

Revisão científica
da Federação
Europeia de
Periodontologia



Tradutor: Ricardo Faria Almeida
Presidente da Sociedade Portuguesa de Periodontologia

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

Link para o JCP artigo original:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.12317/full>
(Acesso através da página de registo para os membros da EFP:
<http://www.efp.org/members/jcp.php>.)

Instituição: Preparado pelos alunos
residentes do Programa de Pós-Gra-
duação em Periodontologia, no
Departamento de Periodontologia,
Eastman Dental Institute, Institute,
University College London,
London, UK.

Estudo:



Estudo: A exploração do genoma identificando possíveis efeitos específicos associados ao genero localizado em alelos NPY relacionados com o aumento do risco de periodontite severa no sexo masculino.

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.

Resumido do artigo original com a devida permissão de Wiley Library Online
Copyright © 1999-2014 John Wiley & Sons, Inc. Direitos reservados.

Revisão
Relevante para
o estudo:

A expressão da doença periodontal é influenciada por uma complexa interacção entre a genética, os aspectos sócio-económicos e outros factores como o genero. Diversos estudos epidemiológicos sugerem um maior risco para a periodontite crónica em indivíduos do sexo masculino comparando-o com o sexo feminino. No entanto, não existe evidência

para o factor sexo, na periodontite agressiva (AgP). Estudos que investigaram a base genética da AgP têm sido de pouca escala com apenas um numero limitado de alelos de risco identificados. Além disso, características como o genero e a sua potencial influência na expressão da doença apenas foi raramente analisada.

Objectivo
do Estudo:

Testar a hipótese segundo a qual para a AgP, o genero interactua com um polimorfismo associado

a um nucleotideo específico (SNPs) e altera o risco de doença.

Método:

Um estudo de associação genómica (GWAS), envolvendo 329 pacientes alemães com Periodontite Agressiva (AgP), versus 983 controlos foi realizado para investigar a constituição genética incluindo o genero como um termo de interacção para a expressão da doença. O SNP com o género mais fortemente associado com AgP foi posteriormente testado num estudo de replicação independente de 382 casos de AgP frente a 489 controlos.

No GWAS, todos os genomas extraídos das amostras de sangue congelado foram genotipados usando Affymetrix Gene Chip Human Mapping 500K Arrays. O SNP com a mais forte interacção associada ao género (SNP rs198712) foi depois ge-

notipada num estudo de replicação com TAQMan Assay hCV9946741, através de uma plataforma autónoma.

Uma análise de regressão logística foi utilizada para o estudo das potenciais interacções entre SNP's elegíveis e o género em AgP com um nível de significância de $p < 0.05$. Odds ratios (ORs) género específicos foram calculados por GWAS, no estudo de replicação e ambos os estudos agrupados.

Adicionalmente, uma análise de anotação de elementos de cromatina de diferentes tipos de células humanas baseadas na base ENCODE foi realizada para aceder à natureza de região cromossomica.

Continua . . .

Revisão científica
da Federação
Europeia de
Periodontologia

Resultados:

- Desde 287,224 SNPs analisados, 2,041 SNP's apresentavam uma interacção significiativa com o género ($p < 0.05$), SNP ou termo de interacção género-gene. A descoberta mais significativa foi para a região a montante do cromossoma 7 do gene neuropeptide Y (NPY) e incluiu 11 SNP's. 10 mostraram valores de $p < 5 \times 10^{-5}$ na interacção género-gene e com um alto desequilíbrio de acoplamento.
- O chumbo foi SNP rs198712 com especificidades de cada sexo, com Odds Ratio (OR) de 1.629 para homens e 0,689 para o sexo feminino. Foi também revelado o maior efeito de interacção com o género quando foi realizado o modelo baseado na redução dimensional multifactor (MB-MDR).
- Verificou-se uma diferença de 12% no alelo menor frequência (MAF) entre os casos do sexo masculino e do controles (48% vs 36%) e uma diferença de MAF de 9% entre os casos do sexo feminino e controles (30% vs 39%), ao passo que não houve diferença na MAF dos controles e os casos gerais (sexo masculino e feminino, ambos com 37%). Assim, estes SNPs, não mostraram efeito significativo sobre a Periodontite Agressiva, a menos que o género fosse tido em consideração.
- No estudo de replicação da associação na região a montante no cromossoma 7, NPY SNP rs198712, os OR género-específicos foram 1.304 para o sexo masculino e 0,832 para o sexo feminino. As diferenças MAF foram menores para o sexo masculino, mas comparáveis tanto para o sexo masculino e as fêmeas para o estudo exploratório inicial.
- A análise em silico do estado da cromatina da região de NPY mostrou que a região cromossomica associada foi marcado por rs198712, demonstrando transcrição específica para um tecido e possuía um promotor "silencioso" pronto.

**Limitações,
Conclusões
e Impacto:****Limitações:**

- Casos AgP foram identificados unicamente radiograficamente e com um corte arbitrário ao nível da idade.
- O uso de diferentes definições de casos de periodontite agressiva que diferem em extensão e gravidade da doença, no estudo exploratório em comparação com o estudo de replicação pode ter alterado o tamanho do efeito da associação.
- Há incerteza quanto ao papel de potenciais factores de confusão, quer na fase de desenho do estudo quer durante a análise estatística.
- Vários genes relacionados na mesma via funcional podem trabalhar em conjunto para conferir susceptibilidade à doença. O tamanho da amostra no estudo atual é provavelmente ainda muito pequena para detectar significância para outros genes que podem também ser envolvidos na susceptibilidade à doença.
- Combinando os dados exploratórios e de replicação, a fim para se obter um valor- de p adequado, a interacção pode não ser considerada como estatisticamente ideal.

Conclusões:

- Uma região intergénica associada de 140 kb, situada a montante do gene NPY confere um aumento do risco para periodontite agressiva em homens, mas uma diminuição do risco em mulheres. No estudo de replicação, esta região mostrou forte desequilíbrio de ligação a montante do NPY e também mostrou existir uma interacção gene-gênero.

Impacto:

- Os dados fornecem evidência de um papel dependente do género para alelos localizados na região do locus do neuropeptídeo Y (NPY) em humanos, o que suporta anteriores descobertas do papel de NPY na periodontite. A introdução de análises estratificadas do género, pode ser importante para a análise de futuros estudos de associação de genoma.