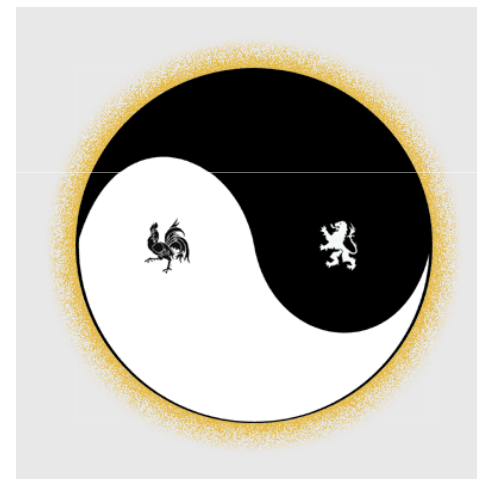


A biostatisztikai elemzés helye az orvostudományban II.

A klinikai epidemiológia és populációgenetika alfogalmi és az alkalmazott statisztikai módszerek



Dr. Prohászka Zoltán
Az MTA doktora

Semmelweis Egyetem

Belgyógyászati és Hematológiai Klinika

2023-05-18

Prohaszka.zoltan@med.semmelweis-univ.hu

Epidemiológia

- A betegségek előfordulásának leírása, az okok feltárásának segítése
 - A genetikai és környezeti tényezők együttes hatásának vizsgálata, ill. törekvés ezek közötti különbségtételre
- Genetikai epidemiológia: a betegségek esetleges öröklődésének vizsgálata, genetikai meghatározottságuk igazolása, feltárása

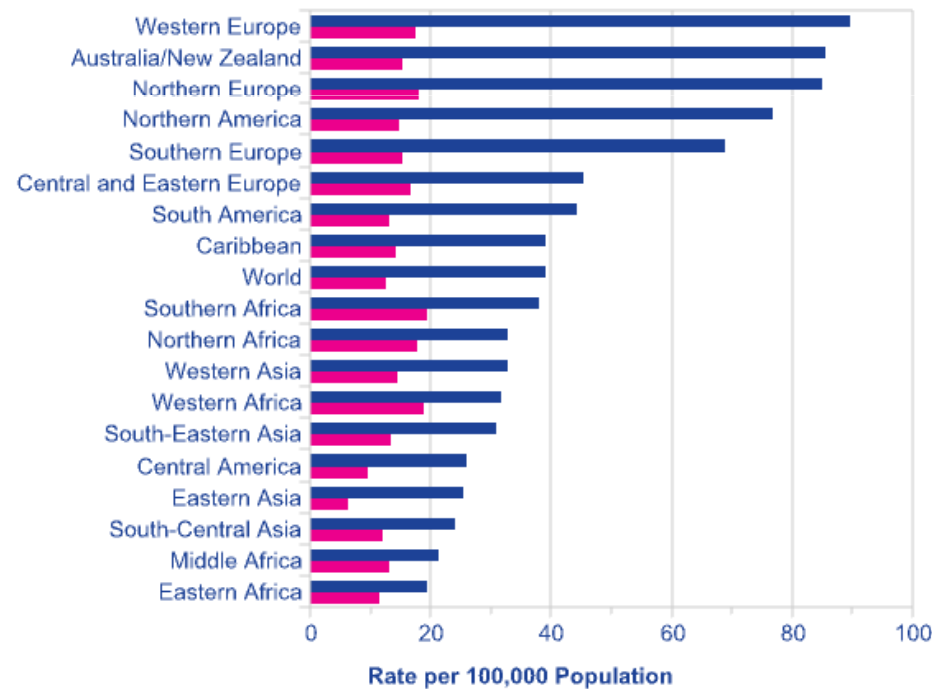
A genetikai epidemiológiai módszerekkel megválaszolható kérdések

- Van családi halmozódás?
- Van arra utaló adat, hogy a betegség genetikai meghatározottságú?
- Azonosítható valamely genetikai modell?
- Hol található a betegséget meghatározó gén?
- Mi a betegség keletkezésének mechanizmusa?

A(z genetikai) epidemiológia során használt fogalmak, módszerek, folyamatok

- Deskriptív epidemiológia: hipotézis generálás

Breast Cancer (C50), World Age-Standardised Incidence Rates, Females, World Regions, 2008 Estimates



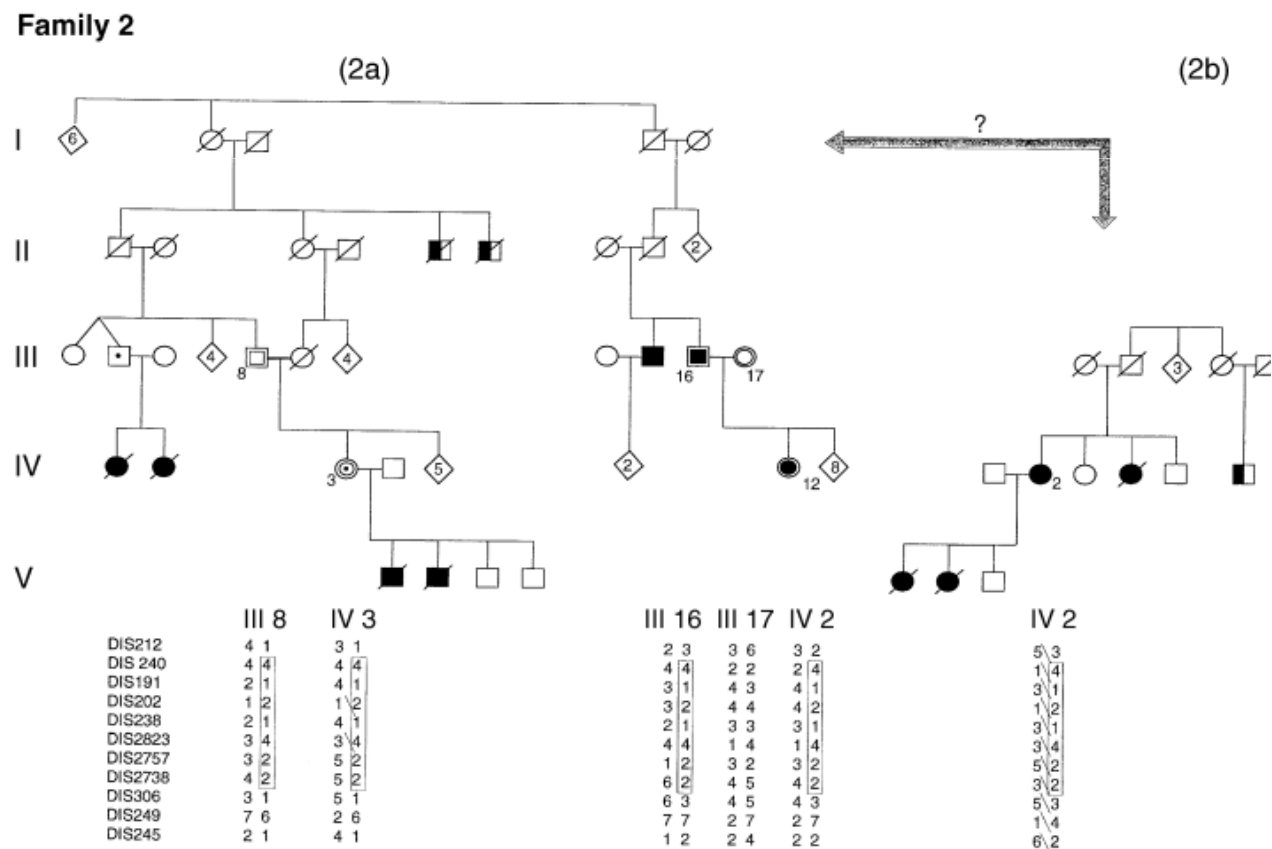
Hipotézis generálás genetikai epidemiológiai adatokkal

- Nemzetközi variabilitás a fenotípusban
 - Életkorra illesztett incidencia és prevalencia adatok
- Migrációs vizsgálatok
 - Környezeti és genetikai meghatározottság közötti különbségtételre ad lehetőséget
- Raszok, etnikumok és szocio-ökonómikus csoportok közötti különbségek elemzése
- Admixture vizsgálatok (beházasodás)
- Nemi különbségek
 - X és Y kromoszómához kötött betegségek, hormonális hatások, környezeti-viselkedési hatások
- Életkor hatása
 - Családi halmozódású betegségforma általában hamarabb kezdődik, mint a sporadikus (pl. retinoblasztoma: two-hit model)

A genetikai epidemiológia során használt módszerek, folyamatok

- Deskriptív epidemiológia
- Családi halmozódás: hipotézis alátámasztása

Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome
Warwicker and Goodship, 1998



