

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Σχολή Θετικών Επιστημών

Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών με Τίτλο
«Πληροφορική και Υπολογιστική Βιοϊατρική»
Ροή Βιοϊατρικής



Μετα-ανάλυση μελετών γενετικής συσχέτισης γονιδιακών πολυμορφισμών κυτταροκινών με τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

Διπλωματική Εργασία της
Γεωργίας Ράπτη

Επιβλέπουσα
Μπράλιου Γεωργία

Λαμία, Φεβρουάριος 2022

**Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Σχολή Θετικών Επιστημών**

**Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών με Τίτλο
«Πληροφορική και Υπολογιστική Βιοϊατρική»
Ροή Βιοϊατρικής**



**Μετα-ανάλυση μελετών γενετικής συσχέτισης
γονιδιακών πολυμορφισμών κυτταροκινών με τη
Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα**

**Διπλωματική Εργασία της
Γεωργίας Ράπτη**

**Επιβλέπουσα
Μπράλιου Γεωργία**

Λαμία, Φεβρουάριος 2022

**Μετα-ανάλυση μελετών γενετικής συσχέτισης
γονιδιακών πολυμορφισμών κυτταροκινών με τη
Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα**

**Διπλωματική Εργασία της
Γεωργίας Ράπτη**

Τριμελής Επιτροπή

Μπράλιου Γεωργία (επιβλέπουσα)

Επίκουρος Καθηγήτρια

Μπάγκος Παντελής

Καθηγητής

Τασουλής Σωτήριος

Επίκουρος Καθηγητής

Υπεύθυνη Δήλωση μη λογοκλοπής και ανάληψης προσωπικής ευθύνης

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, και γνωρίζοντας τις συνέπειες της λογοκλοπής, δηλώνω υπεύθυνα και ενυπογράφως ότι η παρούσα εργασία με τίτλο «Μετα-ανάλυση μελετών γενετικής συσχέτισης γονιδιακών πολυμορφισμών κυτταροκινών με τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα» αποτελεί προϊόν αυστηρά προσωπικής εργασίας και όλες οι πηγές από τις οποίες χρησιμοποίησα δεδομένα, ιδέες, φράσεις, προτάσεις ή λέξεις, είτε επακριβώς (όπως υπάρχουν στο πρωτότυπο ή μεταφρασμένες) είτε με παράφραση, έχουν δηλωθεί κατάλληλα και ευδιάκριτα στο κείμενο με την κατάλληλη παραπομπή και η σχετική αναφορά περιλαμβάνεται στο τμήμα των βιβλιογραφικών αναφορών με πλήρη περιγραφή. Αναλαμβάνω πλήρως, ατομικά και προσωπικά, όλες τις νομικές και διοικητικές συνέπειες που δύναται να προκύψουν στην περίπτωση κατά την οποία αποδειχθεί, διαχρονικά, ότι η εργασία αυτή ή τμήμα της δεν μου ανήκει διότι είναι προϊόν λογοκλοπής.

Η Δηλούσα

Γεωργία Ράπτη

Ημερομηνία

10/02/2022

Πίνακας Περιεχομένων

Πρόλογος	7
Περίληψη	8
Abstract	9
Κεφάλαιο 1 ^ο : Εισαγωγικές Έννοιες	10
1.1 Η Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα	10
1.1.1 Συμπτώματα της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας	10
1.1.2 Κατηγορίες της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας	10
1.1.3 Διάγνωση της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας	11
1.1.4 Επιπλοκές της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας	11
1.1.5 Θεραπευτική Αντιμετώπιση της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας	12
1.1.6 Γενετική προδιάθεση για εμφάνιση Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας	13
1.2 Το κεντρικό δόγμα της βιολογίας	13
1.3 Μελέτη γενετικών πολυμορφισμών SNP	14
1.4 Μοντέλα κληρονομικότητας	14
1.5 Μετα-ανάλυση	15
1.5.1 Εισαγωγή στη Μετα-ανάλυση	15
1.5.2 Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση	15
1.5.3 Μέθοδος Μονομεταβλητής Μετα-ανάλυσης	17
1.5.3.1 Το Odds Ratio ως μέγεθος επίδρασης	17
1.5.3.2 Μοντέλα σταθερών και τυχαίων επιδράσεων	18
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων	18
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων	18
1.5.3.3 Δείκτες Ετερογένειας	19
Δείκτης ετερογένειας Q	19
Δείκτης ετερογένειας I	19
1.5.3.4 Εκτιμητής p-value	19
1.5.3.5 Σφάλμα μεροληψίας (bias)	20
1.5.4 Μέθοδος Πολυμεταβλητής Μετα-ανάλυσης	21
1.5.5 Το στατιστικό πακέτο STATA	22
1.6 Η βάση δεδομένων STRING	22
1.7 Σκοπός της εργασίας	23
Κεφάλαιο 2 ^ο : Υλικά και Μέθοδοι	24
2.1 Συστηματική Ανασκόπηση για τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα	24
2.2 Μετα-ανάλυση Δεδομένων της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας	25

2.2.1 Εντολές για τη διενέργεια μονομεταβλητής μετα-ανάλυσης σε περιβάλλον STATA	25
2.2.2 Εντολές για τη διενέργεια πολυμεταβλητής μετα-ανάλυσης σε περιβάλλον STATA	30
Κεφάλαιο 3^ο : Αποτελέσματα	31
3.1 Αποτελέσματα Συστηματικής Ανασκόπησης	31
3.2 Αποτελέσματα γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs7574865 του γονιδίου STAT4 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα	34
3.3 Αποτελέσματα γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα	39
3.4 Αποτελέσματα γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs3761847 του γονιδίου TRAF1-C5 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα	45
3.5 In silico λειτουργική ανάλυση των πρωτεϊνών που διερευνήθηκαν με χρήση της βάσης STRING	50
Κεφάλαιο 4^ο : Συμπεράσματα και Συζήτηση	51
4.1 Συμπεράσματα – συζήτηση για τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs7574865 του γονιδίου STAT4 με τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα	51
4.2 Συμπεράσματα – συζήτηση για τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 με τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα	52
4.3 Συμπεράσματα – συζήτηση για τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs3761847 του γονιδίου TRAF1C5 με τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα	52
Κεφάλαιο 5^ο : Βιβλιογραφία	54
Κεφάλαιο 6^ο : Παράρτημα	58
6.1 Απορριφθείσες μελέτες μετά από συστηματική ανασκόπηση	58
6.2 Λοιπά αποτελέσματα γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs7574865 του γονιδίου STAT4 με τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα	59
6.3 Λοιπά αποτελέσματα γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 με τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα	63
6.4 Λοιπά αποτελέσματα γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs3761847 του γονιδίου TRAF1C5 με τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα	66

Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Διατμηματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με τίτλο «Πληροφορική και Υπολογιστική Βιοϊατρική». Η εργασία πραγματοποιήθηκε υπό την επίβλεψη της κας Μπράλιου Γεωργίας, Επίκουρου Καθηγήτριας στο τμήμα Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα της εργασίας μου κα Γεωργία Μπράλιου για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω την διπλωματική μου εργασία υπό την επίβλεψή της. Για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε κατά την ανάθεση, την καθοδήγηση της, που ήταν συνεχώς αρωγός στην προσπάθειά μου, για το χρόνο που διέθεσε για την περάτωση της παρούσας εργασίας, για τη στήριξή της και για τις πολύτιμες συμβουλές της.

Θέλω επίσης να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες απέναντι στην κα Μαρία Κάμπα, η οποία ήταν πάντα πρόθυμη να με βοηθήσει και να μου δώσει τις απαντήσεις που χρειαζόμουν καθ' όλη την εξέλιξη της τρέχουσας εργασίας.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ την οικογένειά μου που με στήριξε στην προσπάθειά μου, αλλά και για το χρόνο που τους στέρησα.

Περίληψη

Η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (NIA) είναι μια χρόνια ρευματική νόσος της παιδικής ηλικίας. Η αιτιολογία εμφάνισής της παραμένει άγνωστη. Βασικό σύμπτωμα της είναι η ανάπτυξη φλεγμονής των αρθρώσεων. Παρουσιάζεται πριν την ηλικία των 16 ετών και επιμένει για τουλάχιστον 6 εβδομάδες. Μπορεί να εμφανίσει επιπλοκές όπως η καθυστέρηση της ανάπτυξης, η τύφλωση, ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων εκλογής.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία χρησιμοποιήθηκε η διαδικασία της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης σύμφωνα με το πρότυπο PRISMA για συγκέντρωση μελετών που σχετίζονται με την ασθένεια της NIA σε πληθυσμούς ασθενών και μαρτύρων που εξετάζουν την ύπαρξη γενετικών πολυμορφισμών. Τρία κείμενα συγκεντρώθηκαν τα οποία εξετάζουν την εμφάνιση τριών πολυμορφισμών ως προς την ασθένεια της NIA. Οι πολυμορφισμοί αυτοί κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις κύριες ομάδες.

- ❖ Ο πολυμορφισμός SNP rs7574865 του γονιδίου STAT4
- ❖ Ο πολυμορφισμός SNP rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3
- ❖ Ο πολυμορφισμός SNP rs3761847 του γονιδίου TRAF1C5

Επόμενο στάδιο της εργασίας ήταν η διεξαγωγή μετα-ανάλυσης για κατηγορικά δεδομένα που συγκεντρώθηκαν για κάθε πολυμορφισμό. Χρησιμοποιήθηκε τόσο η μέθοδος σταθερών αλλά και τυχαίων επιδράσεων για την ανάλυση δεδομένων και για τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας, το συνεπικρατές, το επικρατές και το υπολειπόμενο.

- Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό rs7574865 του γονιδίου STAT4 έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την NIA για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.
- Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση NIA για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.
- Ο πολυμορφισμός rs3761847 του γονιδίου TRAF1C5 δεν παρουσίασε καμία στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με την εμφάνιση της NIA.

Η ανωτέρω στατιστική ανάλυση πρέπει να επαναληφθεί σε βάθος χρόνου με τη συγκέντρωση ενός μεγαλύτερου μεγέθους δείγματος, ώστε να γίνει ορθή επαλήθευση των αποτελεσμάτων και να παρουσιαστούν βέβαια συμπεράσματα για τη γενετική προδιάθεση της νόσου της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Abstract

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic rheumatic disease of the children. The etiology of its occurrence remains unknown. Its main symptom is the development of inflammation of the joints. It occurs before the age of 16 and persists for at least 6 weeks. It can cause complications such as growth retardation, blindness and side effects of the drugs of choice.

In the present study, a systematic review and meta-analysis was assessed under the PRISMA guidelines, to retrieve case-control studies that test the occurrence of genetic polymorphisms due to JIA disease. Three studies were collected that were examining three genetic SNPs in relation to JIA. These polymorphisms were categorized into three main groups.

- ❖ rs7574865 polymorphism of the STAT4 gene
- ❖ rs6920220 polymorphism of the TNFAIP3 gene
- ❖ rs3761847 polymorphism of the TRAF1C5 gene

Next step was to perform a meta-analysis on the categorical data collected for each of the three SNPs. The fixed and random effects method was used to obtain categorical data in three inheritance models, the co-dominant, the dominant and the recessive mode of inheritance.

- Meta-analysis results for the rs7574865 polymorphism of STAT4 gene showed statistically significant correlation with JIA under the dominant mode of inheritance.
- Meta-analysis results for the rs6920220 polymorphism of TNFAIP3 gene showed statistically significant correlation with JIA under the co-dominant mode of inheritance.
- rs3761847 polymorphism of TRAF1/C5 gene did not show any statistically significant correlation for genetic association with the occurrence of JIA.

The above statistical analysis should be repeated in the long run by collecting a larger sample size, to properly verify the above-mentioned results and to present sound conclusions about the genetic predisposition of the disease of juvenile idiopathic arthritis.

Κεφάλαιο 1^ο : Εισαγωγικές Έννοιες

1.1 Η Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα

Η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (ΝΙΑ) είναι η συνηθέστερη χρόνια ρευματική νόσος κατά την παιδική ηλικία καθώς παρουσιάζεται πριν από την ηλικία των 16 ετών και διαρκεί πάνω από 6 εβδομάδες. Τα αίτια εμφάνισής της δεν είναι γνωστά γι' αυτό την χαρακτηρίζουμε «Ιδιοπαθή», δηλαδή είναι άγνωστης αιτιολογίας (Aslan et al. 2011, Giancane et al. 2016).

1.1.1 Συμπτώματα της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας

Κύριο χαρακτηριστικό της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας αποτελεί η επίμονη φλεγμονή σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις. Παίζει καθοριστικό ρόλο στην καθημερινότητα και την παραγωγικότητα του παιδιού, το οποίο πάσχει καθώς παρουσιάζεται πόνος στην άρθρωση, διόγκωση λόγω συσσώρευσης αρθρικού υγρού, πρωινή δυσκαμψία, περιορισμός της κινητικότητας της άρθρωσης, η απροθυμία κίνησης ενός χεριού ή ενός ποδιού. (Aslan et al. 2011, Giancane et al. 2016).

1.1.2 Κατηγορίες της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας

Σύμφωνα με τη Διεθνή Ένωση Συνδέσμων Ρευματολογίας (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα περιλαμβάνει επτά (7) κατηγορίες. Η ΝΙΑ είναι πιο διαδεδομένη στα κορίτσια. Τα μέλη της οικογένειας των παιδιών που πάσχουν εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άλλων αυτοάνοσων ασθενειών (Thompson et al. 2012). Η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα ταξινομείται στις εξής κατηγορίες:

- *Ολιγοαρθρική ΝΙΑ*: Κυρίως σε κορίτσια κάτω των έξι (6) ετών με εμφάνιση της φλεγμονής σε τέσσερις ή λιγότερες αρθρώσεις στους πρώτους 6 μήνες (Giancane et al. 2016). Παρουσιάζεται κυρίως σε αρθρώσεις των κάτω άκρων (άρθρωση του γόνατος, του αστραγάλου) και σπάνια επηρεάζεται η άρθρωση του ισχίου (Weiss & Powite 2005).
- *Πολυαρθρική ΝΙΑ*: Κυρίως σε κορίτσια ως φλεγμονή πέντε αρθρώσεων ή περισσότερων στους πρώτους 6 μήνες από την εμφάνιση της νόσου. Στην κατηγορία αυτή διακρίνονται δύο υπο-κατηγορίες σχετικά με τον ρευματοειδή παράγοντα (RF) (θετικό ή αρνητικό). Η RF-αρνητική εμφανίζεται σε δύο ηλικιακές ομάδες, σε αυτές

μεταξύ δυο (2) και τεσσάρων (4) ετών και έξι (6) με δώδεκα (12) ετών. Ενώ η RF-θετική είναι πιο συχνή στην παιδική και εφηβική ηλικία (Weiss & Płowite 2005, Ravelli και Martini 2007).

- *Σύνδρομο αρθρίτιδας – ενθεσίτιδας*: Μορφή NIA που περιλαμβάνει αρθρίτιδα και φλεγμονή των ενθέσεων, δηλαδή στο σημείο εισόδου των τενόντων στα οστά. Εμφανίζεται συνήθως σε αγόρια ηλικίας άνω των έξι (6) ετών και συχνά προσβάλλεται ο Αχίλλειος τένοντας, η σπονδυλική στήλη και τα οστά της λεκάνης. (Aggarwal & Misra 2015).
- *Ψωριασική αρθρίτιδα*: Συνδυασμός αρθρίτιδας και δερματικής νόσου στα παιδιά. Εμφάνιση ερυθρού εξανθήματος στο δέρμα με απολέπιση στους αγκώνες, στα γόνατα, στον ομφαλό και στο περίνεο (Ravelli et al. 2015).
- *Συστηματική NIA*: αποτελεί την μορφή αρθρίτιδας με ποσοστό 10-20% του συνολικού JIA (Weiss & Płowite 2005). Επηρεάζει και τα δύο φύλλα εξίσου με την ίδια συχνότητα και μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Συνυπάρχουν πέρα από τη φλεγμονή στις αρθρώσεις και συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός, εξάνθημα, φλεγμονή των εσωτερικών οργάνων καθώς και παρουσία αναιμίας -χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων- και αύξηση λευκών αιμοσφαιρίων. Η προσβολή των αρθρώσεων μπορεί να εμφανιστεί και εβδομάδες μετά από τα συστηματικά συμπτώματα (Ravelli & Martini 2007, Cimaz 2016).
- *Αδιαφοροποίητη μορφή NIA*: Αδιαφοροποίητη μορφή της νόσου όταν η αρθρίτιδα δεν υπάγεται σε καμία από τις παραπάνω κατηγορίες (Ravelli & Martini 2007).

1.1.3 Διάγνωση της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας

Η διάγνωση της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας πραγματοποιείται από ειδικό Παιδορευματολόγο ύστερα από την κλινική εξέταση όλων των αρθρώσεων. Τις περισσότερες φορές καθίσταται δύσκολη η διάγνωση είτε διότι είναι στα αρχικά στάδια της νόσου και μπορεί να μην είναι εμφανής, είτε επειδή μερικά παιδιά μπορεί να μην παραπονιούνται για τον πόνο (Consolaro, Giancane et al. 2016).

1.1.4 Επιπλοκές της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας

Σημαντικές είναι οι επιπλοκές της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας καθώς περιορίζει σημαντικά τη λειτουργική ικανότητα και την παραγωγικότητα των παιδιών. Η φλεγμονή στις

αρθρώσεις που δεν είναι υπό έλεγχο, η καθυστέρηση της ανάπτυξης, η τύφλωση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, η οστεοπόρωση είναι κάποιες από αυτές (Weiss & Powite 2005). Για τους λόγους αυτούς η θεραπεία είναι ανάγκη να είναι στοχευμένη και αποτελεσματική.

1.1.5 Θεραπευτική Αντιμετώπιση της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας

Για την αντιμετώπιση της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας επιβάλλεται η πρόσληψη ισορροπημένης και επαρκούς διατροφής από τους ασθενείς. Επίσης, τα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντικά (Prakken et al. 2011, Kasarcopur & Barut 2015, Dagdeviren-Cakir et al. 2016).

Όταν η φλεγμονή εντοπίζεται σε μερικές αρθρώσεις, η θεραπεία εκλογής είναι η κορτιζόνη, η οποία είναι η πιο ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση που μπορεί να εγχυθεί μέσα στην άρθρωση αποφεύγοντας έτσι τις ανεπιθύμητες ενέργειες λήψης της κορτιζόνης από το στόμα. Η μακροχρόνια χρήση της μπορεί να φέρει ως παρενέργειες την αύξηση του σωματικού βάρους, διαταραχές στην ανάπτυξη, ανοσοκαταστολή, υπέρταση (Ravelli et al. 2011).

Τα ανοσοτροποιοτικά φάρμακα DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Agents) αποτελούν θεραπεία δεύτερης γραμμής όταν η φλεγμονή εντοπίζεται σε πολλές αρθρώσεις ή όταν δεν υπάρχει ανταπόκριση από τις ενέσεις κορτιζόνης στις αρθρώσεις. Τα DMARDs περιλαμβάνουν τη μεθοτρεξάτη, τη λεφλουνομίδα και τη σουλφασαζαζίνη (Weiss & Powite 2005, Kasarcopur & Barut 2015).

Μια καινούργια κατηγορία φαρμάκων είναι οι βιολογικοί παράγοντες. Έχουν ως αποτέλεσμα μείωση του ρυθμού της βλάβης των αρθρώσεων και αύξηση της ύφεσης της νόσου σε αυξημένο αριθμό ασθενών με ανενεργή νόσο. Στοχεύουν εκλεκτικά συγκριμένους μεσολαβητές της φλεγμονής. Αποτέλεσμα είναι ο έλεγχος της φλεγμονής και η βελτίωση της λειτουργικότητας των αρθρώσεων.

Συνιστάται φυσικοθεραπεία ή και εργοθεραπεία, ώστε να αποκατασταθεί πλήρως η κινητικότητα των αρθρώσεων, εφόσον αυτή έχει επηρεαστεί από τη νόσο (Kasarcopur & Barut 2015).

Στόχος της θεραπείας είναι ο έλεγχος του πόνου, διατήρηση της μυϊκής λειτουργίας, αποτροπή επιπλοκών και διευκόλυνση των ασθενών να ζουν φυσιολογικά. Επίσης σημαντική είναι η συμμόρφωση του ασθενούς και του γονέα στο σχέδιο θεραπείας για την επίτευξη του καλύτερου δυνατού αποτελέσματος. Τα παιδιά και οι γονείς πρέπει να ενημερώνονται από τον

θεράποντα ιατρό σχετικά με τη διαδικασία και τους στόχους της θεραπείας (Kasarcopur & Barut 2015).

1.1.6 Γενετική προδιάθεση για εμφάνιση Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας

Η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (NIA) είναι μια από τις πιο κοινές αυτοάνοσες νόσους της παιδικής ηλικίας με ισχυρές φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Η αιτία εμφάνισής της παραμένει άγνωστη, αλλά, όπως συμβαίνει με τις περισσότερες αυτοάνοσες καταστάσεις, πιστεύεται ότι είναι πολυπαραγοντική με ισχυρή αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων σε συνδυασμό με επιγενετικά στοιχεία (Hou et al. 2020). Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η γνώση σχετικά με τη γενετική βάση της NIA έχει αυξηθεί εκθετικά, όπως επισημάνθηκε ύστερα από τη δημοσίευση μιας μελέτης γενετικής συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (GWAS) το 2012 (Thompson et al. 2012) και μιας μελέτης μικροσυστοιχιών (ImmunoChip) το 2013 (Hinks et al. 2013), όπου εντοπίστηκαν νέοι πιθανοί γενετικοί τόποι που σχετίζονται με την εμφάνιση NIA. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι το ισχυρότερο σήμα συσχέτισης ήταν σε περιοχές των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (Human Leukocyte Antigen, HLA). Περαιτέρω αναλύσεις γενετικών, επιγενετικών και μεταγραφικών δεδομένων απαιτούνται για την αποσαφήνιση της πλήρους εικόνας των υποκείμενων μοριακών μηχανισμών της NIA.

1.2 Το κεντρικό δόγμα της βιολογίας

Το DNA (δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ) είναι το γενετικό υλικό σχεδόν όλων των οργανισμών και αποτελείται από νουκλεοτίδια. Κάθε νουκλεοτίδιο φέρει μια δεοξυριβόζη, μια αζωτούχο βάση (Α-αδενίνη, Τ-θυμίνη, Γ-γουανίνη, C-κυτοσίνη) και μια φωσφορική ομάδα. Το DNA περιέχει κωδικοποιημένες όλες τις πληροφορίες που χρειάζονται για την ανάπτυξη και τη λειτουργία του κάθε οργανισμού. Όλα τα κύτταρα του οργανισμού περιέχουν το ίδιο DNA. Υπάρχουν εκατοντάδες διαφορετικά είδη κυττάρων στο σώμα, το καθένα από τα οποία εκφράζει μια μοναδική πληροφορία του DNA.

Τα γονίδια αποτελούν την πληροφορία μιας συγκεκριμένης ακολουθίας βάσεων του DNA. Κάποια γονίδια μεταγράφονται σε mRNA και έπειτα μεταφράζονται σε πρωτεΐνες. Η αλληλουχία των βάσεων του mRNA ορίζει την αλληλουχία των αμινοξέων στις πρωτεΐνες βάση του γενετικού κώδικα, του κώδικα δηλαδή αντιστοίχισης νουκλεοτιδίων και αμινοξέων.

Τα γονίδια αποτελούνται από εσώνια και εξώνια, από τα οποία μόνο τα εξώνια μεταφράζονται σε αμινοξέα. Τα εσώνια είναι ενδιάμεσες αλληλουχίες που δεν μεταφράζονται σε αμινοξέα.

