

Publication scientifique de la Fédération Européenne de Parodontologie



Traducteurs: Dr Maria Clotilde Carra / Dr Alexandre Sarfati

Assistant Professors - Département of Periodontology - Université Denis Diderot, Paris VII - Rothschild Hospital, AP-HP, Paris

Referees: Moreno F, Tsarouchi D, Lousonis E, Nibali L, avec Donos N.

Lien vers l'article original publié dans le JCP:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.12317/full>

Accès par la page de connexion de l'EFPP:

<http://www.efpp.org/members/jcp.php>

Affiliation: Préparé par les étudiants du Programme Postgraduate de Parodontologie et Implantologie de l'Université Eastman Dental Institute, University College London, London, UK

Titre:

Exploration pangénomique des effets génétiques spécifiques au sexe des allèles NPY qui augmentent le risque de parodontite sévère chez les hommes.

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.

Resumé de l'article original avec l'aimable autorisation de Wiley Online Library

Copyright © 1999-2014 John Wiley & Sons, Inc. Tous droits réservés.

Contexte:

L'expression de la maladie parodontale est influencée par l'interaction complexe entre les facteurs génétiques, socio-économiques et autres facteurs, tels que le sexe. Plusieurs études épidémiologiques suggèrent un risque de parodontite chronique plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Au contraire, il n'y a aucune preuve d'un tel risque lié au

sexe pour la parodontite agressive (PAG). Les études visant à étudier sur une base génétique la PAG ont été menées sur des échantillons de petite taille avec un nombre limité d'allèles de risque identifiés. Par ailleurs, des caractéristiques telles que le sexe et son influence potentielle sur l'expression de la maladie ont été rarement analysés.

Objectifs de l'étude:

L'étude vise à tester l'hypothèse que dans le cas de Pag, le facteur sexe interagit avec les polymor-

phismes nucléotidiques simples spécifiques (SNPs) et modifie le risque de maladie.

Méthodes:

Une étude d'association pangénomique (genome-wide association study, GWAS) impliquant 329 patients allemands avec PAG et 983 contrôles, a été effectuée pour étudier la constitution génétique, y compris le sexe, comme facteur d'interaction sur l'expression de la maladie. Le SNP avec la plus forte association avec le sexe dans le cas des PAG était ensuite testé dans une étude de répliation indépendante chez 382 cas avec PAG et 489 contrôles.

Dans le GWAS, les génomes entiers extraits à partir des échantillons de sang congelés ont été génotypés en utilisant Affymetrix Gene Chip Human Mapping 500K Arrays. Le SNP avec le plus fort interaction entre gène et sexe (rs198712 SNP) a

été ensuite génotypés dans l'étude de la répliation en utilisant TaqMan Assay hCV9946741, sur une plateforme automatisée. Une analyse de régression logistique a été utilisée pour étudier les interactions potentielles entre les SNPs les genres dans la PAG avec une valeur de signifiante statistique fixé à $p < 0,05$. Les Odds Ratios spécifiques de genre (OR) étaient calculée pour l'étude GWAS, l'étude de la répliation et de deux études regroupées.

En outre, l'analyse de l'annotation des éléments de chromatine de différents types de cellules humaines a été réalisée sur la base de données ENCODE dans le but d'évaluer la nature de la région chromosomique.

Suite



Publication
scientifique de
la Fédération
Européenne de
Parodontologie

Résultats:

- De s 287224 SNPs analysés, 2041 SNPs ont montré une interaction significative avec le sexe ($p < 0,05$). Les interactions les plus significatives étaient retrouvées pour une région sur le chromosome 7 en amont du gène neuropeptide Y (NPY) et comprenait 11 SNPs. Dix montraient des valeurs $p < 5 \times 10^{-5}$ dans l'interaction gène-sexe et étaient en grande déséquilibre de liaison.
- Le SNP avec la plus grande interaction était le rs198712 avec un OR spécifique au sexe de 1,629 pour les hommes et 0,689 pour les femmes. Ceci était aussi observé lorsque le Model-Based Multifactor Dimensionality Reduction (MB-MDR) a été effectué.
- Il y avait une différence de 12% dans le Minor allele frequency (MAF) entre les cas masculins et les contrôles (48% vs 36%) et une différence de MAF de 9% entre les cas de sexe féminin et les contrôles (30% vs 39%), tandis qu'il n'y avait pas de différence dans le MAF des contrôles et des cas en générale (mâles et les femelles ensemble 37%). Ces SNPs donc ont aucun effet significatif sur la PAg à moins que le sexe ne soit pas prise en compte.
- Dans l'étude de réplication sur l'association avec le SNP rs198712 NPY du chromosome 7, l'OR spécifique au sexe étaient de 1,304 pour les hommes et 0,832 pour les femmes. Les différences de MAF étaient plus petites pour les hommes, mais comparables à la fois pour les hommes et les femmes dans l'étude exploratoire initiale.
- Dans l'analyse in silico de l'état de la chromatine de la région NPY, on a montré que la région chromosomique associée qui a été marqué par rs198712, montre une transcription spécifique du tissu et possède un promoteur "silencieux".

Limites de l'étude, conclusion, à retenir:**Limites de l'étude:**

- Les cas de PAg ont été identifiés uniquement sur des critères radiographiques et une limite d'âge arbitraire.
- L'utilisation de définitions différentes pour la PAg ainsi que d'évaluations différentes de l'étendue et sévérité de la maladie dans l'étude exploratoire par rapport à l'étude de la réplication, peut avoir modifié la valeur de l'association.
- Il existe une incertitude quant à savoir si les facteurs de confusion potentiels ont été comptabilisés au stade de la conception de l'étude et en cours des analyses statistiques.
- Plusieurs gènes associés dans la même voie fonctionnelle peuvent concourir ensemble pour conférer une susceptibilité à la maladie. La taille de l'échantillon dans cette étude est probablement encore trop petite pour détecter d'autres gènes qui peuvent également être impliqués dans la susceptibilité aux maladies.
- Combiner les données exploratoires et celles dérivantes de l'étude de réplication afin d'obtenir une valeur p d'interaction globale, ne représente pas toujours une statistique optimale.

Conclusion:

- Une région intergénique de 140 kb, situé en amont du gène de NPY confère un risque accru de parodontite agressive chez les hommes, mais une diminution du risque de femmes. Dans une étude de réplication, cette région a montré un forte déséquilibre de liaison en amont du NPY et a également affiché une interaction gène-sexe.

A retenir:

- Les données fournissent la preuve d'un rôle de genre dépendant des alleles dans la région du neuropeptide locus Y (NPY) chez les humains et les conclusions soutiennent les études précédentes sur le génome qui suggèrent un rôle de NPY dans la parodontite. L'introduction d'analyses stratifiées pour le sexe peut être important dans les futures études GWAS.