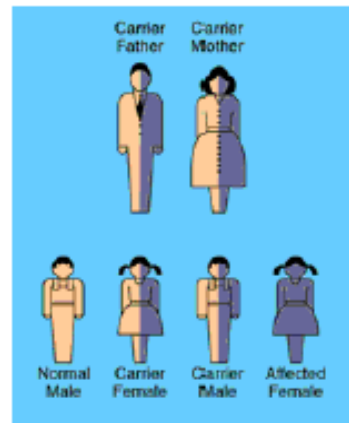
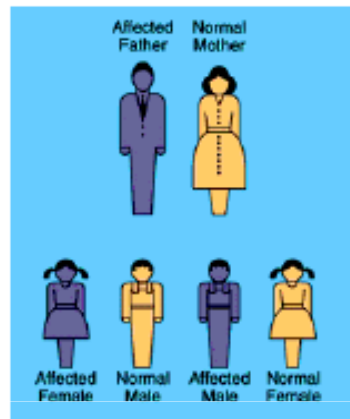
Családvizsgálatok

- Fenotípus: folytonos vagy diszkrét?
- Családfa:
 - Nuclear family, beteg-pár, teljes család, ikrek és case-control vizsgálat (pl. emlőrákosok rokonai vs. biztosan nem azok)
- Gyakorlott kérdező és előzetes kérdéssor a biztosítéka a pontos adatok nyerésének
- Ikervizsgálatok
- Adoptációs vizsgálatok
- Vérokonság

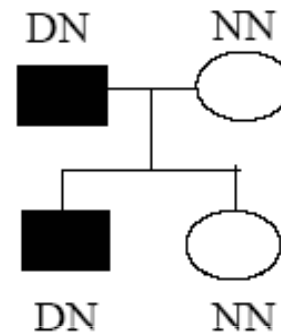
A genetikai epidemiológia során használt módszerek, folyamatok

- Deskriptív epidemiológia
- Családi halmozódás
- Szegregációs vizsgálat: a genetikai modell tesztelése
 - A családok tagjain tett megfigyelések (fenotípus) alapján felépített genetikai modellek vizsgálata (molekuláris adatok nélkül)
 - Egy vagy több génes-e betegség? Öröklésmenet domináns, recesszív, ko-domináns, nemi kromoszómához kötött, komplex Mendeli, mitokondriális, egyéb?

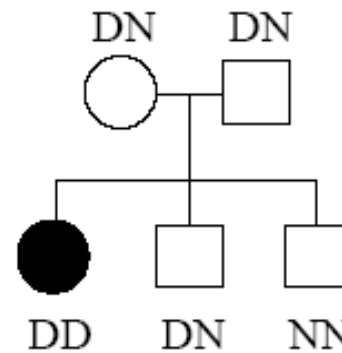
Segregation Analysis



Dominant disease allele

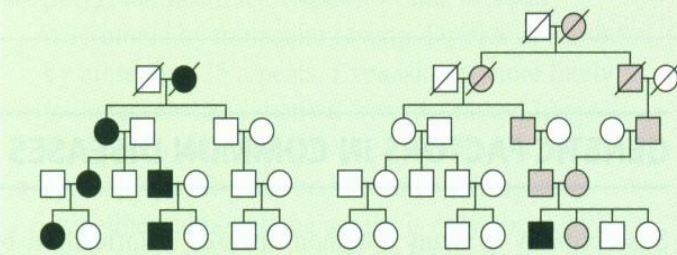


Recessive disease allele



Modes of inheritance

Autosomal inheritance (gene on chromosome 1–22)



Dominant inheritance

The second copy of the gene on the homologous chromosome cannot compensate for the mutated copy:

- Consecutive generations are affected
- Half of offspring are affected, male = female
- Unaffected individual cannot transmit disease

Assuming full penetrance; see text

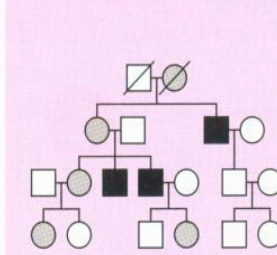
Recessive inheritance

The second copy of the gene on the homologous chromosome compensates for the mutated copy:

- Unaffected carrier individuals transmit disease
- If both parents are carriers, then one-quarter of their offspring are affected, and one-half are carriers
- Usually only one generation is affected

Affected individuals may have two identical mutant copies arising from a common ancestor as shown above, or different in 'compound heterozygotes'

X-linked inheritance (X chromosome gene)

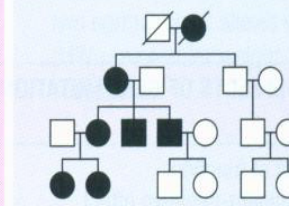


A second copy of the gene is only present in females. In X-linked recessive disease:

- Only males are affected
- Unaffected female carriers transmit the disease
- Half of carrier female's offspring inherit mutation —males are affected and females are carriers
- Affected males cannot transmit the disease to their sons, but all of their daughters are carriers

X-linked diseases are occasionally dominant

Non-germ line cytoplasmic inheritance (e.g. gene on mitochondrial DNA)



- Males and females are affected
- No males transmit disease
- Variable proportion of offspring from female are affected

Fig. 11.11 Principles of inheritance. **A** Mendelian transmission of a single pair of autosomes, where the mother has a single mutant gene (red circle) on the chromosome shown in white. **B** Inheritance of a mutant gene using conventional symbol designation (male: square; female: circle; unaffected: white; affected: black; unaffected carrier: stippled; deceased: strike-through; see Fig. 11.12 for full explanation of symbols used in family pedigrees), with characteristic features of resulting genetic diseases.

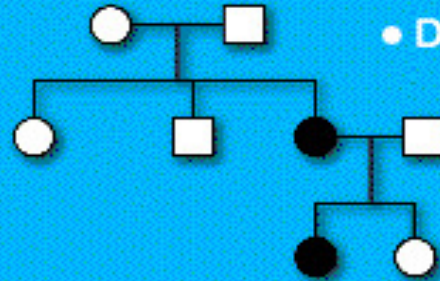
A genetikai epidemiológia során használt módszerek, folyamatok

- Deskriptív epidemiológia
- Családi halmozódás
- Szegregációs vizsgálat: a genetikai modell tesztelése
- Linkage analízis
- Asszociációs vizsgálat

Fogékonysági vagy rizikó gének felismerésére alkalmas módszerek

Approaches to Identifying Susceptibility Genes for Common Diseases

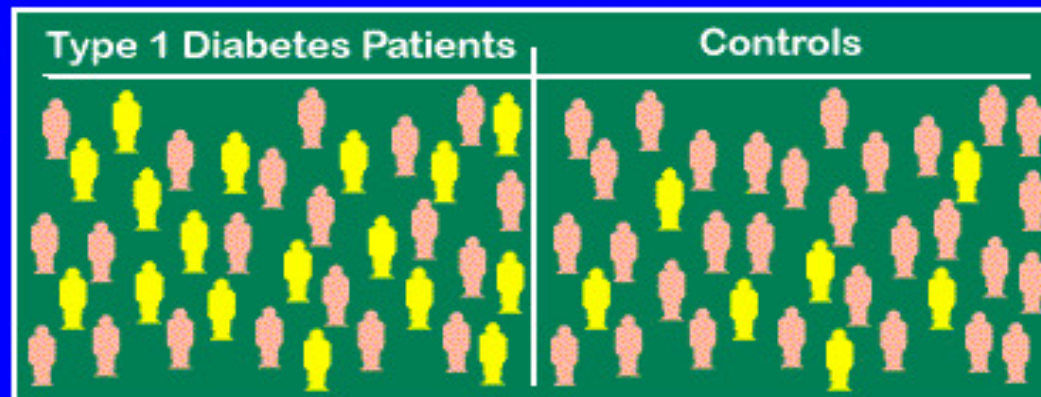
Linkage Studies:



- A relation between loci
- Done within families

Association Studies:

- A relation between alleles
- Done in populations



Differences between linkage and association

<u>Linkage</u>	<u>Association</u>
Linkage is a property of loci	Association is a property of alleles
<u>Role:</u> * To identify a biological mechanism for transmission of a trait * To locate the gene involved	<u>Role:</u> * To identify association between an allelic variant and a disease * To identify linkage disequilibrium between a disease allele and a marker
Coarse mapping (>1cM)	Fine mapping (<1cM)
No information about which allelic variant associated with higher risk of disease	
Require family pedigrees	Case-control or family based approach
Use very polymorphic markers	Usually bi-allelic markers

