането на процесите, които са оформили съвременния генетичен пейзаж на Западна Евразия, са ограничени по броя на популациите включени в извадката, тъй като са проведени от регионална или глобална перспектива. Използвайки наскоро описаните хаплотип-основани техники, представяме резултатите от системно проучване на историята на смесване на популациите в Западна Евразия и показваме, че смесването е обща характеристика в почти всички групи. Освен в Северозападна Европа смесването във всички региони включва процеси на приток на генетичен материал от извън Западна Евразия, които ние успяхме да датираме към определени времеви периоди. В Северна, Западна и Централна Европа популационните смесвания между локалните групи основно са протичали в периода от 300 до 1200 год. от н.е. Сравненията на генетичните профили на западноевразийските популации преди и след смесването показват, че движението на популациите през последните 1500 години вероятно е поддържало диференциацията между групите. Нашият анализ предоставя времева рамка на събитията на генен поток, които са генерирани съвременния генетичен пейзаж на Западна Евразия.

18. Karachanak-Yankova, S., D. Nesheva, A. S. Galabov & D. Toncheva. Distribution of East Eurasian Y-Chromosome and Mitochondrial DNA Haplogroups across Eurasia: Insights into the Genetic Ancestry of Bulgarians. - *Advances in Anthropology*. 5(04), 2015, 205. (IF:0)

Генофондът на съвременните българи по митохондриалната ДНК (мтДНК) и Y-хромозомата се състои предимно от западноевразийски хаплогрупи. От друга страна, източноевразийските линии се срещат при много ниски честоти сред българите, представени само от мтДНК хаплогрупите C (0.2%), D (0.4%) и Z (0.1%) (Karachanak и съавт., 2012) и Y-хромозомните хаплогрупи C, N и Q (всяка с честота от 0.5%) (Karachanak и съавт., 2013). Подобен модел се наблюдава и при античните мтДНК проби от прабългарски човешки останки, които принадлежат само към западноевразийски мтДНК хаплогрупи (Nesheva и съавт., 2015). За да изследваме генетичния произход на българите от гледна точка на източноевразийските хаплогрупи, анализирахме разпространението на Y-хромозомните хаплогрупи C, N и Q и мтДНК хаплогрупите C, D и Z в Евразия. Анализът беше проведен върху литературни данни за повече от 15 000 индивида от различни евразийски (суб-) популации за всяка от тези хаплогрупи. Събраните данни бяха използвани за построяване на евразийски карти отразяващи честотите на разглежданите хаплогрупи и за тестване на значимостта на тяхната срещаемост между българите и европейците, съседните европейски популации на българите и популациите, които според някои исторически концепции могат да имат общ произход с прабългарите, а именно: алтайски, кавказки, сибирски и централноазиатски популации. Географското разпространение на мтДНК хаплогрупите C, D и Z и Y-хромозомните хаплогрупи C, N и Q отразява разликата в тяхната висока честота сред алтайските популации и много ниска честота при българите. Освен това, сравнението на честотата на тези хаплогрупи не показва връзка между българите и алтайските и кавказките популации. Имайки предвид значителния генетичен принос на

прабългарите към съвременния български генофонд, настоящето изследване потвърждава липсата на близка Y-хромозомна или мтДНК връзка между прабългарите от една страна и алтайските и кавказките популации, от друга.

19. Karachanak-Yankova, S., R. Dimova, D. Nikolova, D. Nesheva, M. Koprinarova, S. Maslyankov, et al. Epigenetic Alterations in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. - *Balkan Journal of Medical Genetics*. 18(2), 2015, 15-24. (IF: 0.306)

