

Comunicato  
Scientifico della  
Federazione Europea  
di Parodontologia



Traduttore: Filippo Graziani

Associate Professor at the University of Pisa and  
Honorary Senior Clinical Lecturer at the University  
College of London

**Stesori:** Moreno F, Tsarouchi D, Louso-  
nis E, Nibali L, con Donos N.

Per l'articolo originale clicchi il seguente link:

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

Accesso tramite la pagina personale:

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

**Affiliazione:** Preparato da speciali-  
zzandi del Postgraduate Program in  
Parodontologia del Dipartimento di  
Parodontologia, Eastman Dental  
Institute, University College London,  
Londra, Gran Bretagna.

Titolo:



## L'esplorazione genome-wide identifica effetti genetici genere-specifici dell'allele upstream NPY nell'incrementare il rischio di parodontite severa nel maschio.

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.

Riassunto dall'articolo originale per gentile concessione di Wiley Online Library

Copyright © 1999-2014 John Wiley & Sons, Inc. All Rights Reserved.

### Background:

L'insorgenza della malattia parodontale è determinata da un rapporto complesso fra genetica, fattori socio-economici ed altri fattori quali il genere. Numerosi studi epidemiologici suggeriscono per i soggetti maschi un rischio maggiore di sviluppare parodontite cronica. Tuttavia non si ha prova di una preferenza di genere per la parodontite aggressiva

(AgP). Gli studi investiganti le basi genetiche del AgP sono solitamente caratterizzati da un campione ridotto e limitati ad un numero limitato di alleli. Inoltre, caratteristiche quali il genere e la sua potenziale influenza sulla manifestazione di malattia raramente sono state analizzate.

### Scopo dello studio:

Scopo dello studio è testare l'ipotesi che il genere interagisca con alcuni specifici polimorfismi di

singoli nucleotide (SNPs) nella AgP alterando il rischio di malattia.

### Metodi:

Uno studio di associazione genome-wide (GWAS) coinvolgente 329 pazienti tedeschi con AgP e 983 controlli è stato effettuato per investigare la sostituzione genetica e il genere come fattore interagente con l'espressione di malattia. I SNP con la maggiore associazione di genere nel AgP sono stati poi successivamente testati in uno studio indipendente di replicazione coinvolgente 382 AgP contro 489 controlli. Nel GWAS, tutto il genoma è stato estratto da dei campioni congelati di sangue che sono stati genotipizzati con Affymetrix Gene Chip Human Mapping 500K Arrays. I SNP con la interazione maggiore genere-genere (SNP rs198712) sono stati

poi genotipizzati nello studio di replicazione con il TaqMan Assay hCV9946741, utilizzando una piattaforma automatizzata. Una regressione logistica è stata poi impiegata per valutare le potenziali interazioni fra i vari SNPs ed il genere con AgP con un cut-off di significatività di  $p < 0.05$ . Le odds ratios (ORs) specifiche per il genere sono state calcolate per il GWAS, per lo studio di replicazione e per i due studi insieme. Inoltre, l'analisi dell'annotazione degli elementi di cromatina su differenti tipi di cellule umane basate sul database ENCODE sono stati effettuati per comprendere la natura della regione cromosomica associata.

Continua . . .

Comunicato  
Scientifico della  
Federazione Europea  
di Parodontologia

**Risultati:**

- Dei 287,224 SNPs analizzati, 2,041 SNPs Hanno mostrato un'interazione significativa con il genere ( $p < 0.05$ ), SNP o l'interazione gene-genero. I risultati più significativi sono stati trovati in una regione sul cromosoma 7 del gene per il neuropeptide Y (NPY) e coinvolgeva 11 SNPs. Dieci di questi hanno mostrato valori di  $p < 5 \times 10^{-5}$  nell'interazione gene-genero.
- Il principale SNP è rs198712 con ORs gene-genero-specifici per il sesso maschile di 1.629 e 0.689 per il sesso femminile. Ha anche mostrato il maggior effetto d'interazione con il genere quando il Model-Based Multifactor Dimensionality Reduction (MB-MDR) è stato eseguito.
- E' stata osservata una differenza del 12% nella frequenza del minor allele (MAF) nei soggetti maschi affetti verso i controlli (48% vs 36%) ed una differenza di MAF del 9% nei soggetti femmine

affetti verso i controlli (30% vs 39%), mentre non vi era differenza nel MAF dei controlli e dei casi in generale (entrambi i generi al 37%). Questi SNPs quindi non hanno mostrato effetto significativo verso la parodontite aggressive a meno che il genere non sia stato tenuto di conto.

- Nello studio di replicazione dell'associazione sul cromosoma 7 del NPY SNP rs198712, gli ORs gene-genero-specifici sono stati di 1.304 per i soggetti maschi e 0.832 per i soggetti femmine. Le differenze di MAF sono state inferiori ma comparabili per entrambi i generi per lo studio preliminare.
- L'analisi dello stato della cromatina nella regione NPY ha mostrato un'associazione fra la regione cromosomale denominata rs198712, indicante delle trascrizioni tessuto-specifiche e possedenti un promoter "silente".

**Conclusioni ed impatto:****Limitazione:**

- I casi di AgP sono stati identificati solamente con criteri radiografici ed un arbitrario cut-off anagrafico.
- L'uso di differenti definizioni di parodontite aggressiva fra lo studio genome-wide e lo studio di replicazione possono aver alterato l'entità dell'effetto di associazione.
- Non è chiaro se i potenziali confonder sono stati tenuti in conto durante il disegno dello studio o durante l'analisi statistica.
- Geni molteplici correlati con lo stesso percorso possono lavorare insieme per conferire suscettibilità. Il campione dello studio corrente è verosimilmente troppo piccolo per identificare altri geni significativi che potrebbero essere coinvolti nella suscettibilità.
- Combinare lo studio genome-wide con i dati di replicazione per ottenere un'interazione globale potrebbe non essere un buon metodo statistico.

**Conclusioni:**

- Una regione intergenica di 140-kb, situata sul gene NPY conferisce un rischio aumentato di parodontite aggressiva nel soggetto maschio ma un minor rischio nel soggetto femmina. Nello studio di replicazione, questa regione ha mostrato un forte disequilibrio del NPY e un'interazione gene-genero.

**Impatto:**

- I dati evidenziano un ruolo genere-dipendente per alleli nella regione del neuropeptide Y (NPY) nell'uomo e supportano precedenti risultati genome-wide per un ruolo del NPY nella parodontite. L'introduzione di analisi stratificate sul genere potrebbe essere importante per analizzare futuri studi genome-wide.