

UTILIZAREA INFORMAȚIEI DIN CERCETĂRILE PRIVIND ASOCIERILE GENOTIP – BOALĂ

*Using information as provided by research with regard to
genotype-disease associations*

Psiholog Cristina Ionescu

Institutul Național de Geriatrie și Gerontologie Ana Aslan, București

REZUMAT

Obiectiv: Lucrarea își propune să enumere câteva argumente care susțin opțiunea pentru utilizarea doar într-o mică măsură a rezultatelor din cercetările privind asocierea genotip-boală. Lucrarea a fost realizată prin identificarea unor studii din literatura de specialitate care au propus o analiză critică a acestor cercetări. Multe dintre asocierile genotip-boală au un anumit grad de eroare, deoarece iau incomplet în considerare factori ca stratificarea populațională și expunerea la modificări prin interacțiunile genă-genă, genă-mediu. Erori de interpretare pot să apară și în cazul polimorfismului genetic al enzimelor care determină modificări ale activităților enzimatică, fără ca acestea din urmă să atingă limita semnificației. În al doilea rând, expresia conținută de un RNA mesager nu măsoară cantitatea de enzimă, care se determină prin metode imunochimice, iar la rândul ei, cantitatea de enzimă nu poate da indicii privind alterări ale activității enzimatică. Datele din cercetările care își propun identificarea unor asocieri genotip-boală, pot avea validitate din punct de vedere clinic, în funcție de gradul în care investigațiile efectuate corespund unor cerințe esențiale cum sunt: derularea studiilor pe eșantioane populaționale, analiza factorilor care pot modifica riscul de boală, definirea prin evaluări a fenotipului și a disimilarităților de fenotip din eșantioanele populaționale inițiale și de validare, utilizarea unei metodologii și a unei analize statistice, ambele specifice geneticii epidemiologice. În consecință, integrarea setului complet de date reprezintă un demers complicat. Pentru clinică, utilitatea informației rezultate în urma testelor genetice depinde de cât de sigure și eficiente pot fi mijloacele de intervenție medicală pentru a reduce riscul de boală și de existența unor baze de date clinice și epidemiologice corecte. În acest context este obligatorie aplicarea reglementărilor de etică.

Concluzie: În ciuda atitudinii rezervate față de asimilarea studiilor privind asocierile genotip-boală, continuă să fie de interes conceptul din medicină personalizată, privind profilul individual al riscului de îmbolnăvire și impactul asupra domeniului medical al datelor de farmacogenetică și al celor rezultate din analiza genomică.

Cuvinte cheie: polimorfism genetic, analiză genomică, genotip-boală

ABSTRACT

Aim: This work aims to point to several reasons for the current option to use to a limited extent research findings related to genotype-disease associations. The work has been carried out by identifying studies with regard to evaluating genetic associations. Genotype-disease associations may have a degree of error in that several factors fail to be taken into account. These factors frequently are population stratification and exposure to modifications through gene-gene and gene-environment interactions. Another error in interpreting research findings might be found out as related to enzyme genetic polymorphism. Changes in enzymatic activities that are likely to be due to gene polymorphism might be found out but they do not reach statistical significance. Secondly, a RNA messenger does not measure an enzyme amount which is assessed by immunochemical methods and in turn, the amount of enzyme does not yield information about the enzyme activity. The clinical validity of the genetic information a research has provided depends on the extent to which investigations complied with requirements such as the size of population samples and validation samples, analysis of confounding factors, phenotype and phenotype dissimilarities measurements for initial and validation cohorts, use of the appropriate study design and statistical analysis. Both the latter two mentioned requirements should be specific of genetic epidemiology. Therefore, integration of the full set of data is a complicated approach. For clinical departments, usefulness of genetic tests information depends on safe and efficient medical interventions to reduce risk of disease and available clinical and epidemiological data bases. In this context, meeting regulations of ethics is mandatory.

Conclusion: Regardless the reservation in assimilation of genetic association studies, the impact of data of pharmacogenetics, genome profiling and the concept of individual risk profile on health sciences, continues to be of interest.

Key words: genetic polymorphism, genome profiling, genotype-disease

În prezent, numărul de gene identificate care prezintă variabilitate și care au fost asociate cu riscul relativ de boală este limitat, prin urmare multe asocieri dintre date obținute prin efectuarea de teste genetice și probabilitatea de apariție a unor boli, pot avea un anumit grad de eroare. Deși în studiile de genetică umană apare un număr imens de asocieri plauzibile, va fi necesar un interval substanțial de timp pentru a identifica într-un genotip, toate genele și formele de variabilitate ale acestora care determină susceptibilitatea la diferite boli (Hunter D., 2008). În studiul său, G. Ginsburg a semnalat că polimorfismul genetic la nivelul unei singure nucleotide apare la fiecare 185 de baze azotate, iar într-o genă pot fi detectate aproximativ 80 de polimorfisme de nucleotidă (Ginsburg G., 2007).