1.3 Μελέτη γενετικών πολυμορφισμών SNP

Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphisms - SNPs) αποτελούν την πιο συχνή μορφή γενετικής τροποποίησης στο ανθρώπινο DNA. Ένας SNP πολυμορφισμός συμβαίνει όταν γίνεται αντικατάσταση ενός νουκλεοτιδίου πάνω στη γενετική αλληλουχία με ένα άλλο. Για παράδειγμα, ένας πολυμορφισμός SNP μπορεί να είναι η αντικατάσταση μιας νουκλεοτιδικής κυτοσίνης (C) με τη νουκλεοτιδική θυμίνη (T) σε ένα ορισμένο τμήμα DNA. Αυτού του τύπου οι πολυμορφισμοί παρουσιάζονται στο DNA στα γονίδια και μπορούν να λειτουργήσουν ως βιολογικοί δείκτες για τον εντοπισμό γονιδίων που σχετίζονται με ασθένειες. Επίσης, όταν κάποιο SNP παρουσιάζεται εντός μιας ρυθμιστικής περιοχής του γονιδιώματος κοντά σε ένα γονίδιο, μπορεί να διαδραματίσει έναν πιο άμεσο ρόλο στην εξέλιξη μιας νόσου επηρεάζοντας την ορθή λειτουργία του γονιδίου.

Οι πολυμορφισμοί μονών νουκλεοτιδίων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρατήρηση πληθυσμών ως προς την κληρονομικότητα ασθενειών γενετικής συσχέτισης.

1.4 Μοντέλα κληρονομικότητας

Μέχρι σήμερα, συχνά δεν υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις για τον γενετικό μοντέλο κληρονομικότητας σε μελέτες σύνθετων νόσων. Οι περισσότερες μελέτες συχνά δοκιμάζουν πολλαπλά γενετικά μοντέλα για να διερευνήσουν τη βιολογική λογική πίσω από το αποτέλεσμα αυτών των μοντέλων.

Η κυριαρχία ενός από τα δύο αλληλόμορφα μπορεί να θεωρηθεί ως η θεώρηση του ενός αλληλόμορφου ή της ομάδας του ομόζυγου γονότυπου ως μια κατηγορία. Για παράδειγμα, αν τα αλληλόμορφα που διερευνώνται για το υπό εξέταση γονίδιο είναι τα A και B, και το A είναι το αλληλόμορφο που φέρει τον παράγοντα κινδύνου (risk allele), τότε οι τρεις ομάδες γονοτύπων που σχηματίζονται είναι οι AA, AB και BB.

Στις κλασικές μελέτες γενετικής συσχέτισης με πολυμορφισμούς SNP τα μοντέλα που διερευνώνται είναι τα ακόλουθα τρία:

- ❖ Επικρατές: 'AA + AB' έναντι 'BB',
- ❖ Υπολειπόμενο: 'AA' έναντι 'AB + BB',
- ❖ Συνεπικρατές: 'A' έναντι 'B'.

1.5 Μετα-ανάλυση

1.5.1 Εισαγωγή στη Μετα-ανάλυση

Ο όρος «Μετα-ανάλυση» χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά το 1976 από τον Glass και η γενικότερη σημασία του όρου είναι η ακόλουθη:

Μετα-ανάλυση είναι η ποσοτική σύνθεση πολλών επιμέρους μελετών που εξετάζουν παρόμοιο πείραμα ή πρόβλημα προκειμένου να φανεί η στατιστική σημασία των συγκεντρωτικών δεδομένων τους.

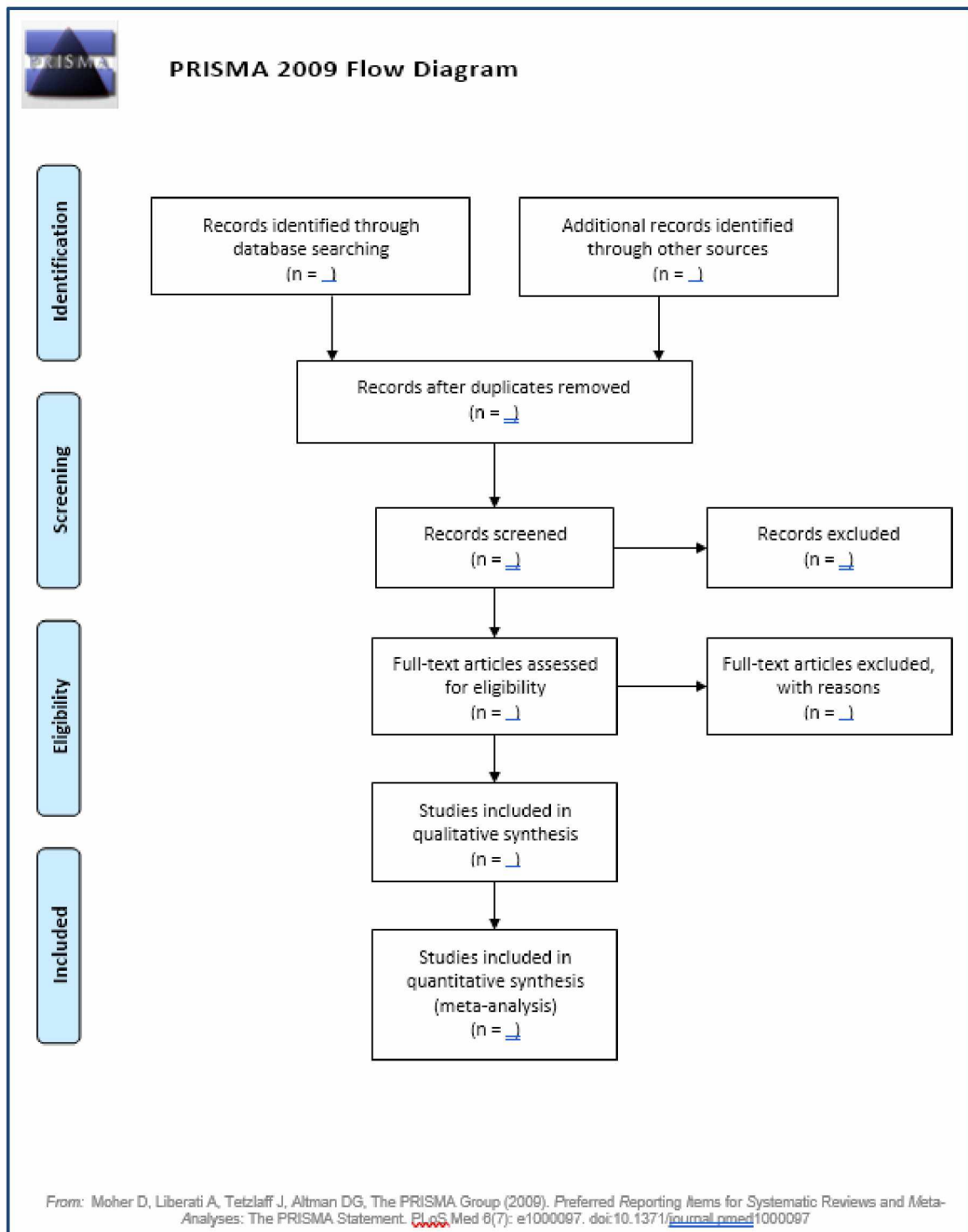
Η μετα-ανάλυση βρίσκει εφαρμογή πλέον σε πολλά πεδία επιστημών, όπως ιατρική, φαρμακευτική, ψυχολογία, εκπαίδευση, εγκληματολογία, οικολογία, κτλ.

1.5.2 Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση

Για τη σωστή συγκέντρωση των μελετών και των αντίστοιχων δεδομένων απαραίτητη είναι η διεξαγωγή μιας συστηματικής ανασκόπησης. Συστηματική ανασκόπηση (systematic review) ονομάζεται ο σχεδιασμός για την ποσοτική σύνθεση των μελετών που θα χρησιμοποιηθούν στη συνέχεια για στατιστικό έλεγχο. Η πιο γνωστή μεθοδολογία για συστηματική ανασκόπηση έχει προταθεί από τους Moher και συνεργάτες το 2009 και είναι το πρότυπο PRISMA. Το πρότυπο απαρτίζεται από τέσσερα επιμέρους βήματα και αναπαρίσταται με τη μορφή ενός διαγράμματος ροής όπως φαίνεται στην εικόνα 1.5.2.

Η συστηματική ανασκόπηση ξεκινά με τον προσδιορισμό ενός ερευνητικού ερωτήματος που θα πρέπει να διερευνηθεί. Κατόπιν προσδιορίζονται οι μέθοδοι που θα χρησιμοποιηθούν για την αναζήτηση βιβλιογραφίας και εφαρμογή κριτηρίων αποδοχής και απόρριψης μελετών από διάφορες πηγές. Τέλος γίνεται ο προσδιορισμός των μεθόδων που θα εφαρμοστούν για τη διεξαγωγή του στατιστικού ελέγχου.

Εάν ολόκληρη η διαδικασία εκτελεστεί σωστά, τότε η στρατηγική αναζήτησης ταιριάζει με το ερευνητικό ερώτημα και αποφέρει μια ολοκληρωμένη και αμερόληπτη συλλογή σχετικών μελετών.



Εικόνα 1.5.2 Το πρότυπο PRISMA όπως προτάθηκε από τους Moher και συνεργάτες το 2009. Το πρότυπο έχει τη μορφή διαγράμματος ροής και είναι στην αγγλική εκδοχή.

1.5.3 Μέθοδος Μονομεταβλητής Μετα-ανάλυσης

1.5.3.1 Το Odds Ratio ως μέγεθος επίδρασης

Πριν τη διεξαγωγή της μετα-ανάλυσης ορίζεται ένα μέγεθος επίδρασης. Το μέγεθος επίδρασης εξαρτάται από το είδος των δεδομένων που έχουν συλλεχθεί για τον πληθυσμό που βρίσκεται υπό εξέταση. Όταν τα δεδομένα ενός πληθυσμού μπορούν να αναπαρασταθούν με τη μορφή ενός πίνακα 2×2 (βλ. πίνακα 1.5.3), τότε το μέγεθος επίδρασης μπορεί να είναι ο λόγος πιθανοτήτων ή το Odds Ratio.

Ο λόγος πιθανοτήτων ή αλλιώς Odds Ratio είναι ο ρυθμός που εξετάζει ένα γεγονός χ παρουσία ενός γεγονότος ψ και ένα γεγονός χ απουσία γεγονότος ψ .

	κατάσταση A	κατάσταση B	Σύνολο N
ασθενείς	A	B	N ₁
μάρτυρες	Γ	Δ	N ₂

Πίνακας 1.5.3 Τα δεδομένα των πληθυσμών αναπαρίστανται με τη μορφή ενός πίνακα 2×2.

Ο τύπος για τον υπολογισμό του Odds Ratio είναι

$$\text{Odds Ratio} = \frac{A \times \Delta}{B \times \Gamma}.$$

Ο λογάριθμος του Odds Ratio ορίζεται

$$\log \text{Odds Ratio} = \ln \text{Odds Ratio}$$

με προσεγγιστική διακύμανση

$$\text{Var}_{\log \text{Odds Ratio}} = \frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{\Gamma} + \frac{1}{\Delta}$$

και τυπικό σφάλμα

$$SE_{\log \text{Odds Ratio}} = \sqrt{\text{var}_{\log \log \text{Odds Ratio}}}.$$

Αν θεωρηθεί ότι το μέγεθος επίδρασης παρουσιάζει κανονική κατανομή, τότε υπολογίζονται τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης χρησιμοποιώντας τους τύπους

$$LCI_{\text{Odds Ratio}} = \log \text{Odds Ratio} - 1.96 \times SE_{\log \text{Odds Ratio}}$$

και

$$UCI_{Odds Ratio} = \log Odds Ratio + 1.96 \times SE_{\log Odds Ratio}$$

για το κάτω και άνω διάστημα εμπιστοσύνης αντίστοιχα.

Επιπλέον, υπολογίζεται ο τύπος του Z εκτιμητή

$$Z = \frac{\log Odds Ratio}{SE_{\log Odds Ratio}}$$

Τέλος, υπολογίζεται η τιμή του p -value με χρήση της συνάρτησης κατανομής $pnorm$ ως εξής:

$$p - value = 2 * (1 - pnorm(|Z|))$$

1.5.3.2 Μοντέλα σταθερών και τυχαίων επιδράσεων

Μοντέλο σταθερών επιδράσεων

Το μοντέλο σταθερών επιδράσεων προϋποθέτει την ύπαρξη ενός πραγματικού μεγέθους επίδρασης για όλες τις μελέτες που βρίσκονται υπό εξέταση. Ο γενικός τύπος που περιγράφει το μοντέλο σταθερών επιδράσεων είναι ο ακόλουθος (Borenstein, 2009).

$$E_i = \mu + e_i, e_i \sim N(0, \sigma^2) \text{ για } i=1, 2, \dots, k$$

E_i είναι το παρατηρούμενο μέγεθος επίδρασης για k ανεξάρτητες μελέτες

μ η μέση τιμή

σ^2 η πληθυσμιακή διακύμανση

e το σφάλμα δειγματοληψίας της κάθε μελέτης

Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων

Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων προϋποθέτει ότι το μέγεθος επίδρασης διαφέρει από μελέτη σε μελέτη. Η σχέση που περιγράφει το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων είναι η ακόλουθη (Borenstein, 2009).

$$E_i = \rho_i + e_i, e_i \sim N(0, \sigma^2)$$

$$\rho_i = \mu + \varepsilon_i, \varepsilon_i \sim N(0, \tau^2) \text{ για } i=1, 2, \dots, k$$

E_i είναι το παρατηρούμενο μέγεθος επίδρασης της κάθε μελέτης και προέρχεται από μία κατανομή με πραγματικό μέγεθος επίδρασης ρ_i και πληθυσμιακή διακύμανση σ^2 .

Κάθε μελέτη θεωρείται ότι έχει αντληθεί από κάποιο σύνολο υπερπληθυσμού με μέση τιμή μ και διακύμανση τ^2 .

1.5.3.3 Δείκτες Ετερογένειας

Δείκτης ετερογένειας Q

Ο πιο συνηθισμένος τρόπος ένδειξης της ετερογένειας είναι μια στατιστική δοκιμή, η οποία συχνά περιγράφεται ως δοκιμασία χ^2 ή Cochran's Q (Cochran, 1954). Ο τύπος ορίζεται ως

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i (E_i - M)^2$$

W_i είναι το βάρος μελέτης

E_i το μέγεθος επίδρασης

M ο σταθμισμένος μέσος όρος

Δείκτης ετερογένειας I

Ο εκτιμητής I^2 προτάθηκε από τον Higgins το 2003. Είναι ο λόγος της πραγματικής ετερογένειας προς τη συνολική διακύμανση μεταξύ των εκτιμήσεων του παρατηρούμενου αποτελέσματος. Ο εκτιμητής I^2 κάνει χρήση του Q του Cochran και παίρνει τιμές από 0 έως 100%. Οι τιμές της τάξης των 25%, 50% και 75% θα μπορούσαν να θεωρηθούν χαμηλές, μέτριες και υψηλές, αντίστοιχα σε επίπεδο έκφρασης ετερογένειας. Ο τύπος ορίζεται ως ακολούθως.

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) * 100\%$$

1.5.3.4 Εκτιμητής p-value

Στην στατιστική ανάλυση χρησιμοποιείται ευρέως ο εκτιμητής p-value όταν λαμβάνεται υπόψη μια αρχική μηδενική υπόθεση. Ο εκτιμητής p-value είναι η πιθανότητα να ληφθούν αποτελέσματα δοκιμών τουλάχιστον τόσο ακραία όσο τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν, δεδομένου ότι η μηδενική υπόθεση είναι σωστή. Όσο χαμηλότερη είναι η τιμή p-value, τόσο μεγαλύτερη είναι η στατιστική σημαντικότητα της παρατηρούμενης διαφοράς. Ο εκτιμητής p-

value μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση ή συνδυαστικά με τα προεπιλεγμένα επίπεδα εμπιστοσύνης στον έλεγχο υποθέσεων.

1.5.3.5 Σφάλμα μεροληψίας (bias)

Όταν μελέτες δεν συμπεριλαμβάνονται στον στατιστικό έλεγχο υποθέσεων, τότε παρατηρείται το φαινόμενο σφάλματος μεροληψίας (bias), όπου η συνολική εκτίμηση της πρόβλεψης δεν είναι η πραγματική. Οι λόγοι για τους οποίους αναπτύσσεται σφάλμα μεροληψίας στην τελική εκτίμηση είναι οι παρακάτω.

- **Σφάλμα μεροληψίας λόγω δημοσίευσης (Publication bias)**

Το σφάλμα μεροληψίας λόγω δημοσίευσης είναι το φαινόμενο που παρατηρείται από τους εκδότες ακαδημαϊκών περιοδικών να προτιμούν να δημοσιεύουν μελέτες που αναφέρουν στατιστικά σημαντικά ευρήματα, παρά μελέτες που αναφέρουν μη στατιστικά σημαντικά ευρήματα. Ως αποτέλεσμα, δεν συμπεριλαμβάνονται όλες οι σχετικές μελέτες σε μια μετα-ανάλυση και ενδέχεται να απουσιάζουν σημαντικές πληροφορίες.

- **Σφάλμα μεροληψίας λόγω γλώσσας κειμένου (Language bias)**

Το σφάλμα μεροληψίας λόγω γλώσσας κειμένου είναι το φαινόμενο κατά το οποίο πραγματοποιείται αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων για κείμενα που είναι γραμμένα στην αγγλική γλώσσα παρά σε κάποια άλλη.

- **Σφάλμα μεροληψίας λόγω διαθεσιμότητας κειμένου (Availability/Cost bias)**

Το σφάλμα μεροληψίας λόγω διαθεσιμότητας κειμένου αναφέρεται στη διαθεσιμότητα των μελετών χωρίς οικονομική επιβάρυνση από τον αναλυτή, καθώς και η εγγραφή που έχει επισυνάψει το εκάστοτε ανώτατο εκπαιδευτικό ίδρυμα με επιστημονικούς ιστοτόπους.

- **Σφάλμα μεροληψίας λόγω επανάληψης (Duplication bias)**

Πολλές φορές δημοσιεύονται παρόμοιες μελέτες, οι οποίες προσδίδουν λανθασμένα στατιστική σημαντικότητα σε ίδια πεδία μελέτης.

1.5.4 Μέθοδος Πολυμεταβλητής Μετα-ανάλυσης

Μία εναλλακτική μέθοδος προσέγγισης του μοντέλου κληρονομικότητας σε μελέτες γενετικής συσχέτισης είναι η πολυμεταβλητή μέθοδος. Η συγκεκριμένη μεθοδολογία για μετα-ανάλυση δεδομένων γενετικής συσχέτισης προϋποθέτει την ύπαρξη ενός κοινού μοντέλου κληρονομικότητας σε όλες τις μελέτες, το οποίο προσδιορίζεται εκ των υστέρων από τα αποτελέσματα (Minelli et al. 2005). Για την εφαρμογή της στο πεδίο της μετα-ανάλυσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σύμφωνα με την προσέγγιση της μέγιστης πιθανότητας (Restriction Maximum Likelihood, REML). Η REML είναι μια συγκεκριμένη μορφή εκτίμησης μέγιστης πιθανότητας που δεν βασίζεται σε εκτιμήσεις σε μια προσαρμογή μέγιστης πιθανότητας όλων των πληροφοριών, αλλά χρησιμοποιεί μια συνάρτηση πιθανότητας που υπολογίζεται από ένα μετασχηματισμένο σύνολο δεδομένων. Η REML χρησιμοποιείται ως μέθοδος προσαρμογής γραμμικού μικτού μοντέλου και παράγει αμερόληπτες εκτιμήσεις της διακύμανσης και των παραμέτρων συνδιακύμανσης (Bagos 2008).

Για δύο αλληλόμορφα A και B ενός πολυμορφισμού, όπου A θεωρείται η μεταλλαγμένη περιοχή, ορίζονται δύο εκτιμητές b_1 και b_2 . Ο πρώτος εκτιμητής εξετάζει τη σύγκριση του γονότυπου AB έναντι του BB ως προς το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας. Το παραγόμενο Odds Ratio για κάθε μελέτη του πίνακα δεδομένων γενετικής συσχέτισης ορίζεται ως εξής:

$$b_1 = \log OR = \frac{(AB_{ασθενείς} * BB_{μάρτυρες})}{(AB_{μάρτυρες} * BB_{ασθενείς})}$$

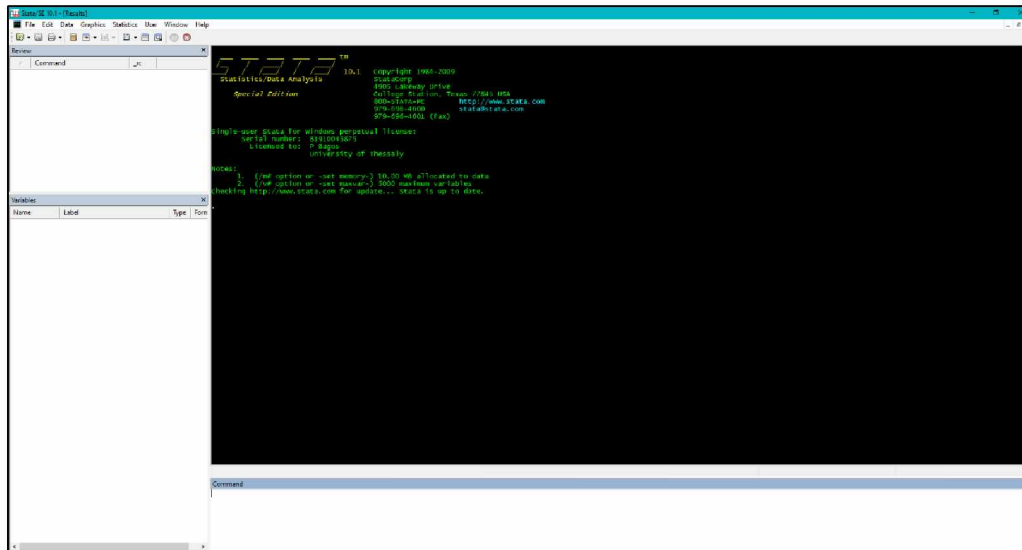
Αντίστοιχα, ορίζεται το Odds Ratio για τη σύγκριση του γονότυπου AA έναντι του BB ως προς το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας ως εξής:

$$b_2 = \log OR = \frac{(AA_{ασθενείς} * BB_{μάρτυρες})}{(AA_{μάρτυρες} * BB_{ασθενείς})}$$

Ο λόγος των εκτιμητών b_1 και b_2 ονομάζεται λ (λάμδα) και αποτελεί τον εκτιμητή του γενετικού μοντέλου κληρονομικότητας. Η τιμή του λ δεν περιορίζεται, όμως οι τιμές που κυμαίνονται κοντά στο 0, 0.5 και 1 αντιστοιχούν στο υπολειπόμενο, συνεπικρατές και επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας αντίστοιχα. Τιμές μεγαλύτερες του 1 ή μικρότερες του 0 υποδηλώνουν θετική ή αρνητική ετέρωση του παράγοντα κινδύνου με την υπό εξέταση κατάσταση.

1.5.5 Το στατιστικό πακέτο STATA

Το στατιστικό πακέτο STATA είναι ένα λογισμικό πολλαπλών χρήσεων. Πρωτοεμφανίστηκε το 1985 και έκτοτε χρησιμοποιείται στην στατιστική ανάλυση δεδομένων σε ποικίλους επιστημονικούς τομείς όπως η ψυχολογία, η επιδημιολογία, τα οικονομικά και η ιατρική.



Εικόνα 1.5.5 Το περιβάλλον χρήστη του στατιστικού πακέτου STATA.

Ο χρήστης έχει τη δυνατότητα να αναπτύξει μια σειρά από εντολές για να διενεργήσει τον στατιστικό έλεγχο που επιθυμεί.

1.6 Η βάση δεδομένων STRING

Η STRING είναι μια βάση δεδομένων γνωστών και προβλεπόμενων αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης-πρωτεΐνης. Στοχεύει στην ενσωμάτωση όλων των γνωστών και προβλεπόμενων συσχετισμών μεταξύ πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων τόσο των φυσικών αλληλεπιδράσεων όσο και των λειτουργικών συσχετισμών τους. Για να επιτευχθεί αυτό, η STRING συλλέγει και βαθμολογεί στοιχεία από διάφορες πηγές:

- (i) Δημιουργεί αυτοματοποιημένη εξόρυξη κειμένου της επιστημονικής βιβλιογραφίας,
- (ii) Συγκεντρώνει σχολιασμένα σύμπλοκα/μονοπάτια μέσα από βάσεις δεδομένων πειραμάτων αλληλεπίδρασης,
- (iii) Προσφέρει υπολογιστικές προβλέψεις αλληλεπίδρασης από συνέκφραση και από το διατηρημένο γονιδιωματικό πλαίσιο και

- (iv) Παρουσιάζει συστηματικές μεταφορές στοιχείων αλληλεπίδρασης από έναν οργανισμό σε ένα άλλο.

