UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

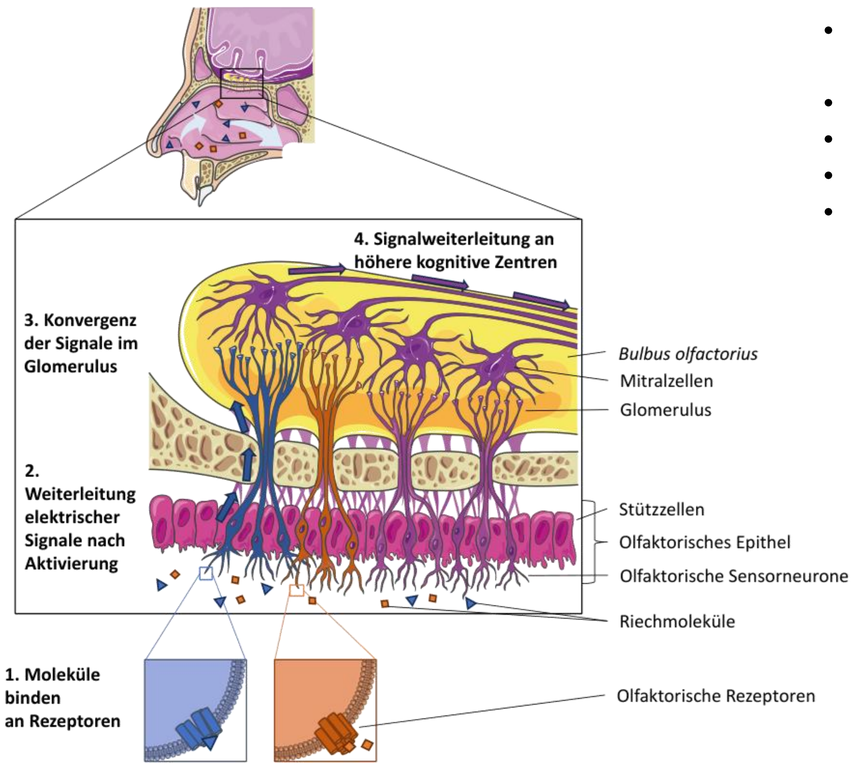
Genomweite Meta-Assoziationsstudie der menschlichen Geruchserkennung

Franz Förster[1,2], Katrin Horn[1], Janne Pott[1,3], Christoph Engel[1,4], Markus Löffler[1,4], Kerstin Wirkner[4], Markus Scholz[1,4], Christian Fuchsberger[5]

1 Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig. 2 Institut für molekulare Biologie gGmbH (IMB), Mainz. 3 University of Cambridge, MRC Biostatistics Unit, United Kingdom. 4 LIFE – Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen, Universität Leipzig. 5 Institute for Biomedicine, Eurac Research, Italy.

Olfaktorische Wahrnehmung

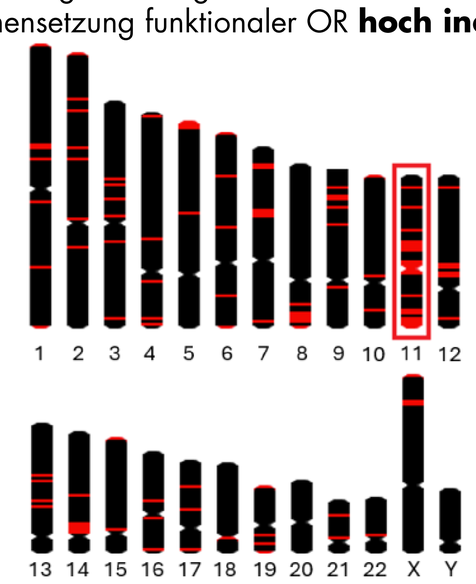
- Olfaktorische Wahrnehmung ist ein **Primärsinn** des Menschen
- Anosmie ist ein **Frühindikator neurodegenerativer Erkrankungen**
  - Prävalenz >80% in Patienten mit Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer
  - Einsetzen der Anosmie mehrere Jahre vor Entwicklung des Tremors in Morbus Parkinson
- Ausgeprägte **Geschlechtsunterschiede**
  - Bessere Identifikation und niedrigere Wahrnehmungsschwellen in Frauen
  - Steigerung der Identifikationsleistung während Schwangerschaft oder Östrogengabe
- Signaltransduktion
  - Olfaktorische Sensorneurone exprimieren einen spezifischen **olfaktorischen Rezeptor (OR)**
  - OR binden Spektrum von Riechmolekülen
  - Zusammenlaufen gleichartiger Neurone im Glomerulus
  - Aktivierungsmuster der Mitralzellen bestimmt wahrgenommenen Geruch



Orthonasale Olfaktion des Menschen. Erstellt mit mod. Abb. von Servier Medical Art.