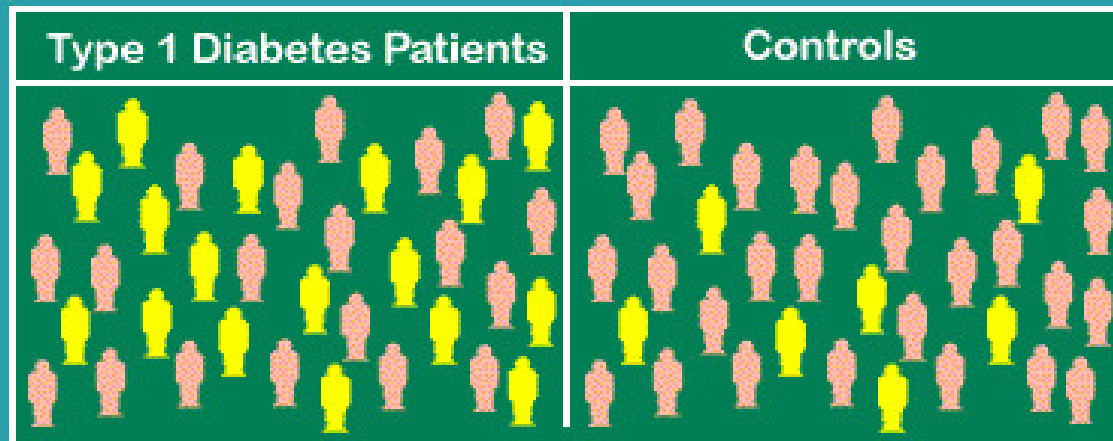
Linkage analízis

- Felhasznált elvek:
 - A különböző kromoszómákon található gének egymástól függetlenül szegregálódnak
 - Az egy kromoszómán található gének közötti fizikai távolság növekedésével a rekombináció valószínűsége nő
- Érintett családok több tagjában is meghatározásra kerülnek polimorf, ismert lokalizációjú markerek
- Rekombinációs események követhetőek, melyből a feltételezett lókuszt pozíciója nagyjából meghatározható
 - LOD-score módszer (LOD: logarithm of likelihood ratio)
 - Beteg testvér módszer
- Finomtérfépezés
 - LD-map
 - Haplotipizálás, szekvenálás
 - Loss-of heterozygosity (hemizygosity)

Asszociációs vizsgálatok

- Populációs (case-control)
 - 1 SNP...haplotype...whole genome (GWAS)
- Családi (proband-parent trio, transmission-disequilibrium test)

Association Studies



Genotype	Type 1	Controls	Total
HLA DR4	17	7	24
NON-HLA DR4	20	30	50
	37	37	

$$\chi^2_{.05} = 5.377$$

$p < 0.025$

 = HLA DR4

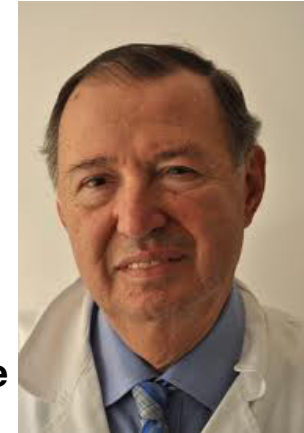
 = non-HLA DR4

Odds Ratio: 3.6
95% CI = 1.3 to 10.4

Milyen okok vezethetnek inkonzisztens eredményekhez asszociációs vizsgálatokban?

- Betegek (fenotípus) és kontrollok eltérő definiálása
- Genetikai heterogenitás populációk között
- Random error
- Tervezési és kiértékelési különbségek
 - Fenotípus nem megfelelő definiálása (az is betegcsoportba kerül, aki valójában nem beteg)
 - Kontroll csoport nem megfelelő választása (betegek vagy rokonok is bekerülnek)
 - Alcsoport/ high-throughput analízis esetén a többszörös összehasonlítás eredményének korrekciója elmarad (Bonferroni)
 - Kis mintaszám, alacsony power
 - A replikációs vizsgálat mellőzése

A replikáció fontossága...



[Hum Genet.](#) 1991 Apr;86(6):595-8.

A marked drop in the incidence of the null allele of the B gene of the fourth component of complement (C4B*Q0) in elderly subjects: C4B*Q0 as a probable negative selection factor for survival.

[Kramer J](#), [Fülöp T](#), [Rajczy K](#), [Nguyen AT](#), [Füst G](#).

Department of Immunopathology, National Institute of Haematology and Blood Transfusion, Budapest, Hungary.

[Ann N Y Acad Sci.](#) 2003 Dec;1010:496-9.

An age-associated decrease in the frequency of C4B*Q0 indicates that null alleles of complement may affect health or survival.

[Arason GJ](#), [Bödvarsson S](#), [Sigurdarson ST](#), [Sigurdsson G](#), [Thorgeirsson G](#), [Gudmundsson S](#), [Kramer J](#), [Füst G](#).

Department of Immunology, Institute of Laboratory Medicine and Department of Medicine, Landspítali University Hospital, LSH Hringbraut, 101 Reykjavík, Iceland. garason@landspitali.is

A fenotípus....meghatározója itt a heteroplazmia

A detailed investigation of maternall... [Diabetes Metab Res Rev, 2009] - PubMed - NCBI - Windows Internet Explorer

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=midd%20and%20panczel

Fájl Szerkesztés Nézet Kedvencek Eszközök Sógó

Keresés Egyebek >>

Kedvencek MTA SZTAKI Angol-Magyar,... PubMed home mit.hu - Adminisztráció MTA SZTAKI Angol-Magyar,... ISI Web of Knowledge [v.4.... Javaslott helyek OTKA Kutatási Pály

A detailed investigation o... Complement Factor B

Display Settings: Abstract Send to: Full Text Online

Diabetes Metab Res Rev, 2009 Feb;25(2):127-35.

A detailed investigation of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) including clinical characteristics, C-peptide secretion, HLA-DR and -DQ status and autoantibody pattern.

Hosszúfalusi N, Karcagi V, Horváth R, Palik E, Várkonyi J, Raiczky K, Prohászka Z, Szentirmai C, Karádi I, Romics L, Pánczél P. Semmelweis University, Budapest, 3rd Department of Internal Medicine, Budapest, Hungary. hono@kut.sote.hu

Abstract

BACKGROUND: This article presents a clinically characterization of the mitochondrial DNA mutation (A3243G) associated with maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) syndrome in two families.

METHODS: Six patients with MIDD and one mutation-positive relative with normal glucose tolerance (NCT) were examined. Fasting serum C-peptide was measured in all subjects and compared with controls having NGT (n = 14). C-peptide response to an intravenous glucose tolerance test (IVGTT) was investigated in the diabetic patients not treated with insulin (n = 3) and in the mutation-positive healthy individual and compared with the controls.

RESULTS: The A3243G heteroplasmy value varied between 5 and 30%. All A3243G carriers had HLA-DR1-DQ5 haplotype, and either the -DQ5 or the -DQ6 allele. The fasting and the serum C-peptide levels at 120 min during the IVGTT did not differ between the A3243G carriers and the controls. A missing first phase and a decreased total C-peptide response was detected in the mutation-positive diabetics compared with controls (p < 0.0001). The same abnormality was found in the A3243G carrier with NGT. Circulating islet cell antibody (ICA) was present in three patients with MIDD. Glutamic acid decarboxylase (GAD), tyrosine phosphatase-like protein IA-2 (IA-2) and mitochondrial antibodies were missing. The diagnosis of MIDD was delayed in each case.

CONCLUSIONS: A missing first phase and a decreased total C-peptide response during an IVGTT was characteristic for the A3243G mutation. The fasting C-peptide level of the carriers did not differ from the controls. Circulating ICA was present in some patients, but GAD, IA-2 and mitochondrial antibodies were absent. All subjects had HLA-DR1-DQ5 haplotype, and either -DQ5 or -DQ6 alleles.

Copyright (c) 2008 John Wiley & Sons, Ltd.

PMID: 19116951 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Save items Add to Favorites

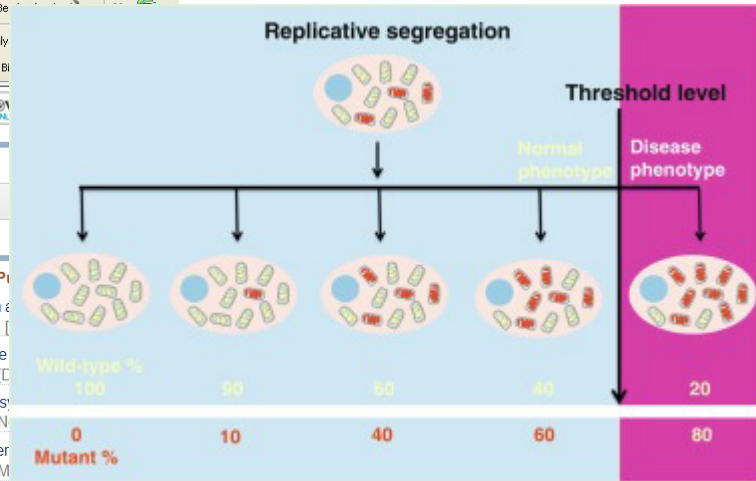
Related citations in PubMed HLA-DQ polymorphism and heteroplasmy of the A3243G mutation: The effects of coenzyme Q10 in maternally inherited diabetes mellitus. Involvement of nervous system in maternally inherited diabetes mellitus (MIDD): a d [M...]

Review [From gene to disease; mutation in mitochondrion] [Ned Tijdschr Geneesk. 2001]

See reviews... See all...

