

Publicación científica
de la Federación
Europea de
Periodoncia

Relatores: Moreno F, Tsarouchi D, Lou-
sonis E, Nibali L, con Donos N.

Afiliación: Preparado por los resi-
dentes del Programa de Postgrado
en Periodoncia del Departamento de
Periodoncia, Instituto Eastman, Uni-
versity College de Londres, Londres,
Reino Unido



Traductora: Ana Molina Villar

Profesora universitaria en formación de Periodoncia en la
Facultad de Odontología de la Universidad Complutense
de Madrid

Enlace al artículo original de JCP:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.12317/full>
(Acceso a través de la página de registro para miembros de la EFP:
<http://www.efp.org/members/jcp.php>)

Estudio:



Estudio: Exploración de genoma completo identifica efectos genéticos específicos para el sexo de alelos NPY secuencia arriba que au- mentan el riesgo de periodontitis severa en hombres.

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.

Resumen del artículo original con el amable permiso de Wiley Online Library
Copyright © 1999-2014 John Wiley & Sons, Inc. Reservados todos los derechos.

Antecedentes:

La expresión de las enfermedades periodontales está influenciada por una compleja interacción entre factores genéticos, socio-demográficos y otros como el género. Múltiples estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de periodontitis crónica en hombres, en comparación con las mujeres. Sin embargo no existe evidencia de tal tendencia de

género en periodontitis agresiva (PAg). Los estudios que han investigado las bases genéticas de la PAg son relativamente pequeños en escala y sólo han identificado un limitado número de alelos de riesgo. Además, características tales como el género y su potencial influencia en la expresión de la enfermedad han sido escasamente analizados.

Objetivos
del estudio:

Estudiar la hipótesis de que en PAg el género interactúa con polimorfismos de nucleótido único

(SNPs, del inglés single nucleotide polymorphisms) específicos y altera el riesgo de la enfermedad.

Método:

Se llevó a cabo un estudio de asociación de genoma completo (GWAS, del inglés genome-wide association study) que incluyó 329 pacientes alemanes con PAg versus 983 controles en los cuales se investigó la constitución genética incluyendo el género como factor de interacción para la expresión genética de la enfermedad. El SNP con la mayor asociación de género en PAg fue posteriormente testado en un estudio de replicación independiente con 382 casos de PAg versus 489 controles. En el GWAS, el genoma completo extraído de muestras de sangre congeladas fue genotipado empleando Affymetrix Gene Chip Human Mapping 500K Arrays. El SNP con la mayor interacción gen-género (SNP rs198712)

fue posteriormente genotipado en el estudio de replicación con el TaqMan Assay hCV9946741, usando una plataforma automática.

Se empleó análisis de regresión logística para estudiar las potenciales interacciones entre SNPs candidatos y género en PAg con un nivel de significancia de $p < 0.05$. Se calcularon odds ratios (ORs) específicas de género para el GWAS, el estudio de replicación y ambos estudios agrupados.

Además, se llevó a cabo análisis de los elementos de cromatina en diferentes tipos de células humanas basándose en datos ENCODE, con objeto de estudiar la naturaleza de la región cromosómica asociada.

Continúa . . .

Resultados:

- De los 287,224 SNPs analizados, 2,041 SNPs mostraron una interacción significativa con el género ($p < 0.05$), SNP o con el factor de interacción gen-género. Los hallazgos más significativos fueron una región en el cromosoma 7 secuencia arriba del gen del neuropéptido Y (NPY) e incluyeron 11 SNPs. Diez exhibieron valores de $p < 5 \times 10^{-5}$ en la interacción gen-género y estaban en alto desequilibrio de asociación.
- El SNP líder fue rs198712 con Odds Ratios (ORs) específicas de género de 1.629 para hombres y 0.689 para mujeres, presentando también el mayor efecto de interacción con el género cuando se llevó a cabo el análisis Model-Based Multifactorial Dimensionality Reduction (MB-MDR).
- Se encontró una diferencia del 12% en la frecuencia de alelo raro (MAF, del inglés, minor allele frequency) entre los casos masculinos y los controles (48% vs 36%) y una diferencia en la MAF de 9%

entre los casos femeninos y los controles (30% vs 39%), mientras que no hubo diferencia en la MAF de los controles y el conjunto de los casos (hombres y mujeres, ambos 37%). Estos SNPs, por tanto, no mostraron un efecto significativo sobre la Periodontitis Agresiva a menos que se tuviera en consideración el género.

- En el estudio de replicación sobre la asociación del cromosoma 7 secuencia arriba de NPY SNP rs198712, los ORs específicos de género fueron 1.304 para hombres y 0.832 para mujeres. Las diferencias en MAF fueron menores para los varones, pero comparables ambas para hombres y mujeres a las del estudio exploratorio inicial.

- El análisis *in silico* (*Ver nota de la traductora) del estado de la cromatina en la región NPY mostró que la región cromosómica asociada que era marcada por rs198712, presentaba transcripción tejido-específica y poseía un promotor "silente".

*Nota de la traductora

"**In silico**" es una expresión que hace referencia a aquellos experimentos biológicos llevados a cabo enteramente en un ordenador o computadora, por medio de una simulación.

Conclusiones, impacto y limitaciones:

Limitaciones:

- Los casos de PAg fueron identificados en base a criterios únicamente radiográficos y a un punto de corte de edad arbitrario.
- El empleo de diferentes definiciones de caso de periodontitis agresiva que difieren en extensión y severidad de la enfermedad en el estudio exploratorio en comparación con el estudio de replicación puede haber alterado el efecto de tamaño de la asociación.
- No está esclarecido si se ha tenido en cuenta la participación de potenciales factores de confusión durante la etapa de diseño del estudio o durante el análisis estadístico.
- Múltiples genes relacionados en la misma secuencia funcional pueden trabajar juntos para conferir susceptibilidad a la enfermedad. El tamaño muestral del presente estudio es probablemente demasiado pequeño para detectar significancia para otros genes que pueden estar también implicados en la susceptibilidad a la enfermedad.
- Combinar los datos del estudio exploratorio y del estudio de replicación para obtener un valor de p de la interacción agrupado puede no siempre ser considerado estadísticamente óptimo.

Conclusiones:

- Una región intergénica asociada de 140-kb, situada secuencia arriba del gen NPY confiere un riesgo aumentado de periodontitis agresiva en hombres, pero un riesgo disminuido en mujeres. En un estudio de replicación, esta región mostró un fuerte desequilibrio de asociación secuencia arriba de NPY, así como interacción gen-género.

Impacto:

- Los datos aportan evidencia de un papel dependiente del género para alelos en la región del locus del neuropéptido Y (NPY) en humanos, y apoyan hallazgos previos de estudios de genoma completo sobre el rol de NPY en periodontitis. La introducción del análisis estratificado por sexos puede ser importante en el análisis de futuros estudios de asociación de genoma completo.