Η STRING στοχεύει σε ευρεία κάλυψη και καλύπτει επί του παρόντος 24.584.628 πρωτεΐνες από 5.090 οργανισμούς (Szklarczyk et al. 2021).

Η ανάλυση εμπλουτισμού που προσφέρει η συγκεκριμένη βάση δεδομένων προσδίδει ουσιαστικές πληροφορίες για τις λειτουργίες γονιδίων σε πρωτεϊνικό επίπεδο.

1.7 Σκοπός της εργασίας

Η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (NIA) είναι μια ετερογενής ομάδα ιδιοπαθούς φλεγμονώδους αρθρίτιδας που επηρεάζει παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών και παραμένει ως η πιο συχνή ρευματική νόσος που αναφέρεται σε παιδιά του δυτικού κόσμου.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να συνδυαστούν δεδομένα γενετικών πολυμορφισμών από βιβλιογραφικές αναφορές που αναφέρονται σε μελέτες ασθενών με NIA και μαρτύρων με τη διαδικασία της συστηματικής ανασκόπησης. Τα δεδομένα που θα συγκεντρωθούν και θα ομαδοποιηθούν θα περιέχουν γονοτυπικά δεδομένα από γενετικούς πολυμορφισμούς SNP που έχουν στο παρελθόν μελετηθεί σχετικά με την εμφάνιση της νόσου της NIA.

Στη συνέχεια θα πραγματοποιηθεί ένας γενικευμένος στατιστικός έλεγχος πάνω στα συγκεντρωτικά δεδομένα με τη διαδικασία της μονομεταβλητής και πολυμεταβλητής μετα-ανάλυσης. Τα δεδομένα θα ελεγχθούν με στατιστικό τρόπο ώστε να αξιολογηθεί η παρουσία ενός παράγοντα με την εμφάνιση της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας. Θα εκφραστούν οι συσχετίσεις της νόσου συναρτήσει των παραγόντων SNP με τιμές p-value, λόγο πιθανοτήτων (Odds Ratio) και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% Confidence Interval).

Επιπλέον, τα γονίδια τα οποία θα καταχωρηθούν σε πίνακες για να μελετηθούν οι πολυμορφισμοί τους, θα εξεταστούν μέσα από τη βάση δεδομένων STRING για την μελέτη των βιολογικών τους λειτουργιών σε πρωτεϊνικό επίπεδο.

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης και την ανάλυσης εμπλουτισμού που θα ακολουθήσει θα προσδώσουν επιπλέον πληροφορίες για περαιτέρω συζήτηση αναφορικά με τους υποκείμενους παράγοντες για την εμφάνιση της νόσου της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Κεφάλαιο 2^ο : Υλικά και Μέθοδοι

2.1 Συστηματική Ανασκόπηση για τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

Η συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το πρότυπο PRISMA (Moher et al. 2009). Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες λέξεις-κλειδιά στην αναζήτηση της βάσης δεδομένων PubMed. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε τελευταία φορά την 21/03/2021.

(“Juvenile Rheumatoid Arthritis” OR “Juvenile IDIOPATHIC Arthritis” OR “Oligoarticular/Polyarticular JIA” OR Systemic JIA/Still's disease OR Polyarticular JIA/Juvenile RA OR Seronegative spondylarthritis Juvenile AS) AND (GENE OR MUTANT OR MUTATION OR VARIANT OR ALLELE OR POLYMORPHISM OR SNP) AND (Tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 OR TNFAIP3 OR A20 OR OTUD7C OR TNFAIP2 OR AISBL OR TNF alpha induced protein 3)

Τα αποτελέσματα που επιστράφηκαν διερευνήθηκαν ως προς το περιεχόμενό τους για να διατηρηθούν μόνο εκείνα τα κείμενα που:

- ✓ Αφορούσαν μελέτες γενετικής συσχέτισης μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών με την ασθένεια της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.
- ✓ Περιείχαν γονοτυπικά δεδομένα πάνω σε ασθενείς και μάρτυρες με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα.
- ✓ Ήταν μελέτες που αφορούσαν την ανάλυση γενετικών πολυμορφισμών ως προς το ανθρώπινο είδος.

Οποιασδήποτε μορφής άλλη μελέτη ήταν απορριπτέα από το γενικότερο σύνολο. Τα δεδομένα των μελετών που συγκεντρώθηκαν καταγράφηκαν σε υπολογιστικά φύλλα.

2.2 Μετα-ανάλυση Δεδομένων της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας

Μετά την ομαδοποίηση των δεδομένων, ακολούθησε η διαδικασία της μονομεταβλητής και πολυμεταβλητής μετα-ανάλυσης. Χρησιμοποιήθηκε ως μέγεθος επίδρασης το Odds Ratio στα δυαδικά σύνολα δεδομένων. Για τη διεξαγωγή της μετα-ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό εργαλείο STATA 13. Οι βασικές εντολές για τη διενέργεια μετα-ανάλυσης με το στατιστικό πακέτου STATA αναλύονται στην παρακάτω παράγραφο.

Σε μελέτες όπου ήταν ήδη γνωστό το Odds Ratio με τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης, όμως δεν ήταν γνωστές οι συχνότητες των αλληλόμορφων, υλοποιήθηκαν οι παρακάτω υπολογισμοί για τη λήψη των νέων τιμών.

Υπολογισμός του $\ln OR$, όπου OR γνωστό.

Υπολογισμός του SE_{OR} μέσα από τον τύπο:

$$\ln OR + 1,96 * SE_{OR} = \ln UCI \quad \text{ή} \quad \ln OR - 1,96 * SE_{OR} = \ln LCI$$

2.2.1 Εντολές για τη διενέργεια μονομεταβλητής μετα-ανάλυσης σε περιβάλλον STATA

Οι εντολές που χρησιμοποιήθηκαν για την διεξαγωγή της μονομεταβλητής μετα-ανάλυσης ήταν οι ακόλουθες.

Για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας

```
generate oral=log(( tpat* ccon)/ ( cpat* tcon))
replace oral=log(((0.5+ tpat)*(0.5+ ccon))/((0.5+ cpat)*(0.5+ tcon))) if
tpat==0| ccon==0| cpat==0|tcon==0
generate stdor=sqrt(1/ tpat+1/ cpat+1/ tcon+1/ ccon)
replace stdor=sqrt(1/( tpat+0.5)+1/( cpat+0.5)+1/( tcon+0.5)+1/( ccon+0.5))
if tpat==0| cpat==0| tcon==0| ccon==0
metan oral stdor, eform random label(namevar=author, yearvar=year)
xlab(0.1,1,3) texts(200)
metabias oral stdor, gr(b)
metabias oral stdor, gr(e)
metareg oral stdor, level(95) wsse(stdor)
metacum oral stdor, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform
metatrend oral stdor
metaninf oral stdor, random eform label(namevar=author)
```

Για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας

```
generate oddo=log(( tttcpat* cccon)/( tttccon* ccpat))
replace oddo=log(((0.5+ tttcpat)*(0.5+ cccon))/((0.5+tttccon)*(0.5+
ccpat))) if tttcpat==0| cccon==0| tttccon==0| ccpat==0
generate stddo=sqrt(1/ ccpat+1/ tttcpat+1/ cccon+1/ tttccon)
replace stddo=sqrt(1/( ccpat+0.5)+1/( tttcpat+0.5)+1/(cccon+0.5)+1/(
tttccon+0.5)) if tttcpat==0| cccon==0|tttccon==0| ccpat==0
metan oddo stddo, eform random label(namevar=author, yearvar=year)
xlab(0.1,1,3) texts(200)
metabias oddo stddo, gr(b)
metabias oddo stddo, gr(e)
metareg oddo stddo, level(95) wsse(stddo)
metacum oddo stddo, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform
metatrend oddo stddo
metaninf oddo stddo, random eform label(namevar=author)
```

Για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας

```
generate odtt=log(( ttpat* tcccccon)/( ttcon* tccccpat))
replace odtt=log(((0.5+ ttpat)*(0.5+ tcccccon))/((0.5+ ttcon)*(0.5+
tccccpat))) if ttpat==0| tcccccon==0| ttcon==0| tcccccon==0
generate stdtt=sqrt(1/ ttpat+1/ tccccpat+1/ ttcon+1/ tcccccon)
replace stdtt=sqrt(1/( ttpat+0.5)+1/( tccccpat+0.5)+1/( ttcon+0.5)+1/(
tcccccon+0.5)) if ttpat==0|tcccccon==0| ttcon==0| tccccpat==0
metan odtt stdtt, eform random label(namevar=author, yearvar=year)
xlab(0.1,1,3) texts(200)
metabias odtt stdtt, gr(b)
metabias odtt stdtt, gr(e)
metareg odtt stdtt, level(95) wsse(stdtt)
metacum odtt stdtt, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform
metatrend odtt stdtt
metaninf odtt stdtt, random eform label(namevar=author)
```

- Οι εντολές **generate** και **replace** χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία νέων μεταβλητών και την τροποποίηση των ήδη υπάρχουσών.
- **metan** είναι η εντολή που εκτελεί τη συγκεντρωτική μετα-ανάλυση για όλες τις επιμέρους μελέτες. Κατά την εκτέλεση της εντολής παρουσιάζονται συγκεντρωτικά αποτελέσματα με τη μορφή πίνακα, καθώς και με απεικονιστικό τρόπο. Κύριο χαρακτηριστικό της

συγκεκριμένης εντολής είναι η γραφική αναπαράσταση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν με τη μορφή ενός διαγράμματος δένδρου (forest plot)

(Ross et al. 2008).

- Η εντολή **metabias (b)** χρησιμοποιείται με σκοπό τον έλεγχο ύπαρξης συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης κατά τους Begg και Mazumdar (Begg and Mazumdar 1994). Το αποτέλεσμα της παραπάνω εντολής παρουσιάζεται με τη μορφή ενός διαγράμματος χωνιού (funnel plot), όπου κάθε μεμονωμένη μελέτη προβάλλεται πάνω στο διάγραμμα με τη μορφή μιας κουκίδας. Η κουκίδα απεικονίζει το μέγεθος επίδρασης της μελέτης συναρτήσει του αντίστοιχου τυπικού σφάλματος. Ο αναλυτής μπορεί να προβλέψει αν μελέτες που βρίσκονται «διασκορπισμένες» εκατέρωθεν της πυραμίδας περιέχουν μεροληπτικά δεδομένα ή όχι σε συνδυασμό με έναν εκτιμητή p-value (Steichen 1998).
- Η εντολή **metabias (e)** χρησιμοποιείται με σκοπό τον έλεγχο ύπαρξης συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης κατά τους Egger και συνεργάτες (Egger et al. 1997). Με την εκτέλεση της πραγματοποιείται ένα τεστ γραμμικής παλινδρόμησης μεταξύ των σταθερών εκτιμήσεων των αποτελεσμάτων (logOR) και της ακρίβειας ($1/SE_{logOR}$). Το αποτέλεσμα αναπαρίσταται σε μία γραφική απεικόνιση όπου οι μελέτες αναπαρίστανται ξανά με τη μορφή κουκίδων διασκορπισμένες πάνω στην ευθεία παλινδρόμησης. Αν το διάγραμμα παρουσιάζει ασυμμετρία ως προς την κατανομή των μελετών εκατέρωθεν της ευθείας παλινδρόμησης σε συνδυασμό με τον εκτιμητή p-value που θα προκύψει μέσα από την ανάλυση, τότε μπορεί να ισχυριστεί ο αναλυτής ότι όντως παρουσιάζεται μεροληπτικό σφάλμα στα συγκεντρωτικά δεδομένα (Steichen 1998).
- Η εντολή **metareg** εκτελεί μετα-παλινδρόμηση. Η μετα-παλινδρόμηση εκτελείται σε περίπτωση που ο αναλυτής επιθυμεί να ελέγξει την ετερογένεια σε επίπεδο δύο μεταβλητών των μελετών που βρίσκονται υπό εξέταση (Sharp 1998). Αν τα δεδομένα των δύο μεταβλητών δεν παρουσιάζουν ετερογένεια στο σύνολο των ομαδοποιημένων δεδομένων, τότε δε θα υπάρξει στατιστικά σημαντική αναφορά.
- Η εντολή **metacum** εκτελεί αθροιστική μετα-ανάλυση μέσω της οποίας παρέχονται αθροιστικές συγκεντρωτικές εκτιμήσεις και όρια εμπιστοσύνης που λαμβάνονται είτε από μετα-ανάλυση σταθερών είτε τυχαίων επιδράσεων. Οι συγκεντρωτικές εκτιμήσεις παρουσιάζονται σε πίνακα και σε γράφημα (Lau et al. 1992).
- Με την εντολή **metatrend** πραγματοποιείται μία αθροιστική μετα-ανάλυση με τη μέθοδο των τυχαίων επιδράσεων. Έπειτα εκτελούνται δύο δοκιμές προκειμένου να ελεγχθεί το «Φαινόμενο του Πρωτέα», δηλαδή η πρόωρη εμφάνιση πρόβλεψης η οποία αναιρείται από

τις μεταγενέστερες. Η πρώτη δοκιμή είναι η αποκαλούμενη «first vs subsequent» (Ioannidis & Trikalinos 2005). Στη δεύτερη δοκιμή γίνεται χρήση της μεθόδου εκτέλεσης παλινδρόμησης με χρήση γενικευμένων ελαχίστων τετραγώνων (Bagos & Nikolopoulos 2009).

- Με την εντολή **metaninf** πραγματοποιείται αφαιρετική μετα-ανάλυση. Τα αποτελέσματα αυτής παρουσιάζονται σε ένα γράφημα ράβδων με την αφαίρεση μίας μελέτης κάθε φορά και τη διεξαγωγή μετα-ανάλυσης. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να προσδιοριστεί ο βαθμός επιρροής της κάθε μελέτης (Tobias 1999).

Οι παραγόμενες μεταβλητές κατά την εκτέλεση των εντολών

Εφόσον εκτελεστούν οι προαναφερθείσες εντολές, ορισμένες τιμές μεταβλητών θα καταχωρηθούν στο πεδίο του data editor του STATA. Οι παραγόμενες μεταβλητές είναι οι ακόλουθες.

- **_ES (Effect Size)**
Η παραγόμενη μεταβλητή αναφέρεται στο μέγεθος επίδρασης στο σύνολο των δεδομένων μιας μελέτης.
- **_seES (Standard error or Effect size)**
Η παραγόμενη μεταβλητή αναφέρεται στο τυπικό σφάλμα του μεγέθους επίδρασης που λήφθηκε υπόψη κατά την ανάλυση.
- **_selogES (Standard error of log ES)**
Η παραγόμενη μεταβλητή αναφέρεται στο τυπικό σφάλμα του λογαρίθμου του μεγέθους επίδρασης που λήφθηκε υπόψη κατά την ανάλυση.
- **_LCL (Lower Confidence Limit for ES)**
Η παραγόμενη μεταβλητή υποδηλώνει την τιμή που αντιστοιχεί στο κάτω όριο εμπιστοσύνης του μεγέθους επίδρασης της μελέτης που αναλύθηκε.
- **_UCL (Upper Confidence Limit for ES)**
Η παραγόμενη μεταβλητή υποδηλώνει την τιμή που αντιστοιχεί στο άνω όριο εμπιστοσύνης του μεγέθους επίδρασης της μελέτης που αναλύθηκε.
- **_WT (Study percentage weight)**
Η παραγόμενη μεταβλητή υποδηλώνει το ποσοστό επί τοις εκατό του βάρους της εκάστοτε μελέτης.
- **_SS (Study sample size)**
Η παραγόμενη μεταβλητή αναφέρεται στο μέγεθος δείγματος μελέτης.

Επιπρόσθετες επιλογές κατά την εκτέλεση των εντολών

Επιπρόσθετα χαρακτηριστικά που εισάγονται μέσα από τις κύριες εντολές που περιγράφηκαν πιο πάνω είναι τα ακόλουθα.

- **or**
Χρησιμοποιείται όταν ο χρήστης επιθυμεί την ομαδοποίηση των Odds Ratios.
- **fixed**
Αναφέρεται στην εκτέλεση εντολών σύμφωνα με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων.
- **random**
Αναφέρεται στην εκτέλεση εντολών σύμφωνα με το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.
- **eform**
Η εντολή χρησιμοποιείται για την προβολή των αποτελεσμάτων μίας εντολής σε γράφημα.
- **xlab(.1, 1, 10)**
Καθορίζει τα όρια του άξονα x στο γράφημα που θα εμφανιστεί, όπου μία μεταβλητή θα παίρνει τιμές από 0.1 έως και 10.
- **label (namevar=author)**
Αλλάζει την ετικέτα από namevar σε author έτσι ώστε να προβάλλονται τα στοιχεία του συγγραφέα κάθε μελέτης στον κατακόρυφο άξονα ενός γραφήματος.
- **eff(f) / eff(r)**
Καθορίζει το μοντέλο που θα χρησιμοποιηθεί για την εκτέλεση όλων των υπολογισμών. Το eff (f) προσδιορίζει την εκτέλεση εντολών βάσει του μοντέλου σταθερών επιδράσεων ενώ το eff (r) προσδιορίζει την εκτέλεση εντολών βάσει του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων.
- **wsse**
Η επιλογή wsse χρησιμοποιείται κατά την εκτέλεση της εντολή metareg καθώς υπολογίζει το τυπικό σφάλμα μελέτης (within study standard error) για τους σχετικούς ελέγχους.
- **Level (95)**
Λαμβάνεται υπόψη το 95% διάστημα εμπιστοσύνης κατά την εκτέλεση των εντολών.

2.2.2 Εντολές για τη διενέργεια πολυμεταβλητής μετα-ανάλυσης σε περιβάλλον STATA

Οι εντολές που χρησιμοποιήθηκαν για την διεξαγωγή της πολυμεταβλητής μετα-ανάλυσης ήταν οι ακόλουθες.

```
gen b1=log((tccpat/ccpat)/(tcccon/ cccon))
replace b1=log((0.5+tccpat)/(0.5+ccpat)/(0.5+tcccon)/(0.5+cccon)) if
tccpat==0| ccpat==0| tcccon==0| cccon==0
gen b2=log((ttccpat/ccpat)/(ttcccon/ cccon))
replace b2=log((0.5+ttccpat)/(0.5+ccpat)/(0.5+ttcccon)/(0.5+cccon)) if
ttccpat==0| ccpat==0| ttcccon==0| cccon==0
gen V11=1/ cccon +1/ tcccon+1/ ccpat +1/ tccpat
gen V22=1/ cccon +1/ ccpat+1/ ttcccon +1/ ttccpat
gen V12=1/ cccon +1/ ccpat
mvmeta b V,vars(b1 b2)
di exp()
matrix v=e(V)
di _b[b1]/_b[b2]
```

- **gen b1=log((tccpat/ccpat)/(tcccon/ cccon))** και **gen b2=log((ttccpat/ccpat)/(ttcccon/ cccon))** είναι οι εντολές για τον υπολογισμό των δύο Odds Ratio για το επικρατές και υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας αντίστοιχα, όπου T θεωρείται το αλληλόμορφο κινδύνου και C το φυσιολογικό.
- Εντολές για το υπολογισμό των δυο διακυμάνσεων
gen V11=1/ cccon +1/ tcccon+1/ ccpat +1/ tccpat
gen V22=1/ cccon +1/ ccpat+1/ ttcccon +1/ ttccpat
- Υπολογισμός συνδιακύμανσης **gen V12=1/ cccon +1/ ccpat**
- Πραγματοποίηση της πολυμεταβλητής ανάλυσης **mvmeta b V,vars(b1 b2)**
- Εντολή εμφάνισης (display) της τιμής της σταθεράς e υψωμένη στη δύναμη του αριθμού εντός της παρένθεσης **di exp()**
- Ανάκτηση του πίνακα συνδιακύμανσης **matrix v=e(V)**
- Υπολογισμός του λ **di _b[b1]/_b[b2]**

Κεφάλαιο 3^ο : Αποτελέσματα

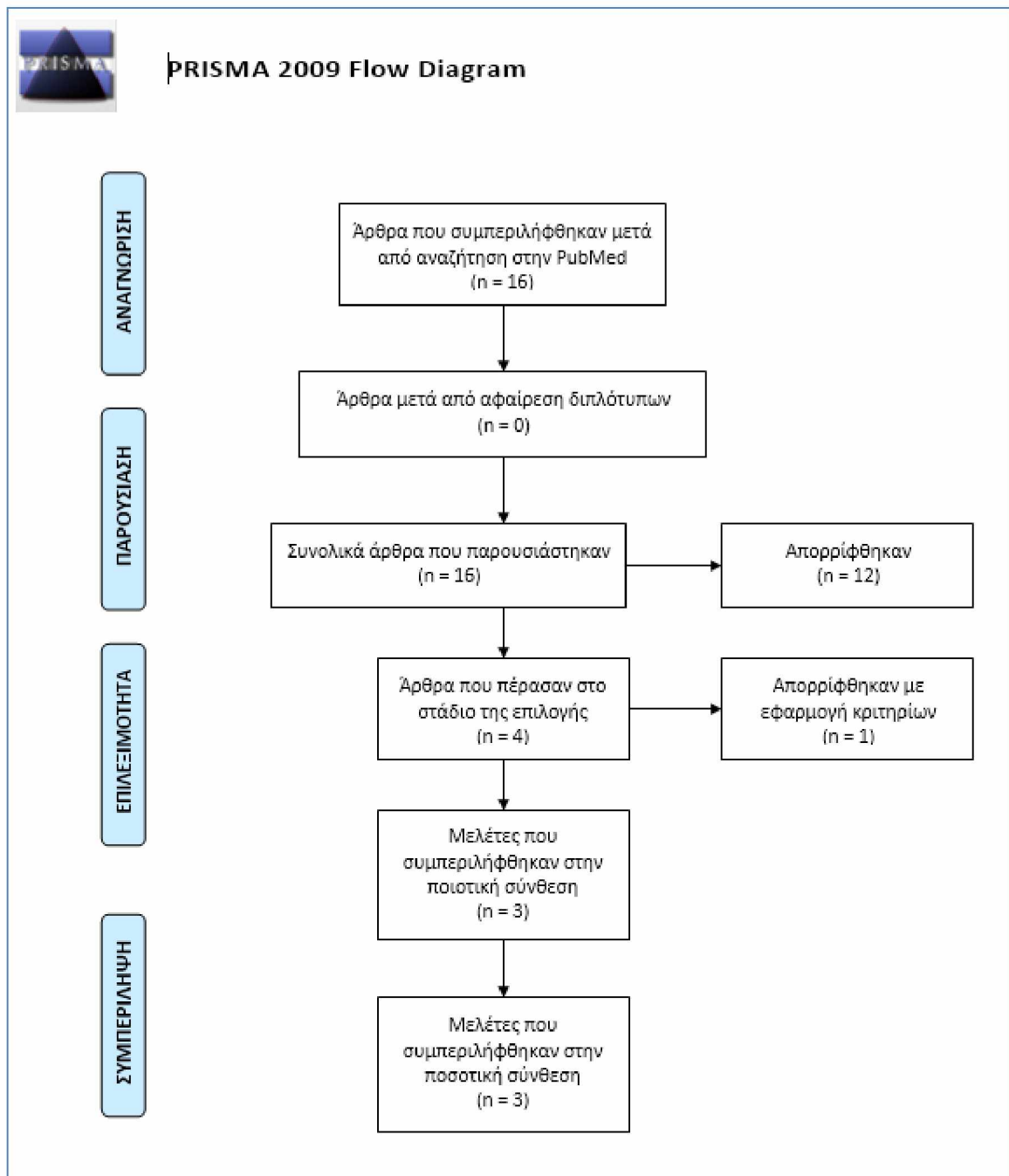
3.1 Αποτελέσματα Συστηματικής Ανασκόπησης

Μετά από αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed για εύρεση μελετών γενετικής συσχέτισης πολυμορφισμών γονιδίων με τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα πέρασαν το στάδιο της επιλογής τέσσερα (4) άρθρα. Από αυτά μόνο τρία (3) πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ποσοτική σύνθεση και μετα-ανάλυση (Εικόνα 3.1.1, Πίνακας 3.1.1). Μελέτες οι οποίες δεν πληρούσαν τα κριτήρια για συστηματική ανασκόπηση και θεωρήθηκαν απορριπτέες παρουσιάζονται στο παράρτημα της παρούσας εργασίας.