Chiar dacă unele date obținute prin efectuarea de teste genetice ar putea avea relevanță pentru clinică, din cauza dificultăților de interpretare riguroasă a unor astfel de rezultate, ele nu se utilizează în mod curent.

Similar datelor din cercetările biomedicale, rezultatele testelor genetice se iau în considerare în funcție de validitatea lor pentru domeniul investigațiilor clinice și de validitatea analitică a testelor utilizate (Haga S.B., 2003).

Rezultatele unui test, implicit ale unui test genetic au validitate din punct de vedere clinic dacă testul este predictiv pentru prezența sau absența bolii. În cazul studiilor care își propun identificarea unei asocieri genotip-boală, validitatea datelor din punct de vedere clinic depinde de gradul în care investigațiile efectuate corespund unor cerințe esențiale cum sunt: utilizarea unor eșantioane populaționale inițiale și de validare (cu excepția studiilor intrafamiliale), a unei metodologii și a unei analize statistice, ambele specifice geneticii epidemiologice, a unei analize corecte privind stratificarea populațională, interacțiunile genă-genă și genă-mediu ca factori care modifică riscul de boală, utilizarea evaluărilor de fenotipuri și a detectării disimilarităților de fenotip, în eșantioanele populaționale studiate. Conform stratificării populaționale riscul de boală și frecvența mutațiilor sunt specifice pentru un anumit grup etnic, deci eșantioanele populaționale incluse într-un studiu trebuie să aparțină aceluiași grup. Integrarea setului complet de date devine astfel un demers complicat.

Se constată ușor faptul că, per ansamblu, aceleași erori care pot să apară în cercetări epidemiologice și care se referă în principal la selecția subiecților și la o analiză insuficientă a factorilor care modifică riscul de boală, se pot repeta în unele studii de genetică epidemiologică.

O serie de variabile nongenetice care determină apariția unor boli sunt considerate pozitive sau negative în raport cu acțiunea celorlalte variabile de același tip. Fumatul are rolul de variabilă nongenetică pozitivă; similar cu adicția la jocurile de noroc și consumul cronic de alcool, fumatul determină o probabilitate mai mare de apariție a cancerului pulmonar. În asocierea dintre administrarea de contraceptive și infarctul miocardic, poate fi evidențiată o variabilă, dar cu rol negativ, vârsta care are efect contrar variabilei-tratament anticoncepțional – reducând riscul de infarct miocardic (Dorak M.T., 2008).

Corelarea semnificativă a factorilor de mediu sau a variabilității nongenetice cu o componentă genetică și cu apariția unei anumite boli denotă existența asocierii dintre patologia investigată și componenta genetică. Mai mult decât atât, studiile privind asocierea genotip-boală încearcă să estimeze contribuția componentei genetice prin raportare la acțiunea variabilelor nongenetice asociate, de exemplu mediul, influența unor compuși chimici, aspectele legate de comportament și de viața socială.

Într-un studiu prospectiv intervențional, G. Ravn-Haren a semnalat la femei în postmenopauză, asocierea polimorfismului genetic identificat pentru glutation peroxidaza eritocitară GPX1, cu activități reduse ale acestei enzime (Ravn-Haren G., 2006). În același timp și consumul cronic de alcool la femei determină scăderea activității GPX1 din eritrocite. Polimorfismul genetic exprimat de genotipul GPX1 Pro198Leu apare prin incorporarea leucinei sau a prolinei în codonul 198 la purtătoare ale alelei T și se poate asocia cu un risc mai mare de cancer mamar. Una dintre concluziile acestor cercetări a fost însă absența semnificației statistice în cazul scăderii activității enzimatică a glutation peroxidazei la pacientele cu genotip GPX1 Pro198Leu, deci o contribuție relativă a componentei genetice ca factor de risc în cancerul mamar.

Într-un alt studiu, care asociază polimorfismele genetice combinate ale glutation peroxidazei GPX1 și ale mangan superoxid dismutazei Mn SOD mitochondriale cu apariția hepatocarcinomului, autorii menționează că în cazul MnSOD au fost identificate alele care determină incorporarea, fie a alaninei, fie a valinei, în secvența de aminoacizi. La subiecții cu alele Ala MnSOD, activitatea superoxid dismutazei este mare. Polimorfismul genetic al GPX1 determină la subiecții GPX1 Pro198Leu, activități enzimatică slabe. Riscul de apariție a hepatocarcinomului este mare la indivizii cu alele Ala Mn SOD. Prin comparație, subiecții cu alele Val-MnSOD și alele Leu-GPX1, au un risc moderat de apariție a cancerului hepatic.

A. Sutton precizează că este obligatoriu ca rezultatele testării genetice să fie completate de date privind variabile individuale, cum ar fi: calitatea alcoolului consumat, volumul de alcool ingerat, patternul de consum al alcoolului, perioada de timp de la instalarea consumului cronic de alcool (Sutton A., 2006).