Cited by 2 PubMed Central articles Mitochondrial diabetes in children: seek and you will find it. [PLoS One. 2012]

Review Maternal transmission of Alzheimer's disease [Hum Genomics. 2010]

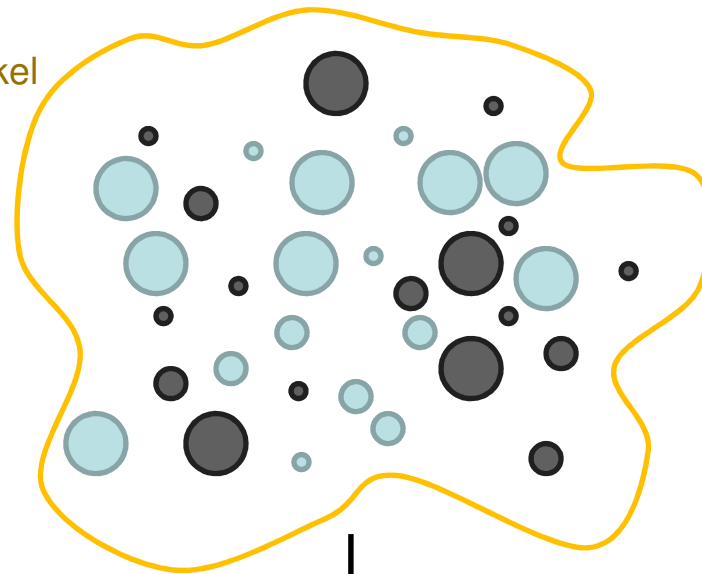


Case study.....Human phenome project....."Big Data"

A torzítás és a confounding...

Propensity Score Matching: becsült részvételi valószínűség szerinti párosítás

A vizsgálat(ok)ban részt vett személyek változatos jellemzőkkel

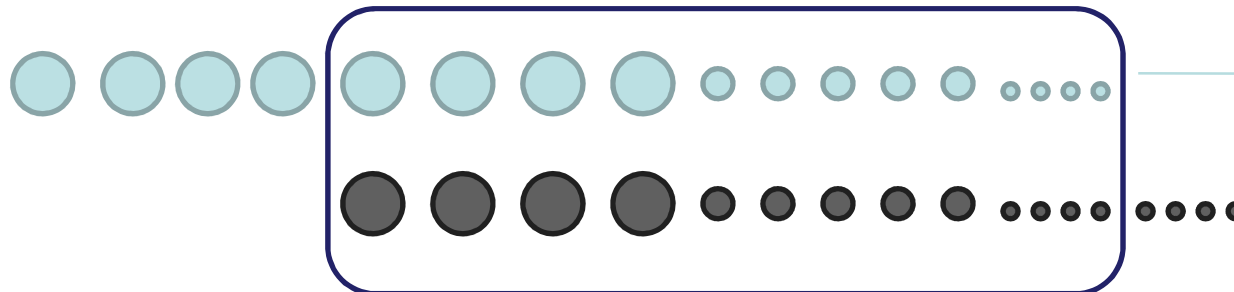


Eset csoport
Kontroll csoport

→
Vizsgálat elsődleges eredménye

*PSM: jellemzők felmérése, modellalkotás
párosított kiválasztás*

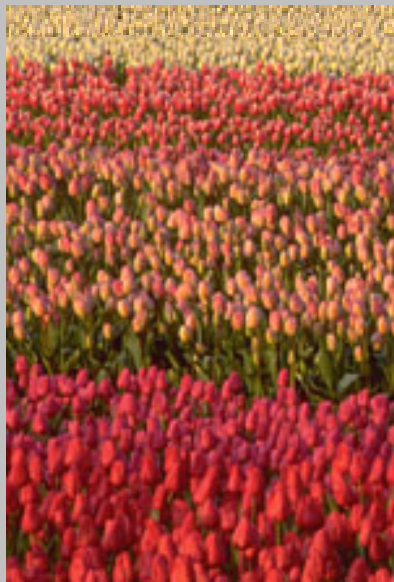
A vizsgálatba kiválasztott személyek
(1:1 párosítás)



→
PSM illesztett vizsgálat eredménye

A genetikai meghatározottság elemzése

- genotype frequencies
- allele frequencies



rr 200 white

Rr R500 pink

RR 300 red

total = 1000 flowers

genotype frequencies:

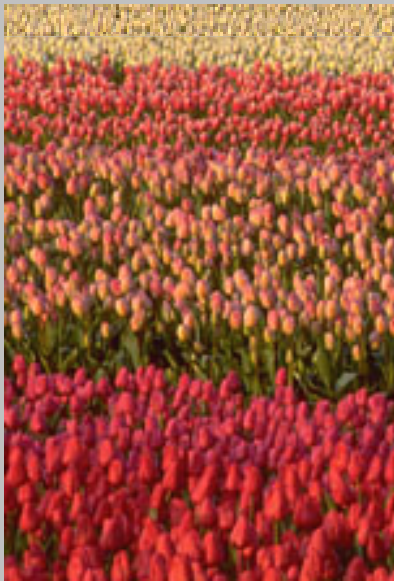
$$200/1000 = 0.2 \text{ rr}$$

$$500/1000 = 0.5 \text{ Rr}$$

$$300/1000 = 0.3 \text{ RR}$$

Describing genetic structure

- genotype frequencies
- allele frequencies



200 rr = 400 r

500 Rr = 500 r
500 R

300 RR = 600 R

allele

frequencies:

$$900/2000 = 0.45 \text{ r}$$

$$1100/2000 = 0.55 \text{ R}$$

total = 2000 alleles

A Hardy-Weinberg elv

- Az aktuálisan evolúciós hatásnak ki nem tett **populáció** génkészlete több generáción keresztül egyensúlyban marad, azaz teljesül az elv
- Feltételezve, hogy egy jelleget a lókuszt p és q alléljai határozzák meg, egy populációban érvényesül hogy
- $1 = p + q$ (allélfrekvenciák összege)

- Azaz a genotípusok eloszlására érvényes a következő összefüggés (Hardy-Weinberg egyenlet):
- $1.0 = p^2 + 2pq + q^2$
- Ahol:
- p^2 = az AA genotípus gyakorisága
- $2pq$ = az Aa genotípus gyakorisága
- q^2 = az aa genotípus gyakorisága

A HW elv teljesülése

- A HW elv egy ideális helyzetre vonatkozik (modell)
- A valós helyzet lényegesen eltér ettől
- A HW elv ideálistól való eltérését okozzák
 - Ha az egyedek nem diploidok
 - Vannak ivartalan szaporodási események
 - A generációk átfedőek
 - A párválasztás nem véletlenszerű
 - A populáció mérete nem végtelen (korlátozott)
 - Az allélfrekvenciák eltérőek a nemekben
 - ***Van migráció, változik a mutációs ráta és szelekció érvényesül***

A HW elv teljesülésének tesztelése kísérleteink, vizsgálataink során

(„A vizsgálati minta egy ideális populáció random csoportját képezi-e?”)

- Kötelező
- A kontroll minta genotípus eloszlásának adott pillanatban meg kell felelnie a HW egyensúlynak
- Ha egy minta genotípus eloszlása eltérést mutat a HW egyensúlytól, az több dologra utalhat:
 - Genotipizálási hiba (kontroll csík!!)
 - Tervezési, mintavételezési hiba (elemszám, fenotípus, betegség jelenléte, stb.)
 - Szelekciós, mutációs hatás (betegségkapcsolat) vagy egyéb tényezők (rokonházasság, nem random párválasztás, migráció, nemi kapcsoltság)

Írd ide a vad/vad genotípust hordozók számát:	23	27	Várhatóan vad/vad genotípust hordozók száma
Írd ide a vad/variáns genotípust hordozók számát:	45	38	Várhatóan vad/variáns genotípust hordozók száma
Írd ide a variáns/variáns genotípust hordozók számát:	10	14	Várhatóan variáns/variáns genotípust hordozók száma
Összes vizsgált száma:	78	78	
vad allél frekvenciája:	0,583333		
variáns allél frekvenciája:	0,416667		
Eltérés a HW-egyenlőségtől:	NEM		
Chi négyzet próba, p=	0,256387		

(a) Full genotype table for a general genetic model			
	AA	AB	BB
Cases	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>
Controls	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>f</i>
(b) Dominant model: allele B increases risk			
	AA	AB+BB	
Cases	<i>a</i>	<i>b + c</i>	
Controls	<i>d</i>	<i>e + f</i>	
(c) Recessive model: two copies of allele B required for increased risk			
	AA + AB	BB	
Cases	<i>a + b</i>	<i>c</i>	
Controls	<i>d + e</i>	<i>f</i>	
(d) Multiplicative model: <i>r</i> -fold increased risk for AB, <i>r</i> ² increased risk for BB. Analysed by allele, not by genotype			
	A	B	
Cases	<i>2a + b</i>	<i>b + 2c</i>	
Controls	<i>2d + e</i>	<i>e + 2f</i>	
(e) Additive model: <i>r</i> -fold increased risk for AB, <i>2r</i> increased risk for BB. Genotypes analysed by Armitage's test for trend			
	AA	AB	BB
Cases	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>
Controls	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>f</i>

Eset-kontrollos vizsgálatok: Milyen analízist végezhetünk a különböző öröklésmenetű betegségek esetén?