Τα άρθρα που συλλέχθηκαν περιείχαν πληθώρα πληροφοριών γύρω από πολυμορφισμούς που εξετάζαν αναφορικά με την εμφάνιση της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας. Ο παρακάτω πίνακας 3.1.2 παρουσιάζει τα συγκεντρωτικά στοιχεία που καταγράφηκαν γύρω από το πλήθος όλων των πολυμορφισμών στους οποίους γίνεται αναφορά τουλάχιστον μία φορά. Τρεις πολυμορφισμοί φαίνονται να εμφανίζουν δεδομένα και στα τρία άρθρα και εξυπηρετούν τον σκοπό για τη διεξαγωγή μετα-ανάλυσης.

Οι πολυμορφισμοί που εξετάζαν τα τρία κείμενα και είναι κοινοί και στα τρία είναι:

- ❖ Ο πολυμορφισμός SNP rs7574865 του γονιδίου STAT4 (T>G)
- ❖ Ο πολυμορφισμός SNP rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 (G>A)
- ❖ Ο πολυμορφισμός SNP rs3761847 του γονιδίου TRAF1C5 (G>A)



Εικόνα 3.1.1 Διάγραμμα ροής σύμφωνα με το πρότυπο PRISMA για συστηματική ανασκόπηση για τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα.

Πίνακας 3.1.1: Άρθρα των οποίων τα δεδομένα ήταν επαρκή για να συμπεριληφθούν σε μετα-ανάλυση.

PMID	ΤΙΤΛΟΣ ΑΡΘΡΟΥ	ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ
23450725	Susceptibility to childhood onset rheumatoid arthritis: Investigation of a weighted genetic risk score that integrates cumulative effects of variants at five genetic loci.	Prahalad et al.	2013
19674979	Overlap of disease susceptibility loci for rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis.	Hinks et al.	2009
19565500	Variants in TNFAIP3, STAT4 and c12orf30 loci associated with multiple auto-immune diseases are also associated with Juvenile Idiopathic Arthritis.	Prahalad et al.	2009

Πίνακας 3.1.2: Το σύνολο των πολυμορφισμών που καταγράφηκαν μετά από συστηματική ανασκόπηση για τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα.

A/A	Γονίδιο	Χρωμόσωμα	Πολυμορφισμός	Αριθμός μελετών
1	PTPN22	1	rs2476601	1
2	STAT4	2	rs7574865	3
3	TNFAIP3	6	rs10499194	2
4	TNFAIP3	6	rs6920220	3
5	TRAF1-C5	9	rs3761847	3
6	RSN1	1	rs6679677	1
7	C12orf30	12	rs17696736	1
8	IL2RA	10	rs2104286	1
9	MMEL	1	rs10910099	1
10	STAT4	2	rs11889341	1
11	STAT4	2	rs8179673	1
12	STAT4	2	rs10181656	1
13	6q23/TNFAIP3	6	rs13207033	1
14	CDK6	7	rs42041	1
15	TRAF1/C5	9	rs10818488	1
16	TRAF1/C5	9	rs2900180	1
17	CCL21	9	rs2812378	1
18	PRKCQ	10	rs4750316	1
19	KIF5A	12	rs1678542	1
20	CD40	20	rs4810485	1

3.2 Αποτελέσματα γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs7574865 του γονιδίου STAT4 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

Για τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs7574865 του γονιδίου STAT4 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα καταγράφηκαν δεδομένα από τρεις διαφορετικές μελέτες όπως περιγράφονται στην προηγούμενη παράγραφο. Τα δεδομένα κατηγοριοποιήθηκαν σε πίνακα για τη διεξαγωγή μετα-ανάλυσης. Ο πίνακας 3.2.1 παρουσιάζει τα συγκεντρωτικά δεδομένα αλληλόμορφων και γονοτύπων των τριών μελετών του πολυμορφισμού rs7574865 σε καυκάσιο πληθυσμό ασθενών με ΝΙΑ και μαρτύρων.

Για τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs7574865 του γονιδίου STAT4 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα πραγματοποιήθηκε μονομεταβλητή μετα-ανάλυση και χρησιμοποιήθηκε ως μέγεθος επίδρασης το Odds Ratio. Έγινε έλεγχος γενετικής συσχέτισης ως προς τρία διαφορετικά μοντέλα κληρονομικότητας, το συνεπικρατές, το επικρατές και το υπολειπόμενο. Οι έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν με εφαρμογή του μοντέλου τυχαίων και σταθερών επιδράσεων. Επίσης, έγινε έλεγχος για το γενετικό μοντέλο κληρονομικότητας με τη μέθοδο της πολυμεταβλητής μετα-ανάλυσης. Για τον λόγο ότι το αλληλόμορφο T βρίσκεται σε μικρότερη συχνότητα στους πληθυσμούς των μελετών που είναι υπό εξέταση από το G, το αλληλόμορφο T θεωρήθηκε ως το αλληλόμορφο που φέρει τον επικίνδυνο παράγοντα για εμφάνιση της νόσου (risk allele).

Τα αποτελέσματα της μονομεταβλητής μετα-ανάλυσης παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού rs7574865 του γονιδίου STAT4 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα ως προς το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, όπου γίνεται σύγκριση του αλληλόμορφου T έναντι του G και το συγκεντρωτικό OR ισούται με 1.242 (95% CI: 1.130 - 1.366) (Εικόνα 3.2.1). Επιπλέον, παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού rs7574865 του γονιδίου STAT4 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα ως προς το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας για τη σύγκριση του γονότυπου TG+TT έναντι του GG, όπου το OR ισούται με 1.291 (95% CI: 1.140 - 1.463) (Εικόνα 3.2.2) είτε εφαρμόζοντας το μοντέλο σταθερών είτε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Πίνακας 3.2.1).

Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκαν τα τεστ του Begg και του Egger και βρέθηκε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς τα p-value είναι μεγαλύτερα από το 0.05 (p-value = 0.657). Πραγματοποιήθηκε αθροιστική μετα-ανάλυση για να διαπιστωθεί πόσο αλλάζουν τα αποτελέσματα με τη προσθήκη μίας μελέτης στο χρόνο και περισσότερο πόσο επηρέασε η πρώτη μελέτη. Βρέθηκε ότι δεν εμφανίζεται το φαινόμενο του Πρωτέα, δηλαδή δεν υπάρχει διαχρονική τάση στη σύγκριση των αλληλόμορφων (Εικόνα 3.2.5) . Τέλος

πραγματοποιήθηκε αφαιρετική μετα-ανάλυση για να ελεγχθεί πόσο μεγάλη είναι η επιρροή κάθε μελέτης ξεχωριστά στο συγκεντρωτικό OR, αν την αφαιρέσουμε από το σύνολο των μελετών. Βρέθηκε ότι και στις τρεις αφαιρετικές μετα-αναλύσεις των αλληλόμορφων (Εικόνα 3.2.6) και των γονότυπων (Παράρτημα) δεν υπάρχει κάποια μελέτη η οποία να οδηγεί σε ακραίες τιμές τα συνολικά OR.

Η πολυμεταβλητή μετα-ανάλυση έδειξε το λ να ισούται με 0.8 που υποδηλώνει ότι το επικρατές μοντέλο είναι ο πιθανότερος τρόπος κληρονομικότητας της ασθένειας (Πίνακας 3.2.3).

Πίνακας 3.2.1 Δεδομένα μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs7574865 του γονιδίου STAT4 με τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα.

Μελέτη	Έτος	Φυλετική καταγωγή/Εθνικότητα		Γονότυποι			Αλληλόμορφα	
				TT	TG	GG	T	G
Pralhad <i>et al.</i>	2013	Ευρωπαίοι	χωρίς NIA	–	–	–	315	1053
			με NIA	–	–	–	93	217
Hinks <i>et al.</i>	2009	Ευρωπαίοι	χωρίς NIA	161	1208	2151	1530	5510
			με NIA	52	378	513	482	1404
Pralhad <i>et al.</i>	2009	Ευρωπαίοι	χωρίς NIA	32	250	359	314	968
			με NIA	27	190	226	244	642

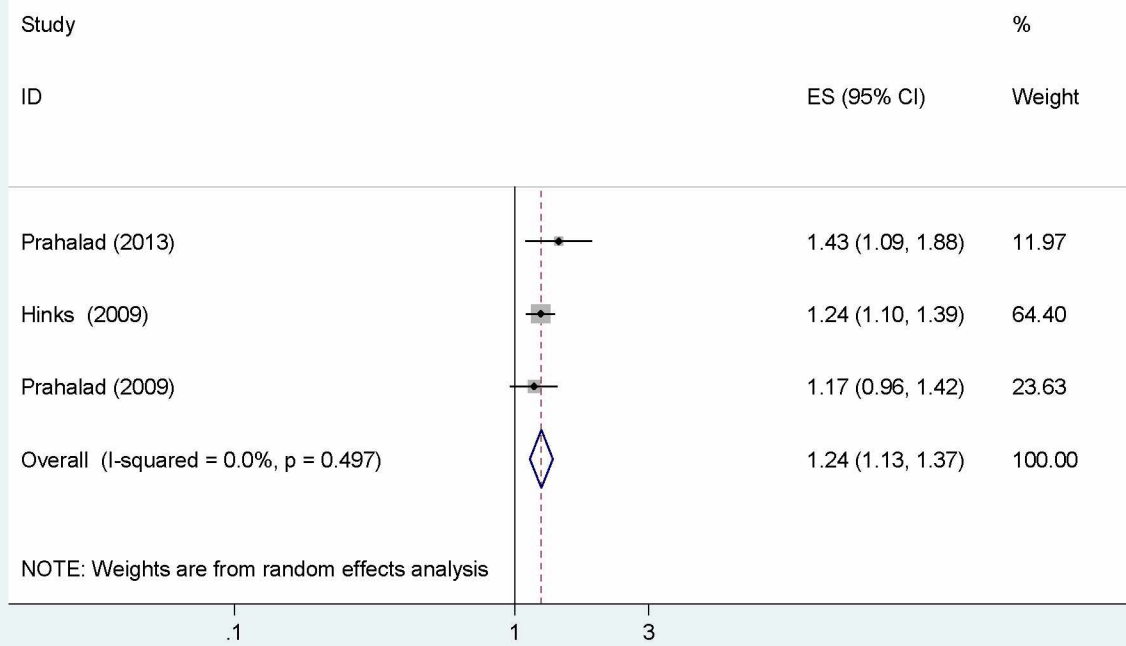
*NIA Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα
– απουσία δεδομένων

Πίνακας 3.2.2 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό rs7574865 του γονιδίου STAT4 και την εμφάνιση NIA.

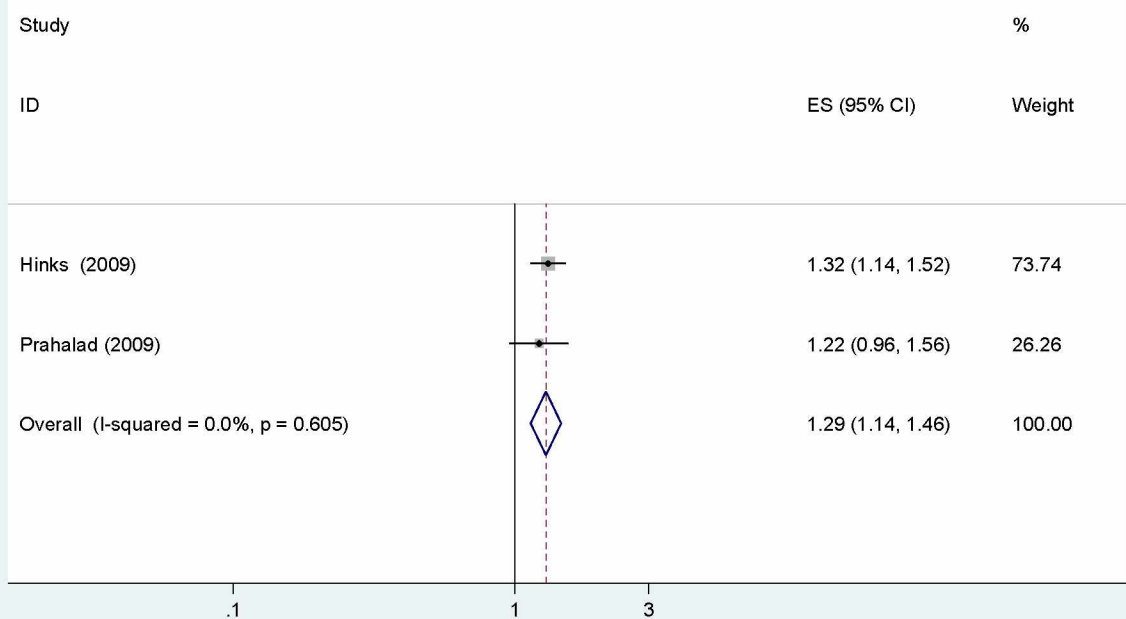
<i>Risk allele T</i>						
Μοντέλο κληρονομικότητας	Αριθμός μελετών	fixed (OR; 95% CI)	p-value	random (OR; 95% CI)	p-value	I ²
T vs G (Συνεπικρατές)	3	1.242; 1.130 - 1.366	0.00	1.242; 1.130 - 1.366	0.00	0.0%
TT+TG vs GG (Επικρατές)	2	1.291; 1.140 - 1.463	0.00	1.291; 1.140 - 1.463	0.00	0.0%
TT vs TG+GG (Υπολειπόμενο)	2	1.222; 0.929 - 1.608	0.151	1.222; 0.929 - 1.608	0.151	0.0%

Πίνακας 3.2.3 Αποτελέσματα πολυμεταβλητής μετα-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό rs7574865 του γονιδίου STAT4

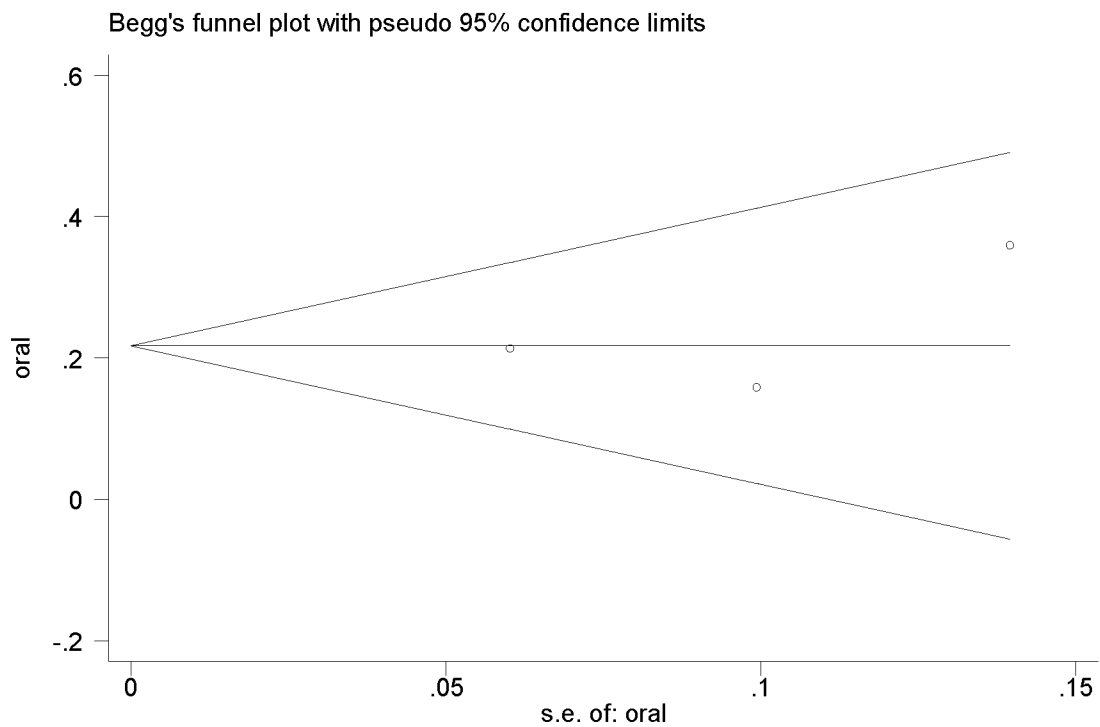
Σύγκριση	Αριθμός Μελετών	OR	95% CI	
TT VS GG (Υπολειπόμενο)	2	1.283	1.128	1.460
TG VS GG (Επικρατές)	2	1.351	1.021	1.787



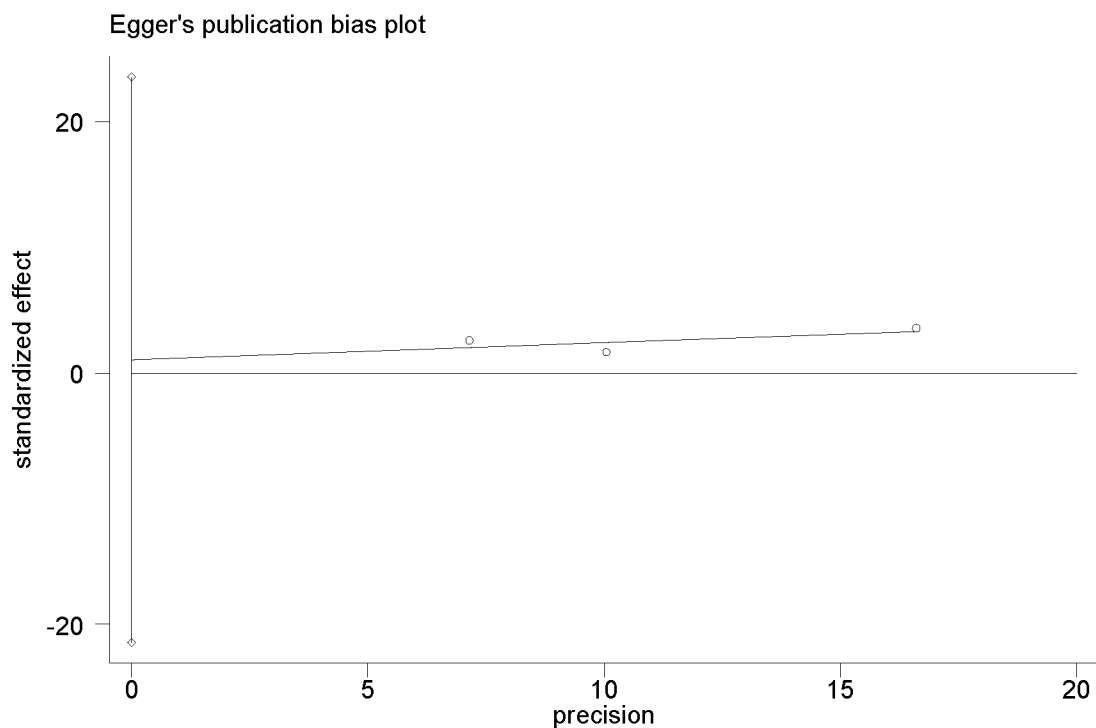
Εικόνα 3.2.1 Forest plot της μετα-ανάλυσης για την συσχέτιση του πολυμορφισμού rs7574865 του γονιδίου STAT4 με τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



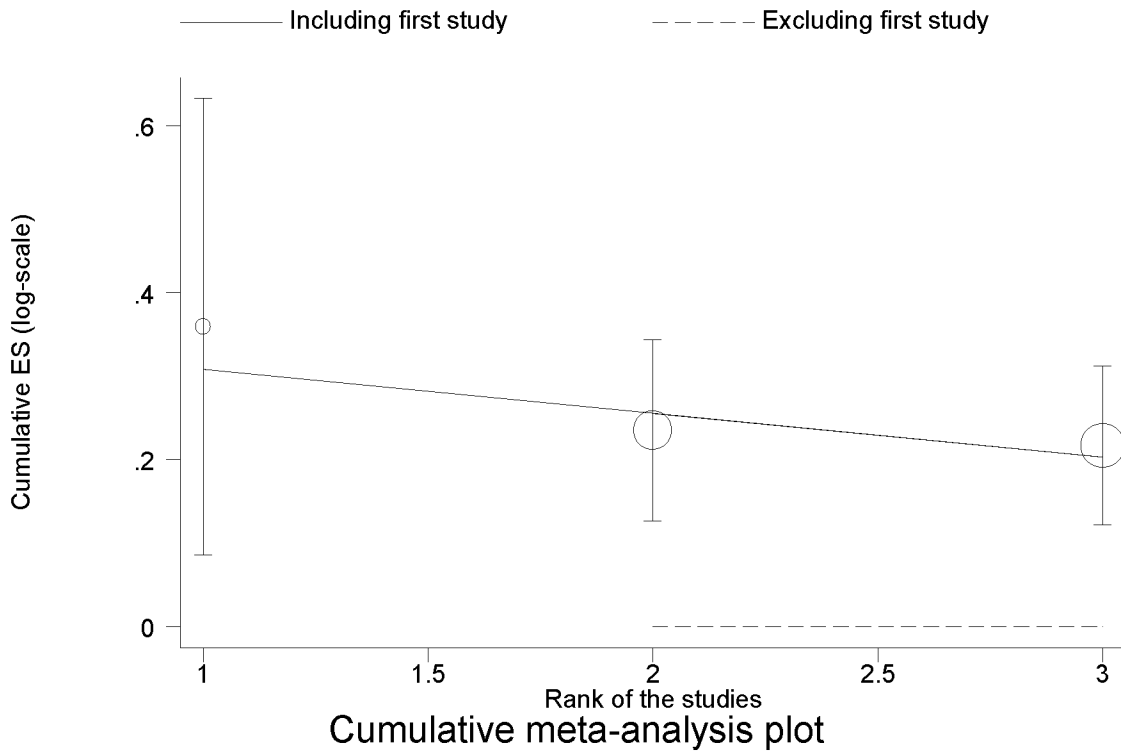
Εικόνα 3.2.2 Forest plot της μετα-ανάλυσης για την συσχέτιση του πολυμορφισμού rs7574865 του γονιδίου STAT4 με τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



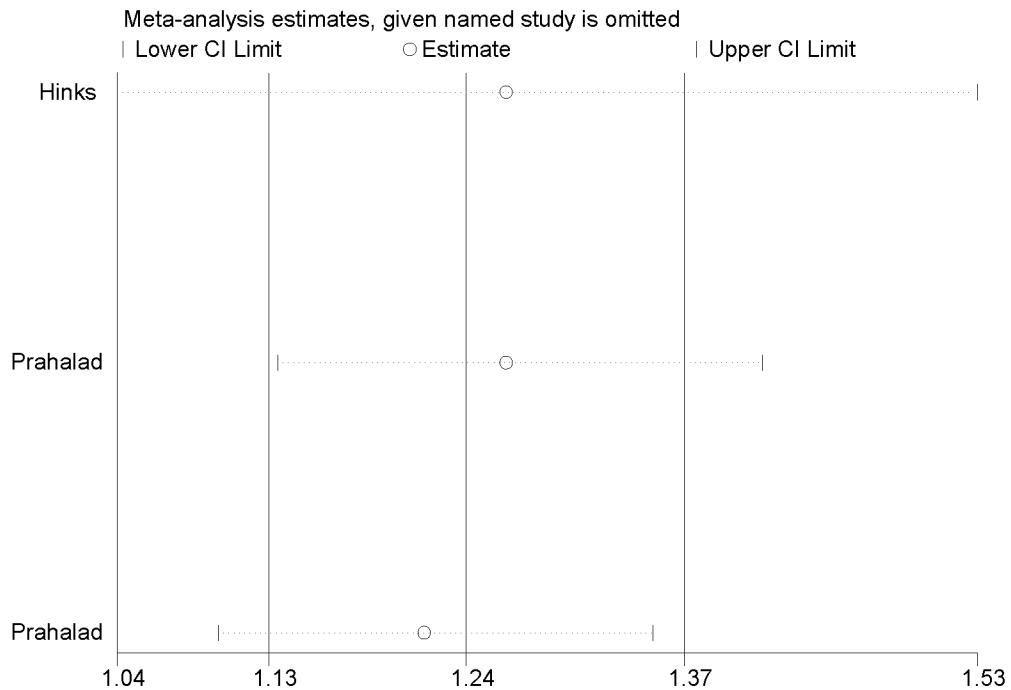
Εικόνα 3.2.3 Γραφική αναπαράσταση μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Begg & Mazumdar για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



Εικόνα 3.2.4 Γραφική αναπαράσταση μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Egger και συνεργατών για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



Εικόνα 3.2.5 Γραφική αναπαράσταση αποτελεσμάτων του πολυμορφισμού rs7574865 του γονιδίου STAT4 με τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα μετά από αθροιστική μετα-ανάλυση για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



Εικόνα 3.2.6 Γραφική αναπαράσταση αποτελεσμάτων του πολυμορφισμού rs7574865 του γονιδίου STAT4 με τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα μετά από αφαιρετική μετα-ανάλυση για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

3.3 Αποτελέσματα γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

Για τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα καταγράφηκαν δεδομένα από τρεις διαφορετικές μελέτες όπως περιγράφονται στην παράγραφο 3.1. Τα δεδομένα κατηγοριοποιήθηκαν σε πίνακα για τη διεξαγωγή μετα-ανάλυσης. Ο πίνακας 3.3.1 παρουσιάζει τα συγκεντρωτικά δεδομένα αλληλόμορφων και γονοτύπων των τριών μελετών του πολυμορφισμού rs6920220 σε καυκάσιο πληθυσμό ασθενών με ΝΙΑ και μαρτύρων.

