



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ
Διευθυντής: Ιωάννης Π.Α. Ιωαννίδης**

ΜΕΤΑ - ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΤΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ευαγγελία Η. Ντζάνη - Ρίζου
Ιατρός

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2004



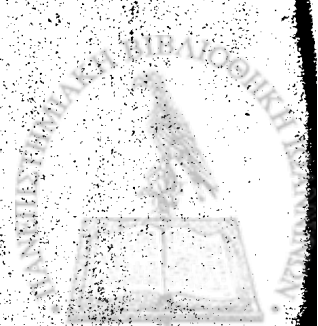
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000336958



AQ. EIG:.....11019/2003.....





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ**

Διευθυντής: Ιωάννης Π.Α. Ιωαννίδης

ΜΕΤΑ - ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΤΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ευαγγελία Η. Ντζάνη - Ρίζου

Ιατρός

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2004



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).



**ΑΙΤΗΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:
ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

**20-12-2000
438α/05-04-2001**

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Επιβλέπων: Ιωάννης Π.Α. Ιωαννίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων

- Μέλη: 1. Ιωάννης Αλαμάνος, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων
2. Ιωάννης Δημολιάτης, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων

ΟΡΙΣΜΟΣ ΘΕΜΑΤΟΣ:

24-04-2001

ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:

25-05-2004

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ:

Επαμεινώνδας Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

1. Γεωργάτος Σπυρίδων, Καθηγητής Βιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Κυρίτσης Αθανάσιος, Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Φώτσης Θεόδωρος, Καθηγητής Βιολογικής Χημείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Ιωαννίδης Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Αλαμάνος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Δημολιάτης Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Βαθμός: Άριστα

Ε. Τσαγγαλά

Γραμματέας Ιατρικής Σχολής



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου δρ. Ιωάννη Ιωαννίδη για την συνεχή βοήθεια και υποστήριξη στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής. Πέρα από την τεχνογνωσία που με υπομονή και ενθουσιασμό μου προσέφερε, τον ευχαριστώ για την δυνατότητα που μου παρέιχε να συμμετέχω σε αυτόν τον τομέα της έρευνας κάτω από μοναδικές συνθήκες ελευθερίας και αξιοπρέπειας.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στο προσωπικό και τους συνεργάτες του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας για το μοναδικό κλίμα συνεργασίας.

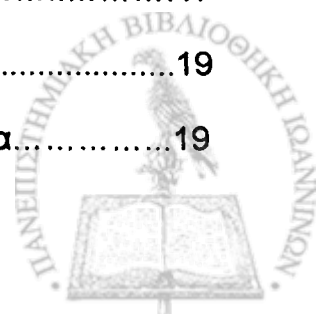
Αφιερώνω το παρόν στον σύντροφό μου, στην οικογένειά μου, στους φίλους μου.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε με την υποστήριξη του προγράμματος ΠΕΝΕΔ 2001 της Γενικής Γραμματείας Έρευνας και Τεχνολογίας, με τίτλο «Μετα-ανάλυση στην γενετική πληροφορική», που εντάσσεται στο επιχειρησιακό πρόγραμμα «Ανταγωνιστικότητα».



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	iii
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	iv
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	ix
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1 Αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος και διαθέσιμη γενετική πληροφορία.....	1
1.2 Ανθρώπινη γενετική ποικιλομορφία.....	2
1.3 Μελέτες γενετικών συσχετίσεων – Αναδυόμενα ζητήματα.....	4
1.4 Σύνθεση γενετικής πληροφορίας.....	6
1.5 Το ζήτημα της επικύρωσης των γενετικών συσχετίσεων.....	7
1.6 Το ζήτημα των φυλετικών διαφορών στις γενετικές επιδράσεις.....	9
1.6.1 Ο ρόλος της φυλετικής καταγωγής στην βιο-ιατρική έρευνα.....	9
1.6.2 Γενετική ποικιλομορφία και φυλετική καταγωγή.....	10
1.6.3 Ο ρόλος της φυλετικής καταγωγής στην γενετική επιδημιολογία.....	10
1.7 Σκοπός της ερευνητικής εργασίας.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	15
2.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	15
2.1.1 Επιλογή μετα-αναλύσεων, συγκρίσεων και πρώτων μελετών γενετικής συσχέτισης.....	15
2.1.2 Επιλογή μετα-αναλύσεων και μελετών γενετικής συσχέτισης σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή.....	17
2.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	19
2.2.1 Μετα-αναλύσεις- Ετερογένεια και συνοπτικά αποτελέσματα.....	19