A chi-négyzet próba

- Tegyük fel, hogy 200 személyt vontunk be vizsgáltunkba, a csoport fele beteg, míg másik fele képezte a kontrollt
- A 200 személy közül 50 esetében találtunk rizikó genotípust, míg 150 személynél nem.

Csoport	Beteg	Kontroll	
Nem rizikó genotípus			150
Rizikó genotípus			50
	100	100	200

Gene	SNP	Alleles	OR (95% CI)
<i>TERT</i>	rs2736100	T/G	1.27 (1.19–1.37)
<i>CCDC26</i>	rs4295627	G/T	1.36 (1.29–1.43)
<i>CCDC26</i>	rs891835	G/T	1.24 (1.17–1.30)
<i>CDKN2A/B</i>	rs4977756	A/G	1.24 (1.19–1.30)
<i>PHLDB1</i>	rs498872	C/T	1.18 (1.13–1.24)
<i>RTEL1</i>	rs6010620	G/A	1.28 (1.21–1.35)
<i>TP53</i>	rs78378222	T/G	2.35 (1.61–3.44)
<i>CCDC26</i>	rs55705857	A/G	6.3 (4.6–8.8)
Near <i>TERC</i>	rs1920116	G/A	1.30 (1.19–1.42)
<i>VTI1A</i>	rs11196067	A/T	1.19 (1.12–1.27)
<i>ZBTB16</i>	rs648044	C/T	1.25 (1.17–1.34)
Intergenic	rs12230172	G/A	1.23 (1.16–1.32)
<i>POLR3B</i>	rs3851634	T/C	1.23 (1.15–1.32)
<i>ETFA</i>	rs180159	G/A	1.36 (1.23–1.51)
<i>JAK1</i>	rs12752552	T/C	1.22 (1.15–1.31)
<i>MDM4</i>	rs4252707	G/A	1.19 (1.12–1.26)
<i>AKT3</i>	rs12076373	G/C	1.23 (1.16–1.32)
Near <i>IDH1</i>	rs7572263	A/G	1.20 (1.13–1.26)
<i>LRIG1</i>	rs11706832	A/C	1.15 (1.09–1.20)
<i>OBFC1</i>	rs11598018	C/A	1.14 (1.09–1.20)
Intergenic	rs11233250	C/T	1.24 (1.16–1.33)
<i>MAML2</i>	rs7107785	T/C	1.16 (1.11–1.21)
<i>AKAP6</i>	rs10131032	G/A	1.33 (1.22–1.44)
Near <i>MPG</i>	rs2562152	A/T	1.21 (1.13–1.29)
<i>LMF1</i>	rs3751667	C/T	1.18 (1.12–1.25)
<i>HEATR3</i>	rs10852606	T/C	1.18 (1.13–1.24)
<i>SLC16A8</i>	rs2235573	G/A	1.15 (1.10–1.20)
Near <i>TERC</i>	rs3772190	G/A	1.11 (1.06–1.15)
<i>TERT</i>	rs10069690	C/T	1.61 (1.53–1.69)
<i>EGFR</i>	rs75061358	T/G	1.63 (1.50–1.76)
<i>EGFR</i>	rs723527	A/G	1.25 (1.20–1.31)
<i>CCDC26</i>	rs55705857	G/A	3.39 (3.09–3.71)
<i>CDKN2A/B</i>	rs634537	T/G	1.37 (1.31–1.43)
<i>VTI1A</i>	rs11599775	G/A	1.16 (1.10–1.22)
<i>ZBTB16</i>	rs648044	A/G	1.19 (1.13–1.25)
<i>PHLDB1</i>	rs12803321	G/C	1.42 (1.35–1.49)
Intergenic	rs1275600	T/A	1.16 (1.10–1.21)
<i>RFX4</i>	rs12227783	A/T	1.16 (1.08–1.24)
<i>ETFA</i>	rs77633900	G/C	1.35 (1.25–1.46)
<i>TP53</i>	rs78378222	T/G	2.53 (2.19–2.91)
<i>RTEL1</i>	rs2297440	T/C	1.48 (1.40–1.56)

Table 1 is a modified version of Table 1 in Kinnersley et al. (2018). The table describes the gene, the single nucleotide polymorphism (SNP), the allele and the odds ratio (OR) and corresponding 95% confidence interval (95% CI). ORs are reported with respect to the risk allele, highlighted in bold.

Chi-négyzet próba lehetséges eredményei **eset-kontroll** és choro vizsgálatokban

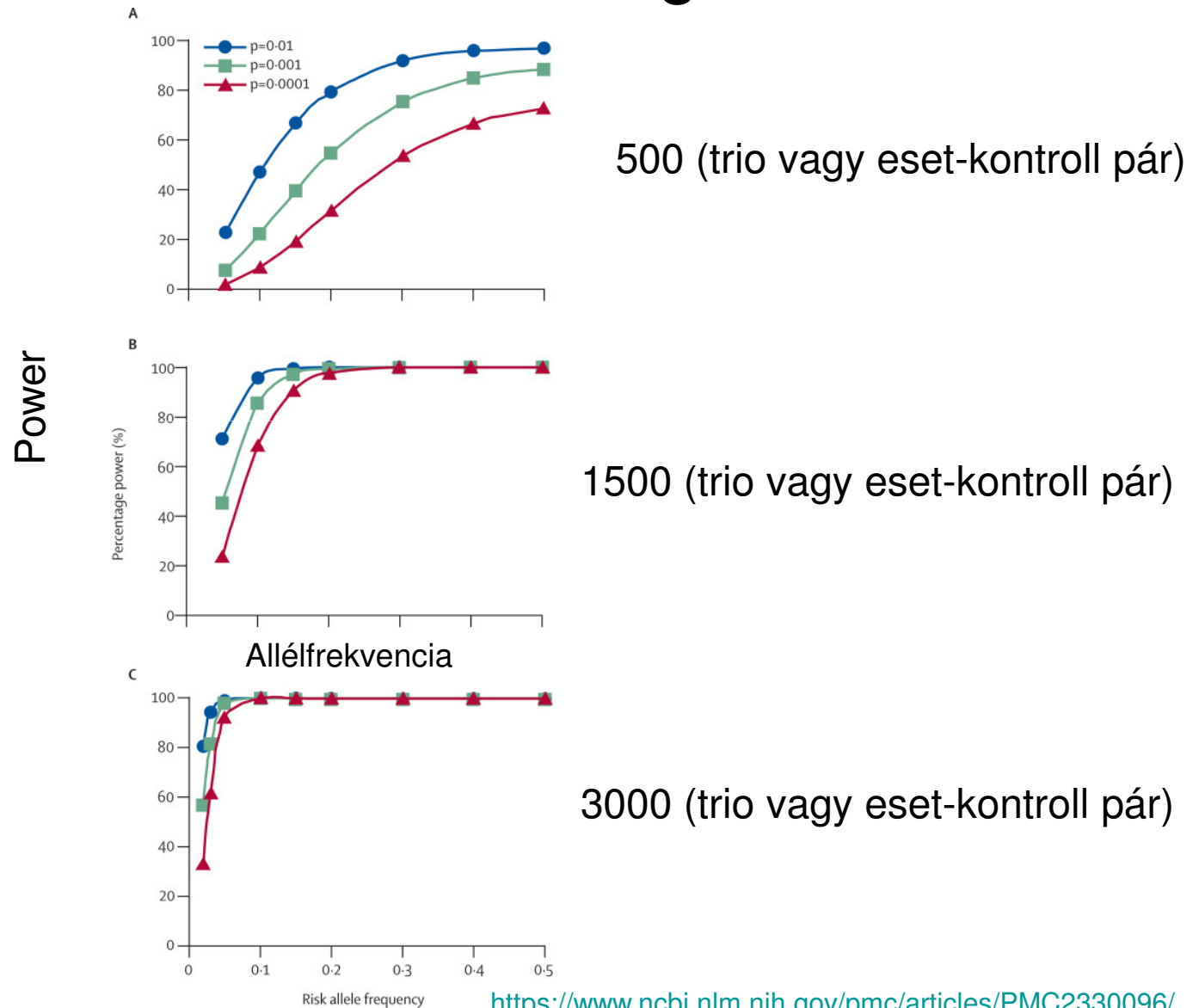
Genetic Variations rs859, rs4646, and rs372883 in the 3'-Untranslated Regions of Genes Are Associated with a Risk of IgA Nephropathy.