Για τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα πραγματοποιήθηκε μονομεταβλητή μετα-ανάλυση και χρησιμοποιήθηκε ως μέγεθος επίδρασης το Odds Ratio. Έγινε έλεγχος γενετικής συσχέτισης ως προς τρία διαφορετικά μοντέλα κληρονομικότητας, το συνεπικρατές, το επικρατές και το υπολειπόμενο. Οι έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν με εφαρμογή του μοντέλου τυχαίων και σταθερών επιδράσεων. Επίσης, έγινε έλεγχος για το γενετικό μοντέλο κληρονομικότητας με τη μέθοδο της πολυμεταβλητής μετα-ανάλυσης. Για τον λόγο ότι το αλληλόμορφο A βρίσκεται σε μικρότερη συχνότητα στους πληθυσμούς των μελετών που είναι υπό εξέταση από το G, το αλληλόμορφο A θεωρήθηκε ως το αλληλόμορφο που φέρει τον επικίνδυνο παράγοντα για εμφάνιση της νόσου (risk allele).

Τα αποτελέσματα της μονομεταβλητής μετα-ανάλυσης παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα ως προς το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας σύμφωνα με το μοντέλο σταθερών και τυχαίων επιδράσεων, όπου γίνεται σύγκριση του αλληλόμορφου A έναντι του G και το συγκεντρωτικό OR ισούται με 1.163 (95% CI: 1.051 - 1.287) (Εικόνα 3.3.1). Επιπλέον, παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα ως προς το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας για τη σύγκριση του γονότυπου AA+AG έναντι του GG σύμφωνα με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων, όπου το OR ισούται με 1.177 (95% CI: 1.034 - 1.339) (Εικόνα 3.3.2) είτε εφαρμόζοντας το μοντέλο σταθερών είτε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Τέλος, η μονομεταβλητή μετα-ανάλυση επέστρεψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα ως προς το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας για τη σύγκριση του γονότυπου AA έναντι του AG+GG σύμφωνα με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Εικόνα 3.3.3), όπου το συγκεντρωτικό OR ισούται με 1.560 (95% CI: 1.176 - 2.069) (Πίνακας 3.3.2).

Για τον λόγο ότι η ετερογένεια είναι μεγαλύτερη του 50% στο επικρατές και υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας, οι αναλύσεις με βάση το μοντέλο σταθερών επιδράσεων δεν έχουν στατιστική σημαντικότητα. Έτσι, το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας φαίνεται να είναι το κυρίαρχο αποτέλεσμα. Αυτή η συσχέτιση επαληθεύεται και από την πολυμεταβλητή μετα-ανάλυση, κατά την οποία το λ βρέθηκε να ισούται με 0.5 που υποδηλώνει ότι το συνεπικρατές μοντέλο είναι ο πιθανότερος τρόπος κληρονομικότητας της ασθένειας (Πίνακας 3.3.3).

Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκαν τα τεστ του Begg και του Egger και βρέθηκε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς τα p-value είναι μεγαλύτερα από το 0.05 (p-value = 0.809). Πραγματοποιήθηκε αθροιστική μετα-ανάλυση για να διαπιστωθεί πόσο αλλάζουν τα αποτελέσματα με τη προσθήκη μίας μελέτης στο χρόνο και περισσότερο πόσο επηρέασε η πρώτη μελέτη. Βρέθηκε ότι δεν εμφανίζεται το φαινόμενο του Πρωτέα, δηλαδή δεν υπάρχει διαχρονική τάση στη σύγκριση των αλληλόμορφων (Εικόνα 3.3.6). Τέλος πραγματοποιήθηκε αφαιρετική μετα-ανάλυση για να ελεγχθεί πόσο μεγάλη είναι η επιρροή κάθε μελέτης ξεχωριστά στο συγκεντρωτικό OR, αν την αφαιρέσουμε από το σύνολο των μελετών. Βρέθηκε ότι και στις τρεις αφαιρετικές μετα-αναλύσεις των αλληλόμορφων (Εικόνα 3.3.7) και των γονότυπων (Παράρτημα) δεν υπάρχει κάποια μελέτη η οποία να οδηγεί σε ακραίες τιμές τα συνολικά OR.

Πίνακας 3.3.1 Δεδομένα μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 με τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα.

Μελέτη	Έτος	Φυλετική καταγωγή/Εθνικότητα		Γονότυποι			Αλληλόμορφα	
				AA	AG	GG	A	G
Prahalad <i>et al.</i>	2013	Ευρωπαίοι	χωρίς NIA	–	–	–	301	1067
			με NIA	–	–	–	68	242
Hinks <i>et al.</i>	2009	Ευρωπαίοι	χωρίς NIA	140	1251	2253	1531	5757
			με NIA	57	297	519	411	1335
Prahalad <i>et al.</i>	2009	Ευρωπαίοι	χωρίς NIA	25	180	414	230	1008
			με NIA	18	163	260	199	683

*NIA Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα

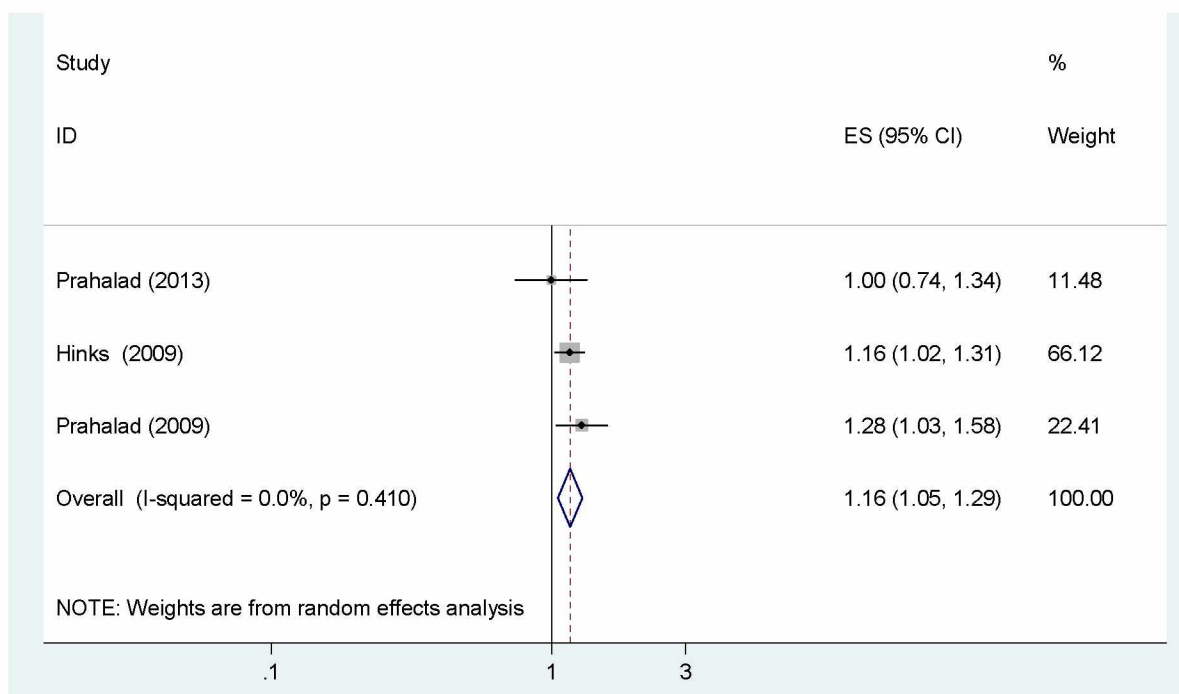
– απουσία δεδομένων

Πίνακας 3.3.2 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό rs7574865 του γονιδίου STAT4 και την εμφάνιση NIA.

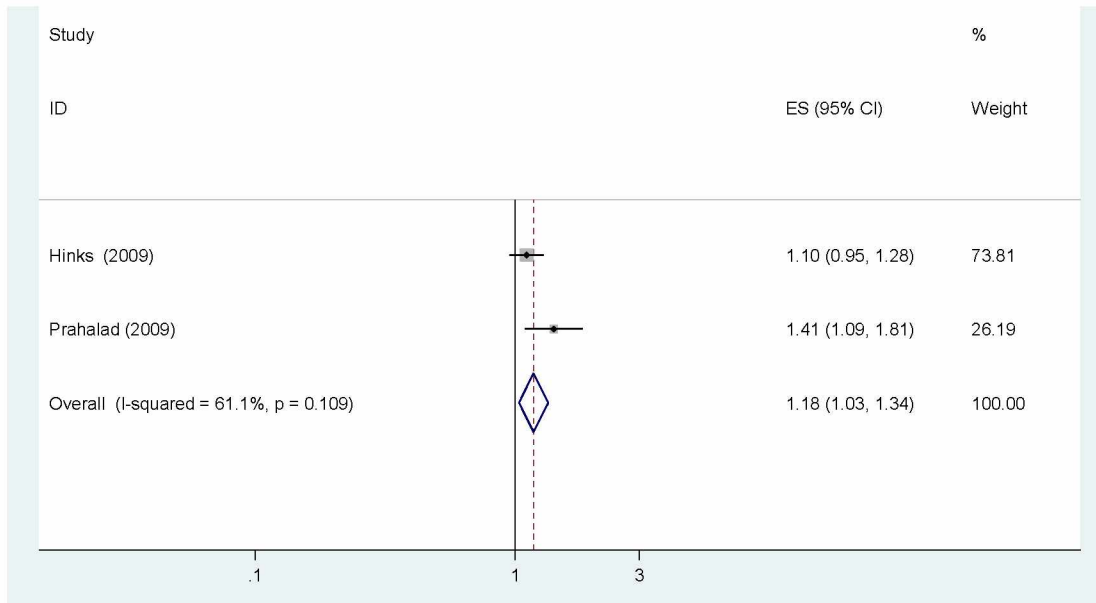
<i>Risk allele A</i>						
Μοντέλο κληρονομικότητας	Αριθμός μελετών	fixed (OR; 95% CI)	p-value	random (OR; 95% CI)	p-value	I ²
A vs G (Συνεπικρατές)	3	1.163; 1.051 - 1.287	0.003	1.163; 1.051 - 1.287	0.003	0.0%
AA+AG vs GG (Επικρατές)	2	1.177; 1.034 - 1.339	0.014	1.219; 0.966 - 1.537	0.095	61.1%
AA vs AG+GG (Υπολειπόμενο)	2	1.560; 1.176 - 2.069	0.002	1.422; 0.845 - 2.392	0.185	58.1%

Πίνακας 3.3.3 Αποτελέσματα πολυμεταβλητής μετα-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό rs7574865 του γονιδίου STAT4

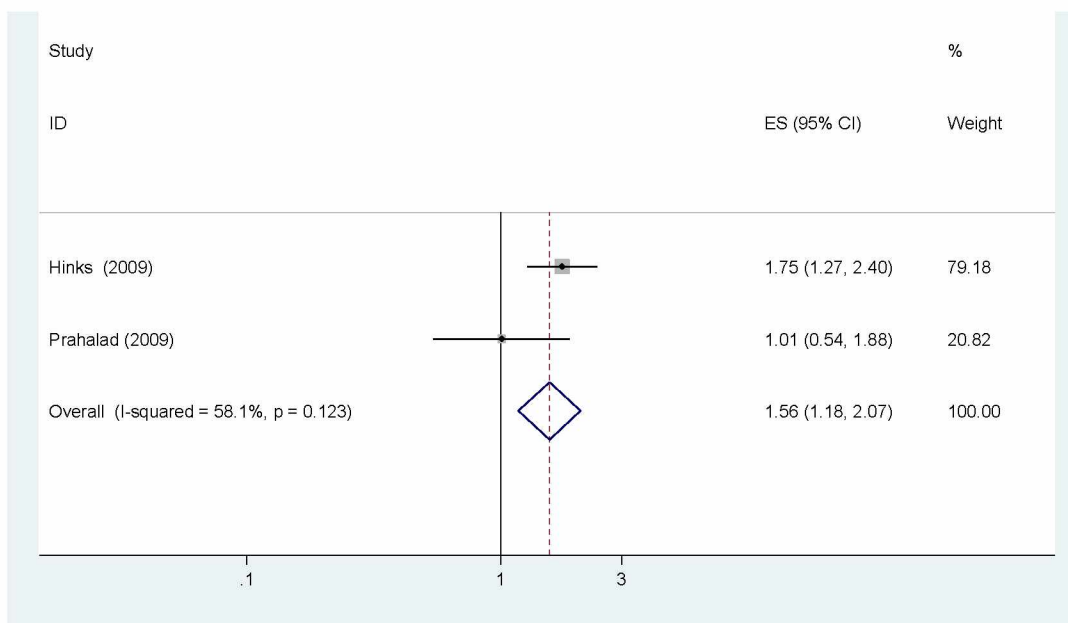
Σύγκριση	Αριθμός Μελετών	OR	95% CI
AA VS GG (Υπολειπόμενο)	2	1.205	0.8567 - 1.696
AG VS GG (Επικρατές)	2	1.450	0.8588 - 2.451



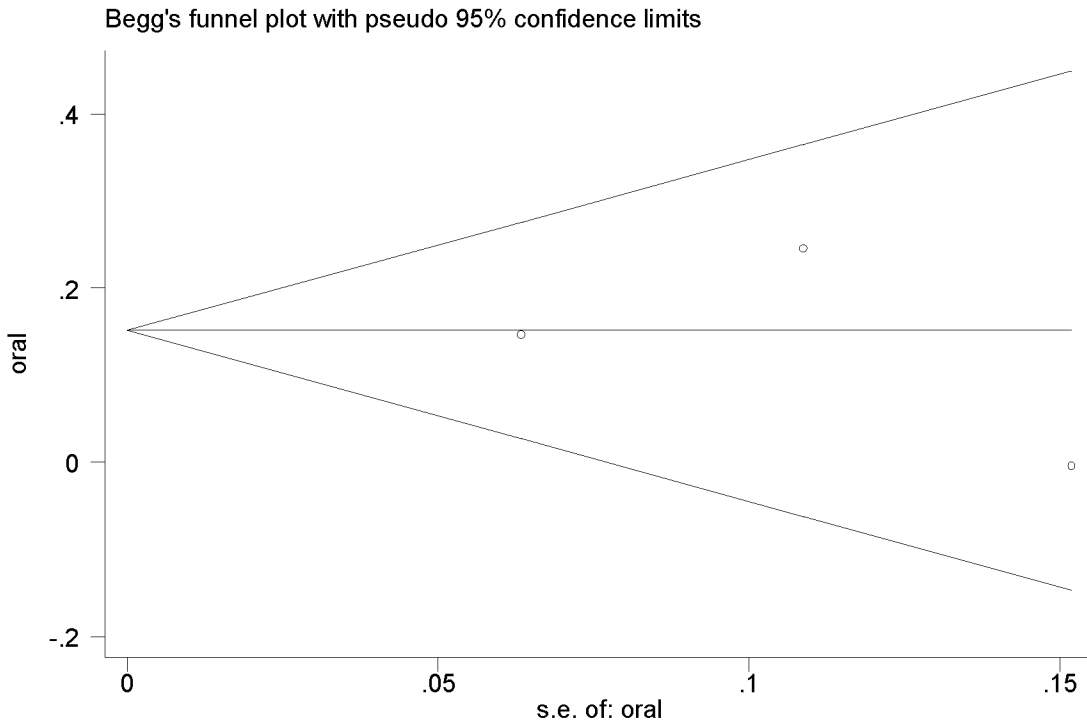
Εικόνα 3.3.1 Forest plot της μετα-ανάλυσης για τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 με τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



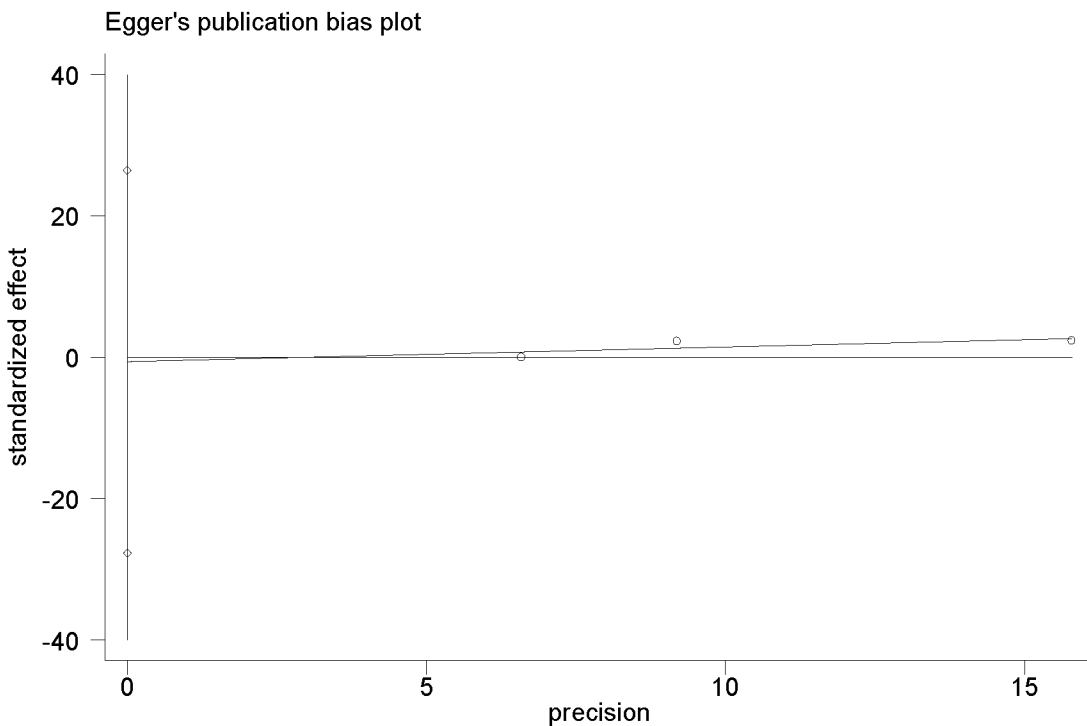
Εικόνα 3.3.2 Forest plot της μετα-ανάλυσης για τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 με τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας. Τα αποτελέσματα προέρχονται από μοντέλο σταθερών επιδράσεων.



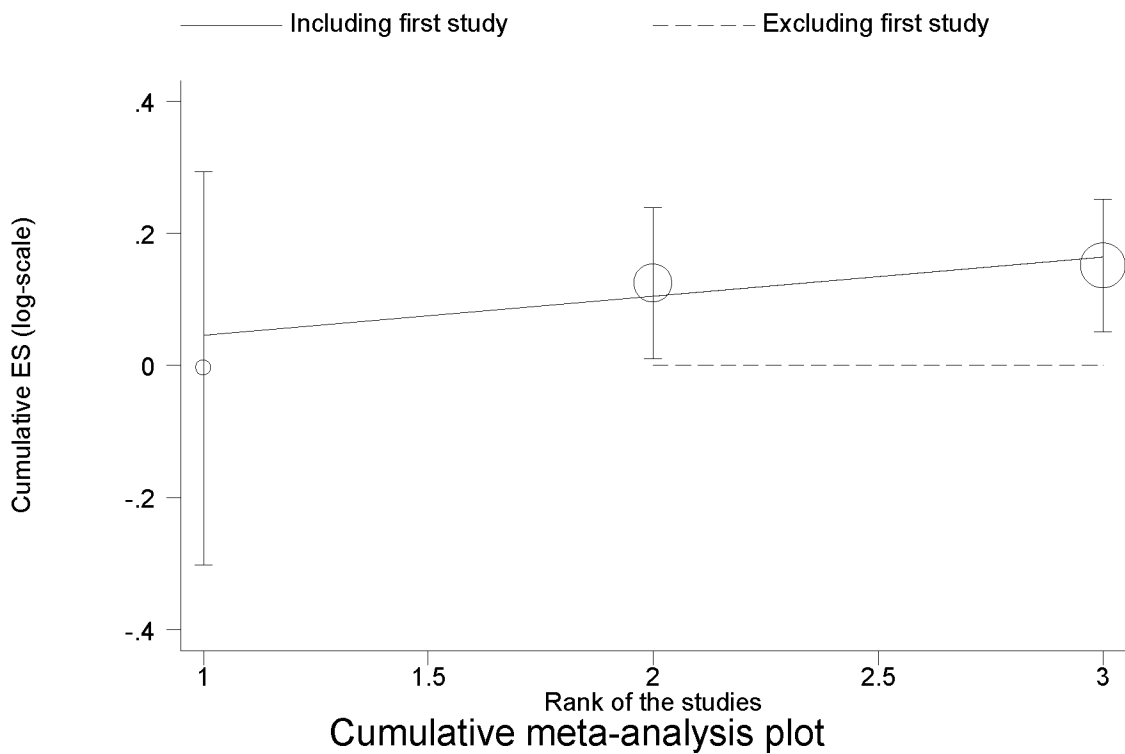
Εικόνα 3.3.3 Forest plot της μετα-ανάλυσης για την συσχέτιση του πολυμορφισμού rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 με τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας. Τα αποτελέσματα προέρχονται από μοντέλο σταθερών επιδράσεων.