Епигенетичните промени и особено процесите на ДНК метилиране, играят роля в патогенезата и развитието на захарен диабет тип 2 (ЗДТ2), свързвайки генетични и фактори на околната среда. За да се изясни тази роля, ние проведохме анализ включващ пациенти с различна продължителност на ЗДТ2, при който бяха изследвани: (i) нивата на експресия на метил-СрG-свързващ домен протеин 2 (*MBD2*) като маркер на ДНК метилирането и (ii) промени в метилирането на 22 гена, свързани с клетъчния стрес и токсичност. Ние анализирахме *MBD2* мРНК експресионните нива при 16 пациенти и 12 контроли, както и метилационния статус на гени за стрес и токсичност в четири ДНК сборни проби от: (i) контроли; (ii) новодиагностицирани пациенти с ЗДТ2; (iii) пациенти с продължителност на ЗДТ2 <5 години и (iv) пациенти с продължителност на ЗДТ2 > 5 години. Нивата на експресия на *MBD2* са средно 10.4 пъти по-високи при пациенти с ЗДТ2 в сравнение с контролите. Постоянното нарастване на фракцията на метилираната ДНК с увеличаването на продължителността на ЗДТ2 се наблюдава при гените *Prdx2* и *SCARA3*, свързани със защитата от оксидативен стрес и при тумор-супресорните гени *BRCAl* и *Trp53*. В заключение, повишената експресия на *MBD2* при пациентите показва обща дерегулация на ДНК метилирането при ЗДТ2. Повишеното метилиране на *Prdx2* и *SCARA3* гените предполага наличието на смущения в защитата от оксидативен стрес при ЗДТ2. Увеличеното метилиране на гените *BRCAl* и *Trp53* разкрива епигенетична причина за увеличаване на риска от рак, свързан с ЗДТ2.

20. Nesheva, D. V., S. Karachanak-Yankova, M. Lari, Y. Yordanov, A. Galabov, D. Caramelli & D. Toncheva. Mitochondrial DNA suggests a western eurasian origin for ancient (proto-) Bulgarians. - *Human Biology*. 87(1), 2015, 19-28. (IF:0.600)

Древните българи (прабългарите) отдавна се смятат за тюркска популация. През последните три десетилетия бяха открити редица доказателства, които противоречат на това твърдение, но до момента те не включваха анализ на антична митохондриална ДНК (мтДНК). За да запълним тази празнота, събрахме проби от човешки останки от VIII-X век, открити в три некропола в България: Ножарево (област Силистра) и Манастира на Мостич (Шуменско) в Североизточна България и Туховище (Сатовча) в Югозападна България. Филогенетичният анализ на 13 антични ДНК проби (изолирани от зъби) идентифицира 12 различни хаплогена класифицирани в мтДНК хаплогрупи, които се срещат в днешните европейски и западноевразийски популации. Нашите резултати предполагат западноевразийски майчин произход за прабългарите, както и генетично сходство между тях и съвременните българи. Нашата бъдеща работа ще предостави допълнителни данни, които ще изяснят произхода на прабългарите; като по този начин ще дадат нови насоки в разбирането на европейската генетична еволюция.

21. Sudmant, P. H., S. Mallick, B. J. Nelson, F. Hormozdiari, N. Krumm, J. Huddleston, [...] Karachanak-Yankova S. [...] et al. Global diversity, population stratification, and selection of human copy-number variation. - Science. 349(6253), 2015. (IF: 41.058)

Секвенирахме 236 индивида от 125 различни човешки популации за да изследваме изменчивостта и следите от естествения отбор върху дупликационните и делеционните варианти в брой копия (CNVs). Установихме, че дупликациите показват фундаментално различни популационни генетични следи и следи от естествения отбор в сравнение с делециите и е по-вероятно да бъдат стратифицирани между човешките популации. Чрез възстановяването на първоначалния човешкия геном, идентифицирахме мегабазите от ДНК, изгубени в различни линии и точно определихме големите делеции, вмъкнати от линията на изчезналия Денисов човек, които се срещат с висока честота само в съвременните океански популации. Открихме, че частта от ДНК последователността обхваната от CNVs е по-голяма от тази обхваната от единичните нуклеотидни замени сред неафриканците, отколкото при африканските популации, но смятаме, че тази разлика вероятно се дължи на уникални аспекти от историята на неафриканските популации.

22. Vilhjálmsson, B. J., J. Yang, H. K. Finucane, A. Gusev, S. Lindström, S. Ripke [...] Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium [...] et al. Modeling Linkage Disequilibrium Increases Accuracy of Polygenic Risk Scores. - American Journal of Human Genetics. 97(4), 2015, 576-592. (IF: 8.855)
Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium: S. Ripke, Neale B. M., Corvin A., Walters J. T. R., Farh K-H., Holmans P. A. [...] Karachanak-Yankova S. [...] et al.