Gene	SNP ID	Model	Genotype	Control	Case	OR (95% CI)	p	AIC	BIC		
IL16	rs859	Codominant	G/G	102 (26.6%)	97 (27.2%)	1.00	0.120	669.9	693.0		
			G/A	190 (49.5%)	180 (50.6%)	0.71 (0.44–1.12)					
			A/A	92 (24%)	79 (22.2%)	0.57 (0.33–0.98)					
		Dominant	G/G	102 (26.6%)	97 (27.2%)	1.00	0.062	668.8	687.2		
			G/A-A/A	282 (73.4%)	259 (72.8%)	0.66 (0.42–1.02)					
		Recessive	G/G-G/A	292 (76%)	277 (77.8%)	1.00	0.140	670.1	688.5		
			A/A	92 (24%)	79 (22.2%)	0.72 (0.46–1.12)					
		Log-additive	-	-	-	0.75 (0.57–0.99)	0.040*	668.1	686.5		
		CYP19A1	rs4646	Codominant	C/C	208 (54.2%)	187 (52.5%)	1.00	0.036*	668.7	691.7
					C/A	152 (39.6%)	139 (39%)	0.82 (0.55–1.23)			
A/A	24 (6.2%)				30 (8.4%)	2.38 (1.08–5.27)					
Dominant	C/C			208 (54.2%)	187 (52.5%)	1.00	0.810	673.3	691.7		
	C/A-A/A			176 (45.8%)	169 (47.5%)	0.95 (0.65–1.39)					
Recessive	C/C-C/A			360 (93.8%)	326 (91.6%)	1.00	0.017*	667.6	686.1		
	A/A			24 (6.2%)	30 (8.4%)	2.58 (1.19–5.61)					
Log-additive	-			-	-	1.13 (0.83–1.53)	0.450	672.8	691.2		

OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion. p values were calculated by unconditional logistic regression analysis with adjustments for age and gender. * p < 0.05 means the data is statistically significant.

<https://www.karger.com/Article/FullText/498961>

Chi-négyzet próba lehetséges eredményei **eset-kontroll** és chorot vizsgálatokban



Chi-négyzet próba lehetséges eredményei eset-kontroll és **cohort** vizsgálatokban

Table 2

Hazard ratio for sudden cardiac death by quintiles of mtDNA copy number

	Events/total <i>N</i>	HR (95% CI)		
		Model 1 ^a	Model 2 ^b	Model 3 ^c
mtDNA-CN quintiles				
Q1	93/2219	2.24 (1.58, 3.19)	1.94 (1.36, 2.77)	1.86 (1.30, 2.66)
Q2	78/2219	1.83 (1.27, 2.63)	1.66 (1.15, 2.40)	1.59 (1.10, 2.31)
Q3	78/2218	1.78 (1.24, 2.56)	1.77 (1.22, 2.56)	1.73 (1.19, 2.50)
Q4	65/2219	1.43 (0.98, 2.08)	1.49 (1.03, 2.17)	1.43 (0.98, 2.08)
Q5	47/2218	Reference	Reference	Reference
<i>P</i> -trend		<0.001	<0.001	0.001
10th vs. 90th percentile	361/11093	1.82 (1.50, 2.21)	1.55 (1.27, 1.88)	1.53 (1.25, 1.86)

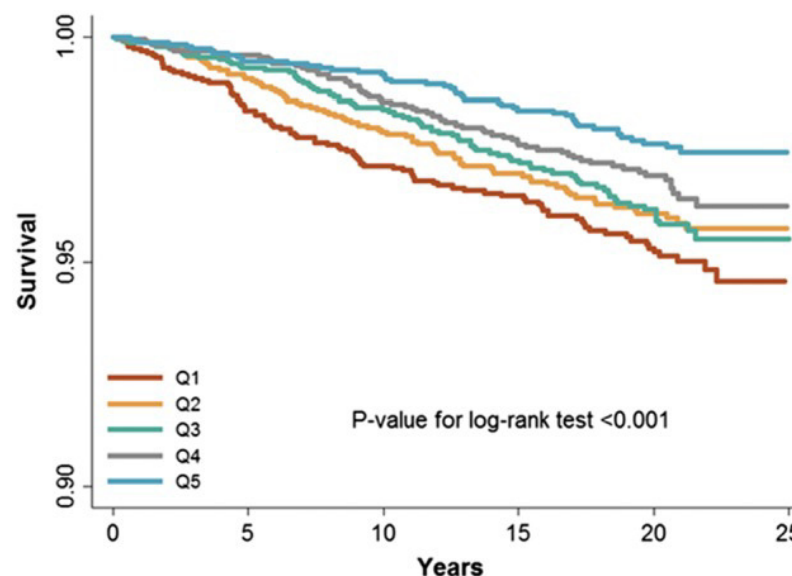
HR, hazard ratio; CI, confidence interval; CHD, coronary heart disease.

^aModel 1: Adjusted for age, race, sex, and enrolment centre.

^bModel 2: Further adjusted for body mass index, smoking, total and HDL cholesterol, triglyceride diabetes.

^cModel 3: Further adjusted for heart rate, QT interval, and QRS duration.

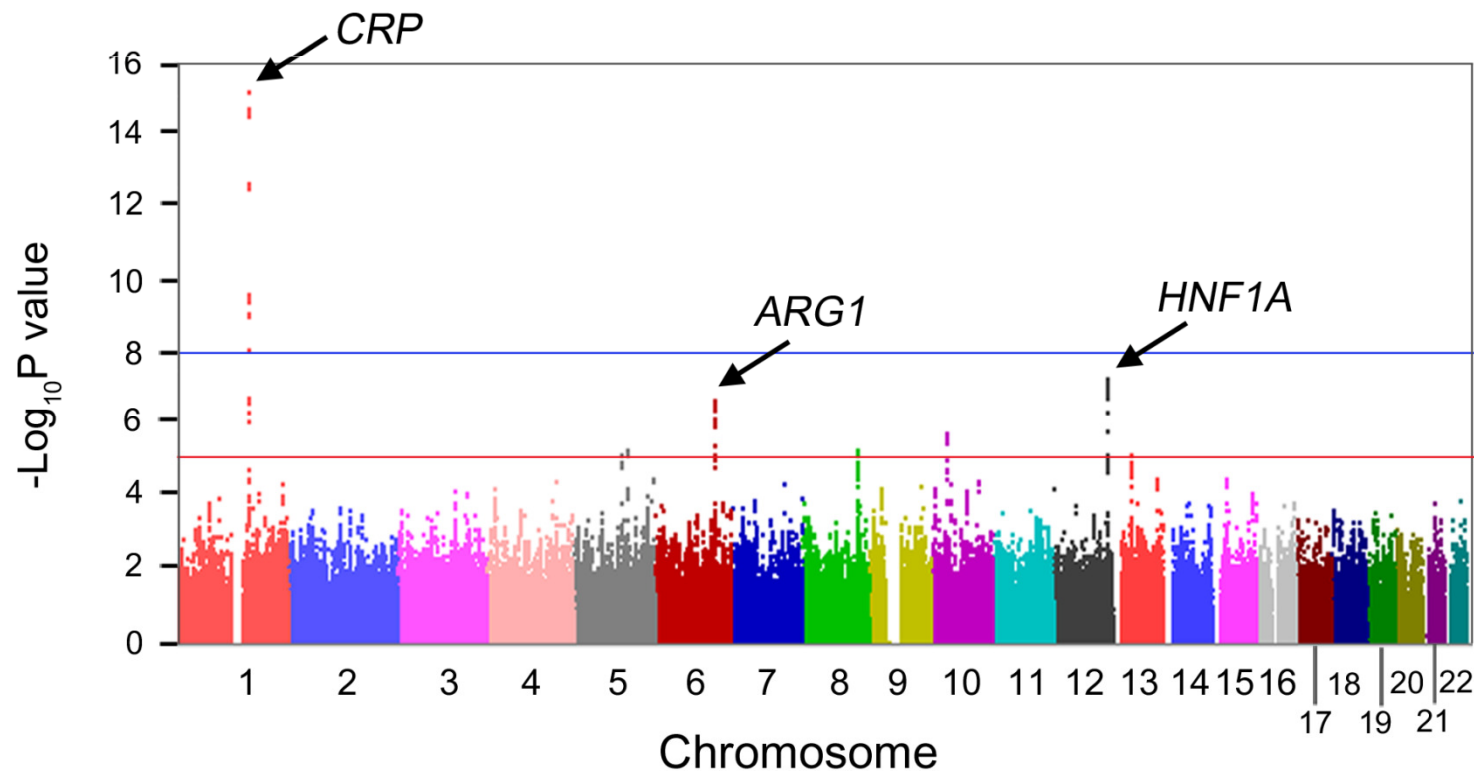
Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC)
[Eur Heart J. 2017 Dec 7; 38\(46\): 3443–3448.](#)



Manhattan plot showing GWAS results for serum CRP levels in 7,626 Korean subjects. (PMID: 24763700)

The blue horizontal line ($P < 10^{-8}$) denotes the general threshold for genome-wide significance. The red horizontal line ($P < 10^{-5}$) denotes the threshold for selecting loci for stage 2 test. The arrow heads indicate three significant loci that passed the threshold.

-Alapvetően mi határozza meg a szignifikancia szintet?



