

Publication lay summary

Ghatan S, van Rooij J, van Hoek M, Boer CG, Felix JF, Kavousi M, Jaddoe VW, Sijbrands EJG, Medina-Gomez C, Rivadeneira F, Oei L. Defining type 2 diabetes polygenic risk scores through colocalization and network-based clustering of metabolic trait genetic associations. *Genome Med.* 2024 Jan 10;16(1):10. doi: [10.1186/s13073-023-01255-7](https://doi.org/10.1186/s13073-023-01255-7).

English

In this study, researchers have taken significant strides in understanding the genetic underpinnings of Type 2 Diabetes (T2D), a complex and individualized disease. By employing advanced genetic analysis techniques, they've pinpointed 146 specific locations in the human genome where genetic variations are shared between T2D and other metabolic traits, such as obesity and cholesterol levels. This indicates that these diseases may share common genetic causes. The study has further categorized these genetic variations into five distinct clusters, each corresponding to different biological pathways, such as insulin resistance and beta-cell dysfunction. This novel approach allows for a more nuanced understanding of T2D and suggests that personalized treatments based on a patient's unique genetic makeup could be more effective. Importantly, the study also explored the relationship between T2D and body mass index (BMI), uncovering that certain genetic risks for T2D are paradoxically associated with lower BMI, challenging traditional views on the disease. These insights could pave the way for targeted therapies that consider individual genetic profiles, potentially revolutionizing how we manage and treat Type 2 Diabetes.

Nederlands

In dit onderzoek hebben onderzoekers belangrijke stappen gezet in het begrijpen van de genetische onderbouwing van Type 2 Diabetes (T2D), een complexe en geïndividualiseerde ziekte. Door gebruik te maken van geavanceerde genetische analysetechnieken hebben ze 146 specifieke locaties in het menselijk genoom aangewezen waar genetische variaties worden gedeeld tussen T2D en andere metabole kenmerken, zoals obesitas en cholesterolniveaus. Dit wijst erop dat deze ziekten gemeenschappelijke genetische oorzaken kunnen hebben. Het onderzoek heeft deze genetische variaties verder ingedeeld in vijf verschillende clusters, die elk corresponderen met verschillende biologische routes, zoals insulineresistentie en bètaceldisfunctie. Deze nieuwe benadering zorgt voor een genuanceerder begrip van T2D en suggereert dat gepersonaliseerde behandelingen op basis van de unieke genetische samenstelling van een patiënt effectiever zouden kunnen zijn. Belangrijk is dat het onderzoek ook de relatie tussen T2D en de body mass index (BMI) onderzocht, waarbij aan het licht kwam dat bepaalde genetische risico's voor T2D paradoxaal geassocieerd zijn met een lagere BMI, waardoor traditionele opvattingen over de ziekte in twijfel worden getrokken. Deze inzichten zouden het pad kunnen effenen voor gerichte therapieën die rekening houden met individuele genetische profielen, wat mogelijk een revolutie teweeg kan brengen in de manier waarop we diabetes type 2 beheren en behandelen.

Français

Dans cette étude, les chercheurs ont fait des progrès significatifs dans la compréhension des fondements génétiques du diabète de type 2 (DT2), une maladie complexe et individuelle. En utilisant des techniques



d'analyse génétique avancées, ils ont identifié 146 endroits spécifiques du génome humain où des variations génétiques sont partagées entre le DT2 et d'autres caractéristiques métaboliques, telles que l'obésité et le taux de cholestérol. Cela indique que ces maladies peuvent avoir des causes génétiques communes. L'étude a ensuite classé ces variations génétiques en cinq groupes distincts, chacun correspondant à des voies biologiques différentes, telles que la résistance à l'insuline et le dysfonctionnement des cellules bêta. Cette nouvelle approche permet une compréhension plus nuancée du DT2 et suggère que des traitements personnalisés basés sur la constitution génétique unique d'un patient pourraient être plus efficaces. L'étude a également exploré la relation entre le DT2 et l'indice de masse corporelle (IMC), découvrant que certains risques génétiques de DT2 sont paradoxalement associés à un IMC plus faible, ce qui remet en question les points de vue traditionnels sur la maladie. Ces connaissances pourraient ouvrir la voie à des thérapies ciblées tenant compte des profils génétiques individuels, ce qui pourrait révolutionner la façon dont nous gérons et traitons le diabète de type 2.