2.2.2 Συγκρίσεις πρώτων και επόμενων μελετών πάνω στο ίδιο θέμα.....	20
2.2.3 Εξέλιξη της γενετικής πληροφορίας στον χρόνο.....	21
2.2.4 Συγκρίσεις μετα-αναλύσεων γενετικών συσχετίσεων σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή.....	21
2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	25
2.3.1 Συγκρίσεις πρώτων και επόμενων μελετών πάνω στο ίδιο θέμα.....	25
2.3.1.1 Πληθυσμός μετα-αναλύσεων.....	25
2.3.1.2 Ετερογένεια.....	27
2.3.1.3 Συσχέτιση και συγκρίσεις μεγέθους γενετικού αποτελέσματος πρώτων και επόμενων μελετών.....	28
2.3.1.4 Εξέλιξη της γενετικής πληροφορίας στον χρόνο.....	31
2.3.2 Συγκρίσεις μετα-αναλύσεων σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή.....	37
2.3.2.1 Πληθυσμός μετα-αναλύσεων σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή.....	37
2.3.2.2 Διαφορές μεταξύ των συχνοτήτων των υπό μελέτη πολυμορφισμών στους πληθυσμούς ελέγχου.....	42
2.3.2.3 Διαφορές μεταξύ λόγων αναλογιών ανά φυλή.....	44
2.3.2.4 Συγκρίσεις στατιστικά σημαντικών μετα-αναλύσεων σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή.....	48
2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	49
2.4.1 Ετερογένεια στις μετα-αναλύσεις γενετικών συσχετίσεων.....	49
2.4.2 Διαφορές στο μέγεθος της γενετικής συσχέτισης μεταξύ και εντός διαφόρων φυλετικών ομάδων.....	53
2.4.3 Συμπεράσματα.....	57



ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	59
ABSTRACT.....	61
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	63
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1.....	69
Συγκρίσεις πρώτων και επόμενων μελετών πάνω στο ίδιο θέμα - Βιβλιογραφία μετα- αναλύσεων, πρώτων μελετών και μελετών γενετικών συσχετίσεων ανά μετα- ανάλυση.....	66
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2.....	103
Συγκρίσεις μετα-αναλύσεων σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή	
Α. Μετα-αναλύσεις που επιλέχθηκαν.....	103
Β. Μετα-αναλύσεις που αποκλείστηκαν.....	105
Γ. Διακύμανση εντός της φυλής και μεταξύ των φυλών για τις συχνότητες των υπό εξέταση πολυμορφισμών στους πληθυσμούς ελέγχου.....	108
Δ. Συγκρίσεις ανά ζεύγη για τις συχνότητες των υπό εξέταση πολυμορφισμών στους πληθυσμούς ελέγχου.....	109
Ε. Διακύμανση εντός της φυλής και μεταξύ των φυλών για το μέγεθος της γενετικής επίδρασης (λόγος αναλογιών).....	110
ΣΤ. Συγκρίσεις ανά ζεύγη για το μέγεθος της γενετικής επίδρασης (λόγος αναλογιών).....	111



ΠΙΝΑΚΕΣ

1. Χαρακτηριστικά των 36 μετα-αναλύσεων μελετών γενετικής συσχέτισης.....26
2. Προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ πρώτων και επόμενων μελετών.....31
3. Χαρακτηριστικά των 41 μετα-αναλύσεων μελετών γενετικής συσχέτισης σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή.....39
4. Στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών (συχνότητες των πολυμορφισμών στους πληθυσμούς ελέγχου, λόγοι αναλογιών).....43



ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ

1. Συσχέτιση των (συνοπτικών) λόγων αναλογιών των πρώτων μελετών με τους συνοπτικούς λόγους αναλογιών όλων των επόμενων μελετών.....29
2. Μεταβολή της ισχύος μιας γενετικής συσχέτισης με την συσσώρευση της γενετικής πληροφορίας - Διαγράμματα επαναληπτικής αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τις 8 μετα-αναλύσεις όπου τα αποτελέσματα των πρώτων μελετών διέφεραν στατιστικά σημαντικά ($P < 0,05$) από τα αποτελέσματα των επόμενων μελετών..... 34
3. Μεταβολή της ισχύος μιας γενετικής συσχέτισης με την συσσώρευση της γενετικής πληροφορίας - Διαγράμματα επαναληπτικής αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τις 8 μετα-αναλύσεις όπου τα αποτελέσματα των πρώτων μελετών δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, ενώ η μετα-ανάλυση καταλήγει σε μια εκτίμηση της γενετικής συσχέτισης που είναι στατιστικά σημαντική..... 36
4. Συνοπτικές συχνότητες των πολυμορφισμών που εξετάστηκαν στους πληθυσμούς ελέγχου ανά φυλή και συνοπτικοί λόγοι αναλογιών ανά φυλή.....47



ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ACE: angiotensin converting enzyme

AEE: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

APOE: apolipoprotein E

Ar: πληθυσμός Αραβικής καταγωγής

CTSD: cathepsin D

CYP: cytochrome p450

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

DRD2/DRD3: dopamine receptor D2/D3

FCGR2A: low-affinity receptor of the Fc domain of immunoglobulin G

F2/5: factor II/V

GSTM1: glutathione S-transferase M1

HLA: human leukocyte antigen (major histocompatibility complex)

IAEN: ισχαιμική αγγειακή εγκεφαλική νόσος

IgA: immunoglobulin A

Ισρ: Πληθυσμός από το Ισραήλ

ITGB3: platelet glycoprotein receptor IIIa

KIR/BIR: K⁺ inwardly rectifier channel/beta cell inward rectifier

LPR: low-density lipoprotein receptor-related protein

MAOA: monoamine oxidase A

ΜΙΣΔ: μη-ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης

ΜΣ: μη στατιστικά σημαντικό

MTHFR: methylenetetrahydrofolate reductase

NAT-2: N-acetyltransferase 2



ΝΣ: νωτιαίος σωλήνας

ΟΕΜ: οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

PAI-1: plasminogen activator inhibitor 1

ΣΕΛ: συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

ΣΝ: στεφανιαία νόσος

SRD5A2: 5α-reductase type 2

TGFA: transforming growth factor A

TH: tyrosine hydroxylase

Τουρ: Πληθυσμός από την Τουρκία

UCH-L1: ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1

VDR: vitamin D receptor

vs.: versus, έναντι

5-HTR2A: 5-hydroxytryptamine receptor



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος και διαθέσιμη γενετική πληροφορία

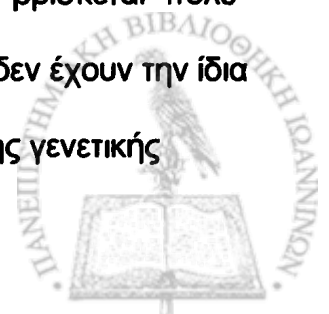
Η προσπάθεια κατανόησης του ρόλου της κληρονομικότητας και του κύριου εκφραστή της, της γενετικής πληροφορίας, λειτούργησε ως ένα από τα πιο αποτελεσματικά ερευνητικά ερεθίσματα για τις βιολογικές επιστήμες, με απώτερο σκοπό την χρήση αυτής της γνώσης στην πρόληψη ή και θεραπεία της ανθρώπινης νοσηρότητας. Η προσπάθεια αυτή χαρακτηρίστηκε από επιτεύγματα-σταθμούς, όπως η ανακάλυψη των χρωμοσωμάτων και του ρόλου τους, η ανακάλυψη της δομής της διπλής έλικας του DNA και η ανακάλυψη του τρόπου γονιδιακής έκφρασης με την συνοδό εξέλιξη πειραματικών τεχνικών (π.χ. PCR). Η αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος (1,2) αποτελεί ένα ακόμη ορόσημο για αυτή την προσπάθεια, καθώς οριοθετεί την μετάβαση από την εποχή της καταγραφής της γενετικής πληροφορίας στην εποχή της κατανόησής της. Πέρα από την συμβολική αξία ενός τέτοιου εγχειρήματος, το Πρόγραμμα Αποκωδικοποίησης του Ανθρώπινου Γονιδιώματος (The Human Genome Project) χαρακτηρίζει μια εποχή εξαιρετικής τεχνολογικής ευχέρειας για την βιο-ιατρική τεχνολογία. Η εκτίμηση του αριθμού των γονιδίων που περιέχονται στο ανθρώπινο γονιδίωμα είχε επιχειρηθεί αρκετά νωρίτερα (3,4), όπως και η ανίχνευση δομικών μεταβολών του γενετικού υλικού (5). Η ακριβής όμως καταγραφή των αλληλουχιών νουκλεοτιδίων για κάθε γονίδιο σε επίπεδο γονιδιώματος αποτελούσε πρόκληση για την τότε μεθοδολογία, μιας και οι τότε υπάρχουσες τεχνικές προχωρούσαν σε ενδελεχείς καταγραφές με πολύ αργούς ρυθμούς και με υψηλό κόστος. Με την αξιοποίηση τεχνικών καταγραφής αλληλουχιών σε μεγάλη κλίμακα (π.χ. shotgun sequencing (6), bacterial artificial