Оценките на полигенния риск са огромно обещание за прогнозиране на сложния риск от заболяване и ще станат по-точни с увеличаването на размерите на изследваните извадки. Стандартният подход за изчисляване на оценките на риска се състои в изключване на маркери въз основа на неравновесната скаченост (LD) и прилагане на праг за p стойността към статистическите данни за асоциацията, чрез което се изключва информация и може да се намали предиктивната точност. Ние въвеждаме „Ldpred” метод, който установява последващата средна стойност на размера на ефекта за всеки маркер, като предварително използва размера на ефекта и LD информация от външен набор източници. Теорията и симулациите показват, че Ldpred превъзхожда подхода на изключване на маркери, последван от въвеждане на прагова стойност, особено при големи размери на извадките. Така, предиктивният R^2 се увеличава от 20.1% до 25.3% в голям набор от данни за шизофрения и от 9.8% до 12.0% в голям набор от данни за множествена склероза. Подобно относително подобрене на точността беше наблюдавано за три допълнителни масиви от данни за болести и за неевропейски проби със шизофрения. Предимството на Ldpred по отношение на съществуващите методи ще нараства с увеличаването на размера на извадката.

23. Franke, B., Stein, J. L., Ripke, S., Antilla, V., Derrek P. H., van Hulzen K. J. E. [...] Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium [...] et al.

Genetic influences on schizophrenia and subcortical brain volumes: Large-scale proof of concept. - Nature Neuroscience. 19(3), 2016, 420-431. (IF:27.125)

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium: S. Ripke, Neale B. M., Corvin A., Walters J. T. R., Farh K-H., Holmans P. A. [...] Karachanak-Yankova S. [...] et al.

Шизофренията е тежко психиатрично заболяване с висока наследственост. Мозъчната структура и функция обикновено се различават между пациентите със шизофрения и здрави лица. Тъй като постоянно се откриват нови чести генетични асоциации както за шизофренията, така и за фенотипите на мозъчното изобразяване, можем да използваме геномни данни, за да изследваме генетичното припокриване. В настоящото проучване обединихме резултатите от проучвания на чести вариантни при шизофрения (33 636 случая, 43 008 контроли) и обемите на няколко (главно субкортикални) мозъчни структури (11 840 пациенти). Не установихме доказателства за генетично припокриване между риска от шизофрения и измерванията на обемите на субкортикалните структури, нито на нивото на генетичната архитектура от честите варианти, нито от единичните генетични маркери. Тези резултати предоставят доказателство за концепцията (макар и въз основа на ограничен набор от измервания на обема на субкортикалните структури) и определят пътна карта за бъдещи проучвания, изследващи генетичната ковариация между структурните или функционалните мозъчни фенотипове и риска от психиатрични болести.

24. Johnson, E. C., D. W. Bjelland, D. P. Howrigan, A. Abdellaoui, G. Breen, A. Borglum [...] Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium [...] et al. No Reliable Association between Runs of Homozygosity and Schizophrenia in a Well-Powered Replication Study. - PLoS Genetics. 12(10), 2016. (IF: 5.54)

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium: S. Ripke, Neale B. M., Corvin A., Walters J. T. R., Farh K-H., Holmans P. A. [...] Karachanak-Yankova S. [...] et al.

Утвърдено е, че инбридингът увеличава риска от рецесивни моногенни заболявания, но не е достатъчно известно дали той допринася за етиологията на мултифакторни болести като шизофренията. Един от начините за оценка на ефектите от инбридинга е да се изследва връзката между диагнозата на заболяването и автозиготността на генома, изчислена чрез използване на участъците с хомозиготност (ROH) в изследвания на единични нуклеотидни полиморфизмите в целия геном. Използвайки данни за шизофрения от Консорциума за психиатрична геномика (n = 21 868), Keller и съавт., (2012) изчисляват, че вероятността от развитие на шизофрения се увеличава с приблизително 17% за всеки допълнителен процент от генома, който е автозиготен ($\beta = 16,1$, CI (β) = 6.93; 25.7 $Z = 3.44$, $p = 0.0006$). В това изследване, ние описваме резултатите от репликативно проучване на 22 независими набори от данни от изследвания тип случаи-контроли на шизофрения от Консорциума за психиатрична геномика (n = 39 830). Използвайки същите ROH прагови стойности и процедури като Keller и съавт. (2012 г.), не успяхме да възпроизведем значимата асоциация между ROH тежестта и

