



Übersetzer: Alexandra Stähli

Assistentin des Weiterbildungsprogramms für Parodontologie, Universität Bern.

Zusammengefasst von: Moreno E, Tsarouchi D, Lousonis E, Nibali L, mit Donos N.

Link zum Originalartikel

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.12317/full>
(Bitte registrieren oder die EFP Login Daten verwenden)

Universität: zusammengefasst von den Assistenten des Weiterbildungsprogramms für Parodontologie, Eastman Dental Institute, University College London, London, UK.

Studie:



Genomweite Untersuchung identifiziert bei Männern geschlechtsspezifische Allele strangaufwärts von NPY als Risikofaktor für Parodontitis

Freitag-Wolf S, Dommisch H, Graetz C, Jockel-Schneider Y, Harks I, Staufenbiel I, Meyle J, Eickholz P, Noack B, Bruckmann C, Gieger C, Jepsen S, Lieb W, Schreiber S, König IR, Schaefer AS.
J Clin Periodontol 2014; 41: 1115–1121.

Zusammenfassung des Originalartikels mit freundlicher Genehmigung von Wiley Online Library
Copyright © 1999–2014 John Wiley & Sons, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Hintergrund:

Parodontitis wird in ihrer Expression durch ein komplexes Zusammenwirken von genetischen, sozioökonomischen und anderen Faktoren beeinflusst. Auch geschlechtsspezifische Auswirkungen auf die Erkrankung wurden untersucht. So lassen epidemiologische Studien für Männer ein höheres Risiko, an Parodontitis zu erkranken, vermuten. Für die aggressive Form der Parodontitis (AgP) konnten bisher

keine geschlechtsspezifischen Unterschiede festgestellt werden. Studien zu den genetischen Grundlagen der AgP wurden bisher nur in kleinem Rahmen durchgeführt, dabei konnten nur wenige Risikoallele identifiziert werden. Auch mögliche geschlechtsbezogene Aspekte und andere sich auf die Expression der Erkrankung auswirkenden Einflüsse sind bisher nur ungenügend erforscht.

Studienziele:

In dieser Studie wurden Patienten mit AgP auf eine mögliche Interaktion des Geschlechts mit spezifi-

schen Einzelnukleotid-Polymorphismen ("specific single nucleotide polymorphisms, SNPs") untersucht.

Methoden:

In diese genomweite Assoziationsstudie (GWAS) wurden 329 Patienten aus Deutschland eingeschlossen, bei denen eine aggressive Parodontitis diagnostiziert worden war, weitere 983 Probanden gehörten der Kontrollgruppe an. Im Erbgut wurde nun nach genetischen Anlagen gesucht, die in Zusammenhang mit der Erkrankung stehen könnten. Dabei wurde in den Vordergrund gestellt, dass das Geschlecht als potenziell modulierender Faktor auf die Erkrankung einwirken kann. Derjenige Polymorphismus (SNP), welcher die stärkste geschlechtsspezifische Assoziation mit der aggressiven Parodontitis zeigte, wurde in einer zusätzlichen unabhängigen Wiederholungsstudie weiter erforscht. Hierfür wurden weitere 382 aggressive Parodontitis-Patienten mit 389 Kontroll-Patienten

verglichen.

Für GWAS wurde das aus gefrorenen Blutproben entnommene Erbgut typisiert; hierzu wurden Affymetrix Gene Chip Human Mapping 500K Arrays verwendet. Anschliessend wurde derjenige Polymorphismus (SNP rs 198712), der die stärkste geschlechtsspezifische Interaktion zeigte, in der zweiten Studie weiter untersucht und erneut genetisch typisiert. Jetzt wurden TaqMan Assay hCV9946741 und eine automatisierte Plattform angewendet.

Eine mögliche Interaktion zwischen in Frage kommenden SNPs und dem Geschlecht wurde mit Hilfe einer Regressionsanalyse bestimmt, wobei der Cut-off Wert für eine Signifikanz bei $p < 0.05$ angesetzt wurde. Geschlechtsspezifische Odds Ratios (OR) wurden für

Bitte wenden . . .