Olfaktorische Genetik

- Olfaktorische Wahrnehmung basiert auf **umfangreichen genetischen Arsenal**
- 960 OR-Gene
- Größte menschliche Genfamilie (5% aller Gene)
- 50% Pseudogenisierungsrate
- Zusammensetzung funktionaler OR **hoch individuell**



Cluster von OR-Genen im menschlichen Genom. Chromosom 11 (hervorgehoben) beinhaltet 42% der OR-Gene.

Methoden

Geruchsmessung

- Benennung 12 alltäglicher Gerüche des „12-Item Sniffin' Sticks Identification"-Tests: **Orange**, Leder, **Zimt**, Pfefferminze, Banane, **Zitrone**, Lakritz, Kaffee, Nelken, **Ananas**, Rose und **Fisch**
- **Riechscore**: Anzahl korrekt erkannter Gerüche

Genetische Analysen

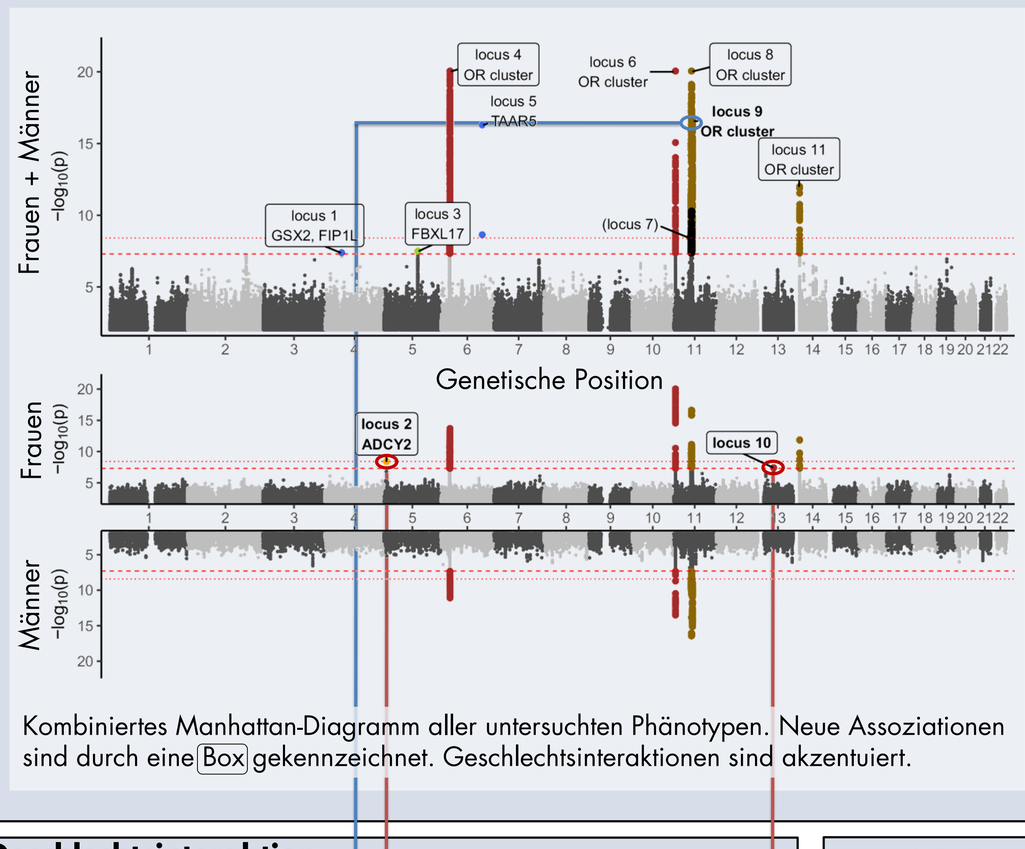
Rheinland | CHRIS | LIFE-Adult | ARIC

Genetische Meta-Analyse
- 13 Phänotypen
- Bis zu 8,5 Mio. genetische Varianten
- Bis zu 21.495 Probanden
- 3 Analysemodi (♀+♂, ♀, ♂)

Auswertung

Lokusdefinition	Geschlechts-interaktion	Mendelsche Randomisierung mit neurodegenerativen Erkrankungen
Bestimmung von *Credible Sets*	Kolokalisierung von Geschlechtseffekten	
Kandidatengen-annotation & Datenbankvergleich	Annotation mit hormonresponsiven Elementen	