chromosomes (7)) που παρείχαν τη δυνατότητα σαρώσεων ολόκληρων περιοχών του γονιδιώματος και δημιουργίας χαρτών γονιδίων και αλληλουχιών σε σύντομο χρονικό διάστημα, αλλά και τη τεχνολογική δυνατότητα συντονισμού και ανταλλαγής πληροφορίας μεταξύ των διαφόρων εκτελεστικών κέντρων, κατέστη δυνατό να επιτευχθεί σε πρώτο στάδιο η συστηματική καταγραφή και αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος με ρυθμούς που θεωρούνταν εξωπραγματικοί μόλις 15 χρόνια πριν.

1.2 Ανθρώπινη γενετική ποικιλομορφία

Μερικά από τα συμπεράσματα της κύριας φάσης της αποκωδικοποίησης του ανθρώπινου γονιδιώματος ήταν η αναγνώριση περίπου 40.000 εκφραζόμενων γονιδίων και η παρουσία 1,4 εκατομμυρίων πολυμορφισμών με μία μόνο αλλαγή νουκλεοτιδίων (Single Nucleotide Polymorphism – SNP), δηλαδή περιοχών όπου υπάρχουν διαφορές στην αλληλουχία βάσεων DNA σε επίπεδο ενός μόνο νουκλεοτιδίου ανάμεσα σε διαφορετικά άτομα (8). Συνολικά, καταγράφεται η ύπαρξη μέχρι σήμερα περίπου 4 εκατομμυρίων αναγνωρισμένων στοιχείων ήσσονος γενετικής ποικιλομορφίας, όπου περιλαμβάνονται πολυμορφισμοί με μία μόνο αλλαγή νουκλεοτιδίων, μικροδορυφορικές επαναλήψεις, βραχείς πολυμορφισμοί εισαγωγής/απαλοιφής και ο αριθμός αυτός ενημερώνεται συνεχώς (9). Ένας ικανός αριθμός τέτοιων πολυμορφισμών βρίσκεται είτε μέσα σε περιοχές που κωδικοποιούν γονίδια είτε σε γειτονικές περιοχές που ελέγχουν ρυθμιστικά την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων (10). Συγκεκριμένα, υπολογίζεται ότι 95% των γονιδίων περιέχουν τουλάχιστον έναν πολυμορφισμό και 98% των γονιδίων βρίσκεται πολύ κοντά σε κάποιον (8). Οι καταγεγραμμένοι πολυμορφισμοί όμως δεν έχουν την ίδια επίδραση στην γονιδιακή έκφραση, κι έτσι το τοπίο της ανθρώπινης γενετικής



ποικιλομορφίας παύει να είναι μονοδιάστατο. Μια αδρή διάκριση θα μπορούσε να είναι μεταξύ πολυμορφισμών που εκφράζονται και αυτών που δεν εκφράζονται. Εκείνοι που εκφράζονται θα μπορούσαν να διακριθούν με την σειρά τους σε αυτούς που προκαλούν δομικές αλλαγές στις εκφραζόμενες πρωτεΐνες και σ' αυτούς που η παρουσία τους δεν φαίνεται να αλλάζει την πρωτεϊνική δομή, κοκ. Όταν δε εισαχθούν παράγοντες όπως οι πιθανές γενετικές αλληλεπιδράσεις ή η διαφοροποιούμενη πρωτεϊνική έκφραση (11), το μοντέλο της επίδρασης των διαφόρων στοιχείων γενετικής ποικιλομορφίας στην λειτουργική έκφραση του ανθρώπινου γονιδιώματος γίνεται εξαιρετικά πολύπλοκο.

