

GENETIC ANCESTRY AND ACCUMULATION OF BIN1 GENE RISK ALLELES ASSOCIATED TO ALZHEIMER'S DISEASE IN LATIN AMERICAN POPULATIONS

A. LEVI-MONSALVE¹, S.V. FLORES²

¹ Departamento de Antropología, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Chile, Chile

² Universidad Arturo Prat, Iquique, Chile
E-mail: seflores_@unap.cl.

BIN1 gene is the second highest associated locus to Alzheimer's disease (AD). Association between genetic ancestry and susceptibility to AD have been found for APOE, the principal genetic risk factor for AD. However, there is a lack of studies on this relationship for BIN1, which is the aim of this work, focused in four Latin American populations. The individual proportions of genetic ancestry were estimated by using a SNP panel previously proposed and optimized for Latin American populations. Three models were set: a risk allele dominant model, a non-risk allele dominant model and a codominant model. The Poisson regression analysis was applied to the risk allele accumulation and logistic regression to a SNP by SNP model. The Poisson regression models tests showed that the accumulation of risk alleles was associated to ancestry as follow: an increasing risk effect for African in both codominance and dominant models, and a protective effect for Native-American for the risk allele dominant model. In the logistic regression analyses, association to individual genetic ancestry proportions for both models was found for rs17014923 and rs6743470, with negative association for Native American ancestry and positive for African and European. rs744373, showed an opposite pattern: positive association for Native-American ancestry and negative for European. Finally, positive association for African ancestry in Peruvian population at rs17014923. These results suggest an overall protective effect for Native-American ancestry and a risk effect for African ancestry in the Latin American sample, even if some particular SNPs shows an opposite pattern.

Key words: Alzheimer's disease, BIN1 SNPs, Genetic ancestry, Latin American populations, Risk Alleles.

ГЕНЕТИЧНЕ ПОХОДЖЕННЯ ТА НАКОПИЧЕННЯ АЛЕЛІВ РИЗИКУ ГЕНА BIN1, ПОВ'ЯЗАНОГО З ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА В ЛАТИНОАМЕРИКАНСЬКОМУ НАСЕЛЕННІ

© ІНСТИТУТ КЛІТИННОЇ БІОЛОГІЇ ТА ГЕНЕТИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ НАН УКРАЇНИ, 2024

Ген BIN1 є другим локусом за ступенем асоційованості із хворобою Альцгеймера (ХА). Зв'язок між генетичним походженням і схильністю до ХА було виявлено щодо APOE, основного генетичного фактора ризику ХА. Однак наразі недостатньо досліджень цього зв'язку для BIN1, тому це стало метою нашої роботи, зосередженої на чотирьох латиноамериканських популяціях. Індивідуальні співвідношення генетичного походження оцінювали за допомогою панелі SNP, попередньо запропонованої та оптимізованої для латиноамериканських популяцій. Було розроблено три моделі: модель із домінуванням алелів ризику, модель із домінуванням алелів, не пов'язаних із ризиком, і кодомінантна модель. Для розгляду накопичення алелів ризику і логістичної регресії до SNP за допомогою моделі SNP було використано регресійний аналіз Пуассона. Тестування регресійних моделей Пуассона показало, що накопичення алелів ризику було пов'язано з походженням таким чином: ефект ризику для африканців підвищувався в кодомінантній та домінантній моделях, а захисний ефект було виявлено для корінних американців у моделі з домінуванням алелів ризику. У ході аналізу логістичної регресії було виявлено зв'язок rs17014923 і rs6743470 із індивідуальним співвідношенням генетичного походження для обох моделей, при цьому відмічено негативний зв'язок у разі корінного американського походження і позитивний зв'язок для африканців і європейців. rs744373 продемонстрував протилежну схему: позитивний зв'язок для корінного американського походження і негативний – для європейського. Зрештою було виявлено позитивний зв'язок між rs17014923 та африканським походженням у населенні Перу. Ці результати дозволяють припустити загальний захисний ефект для корінного американського населення та ефект ризику для осіб африканського походження у латиноамериканських зразках, навіть якщо деякі окремі SNP демонстрували протилежну картину.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, BIN1 SNP, генетичне походження, латиноамериканське населення, алелі ризику.