Ergebnisse

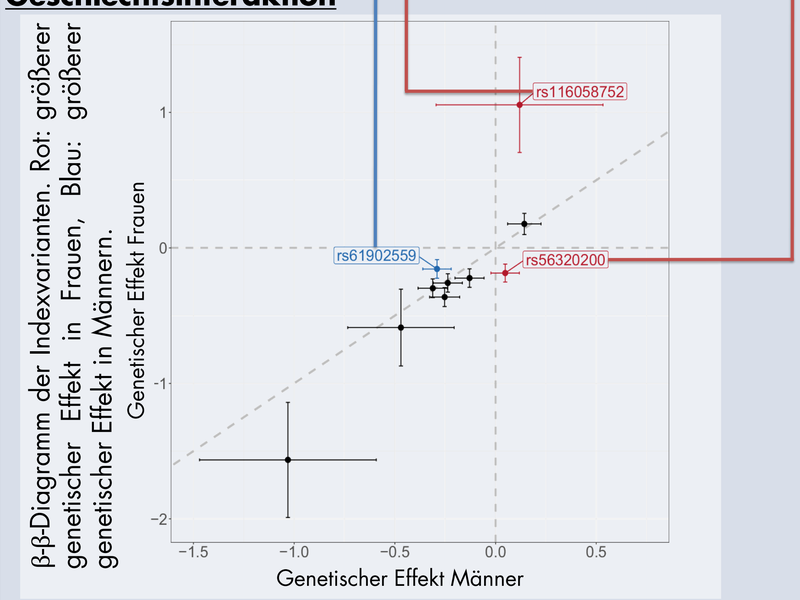


Kombiniertes Manhattan-Diagramm aller untersuchten Phänotypen. Neue Assoziationen sind durch eine Box gekennzeichnet. Geschlechtsinteraktionen sind akzentuiert.

Lokusdefinition & Annotation

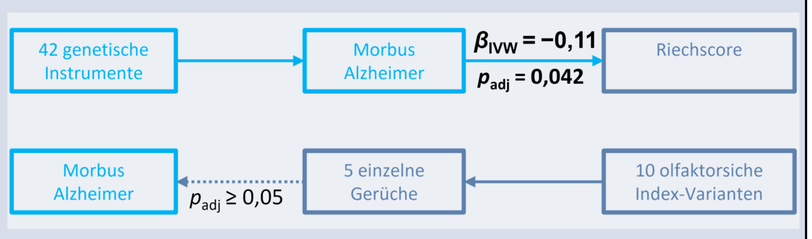
- 10 genomweit signifikante Regionen ($p < 5 \times 10^{-8}$)
- **7 neue Assoziationen**
- 6 Loki nahe bei OR-Genen
- **Keine geruchsübergreifenden Loki**
- Starke Assoziationen mit Ananas und Zimt aufgrund von höherer Fehlidentifikationsrate
- Besondere Kandidatengene:
  - Lokus 1: *GSX2* – Neurogenese von Interneuronen im Riechkolben
  - Lokus 2: *ADCY2* - Adenylatcyclase als Teil der Signaltransduktion in G-Protein gekoppelten Rezeptoren
  - Lokus 4: *OR2J2/OR2J3* – Experimenteller Nachweis von Interaktion mit Zimtaldehyd an Lokus mit Zimtassoziation

Geschlechtsinteraktion



3 signifikante Geschlechtsinteraktionen

Mendelsche Randomisierung



- **Bidirektionale Untersuchung** kausaler Zusammenhänge zwischen neurodegenerativen Erkrankungen und Riechleistung
- Signifikanter **kausaler Effekt** von Morbus Alzheimer auf die Gesamtriechleistung getrieben durch Variante im Gen *TOMM40*
- Keine signifikanten kausalen Effekte einzelner Gerüche auf neurodegenerative Erkrankungen

Zusammenfassung

Zentrale Ergebnisse:
- 7 neue genetische Varianten mit Einfluss auf die Geruchsidentifikation
- Geruchsspezifische Auswirkungen
- Geschlechtsdifferentielle Ausprägung genetischer Effekte möglich
- Kausaler Effekt von Morbus Alzheimer auf Gesamtriechleistung

Ausblick:
- Existenz weiterer geruchsbezogener Varianten durch suggestive Assoziationen (n = 35) und Powersimulationen gestützt
- Folgeprojekt unter Einbeziehung weiterer Studien (NAKO, GHS, KORA)

Veröffentlichung:
Förster *et al.*
Nat. Commun. 2025
PMID: 40593737

Kontakt:
Franz Förster
franz.foerster@imise.uni-leipzig.de