



UPPSALA  
UNIVERSITET

# Mendelian Randomization

Tove Fall

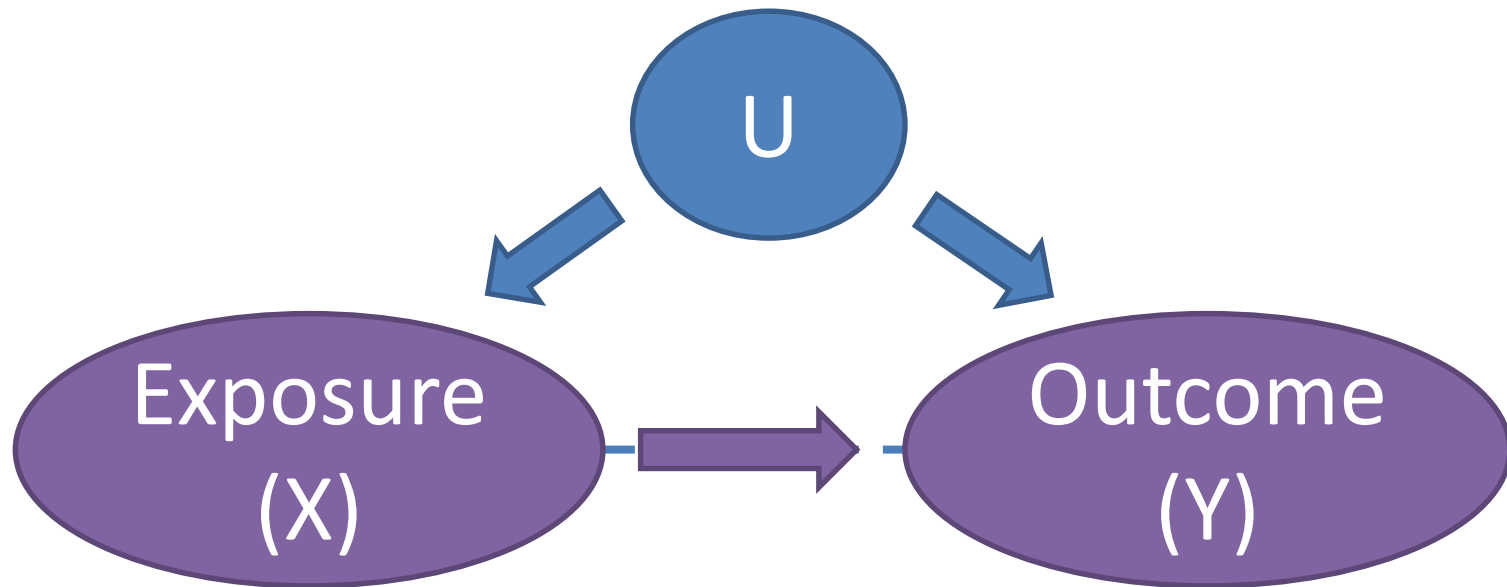
Institutionen för medicinska vetenskaper  
Uppsala Universitet





# Kausal inferens

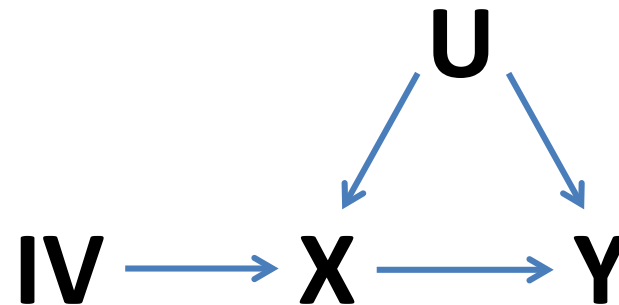
- Korrelation  $\neq$  kausalitet

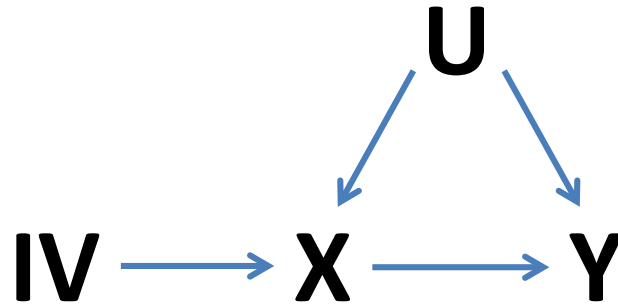




# Instrumentvariabel (IV)-analys

- Använts sedan 1920-talet inom ekonomisk forskning
- En yttre faktor (IV) används som mått på exponeringen av intresse istället för att använda exponeringen självt
- Ett känt exempel är årlig nederbörd som mått på ekonomisk tillväxt i Afrika för att utvärdera effekt på konflikter (Miguel, Satyanath, and Sergenti 2004)