шизофренията в независимите данни от консорциума за фаза II, въпреки че ефектът беше в предвидената посока, а комбинираният (първоначален и репликативен) набор от данни доведе до по-малка, но значима връзка между коефициента на инбридинг според ROH и шизофренията ($\beta = 4.86$, CI (β) = [0.90,8.83], $Z = 2.40$, $p = 0.02$). След Keller и съавт. (2012 г.), няколко проучвания съобщават за противоречива асоциация на тежестта на ROH с мултифакторните признаци, особено при данни от проучвания тип случаи-контроли. Тези конфликтни резултати биха могли да подсказват, че ефектите от автозиготността се повлияват от различни фактори, като например социално-икономическия статус, образованието, градска среда и религиозност, които могат да бъдат свързани както с инбридинга, така и с резултатите на изследваните стойности.

25. Mallick, S., H. Li, M. Lipson, I. Mathieson, M. Gymrek, F. Racimo [...] Karachanak-Yankova S. [...] et al. The Simons Genome Diversity Project: 300 genomes from 142 diverse populations. - Nature. 538(7624), 2016, 201-206. (IF:27.125)

Докладваме набор от данни от проекта "Саймънс геномна изменчивост": висококачествени геноми от 300 индивида от 142 различни популации. Тези геноми включват най-малко 5.8 милиона базови двойки, които не присъстват в човешкия референтен геном. Нашият анализ разкрива ключови характеристики на пейзажа на човешката геномна изменчивост, както и това, че степента на натрупване на мутации се е ускорила с около 5% при неафриканците в сравнение с африканците, след тяхното разделяне. Установихме, че предците на някои от днешните човешки популации са били съществено разделени преди 100 000 години, много преди археологически доказаното начало на съвременното човечество. Също така показваме, че произходът на местните популации от Австралия, Нова Гвинея и Андаманските острови не е от ранното разселване на съвременните хора; а потеклото на тези популации по-скоро съвпада с това на другите неафриканци.

26. McLaughlin, R. L., D. Schijven, W. Van Rheenen, K. R. Van Eijk, M. O'Brien, R. S. Kahn [...] Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium [...] et al. Genetic correlation between amyotrophic lateral sclerosis and schizophrenia. - Nature Communications. 8, 2017. (IF: 12.353)
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium: S. Ripke, Neale B. M., Corvin A., Walters J. T. R., Farh K-H., Holmans P. A. [...] Karachanak-Yankova S. [...] et al.

По-рано показахме, че честотата на шизофрения при родствениците на пациенти с амиотрофична латерална склероза (АЛС) е по-висока от очакваната, което предполага съществуването на етиологична връзка между тези две болести. В тази връзка, изследвахме генетичната връзка между АЛС и шизофренията, като използвахме данни от цялостни геномни асоциативни проучвания за над 100 000 индивиди. Използвайки LD числовата регресия, ние установихме, че генетичната корелация между АЛС и шизофренията е 14.3% (7.05-21.6; $P = 1 \times 10^{-4}$), като оценката на полигенния риск от шизофрения обяснява до 0.12% от дисперсията при АЛС ($P = 8.4 \times 10^{-7}$). При тези открития може да се очаква леко увеличена коморбидност на АЛС и шизофренията

(коефициент на вероятност 1.08-1.26), но това заключение изисква мащабни епидемиологични проучвания. Използвайки условен анализ на погрешните открития идентифицирахме пет потенциално нови АЛС-асоциирани локуси. Предполагаме, че познаването на споделените невробиологични механизми на тези две болести могат да доведат до нови хипотези за бъдещи предклинични и клинични проучвания.