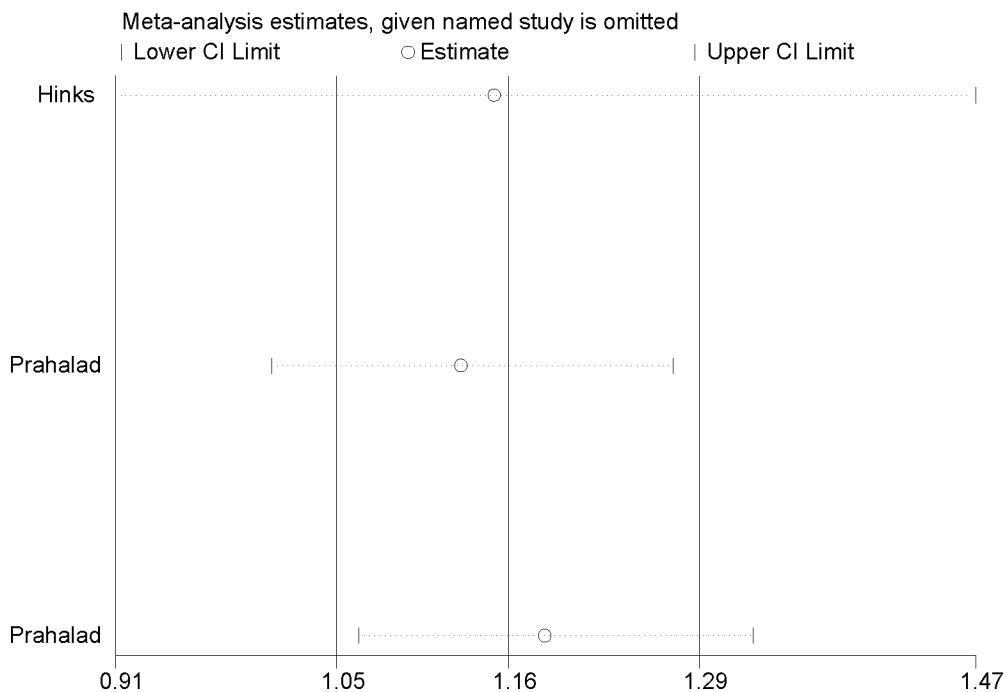
Εικόνα 3.3.4 Γραφική αναπαράσταση μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Begg & Mazumdar για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



Εικόνα 3.3.5 Γραφική αναπαράσταση μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Egger και συνεργατών για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



Εικόνα 3.3.6 Γραφική αναπαράσταση αποτελεσμάτων μετά από αθροιστική μετα-ανάλυση για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



Εικόνα 3.3.7 Γραφική αναπαράσταση αποτελεσμάτων μετά από αφαιρετική μετα-ανάλυση για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

3.4 Αποτελέσματα γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs3761847 του γονιδίου TRAF1-C5 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

Για τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs3761847 του γονιδίου TRAF1-C5 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα καταγράφηκαν δεδομένα από τρεις διαφορετικές μελέτες όπως περιγράφονται στην παράγραφο 3.1. Τα δεδομένα κατηγοριοποιήθηκαν σε πίνακα για τη διεξαγωγή μετα-ανάλυσης. Ο πίνακας 3.4.1 παρουσιάζει τα συγκεντρωτικά δεδομένα αλληλόμορφων και γονοτύπων των τριών μελετών του πολυμορφισμού rs3761847 σε καυκάσιο πληθυσμό ασθενών με ΝΙΑ και μαρτύρων.

Για τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs3761847 του γονιδίου TRAF1-C5 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα πραγματοποιήθηκε μονομεταβλητή μετα-ανάλυση και χρησιμοποιήθηκε ως μέγεθος επίδρασης το Odds Ratio. Έγινε έλεγχος γενετικής συσχέτισης ως προς τρία διαφορετικά μοντέλα κληρονομικότητας, το συνεπικρατές, το επικρατές και το υπολειπόμενο. Οι έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν με εφαρμογή του μοντέλου τυχαίων και σταθερών επιδράσεων. Για τον λόγο ότι το αλληλόμορφο A βρίσκεται σε μικρότερη συχνότητα στους πληθυσμούς των μελετών που είναι υπό εξέταση από το G, το αλληλόμορφο A θεωρήθηκε ως το αλληλόμορφο που φέρει τον επικίνδυνο παράγοντα για εμφάνιση της νόσου (risk allele).

Τα αποτελέσματα της μονομεταβλητής μετα-ανάλυσης δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού rs3761847 του γονιδίου TRAF1-C5 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα για οποιοδήποτε από τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας που εξετάστηκαν είτε με το μοντέλο τυχαίων είτε με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Η σύγκριση του αλληλόμορφου A έναντι του G παρουσίασε συγκεντρωτικό OR ίσο με 1.047 (95% CI: 0.963 - 1.138) (Εικόνα 3.4.1). Επιπλέον, για τη σύγκριση του γονότυπου AA+AG έναντι του GG σύμφωνα με το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας το συγκεντρωτικό OR ισούται με 1.021 (95% CI: 0.894 - 1.166) (Παράρτημα) και για τη σύγκριση του γονότυπου AA έναντι του AG+GG σύμφωνα με το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας το συγκεντρωτικό OR ισούται με 1.158 (95% CI: 0.990 - 1.353) (Πίνακας 3.4.2). Δεν πραγματοποιήθηκε περαιτέρω έλεγχος με τη διαδικασία της πολυμεταβλητής μετα-ανάλυσης, καθώς τα αποτελέσματα αποδεικνύουν μη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs3761847 του γονιδίου TRAF1-C5 με την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα σύμφωνα με το συγκεκριμένο μέγεθος δείγματος που έχει ληφθεί.

Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκαν τα τεστ του Begg και του Egger και βρέθηκε ότι δεν παρουσιάζεται συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς τα p-value είναι μεγαλύτερα από το

0.05 (p-value = 0.319). Πραγματοποιήθηκε αθροιστική μετα-ανάλυση για να διαπιστωθεί πόσο αλλάζουν τα αποτελέσματα με τη προσθήκη μίας μελέτης στο χρόνο και περισσότερο πόσο επηρέασε η πρώτη μελέτη. Βρέθηκε ότι δεν εμφανίζεται το φαινόμενο του Πρωτέα, δηλαδή δεν υπάρχει διαχρονική τάση στη σύγκριση των αλληλόμορφων (Εικόνα 3.4.5). Τέλος, πραγματοποιήθηκε αφαιρετική μετα-ανάλυση για να ελεγχθεί πόσο μεγάλη είναι η επιρροή κάθε μελέτης ξεχωριστά στο συγκεντρωτικό OR, αν την αφαιρέσουμε από το σύνολο των μελετών. Βρέθηκε ότι και στις τρεις αφαιρετικές μετα-αναλύσεις των αλληλόμορφων (Εικόνα 3.4.6) και των γονότυπων (Παράρτημα) δεν υπάρχει κάποια μελέτη η οποία να οδηγεί σε ακραίες τιμές τα συνολικά OR.

Πίνακας 3.4.1 Δεδομένα μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs3761847 του γονιδίου TRAF1C5 με τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα.

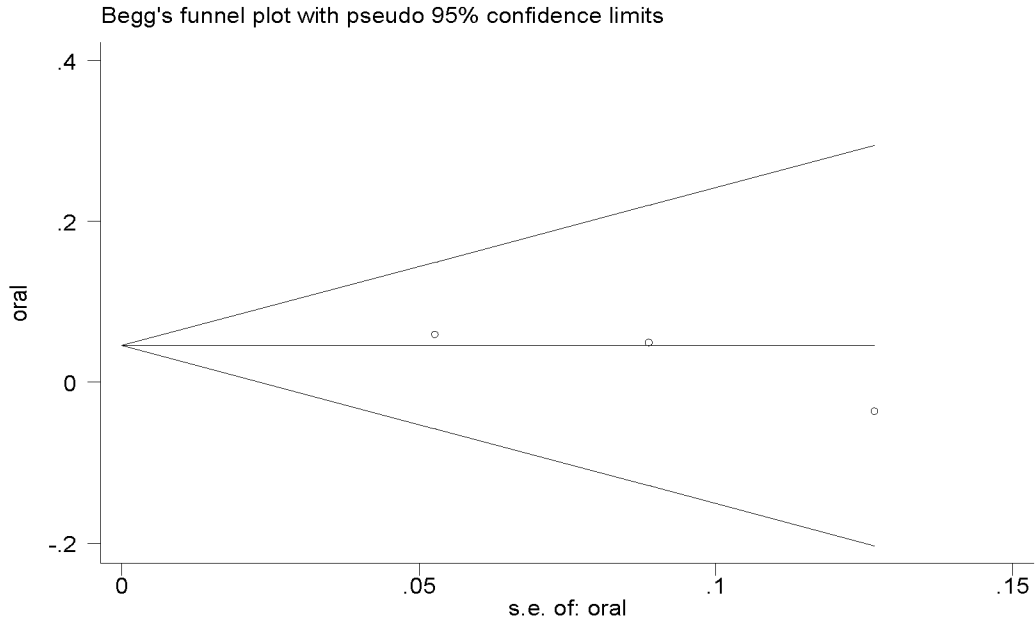
Μελέτη	Έτος	Φυλετική καταγωγή/Εθνικότητα		Γονότυποι			Αλληλόμορφα	
				AA	AG	GG	A	G
Pralhad <i>et al.</i>	2013	Ευρωπαίοι	χωρίς NIA	–	–	–	780	588
			με NIA	–	–	–	174	136
Hinks <i>et al.</i>	2009	Ευρωπαίοι	χωρίς NIA	607	1557	1063	2771	3683
			με NIA	199	438	305	836	1048
Pralhad <i>et al.</i>	2009	Ευρωπαίοι	χωρίς NIA	108	314	218	530	750
			με NIA	84	207	149	375	505

*NIA Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα

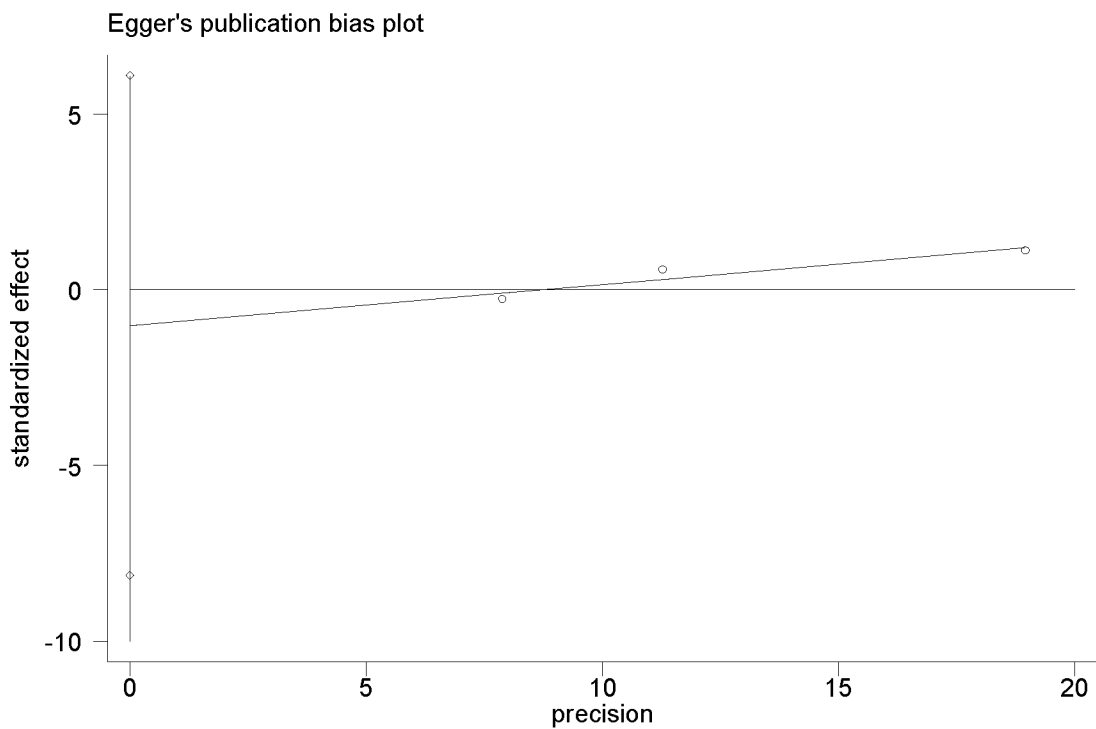
– απουσία δεδομένων

Πίνακας 3.4.2 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό rs7574865 του γονιδίου STAT4 και την εμφάνιση NIA.

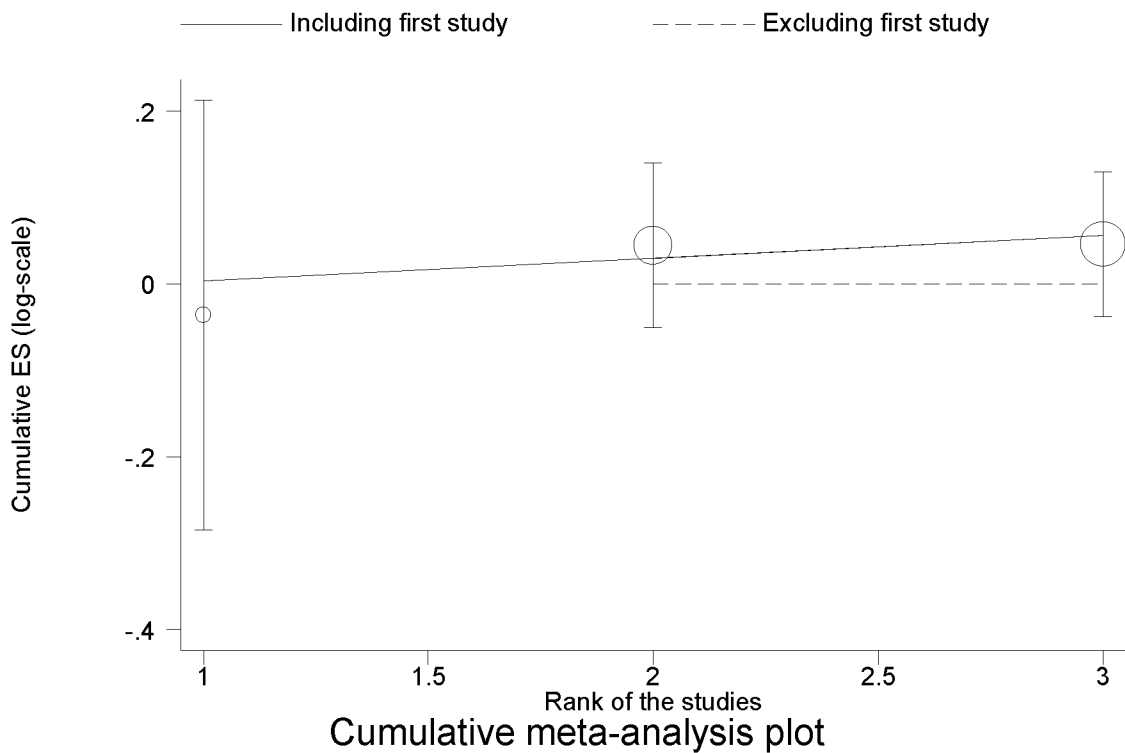
<i>Risk allele A</i>						
Μοντέλο κληρονομικότητας	Αριθμός μελετών	fixed (OR; 95% CI)	p-value	random (OR; 95% CI)	p-value	I ²
A vs G (Συνεπικρατές)	3	1.047; 0.963 - 1.138	0.284	1.047; 0.963 - 1.138	0.284	0.0%
AA+AG vs GG (Επικρατές)	2	1.021; 0.894 - 1.166	0.755	1.021; 0.894 - 1.166	0.755	0.0%
AA vs AG+GG (Υπολειπόμενο)	2	1.158; 0.990 - 1.353	0.066	1.158; 0.990 - 1.353	0.066	0.0%



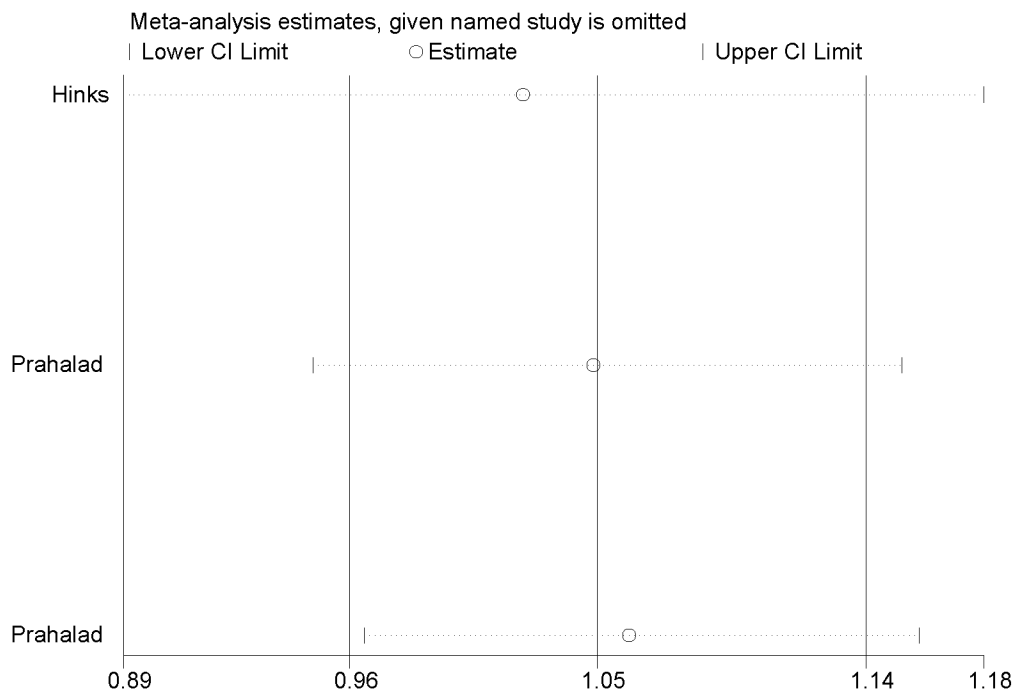
Εικόνα 3.4.3 Γραφική αναπαράσταση μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Begg & Mazumdar για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



Εικόνα 3.4.4 Γραφική αναπαράσταση μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Egger και συνεργατών για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



Εικόνα 3.4.5 Γραφική αναπαράσταση αποτελεσμάτων μετά από αθροιστική μετα-ανάλυση για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



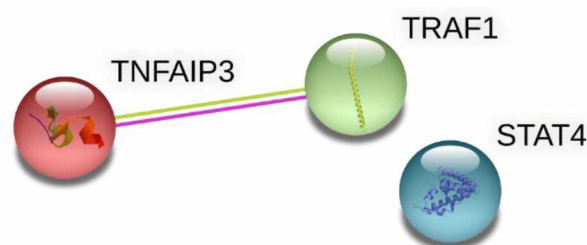
Εικόνα 3.4.6 Γραφική αναπαράσταση αποτελεσμάτων μετά από αφαιρετική μετα-ανάλυση για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

3.5 In silico λειτουργική ανάλυση των πρωτεϊνών που διερευνήθηκαν με χρήση της βάσης STRING

Οι πρωτεΐνες των τριών γονιδίων, οι πολυμορφισμοί των οποίων εξετάστηκαν στις προηγούμενες παραγράφους για γενετική συσχέτιση με τη ΝΙΑ, ελέγχθηκαν μέσα από τη βάση δεδομένων STRING ως προς τη φυσική αλληλεπίδραση που παρουσιάζουν σε πρωτεϊνικό επίπεδο με σκορ αλληλεπίδρασης 0,4.

- Η TNFAIP3 (Tumor necrosis factor alpha-induced protein 3) αποτελεί πρωτεΐνη ένζυμο και συμμετέχει σε ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αποκρίσεις που σηματοδοτούνται από κυτοκίνες.
- Η STAT4 (Signal transducer and activator of transcription 4) αποτελεί σηματοδοτική πρωτεΐνη και συμμετέχει σε διεργασίες ανοσίας σε ενδοκυτταρική μόλυνση.
- Η TRAF1 (TNF receptor-associated factor 1) είναι αρνητικός ρυθμιστής του μονοπατιού σηματοδότησης των TNF υποδοχέων, συμμετέχει επίσης σε φλεγμονώδεις διαδικασίες και την αυτοανοσία.

Οι τρεις πρωτεΐνες έχουν καταγραφεί σε παλαιότερες μελέτες για συσχέτιση με την εξέλιξη αυτοάνοσων νοσημάτων όπως η νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο συστηματικός ερυθρελαιώδης λύκος. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι δύο από τις τρεις πρωτεΐνες, η TNFAIP3 και η TRAF1 αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους, ενώ μόνο η μία από τις δύο βρέθηκε να συσχετίζεται με στατιστικά σημαντικό τρόπο με τη ΝΙΑ μέσα από τη μέθοδο της μετα-ανάλυσης γενετικού πολυμορφισμού που προηγήθηκε στις προηγούμενες παραγράφους. Επίσης, η πρωτεΐνη STAT4 ενώ καταγράφηκε να σχετίζεται με γενετικό τρόπο μέσω του πολυμορφισμού του γονιδίου rs7574865, δεν παρουσιάζει αλληλεπίδραση με τις υπόλοιπες δύο σε φυσικό επίπεδο (Εικόνα 4.5.1).



Εικόνα 4.5.1 Φυσικό δίκτυο αλληλεπίδρασης των πρωτεϊνών TNFAIP3, TRAF1 και STAT4.

Κεφάλαιο 4^ο : Συμπεράσματα και Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία συλλέχθηκαν δεδομένα μελετών μέσω της διαδικασίας της συστηματικής ανασκόπησης. Οι μελέτες εξέταζαν την εμφάνιση της νόσου της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας ανάμεσα σε ασθενείς και μάρτυρες συναρτήσει ενός γενετικού πολυμορφισμού. Τα δεδομένα που καταγράφηκαν κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις κύριες ομάδες. Εξετάστηκαν τρεις διαφορετικοί πολυμορφισμοί ως προς την εμφάνιση της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας. Οι πολυμορφισμοί είναι:

- ❖ Ο πολυμορφισμός SNP rs7574865 του γονιδίου STAT4 (T>G)
- ❖ Ο πολυμορφισμός SNP rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 (G>A)
- ❖ Ο πολυμορφισμός SNP rs3761847 του γονιδίου TRAF1C5 (G>A)

Οι τρεις πολυμορφισμοί ελέγχθηκαν ως προς τρία διαφορετικά μοντέλα κληρονομικότητας. Το συνεπικρατές, το υπολειπόμενο και το επικρατές. Κάθε έλεγχος έδωσε διαφορετικές προσεγγίσεις συναρτήσει της νόσου της ΝΙΑ.

4.1 Συμπεράσματα - συζήτηση για τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs7574865 του γονιδίου STAT4 με τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

Για τον πολυμορφισμό rs7574865 του γονιδίου STAT4 ο έλεγχος της μονομεταβλητής μετα-ανάλυσης έδωσε στατιστικά σημαντικές ενδείξεις για ύπαρξη γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού με την ασθένεια ως προς το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας (*OR 1.242; CI 1.130 - 1.366; p-value 0.000*). Επιπλέον, στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα παρουσιάζονται κατά τον έλεγχο για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας (*OR 1.291; CI 1.140 - 1.463; p-value 0.000*). Κατά τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού με την ΝΙΑ ως προς το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας δεν παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Η ετερογένεια ήταν μηδενική σε όλους τους ελέγχους και το γενετικό μοντέλο κληρονομικότητας δεν είναι ξεκάθαρο. Η πολυμεταβλητή ανάλυση παρουσίασε λ ίσο με 0,8 που υποδηλώνει ότι πιθανότερος είναι ο επικρατής τρόπος κληρονομικότητας για τη συγκεκριμένη νόσο.

4.2 Συμπεράσματα – συζήτηση για τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 με τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

Τα αποτελέσματα της μονομεταβλητής μετα-ανάλυσης παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 με την ΝΙΑ σε όλα τα μοντέλα κληρονομικότητας που λήφθηκαν υπόψη. Συγκεκριμένα, για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας παρουσίασε στατιστικά σημαντικές ενδείξεις τόσο με τη μέθοδο των σταθερών όσο και με τη μέθοδο των τυχαίων επιδράσεων (*OR 1.163; CI 1.051 - 1.287; p-value 0.003*). Κατά τον έλεγχο για το επικρατές μοντέλο παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικά ευρήματα μόνο με τη μέθοδο των σταθερών επιδράσεων και με ένδειξη ετερογένειας της τάξης του 60% (*OR 1.177; CI 1.034 - 1.339; p-value 0.014*). Ο έλεγχος για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας έδωσε ομοίως ανάλογα στατιστικά σημαντικά ευρήματα (*OR 1.560; CI 1.176 - 2.069; p-value 0.002*). Επειδή η ετερογένεια για το επικρατές και το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας είναι μεγάλη, ουσιαστικά βάσιμο είναι το αποτέλεσμα με τη μέθοδο τυχαίων επιδράσεων. Συμπερασματικά λοιπόν, ο πολυμορφισμός rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ΝΙΑ για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας. Η πολυμεταβλητή μετα-ανάλυση παρουσίασε λ ίσο με 0,5 που υποδηλώνει ότι πιθανότερος τρόπος κληρονομικότητας είναι ο συνεπικρατής για τη συγκεκριμένη νόσο.