REFERENCES

- 1000 Genomes Project Consortium (2015) A global reference for human genetic variation. *Nature* 526 (7571):68
- Adhikari K, Mendoza-Revilla J, Chacyn-Duque JC, Fuentes-Guajardo M, Ruiz-Linares A (2016) Admixture in Latin America. *Curr Opin Genet Develop* 41:106–114
- Barnes KC (2010) Ancestry, ancestry-informative markers, asthma, and the quest for personalized medicine. *J Aller Clin Immunol* 126(6):1139–1140

- Bedoya G, Montoya P, García J, Soto I, Bourgeois S, Carvajal L et al (2006) Admixture dynamics in Hispanics: a shift in the nuclear genetic ancestry of a South American population isolate. *Proc Nat Acad Sci* 103(19):7234–7239
- Benedet AL, Moraes CF, Camargos EF, Oliveira LF, Souza VC, Lins TC et al (2012) Amerindian genetic ancestry protects against Alzheimer's disease. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders* 33(5):311–317
- Bird TD (2008) Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genet Med* 10(4):231–239
- Blue EE, Horimoto AR, Mukherjee S, Wijsman EM, Thornton TA (2019) Local ancestry at APOE modifies Alzheimer's disease risk in Caribbean Hispanics. *Alzheimer's & Dementia* 15(12):1524–1532
- Bryc K, Velez C, Karafet T, Moreno-Estrada A, Reynolds A, Auton A et al (2010) Genome-wide patterns of population structure and admixture among Hispanic/Latino populations. *Proc Nat Acad Sci* 107 (supplement_2):8954–8961
- Chen B, Cole JW, Grond-Ginsbach C (2017) Departure from Hardy Weinberg equilibrium and genotyping error. *Front Genet* 8:167. <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00167>
- Creanza N, Kolodny O, Feldman MW (2017) Cultural evolutionary theory: How culture evolves and why it matters. *Proc Nat Acad Sci* 114(30):7782–7789
- Danecek P, Auton A, Abecasis G, Albers CA, Banks E, DePristo MA, Handsaker RE, Lunter G, Marth GT, Sherry ST, McVean G, Durbin R (2011) The variant call format and VCFtools. *Bioinformatics* 27(15):2156–2158
- Dries DL (2009) Genetic Ancestry, Population Admixture, and the Genetic Epidemiology of Complex Disease Editorial. *Circulation: Cardiovascular Genetics* 2: 540–543
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M et al (2005) Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 366:2112–2117.
- Galanter JM, Fernandez-Lopez JC, Gignoux CR, Barnholtz-Sloan J, Fernandez-Rozadilla C, Via et al (2012) Development of a panel of genome-wide ancestry informative markers to study admixture throughout the Americas. *PLoS Genetics* 8(3):e1002554
- Gorlova O, Fedorov A, Logothetis C, Amos C, Gorlov I (2014) Genes with a large intronic burden show greater evolutionary conservation on the protein level. *BMC Evol Biol* 14:50
- Hall K, Murrell J, Ogunniyi A, Deeg M, Baiyewu O, Gao S et al (2006) Cholesterol, APOE genotype, and Alzheimer disease: an epidemiologic study of Nigerian Yoruba. *Neurology* 66(2):223–227
- Henseler J, Ringle C, Sinkovics R (2009) The use of partial least squares path modeling in international marketing. *Adv Inter Market* 20:277–320
- Hohman TJ, Cooke-Bailey JN, Reitz C, Jun G, Naj A, Beecham GW et al (2016) Alzheimer Disease Genetics Consortium. Global and local ancestry in African-Americans: Implications for Alzheimer's disease risk. *Alzheimer's & Dementia* 12(3):233–243.
- Hu X et al (2011) Meta-analysis for genome-wide association study identifies multiple variants at the BIN1 locus associated with late onset Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 6:e16616
- Kalsotra A, Cooper T (2011) Functional consequences of developmentally regulated alternative splicing. *Nat Rev Genet* 12:715–729
- Kamboh M, Demirci F, Wang X et al (2012) Genome-wide association study of Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry* 2:e117
- Kim DH, Gim JA, Mishra A et al (2017) SNP analysis of genes related to cholesterol metabolism and associated with late-onset Alzheimer's disease. *Genes Genom* 39:593–600
- Lee JH et al (2011) Identification of novel loci for Alzheimer disease and replication of CLU, PICALM, and BIN1 in Caribbean Hispanic individuals. *Arch Neurol* 68:320–328
- Liu G, Zhang S, Cai Z, Li Y, Cui L, Ma G et al (2013) BIN1 gene rs744373 polymorphism contributes to Alzheimer's disease in East Asian population. *Neuroscience Letters* 544:47–51
- Liu L, Wu Y, Lonardi S, Jiang T (2007) Efficient algorithms for genome-wide tagSNP selection across populations via the linkage disequilibrium criterion. In *Computational Systems Bioinformatics* 6:67–78
- Lopez S, Van Dorp L, Hellenthal G (2015) Human dispersal out of Africa: a lasting debate. *Evolutionary Bioinformatics*. 11:EBO-S33489
- Maniatis T, Reed R (2002) An extensive network of coupling among gene expression machines. *Nature* 416:499–506
- Marca-Ysabel MV, Rajabli F, Cornejo-Olivas M, Whitehead PG, Hofmann NK, Illanes Manrique MZ, Veliz Otani DM, Milla Neyra AK, Castro Suarez S, Meza Vega M, Adams LD, Mena PR, Rosario I, Cuccaro ML, Vance JM, Beecham GW, Custodio N, Montesinos R, Mazzetti Soler PE, Pericak-Vance MA (2021) Dissecting the role of Amerindian genetic ancestry and the ApoE ε4 allele on Alzheimer disease in an admixed Peruvian population. *Neurobiol Aging* 101(298):e11-298.e15
- Moreno DJ, Pino S, Rhos Á, Lopera F, Ostos H, Via M, Bedoya G (2017) Genetic ancestry and susceptibility to late-onset Alzheimer's disease (LOAD) in the admixed Colombian population. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 31(3):225–231