27. Karachanak-Yankova, S., D. Nesheva, D. Toncheva & A. S. Galabov. The Uniparental Genetic Landscape of Modern Slavic Speaking Populations. - *Advances in Anthropology*. 7(04), 2017, 318. (IF:0)

Популациите говорещи славянски езици са най-многобройната индоевропейска етнолингвистична група в Европа. Те имат голямо разнообразие и попадат в три групи: западно-, източно- и южнославянски популации. За да дадем принос към разбирането на връзката между езиковата и генетична принадлежност на славянските популации, за пръв път анализирахме техните генетични връзки по майчина и бащина линия и илюстрирахме тяхната позиция в европейския еднородителски генетичен пейзаж. За целта събрахме публикувани данни за честотите на хаплогрупите по митохондриалната ДНК (мтДНК) и Y-хромозомата в славянските и други европейски популации и ги сравнихме чрез метода на главните компоненти (PCA). При сравненията между славянските популации западните и източните славяни са по-близо разположени, докато южнославянските популации са групирани самостоятелно. В европейски контекст южнославянските популации са разположени по-близо до съседните балкански неславянски и северно италианските популации, отколкото до другите славянски народи. При изследването на еднородителската изменчивост на популациите говорещи славянски езици трябва да се вземе предвид преобладаването на Y-хромозомната хаплогрупа N сред източните славяни (обхващаща почти половината от генофонда на някои от тези популации) и почти пълната ѝ липса сред другите популационни групи (сред които честотата ѝ не превишава 2% - 3%). В заключение, данните в настоящото изследване сочат, че западните и източните славянски популации от една страна и южнославянските популации от друга представляват отделни групи въз основа на тяхната еднородителска генетична структура, което показва, че те не споделят значителен общ генетичен произход и че съществува голямо генетично разнообразие в славянското езиково единство.

28. Нешева, Д., Карачанак-Янкова, С., Гълъбов, А., Тончева, Д. Основни проблеми и решения при работа с древни кости и зъби – *Списание на БАН*. 6, 2017, 54-57. (IF:0)

Развитието и подобряването на технологиите позволи възстановяване на ДНК (дезоксирибонуклеинова киселина) последователности от музейни експонати, археологически открития и фосилни останки. Основните проблеми при работа с антична ДНК (аДНК) са: контаминацията с екзогенна ДНК (човешка и по-рядко бактерилна); грешки по време на работата с множество амплификации, грешки по време на секвенирането; деградацията и малкият брой копия на частично запазената ДНК; хидролитични нарушения, най-често дезаминиране (цитозина се превръща в

урацил). В тази връзка е създаден набор от критерии за оптимизиране на работата с автентични ДНКи като секвениране на проби от целия екип работил по материала, с цел установяване на контаминация с тяхна ДНК; работа в стерилни условия със специално облекло и в отделни лаборатории, специално предназначени за работа с аДНК; повторение на експериментите на всеки етап от работата за доказване на предходните резултати. Спазването на тези изисквания дават възможност за получаване на автентични резултати при изследвания на аДНК.

29. Михайлова, М., Дамянова В., Балабански Л., Сербезов Д., Антонова О., Карачанак-Янкова С., Нешева Д., Хамуде З., Станева Р., Николова Д., Хаджидекова С., Тончева Д. Роля на фактори на средата при дълголетие. Социална медицина. 4, 2018, 11-14. (IF:0)

Понастоящем европейските държави в това число и България претърпяват значителни демографски промени, като средната продължителност на живота на европейците непрекъснато нараства, а раждаемостта спада. Според Европейската комисия тази тенденция ще се запази през следващите десетилетия, което ще доведе до състаряване на населението и до значителни промени в икономическия и здравния сектор. България не прави изключение и по данни на Националния статистически институт в края на 2015 г. 20,4% от населението е било над 65-годишна възраст. Процесът на стареене се превърна в изключително интересен проблем, тъй като е генетично заложен и възниква в резултат на малена способност на организма да поддържа нормална хомеостаза. Механизмите все още не са добре изяснени, но те повишават риска за появата на множество заболявания на различни тъкани и органи. Проучванията в областта, обхващащи групи от близнаци столетници, показват, че дълголетие е в голяма степен генетично обусловено. Идентифицирането на молекулните механизми на стареенето ще подпомогне за създаване на лечебни стратегии, удължаващи продължителността на живота в условия на съхранена когниция и физическа активност. Използването на разработени въпросници, свързани с оценката на начина на живот на столетниците, би могло да подпомогне идентифицирането на фактори на средата с важно значение за дълголетие. Начинът на живот, съобразен с генетичните предиспозиции, би могъл значително да подобри качеството на живот сред възрастните хора в популацията.