Wissenschaftlicher
Artikel der Europäischen
Gesellschaft für
Parodontologie

Methoden:	beide Studien einzeln und zusammen (GWAS und Wiederholungsstudie) berechnet. Zusätzlich wurden die identifizierten Gensequenzen	unterschiedlicher menschlicher Zelltypen mit Hilfe der Encode Daten weiter erforscht und charakterisiert.
Resultate:	<ul style="list-style-type: none">- von 287'224 analysierten SNPs wurde bei 2'041 eine signifikante Interaktion mit dem Geschlecht gefunden ($p < 0.05$). Die höchste Signifikanz zeigte eine Region auf Chromosom 7, strangaufwärts des Neuropeptid Y Gens (NPY). Diese Region umfasst 11 SNPs, wovon 10 p-Werte von $< 5 \times 10^{-5}$ eine Geschlechts-Interaktion aufwiesen, was mit einem hohen Mass an Linkage Disequilibrium einhergeht;- die stärkste Interaktion wurde für SNP rs 198712 mit einer geschlechtsspezifischen Odds Ratios (OR) von 1.629 für Männer und 0.689 für Frauen gefunden. Diese starke Assoziation bestand auch nach einer modell-basierten Dimension-Reduktions-Analyse (Model-based Multifactor Dimensionality Reduction, MB-MDR);- in der Minor Allele Frequency (MAF) wurde für männliche Patienten eine Differenz von 12 % zu den Kontrollen festgestellt (48% vs 36%),	<ul style="list-style-type: none">weibliche Patienten unterschieden sich mit 9% von den Kontrollen (30% vs 39%). Kontrollen und Gesamtzahl der Fälle unterschieden sich in der MAF jedoch nicht (Männer und Frauen zusammen 37%). Die identifizierten SNPs beeinflussen den Verlauf einer aggressiven Parodontitis daher kaum, es sei denn, der Faktor Geschlecht wird in Betracht gezogen;- die Wiederholungsstudie zeigte Odds Ratios für eine geschlechtsspezifische Assoziation mit der NPY SNP rs 198712 auf Chromosom 7 von 1.304 für Männer und 0.832 für Frauen. Hier waren die MAF Unterschiede für Männer geringer, für Männer und Frauen zusammen aber vergleichbar mit den Resultaten aus der ersten Studie;- gemäss In-silico Analysen werden die NPY Sequenzen auf Chromosom 7 gewebespezifisch transkribiert und verfügen über einen aktivierbaren Promotor.

Einschränkungen, Schlussfolgerungen und Bedeutung:

Einschränkungen:

- AgP Fälle wurden nur aufgrund von Röntgenbildern bei zufällig gewählter Altersgrenze diagnostiziert;
- Unterschiede in Definition, Ausmass und Schwere der aggressiven Parodontitis zwischen der ersten explorativen und der Folgestudie erschweren vergleichende Aussagen über das Ausmass der Assoziation;
- Studiendesign und statistische Analyse könnten durch nicht berücksichtigte Störfaktoren verfälscht worden sein;
- das Zusammenspiel vieler hochkomplexer Gene könnte zu einer erhöhten Krankheitsneigung beitragen. Die in dieser Studie vorliegende Patientenzahl ist sehr wahrscheinlich zu klein, um weitere mit der Parodontitis Empfänglichkeit assoziierte Gene zu detektieren;
- eine Kombination der p-Werte beider Studien könnte teilweise statistisch ungünstig gewählt sein.

Schlussfolgerungen:

Auf Chromosom 7, strangaufwärts der NPY Region wurde zwischen den Genen eine 140 kb grosse DNA Sequenz lokalisiert, die bei Männern mit einem erhöhten, bei Frauen mit einem verringerten Risiko für aggressive Parodontitis einhergeht. In der Wiederholungsstudie zeigte diese Region mit einer klaren Interaktion zwischen Gensequenz und Geschlecht ein starkes Linkage Disequilibrium.

Bedeutung:

Die Daten weisen auf eine geschlechtsabhängige Interaktion der Allele der NPY Region hin und erhärten vorgängige Ergebnisse, die den NPY Locus mit Parodontitis in Verbindung brachten. Deshalb können geschlechtsspezifische Analysen für zukünftige genomweite Assoziationsstudien von grosser Bedeutung sein.