Un alt aspect care subliniază faptul că polimorfismul genetic al unor enzime are o contribuție relativă ca factor de risc, are în vedere expresia conținută de o secvență de RNA mesager. Aceasta din urmă nu măsoară cantitatea de enzimă, care se determină prin metode imunochimice, iar cantitatea de enzimă nu poate da indicii despre alterări ale activității enzimatică. Astfel, în absența relevanței pentru funcția enzimei, a eventualelor modificări ale RNAm, asocierea variabilității unei secvențe nucleotidice cu boala nu este valabilă.

Validitatea analitică a unui test genetic se caracterizează prin specificitatea, prin sensibilitatea testului precum și prin reproductibilitatea datelor obținute. În același timp, validitatea analitică poate să fie influențată de factori cum sunt tipul de probă, calitatea probei biologice, protocolul de testare, reactivii, performanța personalului medical și a echipamentului tehnic (Little J., 2002; Khoury M.J., 2002).

În ceea ce privește penultimul dintre factorii menționați, posibil surprinzător, cercetările au arătat

lacune în cunoștințele de genetică medicală ale medicilor, fiind nerealist să se creadă că orice medic va deveni expert în interpretarea, de exemplu, a testelor farmacogenetice (Borocanu M., 2008).

Datele de farmacogenetică sunt distincte de rezultatele testelor de diagnosticare a afecțiunilor prin predispoziție genetică, existând diferențe clare și între analiza genotipului pacientului și testele DNA aplicate țesuturilor tumorale. Referitor la analiza de profil genomic, aceasta permite identificarea simultană a unei combinații de gene care prezintă variabilitate.

Rezultatele testării genetice se utilizează în domeniile juridic și medical. Utilitatea datelor obținute prin efectuarea unor teste genetice, pentru domeniul medical, depinde de existența unor modalități terapeutice și de prevenție sigure, eficiente care reduc riscul de boală, precum și de existența unor baze de date clinice și epidemiologice (Khoury M.J. 2006).

În ciuda unei atitudini rezervate față de asimilarea cercetărilor privind asocierile genotip-boală și a faptului că unele așteptări se limitează la înțelegerea mai clară a contribuției farmacogeneticii, continuă să fie de interes impactul asupra domeniului medical, al datelor privind genotipuri, profiluri genomice și al conceptului din medicina personalizată care se referă la profilul individual al riscului de îmbolnăvire (SiHG, 2005; Shurin S., 2008).

BIBLIOGRAFIE

1. **Borocanu M** – Farmacogenetica și practica clinică www.pharmabusiness.ro, 2008
2. **Dipple KM, Mc Cabe ER** – *Am J Hum Genet.*, 66 1729-1735, 2000
3. **Dorak MT** – Introduction to genetic epidemiology www.dorak.info/epi/genetepi.html, 2008
4. **Ginsburg GS, Shah SH, Mc Carthy JJ** – Taking cardiovascular genetic association studies to the next level, *J Am Coll Cardiol.*, 50, 930-932, 2007
5. **Haga SB** – Genomic profiling to promote a healthy lifestyle: not ready for prime time, *Nature Genetics*, 34, 347-350, 2003
6. **Hunter DJ, Khoury MJ, Drazen JM** – Letting the genome out of the bottle – Will we get our wish? *NEJM*. Vol.358, 2, 105-107, 2008
7. **Khoury MJ** – Commentary: Epidemiology and the continuum from genetic research to genetic testing *Am J Epidemiol.*, 156, 297-299, 2002
8. **Khoury MJ** – What is the clinical utility of genetic testing? *Genetics in medicine*, vol 8, 7, 448-450, 2006
9. **Little J, Bradley L, Bray MS, Clyne M, Dorman J, Ellsworth DL, Hanson J, et al** – Reporting, appraisal and integrating data on genotype prevalence and gene-disease associations *Am J Epidemiol*, 156, 300-310, 2002
10. **Ravn-Haren G, Olsen A, Tjønneland A, et al** – Associations between GPx1 Pro198 Leu polymorphism, erythrocyte GPx activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study, *Carcinogenesis*, 27,4, 820-825, 2006
11. **Shurin SB, Nabel EG** – Pharmacogenomics – Ready for prime time, *NEJM*, 358, 1061-1063, 2008
12. **Sutton A, Pessayre PND, Rufat P, Poiré A., et al** – Genetic polymorphisms in antioxidant enzymes modulate hepatic iron accumulation and hepatocellular carcinoma development in patients with alcohol-induced cirrhosis *Cancer Research* 66, 2844-2852, 2006
13. **Integrated Diagnostics Study: An enquiry by the Science Council Science in Health Group (SiHG)**, 2005

Adresă de corespondență:

Psiholog Cristina Ionescu, Institutul Național de Geriatrie și Gerontologie Ana Aslan, Secția Biologia îmbătrânirii, Str. Căldărușani, Nr. 9, Sector 1, București
tel. 021.71.92/140