30. Сербезов Д. Р., Балабански Л. Т., Николова Д. Н., Хаджидекова С. П., Станева Р. Г., Карачанак-Янкова С. К., Михайлова М. Г., Дамянова В. И., Антонов Г. Г., Въжарова Р. В., Тончева Д. И. Варианти в гени, свързани с онкогенеза и сърдечно-съдови заболявания при суперстолетници. Съвременна медицина. 2018 (приета за печат) (IF:0)

Суперстолетниците, индивиди успели да достигнат 110 или повече години, са изключително рядко явление и техният брой в световен мащаб се изчислява на не повече от няколко стотин индивида. Предполага се, че в техния геном отсъстват патологични и/или се съдържат протективни генетични варианти. Установяването им би било от особено значение за разкриване ролята на гените в етиопатогенезата на асоциирани с напредналата възраст заболявания. Такива са онкологичните и

сърдечносъдовите заболявания, и именно те са основна причина за смъртността в икономически развитите държави. Ние тествахме тази хипотеза, като анализирахме честота на патогенни, протективни и варианти с неясно клинично значение в гени асоциирани с тези заболявания в публично достъпна геномна база данни на 17 суперстолетника и 34 контроли (21-79 години). В подкрепа на публикуваните до сега данни, нашият анализ показва липсата на статистически значими разлики в честотите на патологични варианти в генома на суперстолетници и този на контролната група. Анализираните генотипи са в Харди-Вайнберг равновесие, което свидетелства за липса на естествен отбор спрямо тези генетични варианти. Ние дискутираме възможни обяснения за наблюдаваните честоти на изследваните варианти и подчертаваме необходимостта от изясняване ролята на вариантите с досега неясно клинично значение.

31. Anttila, V., Bulik-Sullivan, H. K., Finucane, J. Bras, L. Duncan, [...] Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium [...] et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. - Science. 360(6395), 2018. (IF: 41.058) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium: Adolfsson, R., Agartz, I., Agerbo E., Albus, M., Alexander, M., Amin, F. [...] Karachanak-Yankova S. [...] et al.

Мозъчните нарушения могат да проявят значителна коморбидност и често споделят симптоми, предизвиквайки дискусии за тяхното етиологично припокриване. Ние определихме припокриването в генетичните основи на 25 мозъчни нарушения от цялостни геномни асоциативни проучвания на 265 218 пациенти и 784 643 контроли и оценихме връзката им с 17 фенотипа при 1 191 588 индивида. Психиатричните разстройства имат подобни честоти варианти повишаващи риска, докато неврологичните разстройства се различават в по-голяма степен както между себе си, така и от психиатричните разстройства. Също така установихме значимо припокриване между болестите и редица мозъчни фенотипове, включително когнитивни мерки. Освен това направихме симулации, за да проучим как статистическата сила, диагностичната неправилна класификация и фенотипната хетерогенност засягат генетичните корелации. Тези резултати подчертават важността на генетична изменчивост по отношение на честите варианти като рисков фактор за мозъчните разстройства и стойността на методите изследващи наследствеността в разбирането на тяхната етиология.

32. Ni, G., Gratten J., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Wray N. R., Lee S. H. Age at first birth in women is genetically associated with increased risk of schizophrenia. - Scientific Reports. 8(1), 2018a. (IF: 4.122) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium: S. Ripke, Neale B. M., Corvin A., Walters J. T. R., Farh K-H., Holmans P. A. [...] Karachanak-Yankova S. [...] et al.

Скорошните проучвания показват, че деца, родени както от по-млади, така и от по-възрастни родители имат по-висок риск от проблеми с психичното здраве в сравнение с децата родени от родители на средна възраст. При предишно проучване използвахме

нов дизайн, за да разкрием латентен механизъм на генетична асоциация между шизофренията и възрастта на жените при първо раждане (AFB). В настоящото проучване използваме независими данни от UK Biobank (N = 38 892), за да открием асоциация между предвидения генетичен риск от шизофрения и AFB при жените и да оценим генетичната корелация между шизофрения и AFB при жени, разделени в групи от по-млади и по-възрастни. Открихме доказателства за асоциация между предиктивния генетичен риск от шизофрения и AFB при жените ($P = 1.12 \times 10^{-5}$) и установихме генетична хетерогенност между групите с по-малка и по-голяма AFB ($P = 3.45 \times 10^{-3}$). Генетичната корелация между шизофренията и AFB в по-младата група е -0.16 ($SE = 0.04$), докато тази между шизофренията и AFB в по-старата група е 0.14 ($SE = 0.08$). Нашите резултати предполагат, че както ранната, така и късната възраст на жените при първо раждане е асоциирана с повишен генетичен риск за шизофрения в извадката на UK Biobank. Тези открития хвърлят нов поглед върху факторите допринасящи за сложната архитектура на био-социалния риск, с което се укрепва връзката между възрастта на родителите и психическото здраве на потомството.