Allele Specific Variation at APOE Increases Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Obesity but Decreases Risk of Alzheimer's Disease and Myocardial Infarction (PMID: 33856023)

Association analyses were performed using a linear regression framework adjusted for age, age2, sex, alcohol intake and ancestry estimates.

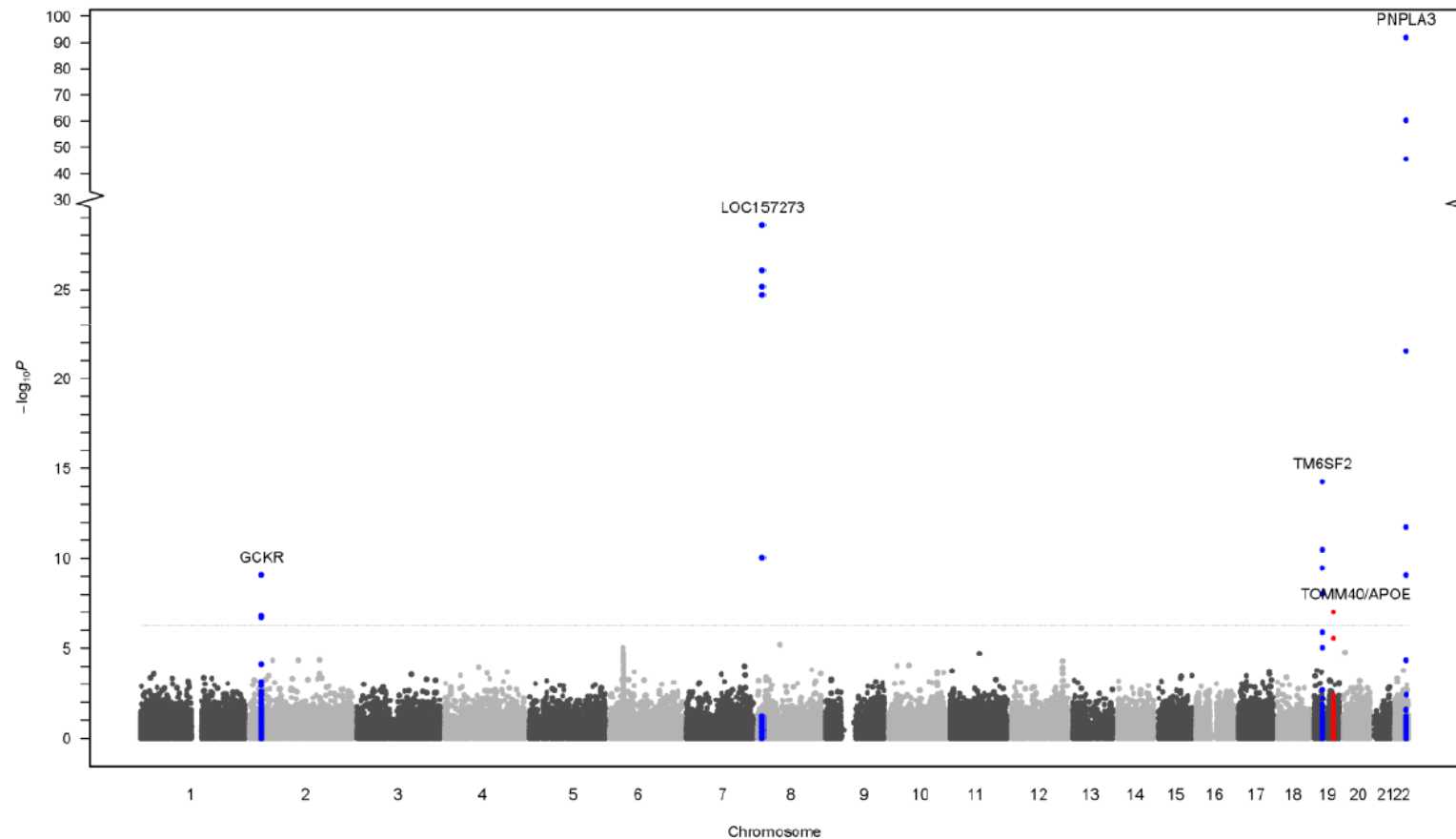


Figure 1. Ancestry and sex combined association meta-analysis plot for CT-measured liver attenuation. Manhattan plot showing previously identified loci in blue and novel loci in red. Loci are labeled with the nearest gene. X-axis: position of SNP on each chromosome. Y-axis: association with CT-measured liver attenuation as $-\log_{10}P$ -value. Dotted line: exome-wide significance of 5.34×10^{-7}

Forest plot

Hogy olvasható le a csoportok nagysága? És a szignifikancia?

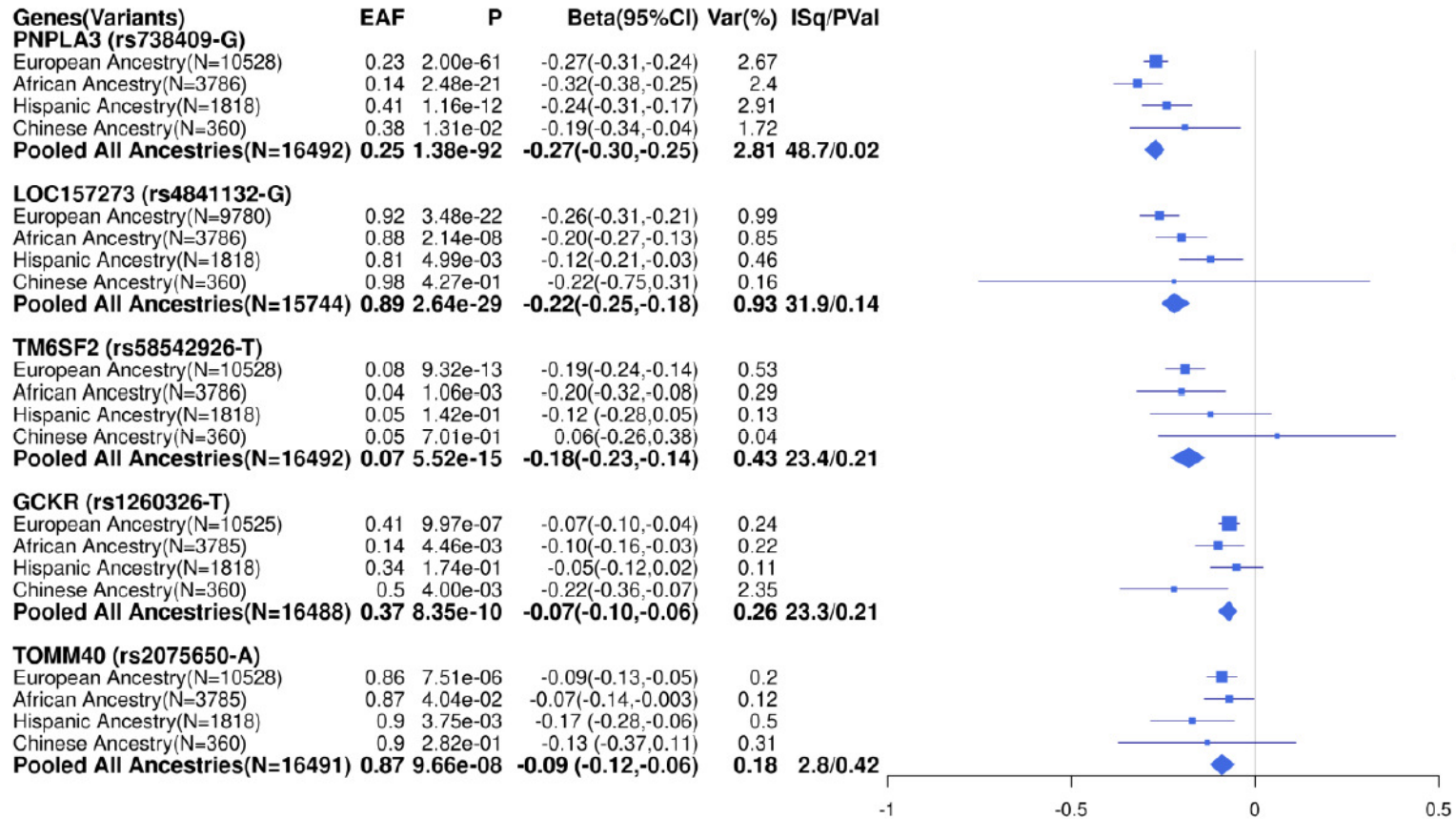
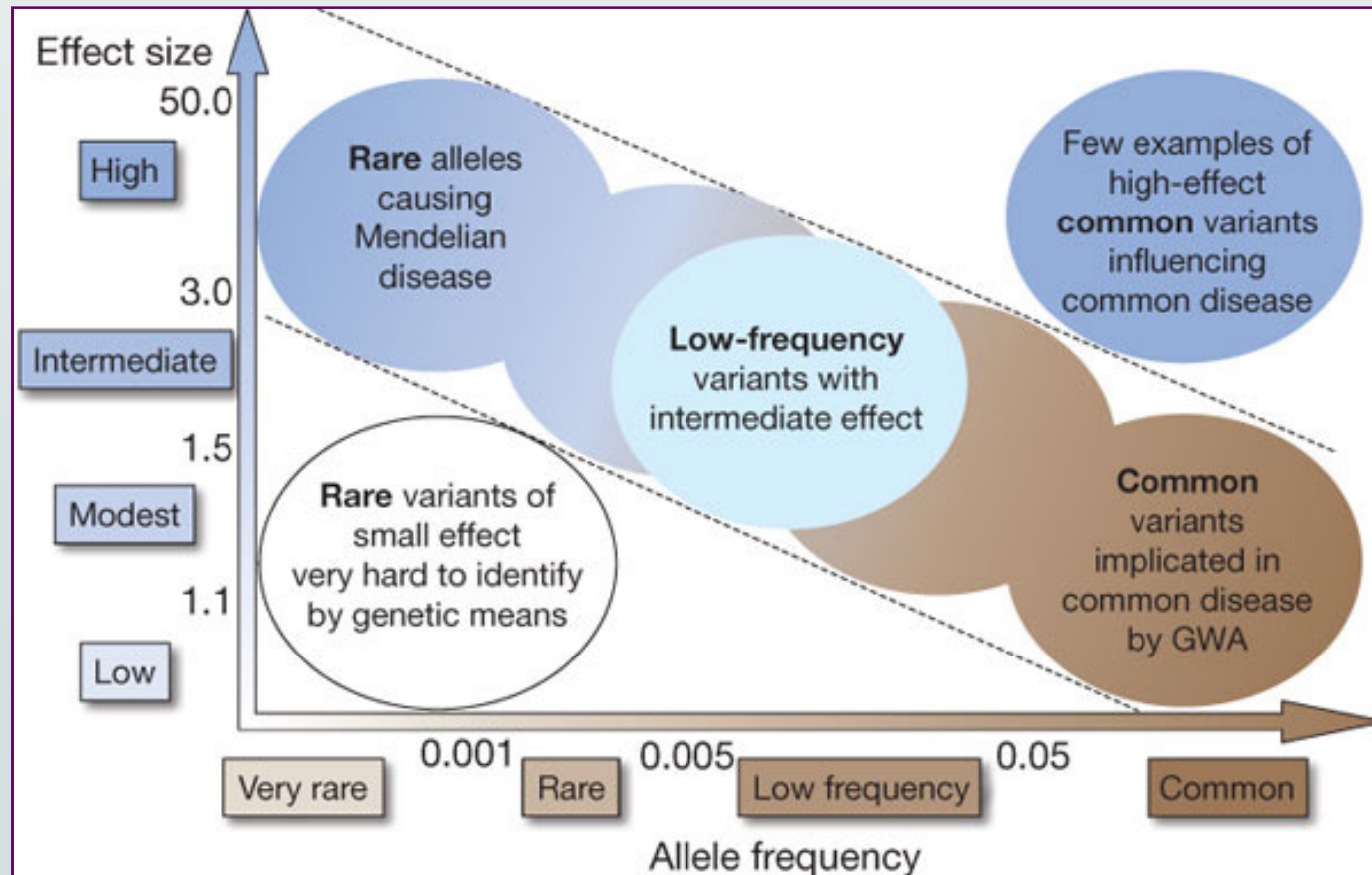