Deutsch

In dieser Studie haben die Forscher bedeutende Fortschritte beim Verständnis der genetischen Grundlagen von Typ-2-Diabetes (T2D), einer komplexen und individuellen Krankheit, gemacht. Durch den Einsatz fortschrittlicher genetischer Analysetechniken haben sie 146 spezifische Stellen im menschlichen Genom ausfindig gemacht, an denen genetische Variationen zwischen T2D und anderen Stoffwechselmerkmalen, wie Fettleibigkeit und Cholesterinspiegel, auftreten. Dies deutet darauf hin, dass diese Krankheiten möglicherweise gemeinsame genetische Ursachen haben. In der Studie wurden diese genetischen Variationen in fünf verschiedene Cluster eingeteilt, die jeweils unterschiedlichen biologischen Pfaden entsprechen, wie z. B. Insulinresistenz und Beta-Zell-Dysfunktion. Dieser neuartige Ansatz ermöglicht ein differenzierteres Verständnis von T2D und legt nahe, dass personalisierte Behandlungen, die auf der einzigartigen genetischen Ausstattung eines Patienten basieren, wirksamer sein könnten. Wichtig ist, dass die Studie auch die Beziehung zwischen T2D und dem Body-Mass-Index (BMI) untersuchte und aufdeckte, dass bestimmte genetische Risiken für T2D paradoxerweise mit einem niedrigeren BMI verbunden sind, was die traditionellen Ansichten über die Krankheit in Frage stellt. Diese Erkenntnisse könnten den Weg für zielgerichtete Therapien ebnen, die individuelle genetische Profile berücksichtigen und damit möglicherweise die Art und Weise, wie wir Typ-2-Diabetes verwalten und behandeln, revolutionieren.

Español

En este estudio, los investigadores han dado pasos significativos en la comprensión de los fundamentos genéticos de la diabetes de tipo 2 (DMT2), una enfermedad compleja e individualizada. Mediante el empleo de técnicas avanzadas de análisis genético, han identificado 146 lugares específicos del genoma humano en los que se producen variaciones genéticas compartidas entre la DMT2 y otros rasgos metabólicos, como la obesidad y los niveles de colesterol. Esto indica que estas enfermedades pueden compartir causas genéticas comunes. El estudio ha clasificado además estas variaciones genéticas en cinco grupos distintos, cada uno de los cuales corresponde a vías biológicas diferentes, como la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta. Este novedoso enfoque permite comprender mejor la T2D y sugiere que los tratamientos personalizados basados en la composición genética única del paciente podrían ser más eficaces. Es importante destacar que el estudio también exploró la relación entre la DMT2 y el índice de masa corporal (IMC), descubriendo que ciertos riesgos genéticos de DMT2 se asocian paradójicamente con un IMC más bajo, lo que desafía los puntos de vista tradicionales sobre la enfermedad. Estos hallazgos podrían allanar el camino a terapias específicas que tengan en cuenta los perfiles genéticos individuales, lo que podría revolucionar la forma de gestionar y tratar la diabetes de tipo 2.

Polish

W tym badaniu naukowcy poczynili znaczące postępy w zrozumieniu genetycznych podstaw cukrzycy typu 2 (T2D), złożonej i zindywidualizowanej choroby. Stosując zaawansowane techniki analizy genetycznej, wskazali 146 konkretnych miejsc w ludzkim genomie, w których występują wspólne warianty genetyczne między T2D a innymi cechami metabolicznymi, takimi jak otyłość i poziom cholesterolu. Wskazuje to, że



choroby te mogą mieć wspólne przyczyny genetyczne. W badaniu dokonano dalszej kategoryzacji tych wariantów genetycznych na pięć odrębnych klastrów, z których każdy odpowiada różnym szlakom biologicznym, takim jak insulinooporność i dysfunkcja komórek beta. To nowatorskie podejście pozwala na bardziej zniuansowane zrozumienie T2D i sugeruje, że spersonalizowane leczenie oparte na unikalnym składzie genetycznym pacjenta może być bardziej skuteczne. Co ważne, w badaniu zbadano również związek między T2D a wskaźnikiem masy ciała (BMI), odkrywając, że niektóre genetyczne czynniki ryzyka T2D są paradoksalnie związane z niższym BMI, co stanowi wyzwanie dla tradycyjnych poglądów na temat tej choroby. Te spostrzeżenia mogą utorować drogę dla ukierunkowanych terapii, które uwzględniają indywidualne profile genetyczne, potencjalnie rewolucjonizując sposób zarządzania i leczenia cukrzycy typu 2.