- Instrumentet IV måste påverka X
- IV får inte påverka Y på annat sätt än genom X
- IV får inte påverkas av U



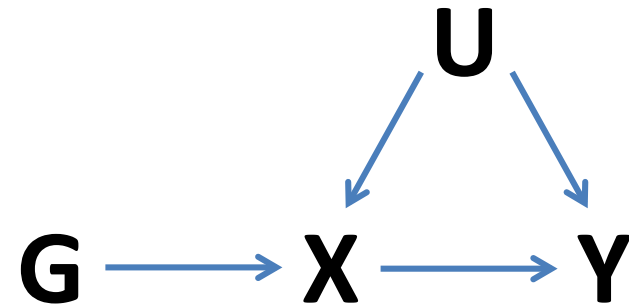
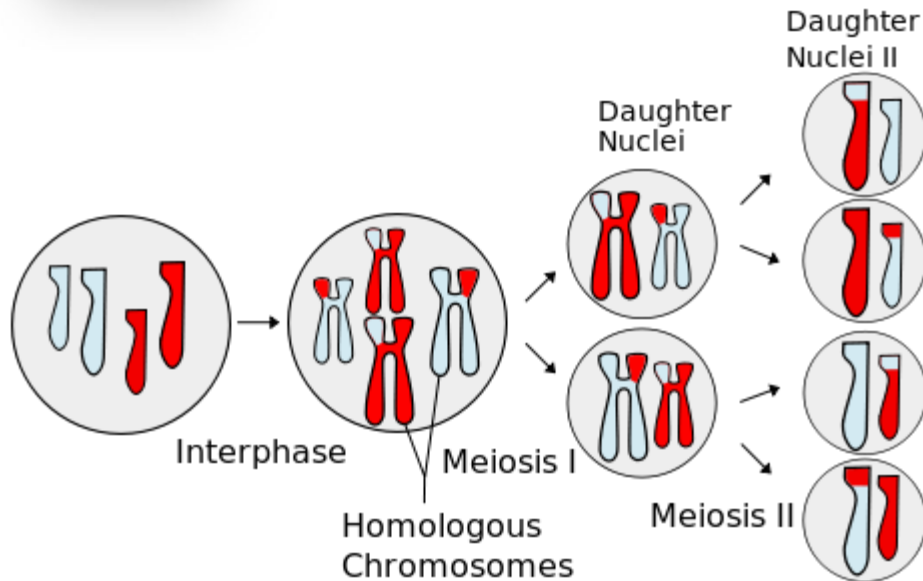
UPPSALA  
UNIVERSITET

**Mendelsk Randomisering** är en  
instrumentvariabelanalys där  
genetisk variation är  
instrumentet





# Varför kan genetisk variation vara ett IV?



- Vid meiosen (bildningen av könsceller) kommer en kopia av varje gen att väljas ut på ett slumpmässigt sätt till avkomman
- Genuppsättningen stabil genom livet
- Detta innebär att U inte påverkar din genuppsättning G



# Genetisk variation

individual 1	5'	A	A	T	T	G	C	G	T	A	G	C	G	G	T	T	T	G	A	C	T	G	T	A
	3'	T	T	A	A	C	G	C	A	T	C	G	C	C	A	A	A	C	T	G	A	C	A	T
individual 2	5'	A	A	T	T	G	C	G	T	T	G	C	G	G	T	T	T	G	G	C	T	G	T	A
	3'	T	T	A	A	C	G	C	A	A	C	G	C	C	A	A	A	C	C	G	A	C	A	T
individual 0	5'	A	A	T	T	G	C	G	T	T	G	C	G	G	T	T	T	G	A	C	T	G	T	A
	3'	T	T	A	A	C	G	C	A	A	C	A	C	C	A	A	A	C	T	G	A	C	A	T

Single nucleotide polymorphism [SNP], 0,1,2

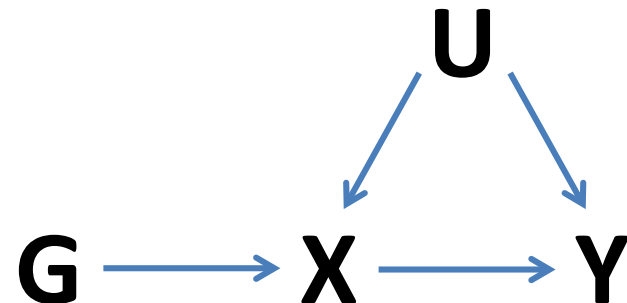


# Statistical Modelling

	Single-locus	Multiple-loci
One-sample	2SLS	2SLS with score
Two-sample (summary data)	Wald ratio	IVW-method

## Other techniques

- One sample MR: structural mean models, Bayesian techniques
- Two-sample MR: MR Egger, robust methods