Figure 2. Ancestry-specific sex combined effects. EA: Effect allele; EAF: Effect allele frequency; P: P-value of association; Beta (95% CI): Effect (beta) on inverse normalized liver attenuation by computed tomography and 95% confidence interval of effect; HetISq: heterogeneity I2 value; HetPVal: P-value for heterogeneity across samples. Lower liver attenuation is associated with increased hepatic steatosis. The solid vertical line represents beta=0.

Szekvencia variációk, összefoglalás

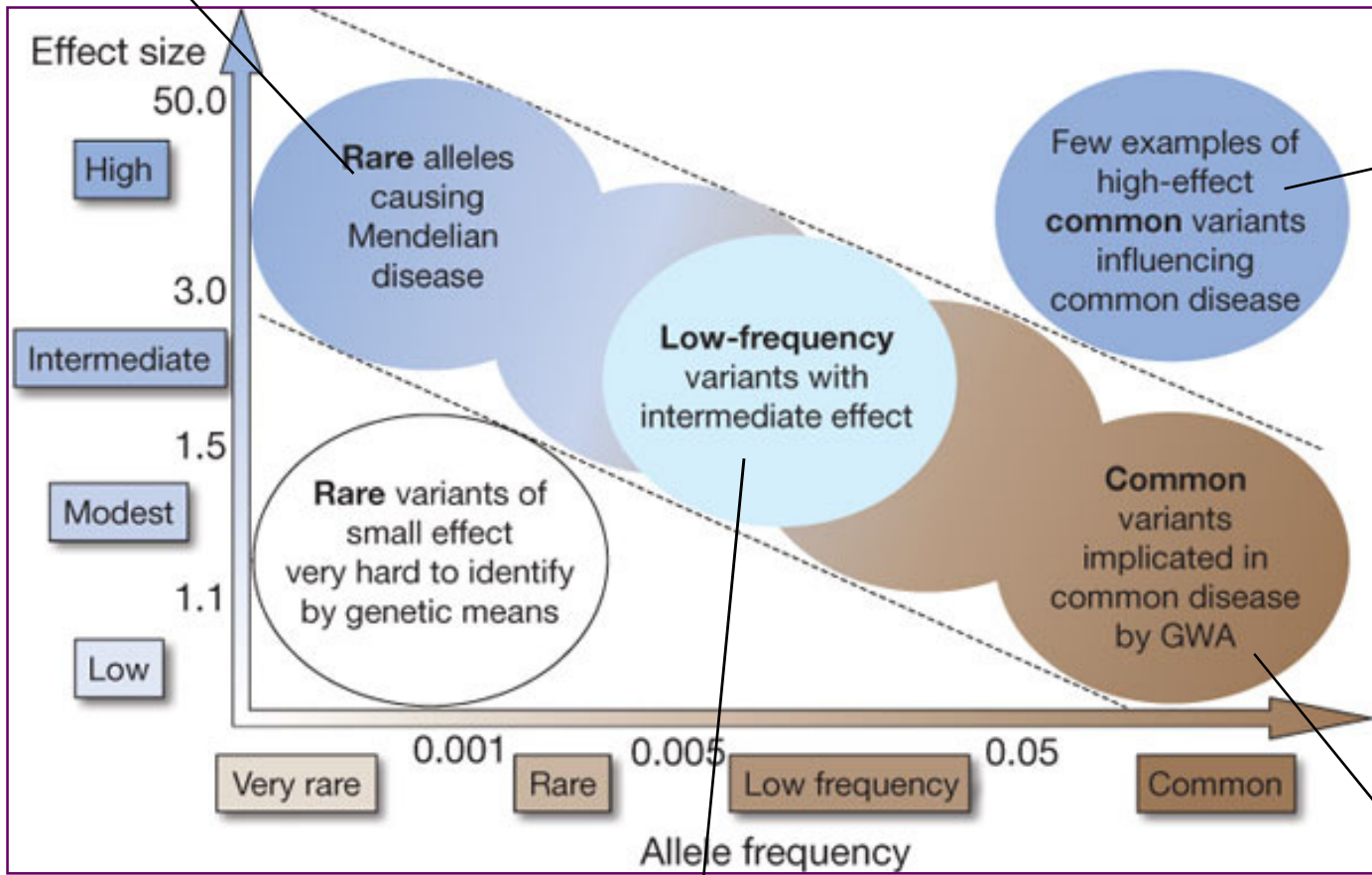
Egyedek közti különbség = 0.1%

Mutáció < 1% < Polimorfizmus



Ritka mutációk:
 C1q-deficiencia/ SLE
 FoxP3/ IPEX
 AIRE/ APS

Haplotípusok:
 DR3/DR4 T1DM
 DR4/ RA
 DR2/ MS
 DR2/DR3/ SLE
 B27/ AS
 DR4/ PV



C4 kópiaszám/ SLE

Gyakori polimorfizmusok:
 PTPN22 SNP/ sokféle AID
 CTLA-4 SNP/ sokféle AID

A legtöbb autoimmun betegség genetikai rizikója kombinált!

Rövidítések előző ábráról

- PTPN22: Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (lymphoid)
 - Jelátviteli események szabályozása limfocitákban: erős immunválasz jó fertőzések esetén, rossz autoimmunitás esetén
- T1DM: 1-es tip. DM, MS: multiplex sclerosis, PV: pemphigus vulgaris, AS: ankylosing spondylitis
- FoxP3: forkhead box P3, master regulator of regulatory cells; IPEX: immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome; AIRE: autoimmune regulator; APS: autoimmune polyendocrine syndrome;

- Házifeladat eredménye: Ld. Honlap
- Vizsga: DEI-NET-2 földszinti szg. terem, gép van, de érdemes sajátot hozni
- Vizsgaadatbázis: honlap, előre letölthető, ismerkedés-gyakorlás