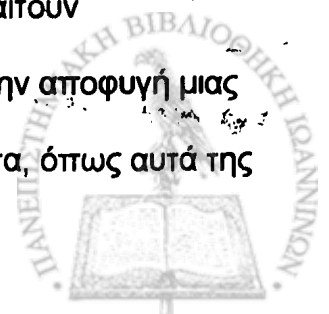
Η αξιοποίηση της διαθέσιμης πληροφορίας πάνω στην διαφοροποιούμενη γονιδιακή έκφραση στον τομέα της παθογένειας ανθρωπίνων νοσημάτων δεν θα μπορούσε να μην επηρεαστεί από την ταχύτητα ανανεούμενη πρωτογενή πληροφορία. Για μια πλειάδα νοσημάτων (κυστική ίνωση, νευροϊνομάτωση, β-θαλασσαιμία) η παθογένεια καθορίζεται ως επί το πλείστον από μονήρεις αλλαγές του γενετικού υλικού, κι έτσι η κληρονομικότητα τους ακολουθεί την Μεντέλεια λογική (5). Η παρουσία της μετάλλαξης σηματοδοτεί την εμφάνιση της νόσου με πιθανές παραλλαγές ως προς την κλινική πορεία ανάλογα με επιπρόσθετους γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες. Παρ' όλα αυτά, τα περισσότερα από τα κύρια και συχνά ανθρώπινα νοσήματα (π.χ. στεφανιαία νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, καρκίνος του πνεύμονα, σχιζοφρένεια) παρουσιάζουν πιο σύνθετη κληρονομικότητα. Η εμφάνιση και κλινική πορεία των νοσημάτων αυτών, αλλά και η εκάστοτε ανταπόκρισή τους σε θεραπευτικές αγωγές φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα της συνδυασμένης επίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, πάνω στους οποίους η τρέχουσα γνώση ανανεώνεται συνεχώς (12). Η επιμέρους συμβολή των μεμονωμένων στοιχείων γενετικής ποικιλομορφίας δεν φαίνεται να είναι πολύ



μεγάλη. Ο συνδυασμός τους όμως και η διαφοροποιούμενη συμβολή τους σε συνδυασμό με άλλους επίκτητους παράγοντες κινδύνου, αλλά κυρίως η μη-τροποποιούμενη παρουσία τους σε ικανές συχνότητες στον ανθρώπινο πληθυσμό δημιουργεί ένα μοναδικό για τον κάθε άνθρωπο βιολογικό υπόστρωμα, η αποσαφήνιση του οποίου θα οδηγούσε ιδανικά στην εξατομικευμένη πρόληψη και θεραπεία μειζόνων νοσημάτων.

1.3 Μελέτες γενετικών συσχετίσεων - Αναδυόμενα ζητήματα

Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης αποτελούν ένα από τα πιο χρήσιμα εργαλεία διερεύνησης μεταξύ άλλων του ρόλου του διαφοροποιούμενου γενετικού υποστρώματος στην παθογένεια διαφόρων νοσημάτων (13). Καθώς πολλοί γενετικοί πολυμορφισμοί πιθανόν ελέγχουν την ποιοτική ή/και ποσοτική έκφραση γονιδίων που μπορεί να συμμετέχουν στην κληρονομικότητα νοσημάτων με πολυσύνθετη αιτιολογία, θα περίμενε κανείς διαφορετικές συχνότητες των πολυμορφισμών αυτών σε πληθυσμούς ασθενών σε σχέση με πληθυσμούς υγιών. Κλασσικοί σχεδιασμοί μελετών γενετικών συσχετίσεων είναι οι μελέτες δείκτου-ελέγχου, όπως και οι μελέτες διασύνδεσης (linkage), αλλά και σχεδιασμοί πιο πρόσφατης εφαρμογής, όπως οι σαρώσεις του γονιδιώματος (14) ή οι μικρομήτρες DNA (15). Οι μελέτες δείκτου-ελέγχου έχουν χρησιμοποιηθεί περισσότερο από κάθε άλλο σχεδιασμό και τυπικά συγκρίνουν τις παρατηρούμενες συχνότητες των γενετικών πολυμορφισμών μεταξύ ενός πληθυσμού ασθενών και ενός πληθυσμού υγιών ατόμων, οι οποίοι δεν έχουν συγγενική σχέση μεταξύ τους (16). Παρά την ευκολία στην σύλληψη και το γενικότερο σκεπτικό ενός τέτοιου σχεδιασμού, οι μελέτες δείκτου-ελέγχου απαιτούν μεθοδολογική ευχέρεια και αυξημένο αισθητήριο αξιοπιστίας, για την αποφυγή μιας πληθώρας συστηματικών σφαλμάτων (17). Συστηματικά σφάλματα, όπως αυτά της



ταξινόμησης και της επιλογής (18), της φυλετικής διαστρωμάτωσης (19), αλλά και σφάλματα τύπου II λόγω μικρού αριθμού δείγματος, μπορεί να οδηγήσουν σε υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση μιας πιθανής γενετικής συσχέτισης, με αποτέλεσμα στρέβλωση του ερευνητικού ενδιαφέροντος προς λάθος κατεύθυνση, αλλά και δημοσιευμένες μελέτες με αντικρουόμενα συμπεράσματα.