UPPSALA  
UNIVERSITET

# Example- Cystatin C

- Does elevated Cystatin C contribute to CVD?
- Genome-wide association study included markers downstream the *CST3* gene encoding Cystatin C

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

VOL. 68, NO. 9, 2016

© 2016 THE AUTHORS. PUBLISHED BY ELSEVIER INC. ON BEHALF OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. THIS IS AN OPEN ACCESS ARTICLE UNDER THE CC BY-NC-ND LICENSE (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ISSN 0735-1097

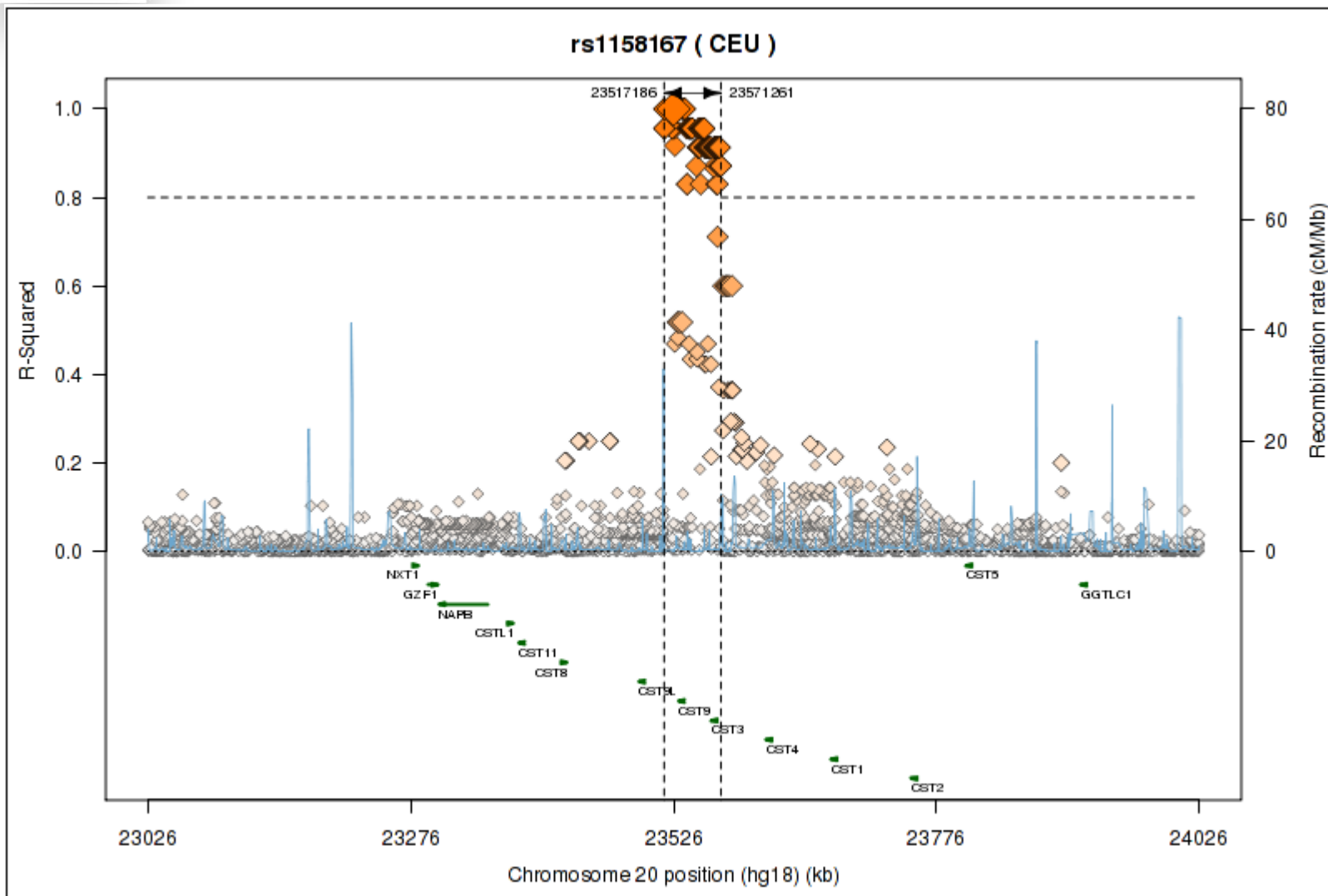
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.092>