- Naj A, Jun G, Beecham G et al (2011) Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 43:436–441
- Norris ET, Wang L, Conley AB, Rishishwar L, Marico-Ramirez L, Valderrama-Aguirre A, Jordan IK (2018) Genetic ancestry, admixture and health determinants in Latin America. *BMC Genomics* 19(8):75–87
- Osuntokun BO, Sahota A, Ogunniyi AO, Gureje O, Baiyewu O, Adeyinka A et al (1995) Lack of an association between apolipoprotein E ϵ 4 and Alzheimer's disease in elderly Nigerians. *Ann Neurol* 38(3):463–465
- Pericak-Vance MA, Haines JL (1995) Genetic susceptibility to Alzheimer disease. *Trends Genet* 11(12):504–508
- Pritchard J, Stephens M, Donnelly P (2000) Inference of Population Structure Using Multilocus Genotype Data. *Genetics* 155:945–959
- Rajabli F, Feliciano BE, Celis K, Hamilton-Nelson KL, Whitehead PL, Adams LD et al (2018) Ancestral origin of ApoE ϵ 4 Alzheimer disease risk in Puerto Rican and African American populations. *PLoS Genetics* 14(12)
- Rosenberg RN, Richter RW, Risser RC, Taubman K, Prado-Farmer I, Eballo E (1996) Genetic factors for the development of Alzheimer disease in the Cherokee Indian. *Arch Neurol* 53(10):997–1000
- Royal CD, Novembre J, Fullerton SM, Goldstein DB, Long JC, Bamshad MJ, Clark AG (2010) Inferring genetic ancestry: opportunities, challenges, and implications. *Amer J Human Genet* 86(5):661–673
- Rühli FJ, Henneberg M (2013) New perspectives on evolutionary medicine: the relevance of microevolution for human health and disease. *BMC Med* 11:115
- Ruiz-Linares A, Adhikari K, Acuca-Alonzo V, Quinto-Sanchez M, Jaramillo C et al (2014) Admixture in Latin America: geographic structure, phenotypic diversity and self-perception of ancestry based on 7,342 individuals. *PLoS Genetics* 10(9)
- Rubinsztein DC, Easton DF (1999) Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders* 10(3):199–209
- Salzano FM, Sans M (2014) Interethnic admixture and the evolution of Latin American populations. *Genet Mol Biol* 37:151–170
- Schlesinger D, Grinberg LT, Alba JG, Naslavsky MS, Licinio L et al (2013) African ancestry protects against Alzheimer's disease-related neuropathology. *Mol Psychiat* 18(1):79–85
- Seshadri S et al (2010) Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA*. 303:1832–1840. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.574>
- Tan MS, Yu JT, Tan L (2013) Bridging integrator 1 (BIN1): form, function, and Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 19(10):594–603
- Wang S, Ray N, Rojas W, Parra MV, Bedoya G, Gallo C et al (2008) Geographic patterns of genome admixture in Latin American Mestizos. *PLoS Genetics* 4(3)
- Yu-Fei Yang, Tao Zhu, Deng-Ke Niu (2013) Association of Intron Loss with High Mutation Rate in Arabidopsis: Implications for Genome Size Evolution. *Genom Biol Evolut* 5(4):723–733
- Zhen J, Huang X, Van Halm-Lutterodt N, Dong S, Ma W, Xiao R, Yuan L (2017) ApoE rs429358 and rs7412 polymorphism and gender differences of serum lipid profile and cognition in aging Chinese population. *Front Aging Neurosci* 9:248
- Zhou F, Haina D (2017) The bridging integrator 1 Gene rs7561528 polymorphism contributes to Alzheimer's disease susceptibility in East Asian and Caucasian populations. *Clin Chim Acta* 469:13–21

Received March 23, 2023
 Received January 04, 2024
 Accepted May 18, 2024