



## 18 - GWAS DE 944,133 INDIVIDUOS PROPORCIONA INFORMACIÓN SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD HEMORROIDAL

T. Zheng<sup>1,2</sup>, D. Hellinghaus<sup>3</sup>, S. Juzenas<sup>3</sup>, F. Cossais<sup>4</sup>, The Hemorrhoidal Disease GWAS Group, The 23andme Research Team, T. Wedel<sup>4</sup>, V. Kahlke<sup>4</sup>, C. Schafmayer<sup>5</sup>, A. Franke<sup>3</sup> y M. D'Amato<sup>1,2,6</sup>

<sup>1</sup>Monash University, Melbourne (Australia). <sup>2</sup>Karolinska Institutet, Stockholm (Suecia). <sup>3</sup>IKMB, Kiel (Alemania).

<sup>4</sup>Christian-Albrechts-University, Kiel (Alemania). <sup>5</sup>University Medical Center, Rostock (Alemania). <sup>6</sup>CIC bioGUNE, Derio.

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad hemorroidal (HEM) afecta a una gran fracción de la población, pero su etiología, incluida la presunta predisposición genética, no se conoce bien. Presentamos el primer metanálisis del estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) para identificar los factores de riesgo genéticos para HEM.

**Métodos:** Realizamos un metanálisis GWAS de 218.920 pacientes con HEM y 725.213 controles de ascendencia europea. Utilizando datos de GWAS, realizamos múltiples análisis de correlación genética entre HEM y otros rasgos, así como calculamos estimadores de riesgo poligénico (PRS) de HEM y evaluamos su potencial traslacional en conjuntos de datos independientes. Utilizando la anotación funcional de los resultados de GWAS, identificamos genes candidatos de HEM, cuya expresión diferencial y coexpresión en tejidos de HEM se evaluaron empleando análisis de RNA-seq. La localización de proteínas expresadas en loci seleccionados se investigó mediante inmunohistoquímica.

**Resultados:** Demostramos una heredabilidad modesta y una correlación genética de HEM con varias otras enfermedades de los dominios gastrointestinal, neuroafectivo y cardiovascular. HEM PRS validado en 180.435 individuos de conjuntos de datos independientes permitió la identificación de aquellos en riesgo y se correlacionó con una edad de inicio más temprana y cirugía recurrente. Identificamos 102 loci de riesgo de HEM independientes que albergan genes cuya expresión se enriquece en los vasos sanguíneos y los tejidos gastrointestinales, y en las vías asociadas con los músculos lisos, el desarrollo epitelial y endotelial y la morfogénesis. Los análisis transcriptómicos destacaron los módulos de coexpresión de los genes HEM que son relevantes para el desarrollo y la integridad de los sistemas musculoesquelético y epidérmico, y la organización de la matriz extracelular.

**Conclusiones:** La HEM tiene un componente genético que predispone a la disfunción del tejido conectivo, epitelial y del músculo liso.