## Cystatin C and Cardiovascular Disease



### A Mendelian Randomization Study

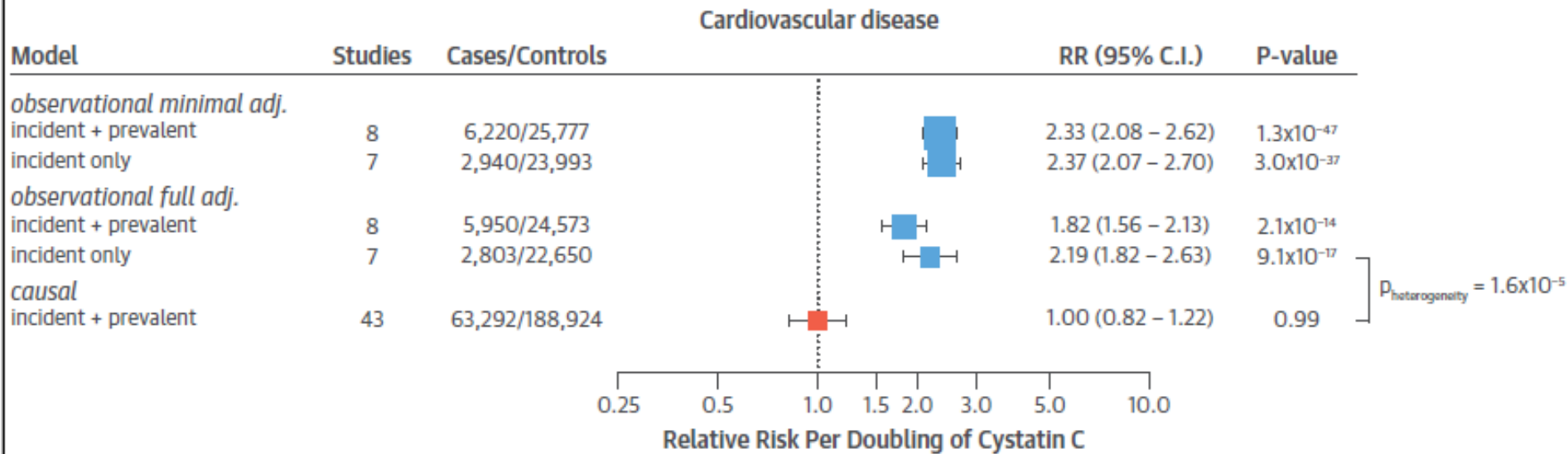
Sander W. van der Laan, MSc,<sup>a,\*</sup> Tove Fall, PhD,<sup>b,\*</sup> Aicha Soumaré, PhD,<sup>c</sup> Alexander Teumer, PhD,<sup>d,e</sup>  
Sanaz Sedaghat, MSc,<sup>f</sup> Jens Baumert, PhD,<sup>g</sup> Delilah Zabaneh, PhD,<sup>h,i</sup> Jessica van Setten, PhD,<sup>a</sup> Ivana Isgum, PhD,<sup>j</sup>  
Tessel E. Galesloot, PhD,<sup>k</sup> Johannes Arpegård, MD,<sup>l,m</sup> Philippe Amouyel, MD, PhD,<sup>n,o</sup> Stella Trompet, PhD,<sup>p,q</sup>  
Melanie Waldenberger, PhD, MPH,<sup>r</sup> Marcus Dörr, MD,<sup>e,s</sup> Patrik K. Magnusson, PhD,<sup>t</sup> Vilmantas Giedraitis, PhD,<sup>u</sup>





# Results

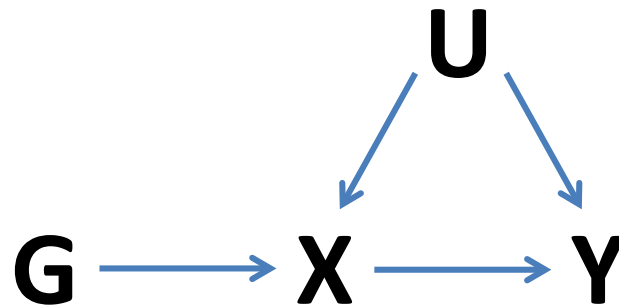
**FIGURE 2** Estimates of the Association of Circulating Cystatin C With CVD Risk





# Begränsningar

- Kan vi vara säkra på att G inte påverkar Y på annat sätt än genom X? [pleiotropi]
- Kan varianten G påverka flera geners uttryck?
- Ofta förklarar G ganska liten del av X, stora material behövs därför





Other genes affected by this SNP?



UPPSALA  
UNIVERSITET

# Begränsningar forts.

- Svårt att vara helt säker på om villkoren är uppfyllda
- Inte möjligt att hitta bra IV för alla exponeringar





UPPSALA  
UNIVERSITET



# Möjligheter

- Många!
- Bland annat är nu de stora läkemedelsföretagen mycket intresserade av MR-studier ex:
- En MR study av en variant i *PLA2G2A* som kodar för secretory phospholipase A2 (sPLA2)-IIA förutsåg de negativa resultaten från en stor klinisk prövning
- En variant i *HMGCR* (statin target) är associerad med lägre LDL-C och ökad risk för diabetes