4.3 Συμπεράσματα – συζήτηση για τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs3761847 του γονιδίου TRAF1C5 με τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

Κατά τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs3761847 του γονιδίου TRAF1C5 με την εμφάνιση ΝΙΑ δεν παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ως προς κάποιο από τα τρία πιθανά μοντέλα κληρονομικότητας. Μόνο κατά τον έλεγχο για το υπολειπόμενο μοντέλο με τη μέθοδο των σταθερών επιδράσεων τα αποτελέσματα τείνουν να παρουσιάσουν κάτι σημαντικό (*OR 1.158; CI 0.990 - 1.353; p-value 0.066*), όμως περαιτέρω έλεγχος πρέπει να διενεργηθούν ώστε να επαληθευτούν τα τωρινά αποτελέσματα.

4.4 Επίλογος

Η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα είναι ένα χρόνια νόσημα της οποίας οι αιτίες εμφάνισης παραμένουν ακόμη αμφιλεγόμενες. Η παρούσα εργασία εξέτασε το ενδεχόμενο η αιτία

εμφάνισης της νόσου να οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες πολυμορφισμών τριών διαφορετικών γονιδίων που συμμετέχουν στην ανοσολογική απόκριση. Μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος απαιτείται να συγκεντρωθεί και να επαναληφθεί ο παραπάνω έλεγχος ώστε να παραχθούν ουσιαστικά συμπεράσματα για την ορθή θεραπευτική αντιμετώπισή της νόσου.

Κεφάλαιο 5^ο : Βιβλιογραφία

1. Aggarwal, A., & Misra, D. P. (2015). Enthesitis-related arthritis. *Clinical rheumatology*, 34(11), 1839-1846.
2. Al-Matar, M. J., Petty, R. E., Tucker, L. B., Malleson, P. N., Schroeder, M. L., & Cabral, D. A. (2002). The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 46(10), 2708-2715.
3. Aslan, M., Kasapcopur, O., Yasar, H., Polat, E., Saribas, S., Cakan, H., ... & Kocazeybek, B. (2011). Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis?. *Rheumatology international*, 31(2), 215-220.
4. Bagos, P. G. (2008). A unification of multivariate methods for meta-analysis of genetic association studies. *Statistical applications in genetics and molecular biology*, 7(1).
5. Bagos, P. G., & Nikolopoulos, G. K. (2009). Generalized least squares for assessing trends in cumulative meta-analysis with applications in genetic epidemiology. *Journal of clinical epidemiology*, 62(10), 1037-1044.
6. Begg, C. B., & Mazumdar, M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 1088-1101.
7. Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P., & Rothstein, H. R. (2021). *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons.
8. Cimaz, R. (2016). Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity reviews*, 15(9), 931-934.
9. Cochran, W. G. (1954). Some methods for strengthening the common χ^2 tests. *Biometrics*, 10(4), 417-451.
10. Consolaro, A., Giancane, G., Schiappapietra, B., Davi, S., Calandra, S., Lanni, S., & Ravelli, A. (2016). Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*, 14(1), 1-8.
11. Dağdeviren-Çakır, A., Arvas, A., Barut, K., Gür, E., & Kasapçopur, Ö. (2016). Serum vitamin D levels during activation and remission periods of patients with juvenile idiopathic arthritis and familial Mediterranean fever. *Turkish Journal of Pediatrics*, 58(2).
12. Demirkaya, E., Ozen, S., Bilginer, Y., Ayaz, N. A., Makay, B. B., Unsal, E., Erguven, M., Poyrazoglu, H., Kasapcopur, O., Gok, F., Akman, S., Balat, A., Cavkaytar, O., Kaya, B., Duzova, A., Ozaltin, F., Topaloglu, R., Besbas, N., Bakkaloglu, A., Arisoy, N., ... Turker, T. (2011). The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean:

- results from the registry of the Turkish Paediatric Rheumatology Association. *Clinical and experimental rheumatology*, 29(1), 111–116.
13. DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*, 7(3), 177-188.
 14. Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*, 315(7109), 629-634.
 15. Giancane, G., Consolaro, A., Lanni, S., Davì, S., Schiappapietra, B., & Ravelli, A. (2016). Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and treatment. *Rheumatology and therapy*, 3(2), 187-207.
 16. Glass, G. V. (1976). Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational researcher*, 5(10), 3-8.
 17. Glass, G. V. (1976). Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational researcher*, 5(10), 3-8.
 18. Guillaume, S., Prieur, A. M., Coste, J., & Job-Deslandre, C. (2000). Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 43(8), 1858-1865.
 19. Harris, R. J., Deeks, J. J., Altman, D. G., Bradburn, M. J., Harbord, R. M., & Sterne, J. A. (2008). Metan: fixed-and random-effects meta-analysis. *The Stata Journal*, 8(1), 3-28.
 20. Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*, 327(7414), 557-560.
 21. Hinks, A., Cobb, J., Marion, M. C., Prahalad, S., Sudman, M., Bowes, J., ... & Thompson, S. D. (2013). Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nature genetics*, 45(6), 664-669.
 22. Hinks, A., Eyre, S., Ke, X., Barton, A., Martin, P., Flynn, E., ... & BSPAR Study Group. (2010). Overlap of disease susceptibility loci for rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(6), 1049-1053.
 23. Hou, X., Qu, H., Zhang, S., Qi, X., Hakonarson, H., Xia, Q., & Li, J. (2020). The multi-omics architecture of juvenile idiopathic arthritis. *Cells*, 9(10), 2301.
 24. Ioannidis, J. P., & Trikalinos, T. A. (2005). Early extreme contradictory estimates may appear in published research: the Proteus phenomenon in molecular genetics research and randomized trials. *Journal of clinical epidemiology*, 58(6), 543-549.
 25. Kasapçopur Ö, Barut K. Treatment in juvenile rheumatoid arthritis and new treatment options. *Turk Pediatri Ars.* 2015 Mar 1;50(1):1-10.

26. Lau, J., Antman, E. M., Jimenez-Silva, J., Kupelnick, B., Mosteller, F., & Chalmers, T. C. (1992). Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 327(4), 248-254.
27. Minelli, C., Thompson, J. R., Abrams, K. R., Thakkinstian, A., & Attia, J. (2005). The choice of a genetic model in the meta-analysis of molecular association studies. *International journal of epidemiology*, 34(6), 1319-1328.
28. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Prisma Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7), e1000097.
29. Prahalad, S., Brown, M., Thompson, S. D., Zwick, M., Cutler, D., Ponder, L. A., ... & Glass, D. N. (2012). Susceptibility to childhood onset rheumatoid arthritis: investigation of a weighted genetic risk score that integrates cumulative effects of five genetic risk variants. *Pediatric Rheumatology*, 10(1), 1-2.
30. Prahalad, S., Hansen, S., Whiting, A., Guthery, S. L., Clifford, B., McNally, B., ... & Jorde, L. B. (2009). Variants in TNFAIP3, STAT4, and C12orf30 loci associated with multiple autoimmune diseases are also associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 60(7), 2124-2130.
31. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2138-49.
32. Ravelli A, Consolaro A, Schiappapietra B, Martini A. The conundrum of juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93):S40-3.
33. Ravelli A, Lattanzi B, Consolaro A, Martini A. Glucocorticoids in paediatric rheumatology. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Sep-Oct;29(5 Suppl 68):S148-52.
34. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007 Mar 3;369(9563):767-778.
35. Sharp, S. (1998). Meta-analysis regression. *Stata Technical Bulletin*, 7(42).
36. Steichen, T. (1998). Tests for publication bias in meta-analysis. *Stata Technical Bulletin*, 7(41).
37. Sterne, J. (1998). Cumulative meta-analysis. *Stata Technical Bulletin*, 7(42).
38. Szklarczyk, D., Gable, A. L., Nastou, K. C., Lyon, D., Kirsch, R., Pyysalo, S., ... & von Mering, C. (2021). The STRING database in 2021: customizable protein–protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic acids research*, 49(D1), D605-D612.

39. Thompson SD, Marion MC, Sudman M, Ryan M, Tsoras M, Howard TD, Barnes MG, Ramos PS, Thomson W, Hinks A, Haas JP, Prahalad S, Bohnsack JF, Wise CA, Punaro M, Rosé CD, Pajewski NM, Spigarelli M, Keddache M, Wagner M, Langefeld CD, Glass DN. Genome-wide association analysis of juvenile idiopathic arthritis identifies a new susceptibility locus at chromosomal region 3q13. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2781-91. doi: 10.1002/art.34429.
40. Thompson, S. D., Marion, M. C., Sudman, M., Ryan, M., Tsoras, M., Howard, T. D., ... & Glass, D. N. (2012). Genome-wide association analysis of juvenile idiopathic arthritis identifies a new susceptibility locus at chromosomal region 3q13. *Arthritis & Rheumatism*, 64(8), 2781-2791.
41. Tobias, A. (1999). Assessing the influence of a single study in the meta-analysis estimate. *STATA technical bulletin*, 8(47).
42. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am.* 2005 Apr;52(2):413-42, vi.

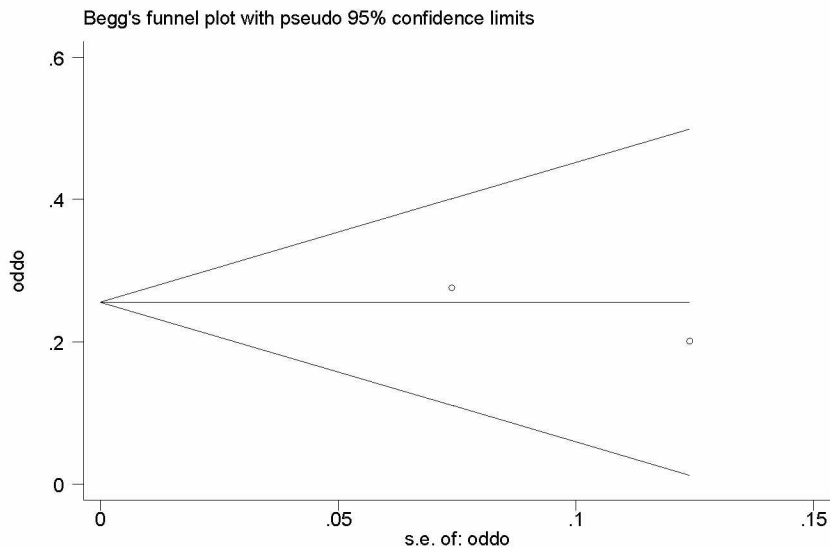
Κεφάλαιο 6^ο: Παράρτημα

6.1 Απορριφθείσες μελέτες μετά από συστηματική ανασκόπηση

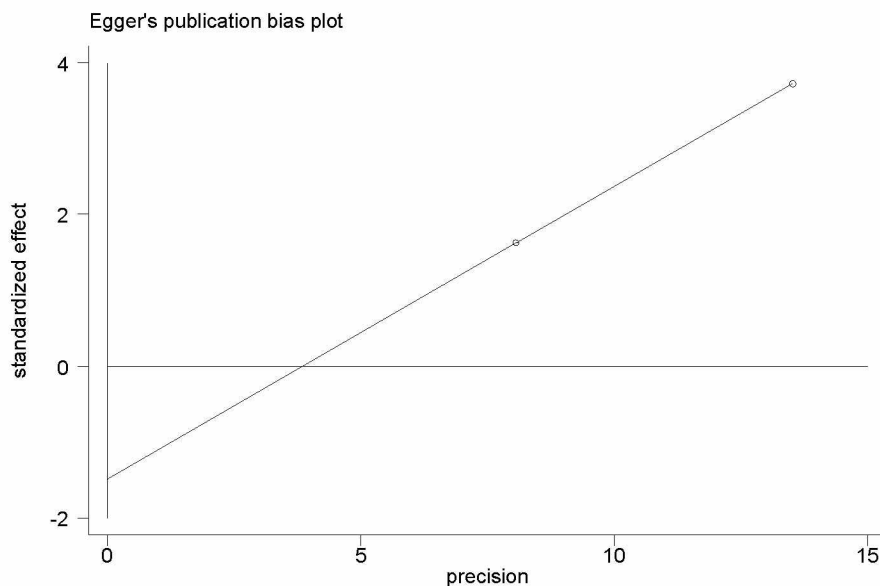
Πίνακας 6.1 Μελέτες που απορρίφθηκαν ύστερα από εφαρμογή κριτηρίων για συστηματική ανασκόπηση.	
pmid	τίτλος άρθρου
31587140	Haploinsufficiency of A20 (HA20): updates on the genetics, phenotype, pathogenesis and treatment
27454254	Abstracts from the 3rd International Genomic Medicine Conference (3rd IGMC 2015) : Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. 30 November - 3 December 2015
27369649	Association of TRAF1-C5 with risk of uveitis in juvenile idiopathic arthritis.
25451941	Specific inhibition of histone deacetylase 8 reduces gene expression and production of proinflammatory cytokines in vitro and in vivo.
31299923	Expanding the spectrum of A20 haploinsufficiency in two Chinese families: cases report
27541693	MiR-146a modulates macrophage polarization in systemic juvenile idiopathic arthritis by targeting INHBA
22687048	Osteoblastogenesis from synovial fluid-derived cells is related to the type and severity of juvenile idiopathic arthritis
32743991	The First Case of an Infant with Familial A20 Haploinsufficiency in Korea
31612397	Effectiveness of Huai Qi Huang Granules on Juvenile Collagen-induced Arthritis and Its Influence on Pyroptosis Pathway in Synovial Tissue
26305060	Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review
31977656	A Family With A20 Haploinsufficiency Presenting With Novel Clinical Manifestations and Challenges for Treatment
20425016	The genetics of juvenile idiopathic arthritis: what is new in 2010?
27906774	Lessons from characterization and treatment of the autoinflammatory syndromes

6.2 Λοιπά αποτελέσματα γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs7574865 του γονιδίου STAT4 με τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

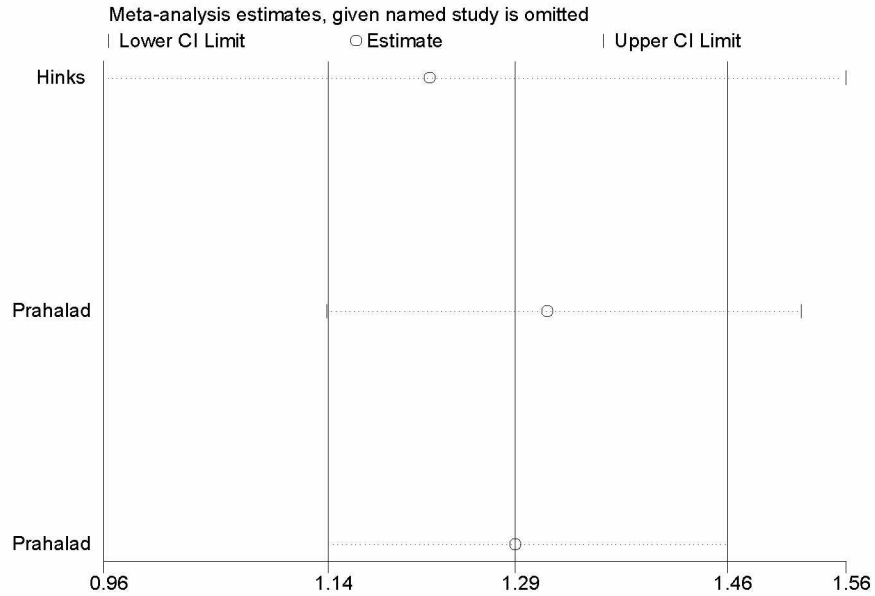
Επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας



Εικόνα 6.1 Γραφική αναπαράσταση μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Begg & Mazumdar για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

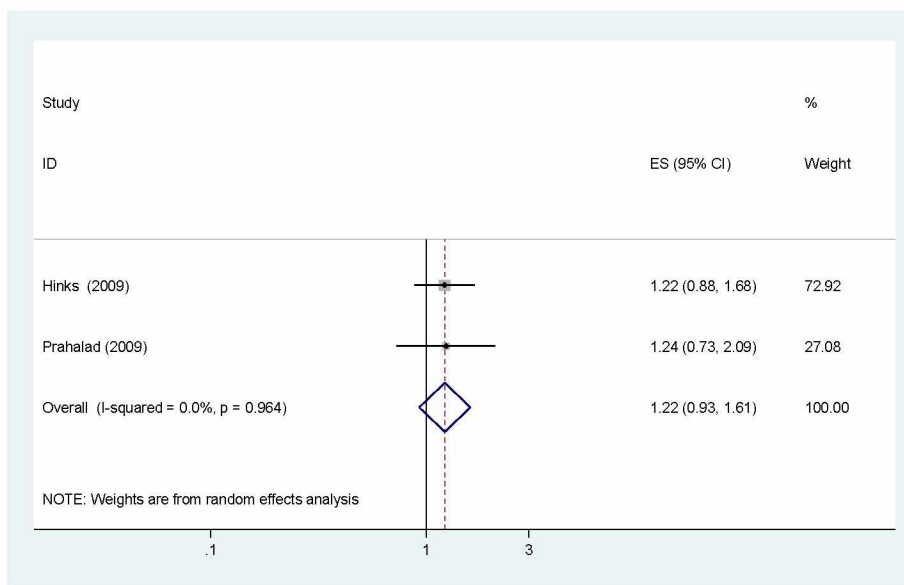


Εικόνα 6.2 Γραφική αναπαράσταση μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Egger και συνεργατών για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

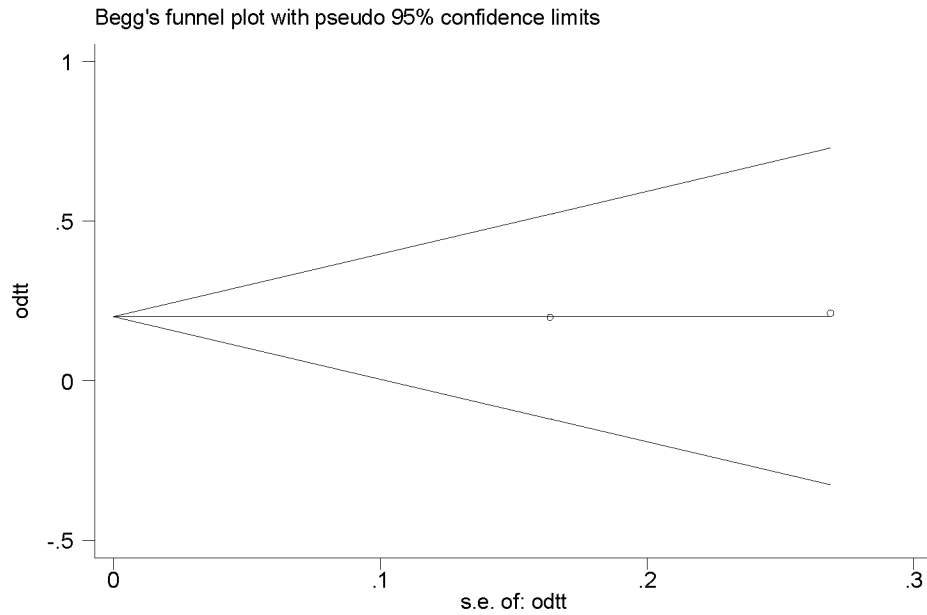


Εικόνα 6.3 Γραφική αναπαράσταση αποτελεσμάτων μετά από αφαιρετική μετα-ανάλυση για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

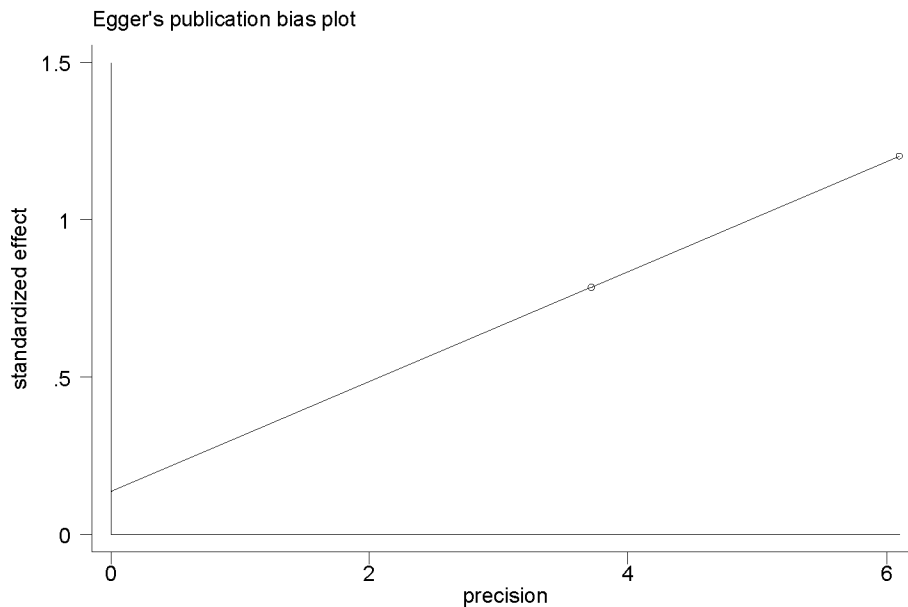
Υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας



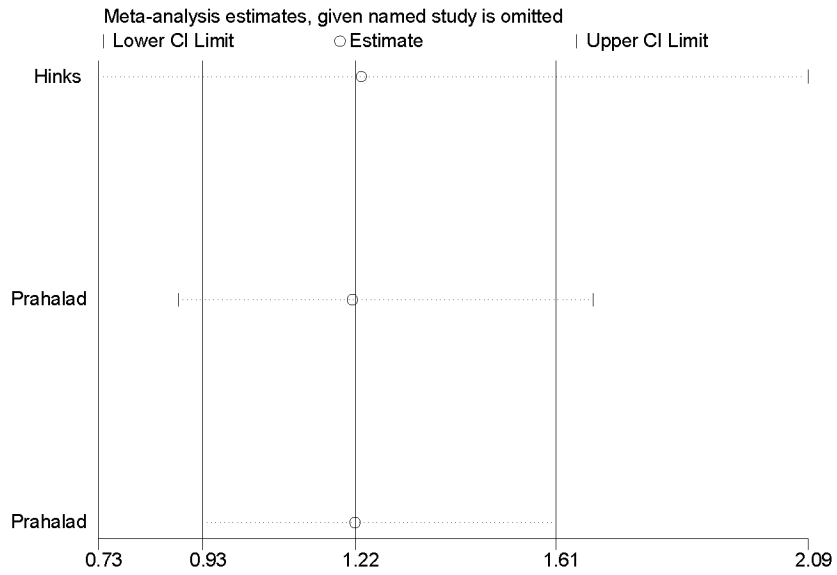
Εικόνα 6.4 Forest plot της μετα-ανάλυσης για τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs7574865 του γονιδίου STAT4 με τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.



Εικόνα 6.5 Γραφική αναπαράσταση μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Begg & Mazumdar για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.



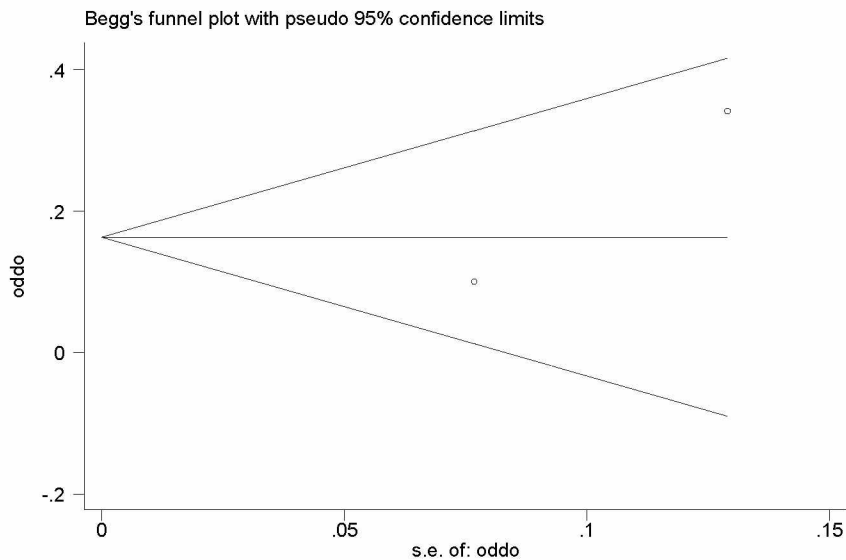
Εικόνα 6.6 Γραφική αναπαράσταση μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Egger και συνεργατών για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.