33. Ni, G., G. Moser, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Wray N. R. & Lee S. H. Estimation of Genetic Correlation via Linkage Disequilibrium Score Regression and Genomic Restricted Maximum Likelihood. - American Journal of Human Genetics. 102(6), 2018b, 1185-1194. (IF: 8.855)
Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium: S. Ripke, Neale B. M., Corvin A., Walters J. T. R., Farh K-H., Holmans P. A. [...] Karachanak-Yankova S. [...] et al.

Генетичната корелация е ключов популационен параметър, който описва споделяната генетична архитектура на мултифакторните признаци и заболявания. Тя може да бъде оценена чрез най-съвременни методи, т.е. числова регресия на неравновесната скаченост (LDSC) и максимална вероятност ограничена в генома (GREML). Значително по-малката изчислителна тежест на LDSC метода в сравнение с GREML го прави привлекателен инструмент, въпреки че точността (т.е. степента на стандартните грешки) на оценките според LDSC не е подробно проучена. При симулациите показваме, че точността на GREML като цяло е по-висока от тази на LDSC. При наличие на генетична хетерогенност между изследваната извадка и референтните данни, от които се изчисляват стойностите за LD, точността на LDSC допълнително се понижава. При анализи на данни, които оценяват генетичната корелация между шизофренията и индекса на телесната маса, показваме, че оценките според GREML, изчислени върху данни за $\sim 150\,000$ индивида, са с по-голяма точност от оценките на LDSC за $\sim 40\,000$ индивида. При GREML анализ с геномно разделяне е установено, че генетичната корелация между шизофренията и телесния ръст е значително отрицателна за регулаторните региони, които се откриват с по-малка мощност при използване на цялостния геномен или LDSC подхода. В заключение, оценките според LDSC трябва да бъдат внимателно интерпретирани, тъй като не е напълно сигурно, че комбинираните метаданни са хомогенни. Препоръчваме всички интересни открития от масовия LDSC анализ за голям брой мултифакторни признаци да бъдат допълнително потвърдени, в случаите в които е възможно, с по-подробни анализи с методите GREML, дори ако размерите на извадките са по-малки.

34. Ruderfer, D. M., Ripke S., McQuillin A., Boocock J., Stahl E. A., W. Pavlides J. M. [...] Karachanak-Yankova S. [...] et al. Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes. - Cell. 173(7), 2018, 1705-1715.e1716. (IF:31.398)

Шизофренията и биполярното афективно разстройство са две отделни диагнози, които споделят симптоми. Разбирането на генетичните фактори, допринасящи за общите и специфични за тези две болести симптоми, ще бъде от решаващо значение за подобряване на диагностиката и лечението им. В геномни данни за 53 555 случая (20 129 с биполярно афективно разстройство и 33 426 със шизофрения) и 54 065 контроли, бяха идентифицирали 114 значими локуса, които показват, че двете болести споделят нарушения в синаптичните и невроналните пътища. Сравняването на шизофренията с биполярното афективно разстройство (при 23 585 случая със шизофрения и 15 270 с биполярно афективно разстройство) идентифицира четири геномни участъка, включително такъв с рискови варианти, които нямат отношение към болестите и с гени за отговор на калиеви йони, които допринасят за разликите в биологията на двете болести. Оценките на полигенния риск (PRS) идентифицираха няколко значими корелации при фенотиповете, които се срещат само при контролите, включително и на шизофренията с психотичните характеристики и на биполярното афективно разстройство с началото на заболяването. Тези резултати дават допълнителни доказателства за ползата на генетиката при изясняването на симптомите и потенциалното лечение на шизофренията и биполярното афективно разстройство [34].

Дата: 27.08.2018 г.
Гр. София

.....
Сена Карачанак-Янкова