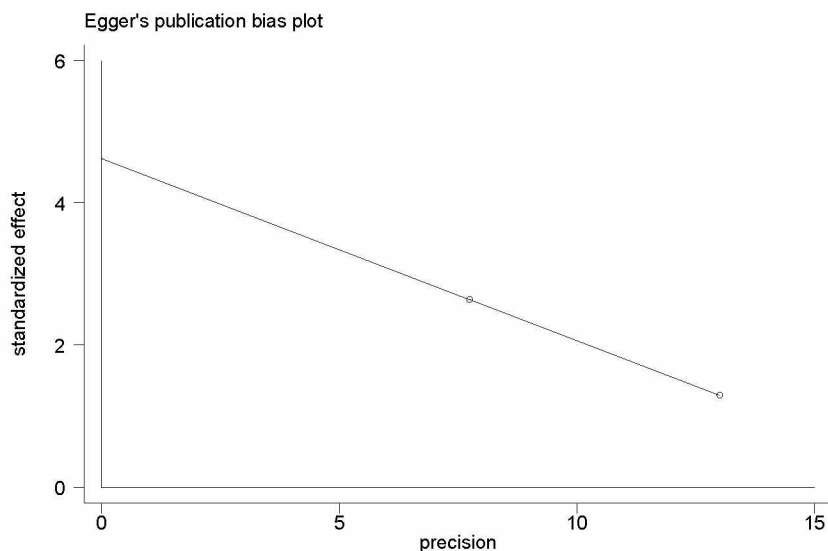
Εικόνα 6.7 Γραφική αναπαράσταση αποτελεσμάτων μετά από αφαιρετική μετα-ανάλυση για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

6.3 Λοιπά αποτελέσματα γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs6920220 του γονιδίου TNFAIP3 με τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

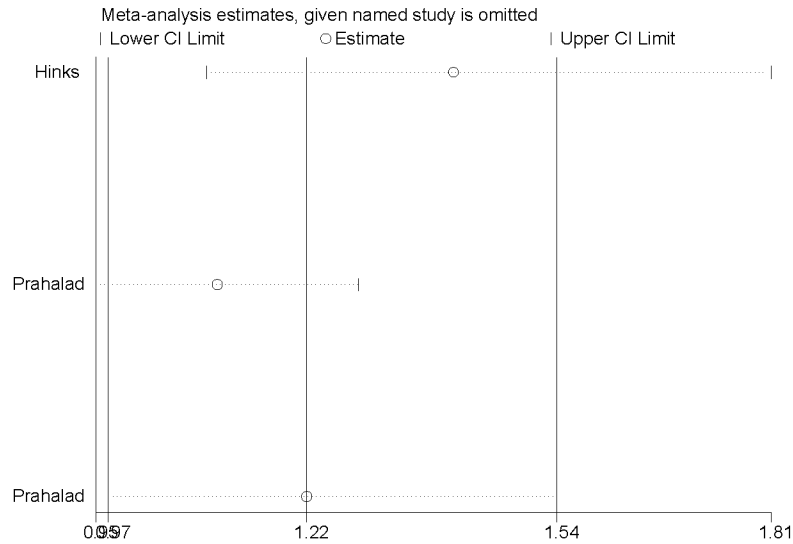
Επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας



Εικόνα 6.8 Γραφική αναπαράσταση μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Begg & Mazumdar για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

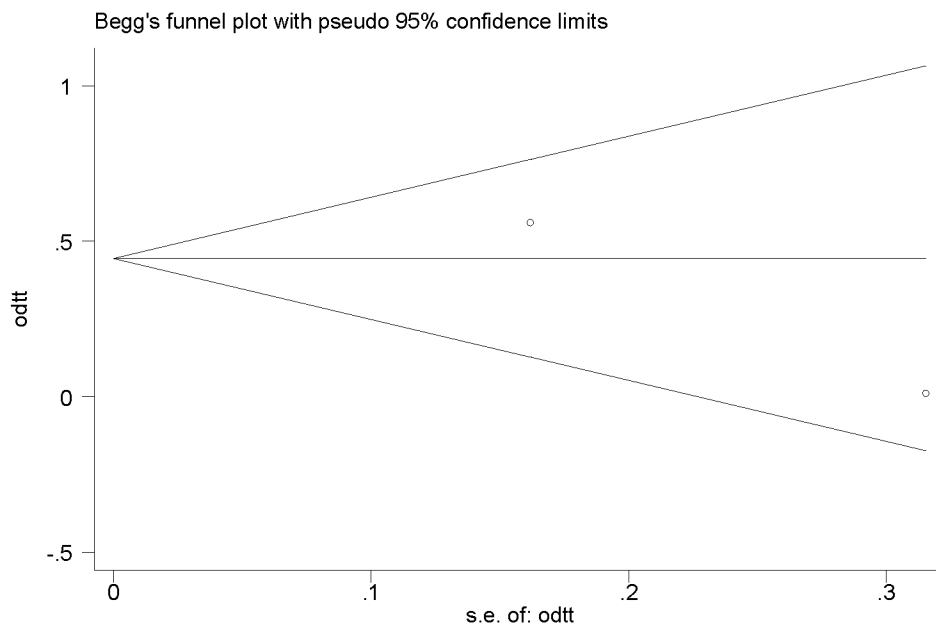


Εικόνα 6.9 Γραφική αναπαράσταση μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Egger και συνεργατών για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

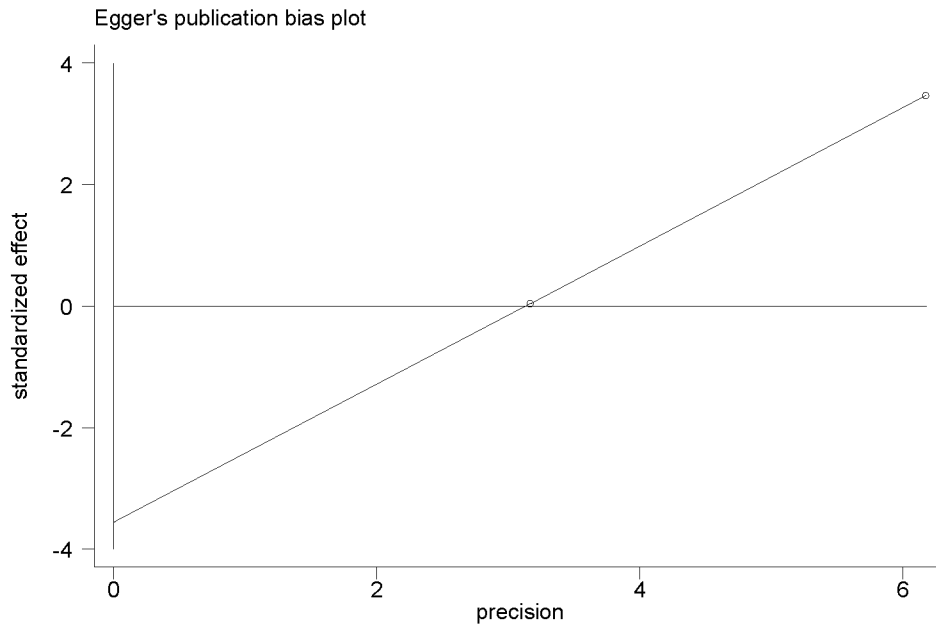


Εικόνα 6.10 Γραφική αναπαράσταση αποτελεσμάτων μετά από αφαιρετική μετα-ανάλυση για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

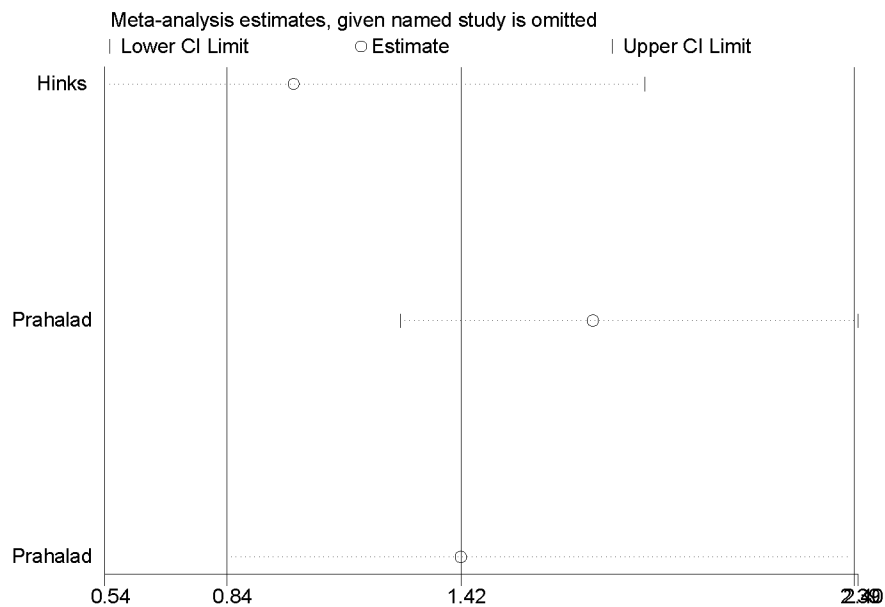
Υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας



Εικόνα 6.11 Γραφική αναπαράσταση μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Begg & Mazumdar για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.



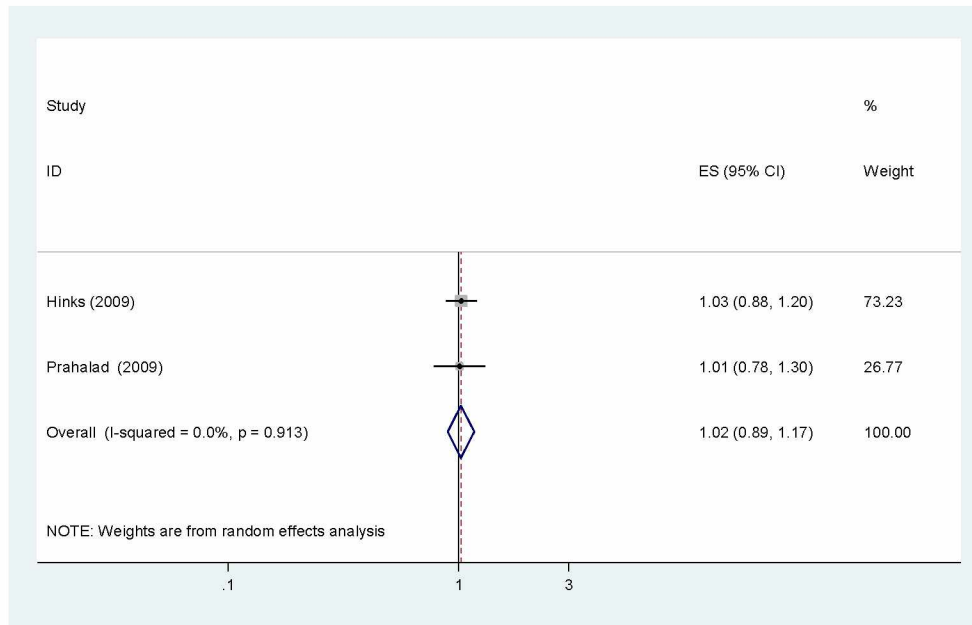
Εικόνα 6.12 Γραφική αναπαράσταση μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Egger και συνεργατών για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.



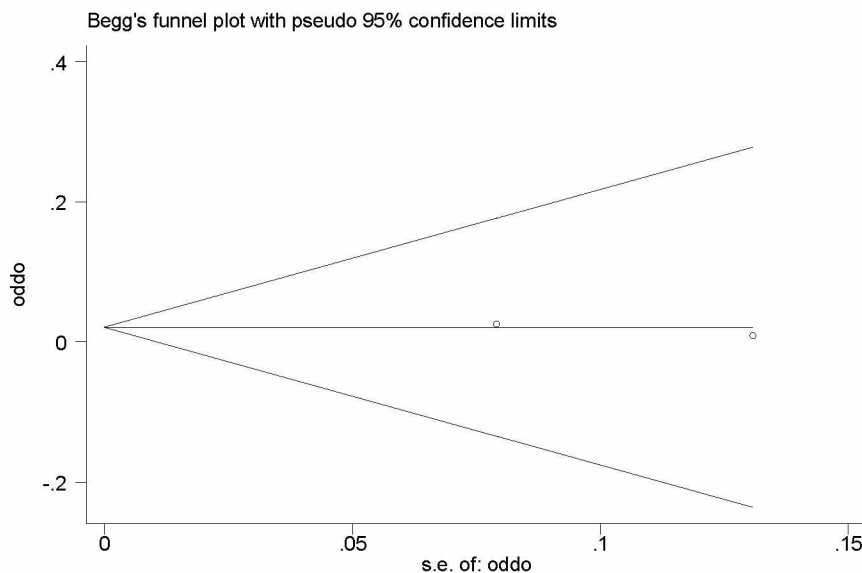
Εικόνα 6.13 Γραφική αναπαράσταση αποτελεσμάτων μετά από αφαιρετική μετα-ανάλυση για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.

6.4 Λοιπά αποτελέσματα γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs3761847 του γονιδίου TRAF1C5 με τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

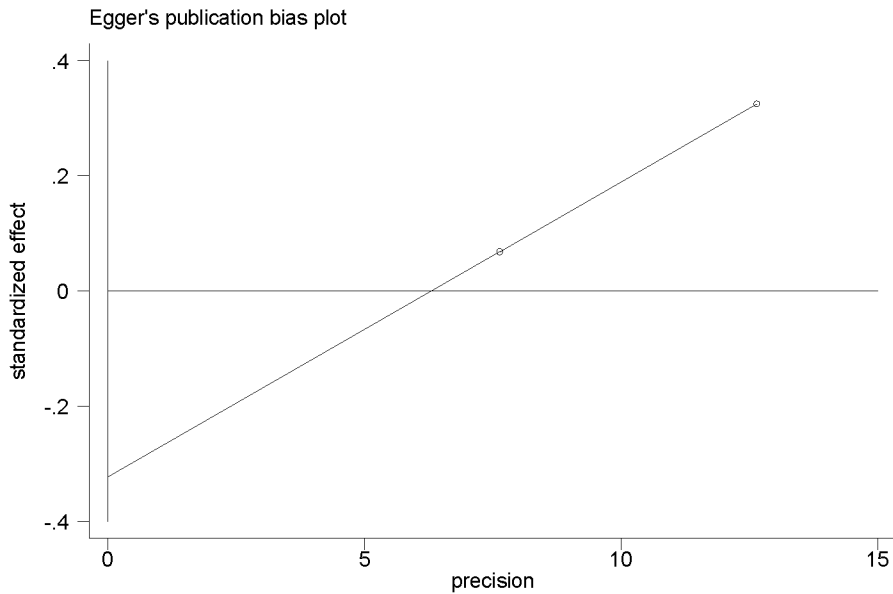
Επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας



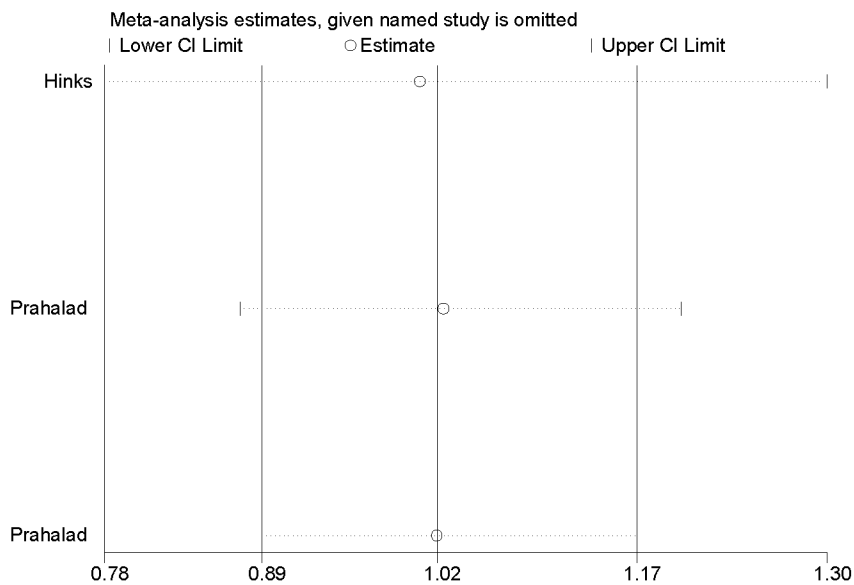
Εικόνα 6.14 Forest plot της μετα-ανάλυσης για τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs3761847 του γονιδίου TRAF1C5 με τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



Εικόνα 6.15 Γραφική αναπαράσταση μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Begg & Mazumdar για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

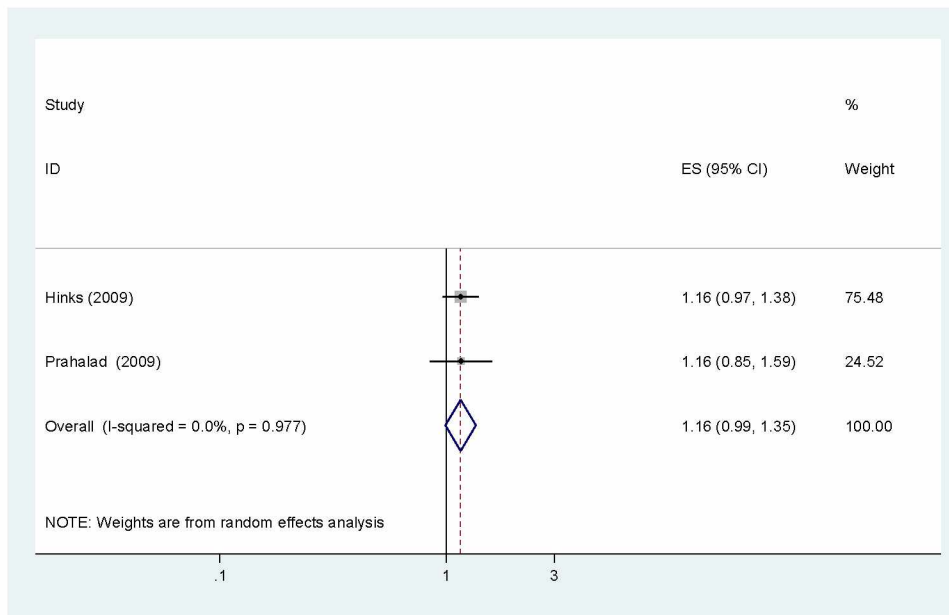


Εικόνα 6.16 Γραφική αναπαράσταση μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Egger και συνεργατών για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

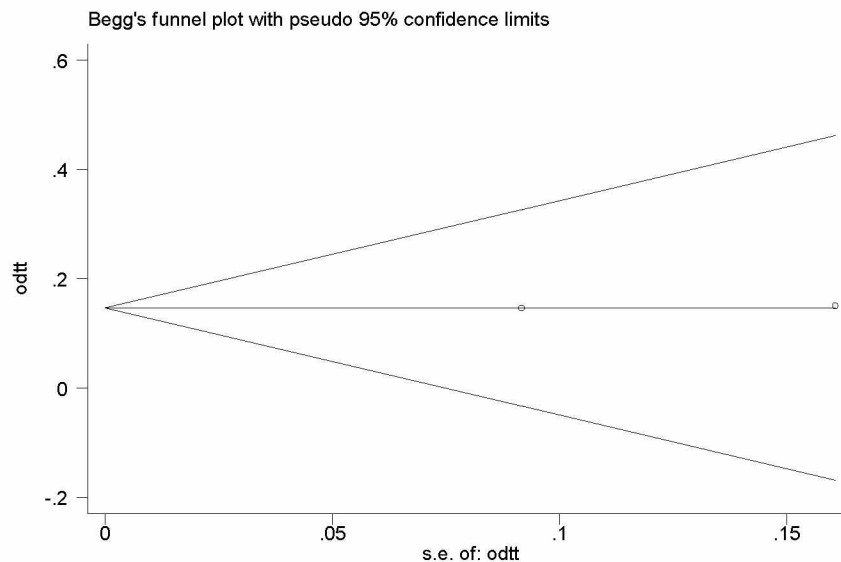


Εικόνα 6.17 Γραφική αναπαράσταση αποτελεσμάτων μετά από αφαιρετική μετα-ανάλυση για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

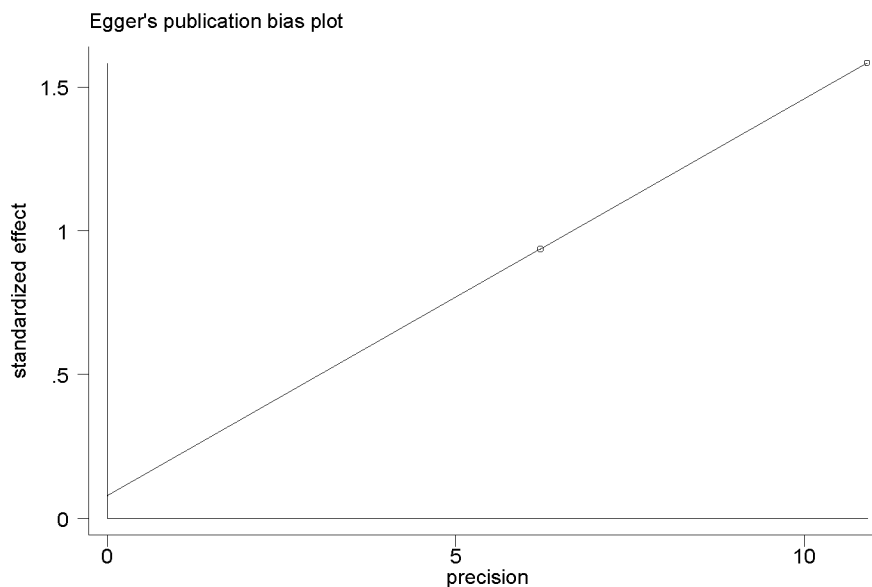
Υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας



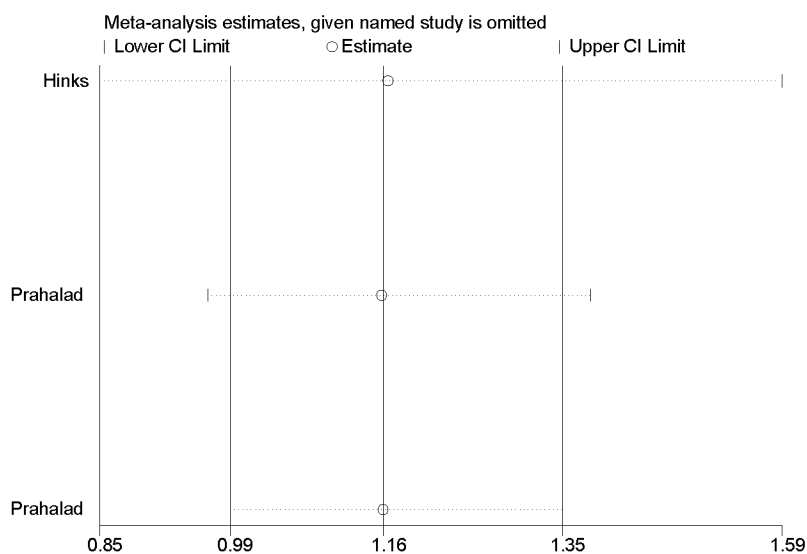
Εικόνα 6.18 Forest plot της μετα-ανάλυσης για τον έλεγχο γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού rs3761847 του γονιδίου TRAF1C5 με τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.



Εικόνα 6.19 Γραφική αναπαράσταση αποτελεσμάτων μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Begg & Mazumdar για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.



Εικόνα 6.20 Γραφική αναπαράσταση μετά από έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης σύμφωνα με την αναφορά των Egger και συνεργατών για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.



Εικόνα 6.21 Γραφική αναπαράσταση αποτελεσμάτων μετά από αφαιρετική μετα-ανάλυση για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.