Οι παραπάνω προβληματισμοί γίνονται ακόμη πιο έντονοι αν αναλογιστεί κανείς τον ασύλληπτα μεγάλο αριθμό των πιθανών γενετικών συσχέτισεων που προκύπτουν από τους συνδυασμούς εκατομμυρίων στοιχείων γενετικής ποικιλομορφίας με μια πληθώρα ασθενειών και συναφών με αυτές εκβάσεων που θεωρείται πιθανόν να έχουν και γενετική βάση (20). Πράγματι, οι βιολογικές επιστήμες βρίσκονται σήμερα αντιμέτωπες με μια έκρηξη γενετικής πληροφορίας, της οποίας οι διαστάσεις αναμένεται να κλιμακωθούν, καθώς η διερεύνηση του γενετικού υποστρώματος όλο και ευρύτερων πληθυσμών θα γίνεται ευκολότερη και με μειούμενο κόστος (21). Ήδη, υπάρχουν πάνω από 500 συστήματα αυτοματοποιημένης ανίχνευσης (kits) γενετικών δεικτών διαθέσιμα στο εμπόριο. Έτσι, στα συστηματικά σφάλματα που αναφέρθηκαν πιο πάνω, έρχονται σήμερα να προστεθούν σφάλματα τύπου I, λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων που παρατηρούνται πια στην γενετική επιδημιολογία. Η δημιουργία ενιαίων βάσεων μελετών γενετικών συσχέτισεων βρίσκεται ακόμη σε αρχικό στάδιο (22), ενώ ήδη περιοδικά με πολύ μεγάλη εμβέλεια στο χώρο δεν διστάζουν να δηλώσουν επίσημα την αδυναμία τους να ελέγξουν ικανοποιητικά την αξιοπιστία των προτεινόμενων συσχέτισεων (23).

1.4 Σύνθεση γενετικής πληροφορίας

Η μετα-ανάλυση αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο για τη συστηματική σύνθεση της υπάρχουσας πληροφορίας πάνω στο ίδιο θέμα και την εξαγωγή συμπερασμάτων



σχετικά με τα διαθέσιμα τεκμήρια (24). Αν και έκανε την εμφάνισή της στον τομέα της ιατρικής ως εργαλείο σύνθεσης τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, η παρουσία της στον τομέα της γενετικής επιδημιολογίας γίνεται όλο και πιο έντονη καθώς η συνεχώς συσσωρευόμενη γνώση δημιούργησε την ανάγκη υιοθέτησης μεθοδολογιών σύνθεσης της παραγόμενης πληροφορίας. Οι μετα-αναλύσεις γενετικής επιδημιολογίας συνιστούν ένα ιδανικό σκηνικό για την μελέτη των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της γενετικής πληροφορίας και της εξέλιξής της στο χρόνο. Μελέτες πάνω στο ίδιο θέμα αξιολογούνται μέσα σε κοινό πλαίσιο και η κατακερματισμένη πληροφορία αντιμετωπίζεται συγκρητικά και αναλυτικά.

Τυπικά σε μια μετα-αναλυτική προσέγγιση, αναζητούνται αρχικά οι μελέτες γενετικής συσχέτισης πάνω στο ίδιο θέμα. Προκαθορισμένα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού βοηθούν στην επιλογή των μελετών που θα αξιολογηθούν τελικά και η απαραίτητη πληροφορία εξάγεται από τις επιλεγείσες μελέτες. Στην συνέχεια, με την βοήθεια μαθηματικών μοντέλων σύνθεσης πληροφορίας, οι επιλεγείσες μελέτες εξετάζονται συνολικά και προκύπτει ένας συνοπτικός λόγος αναλογιών (summary odds ratio), που συνοδεύεται και από μια εκτίμηση της αβεβαιότητας του μεγέθους της γενετικής επίδρασης. Επιπρόσθετα, η μετα-ανάλυση παρέχει την δυνατότητα αξιολόγησης της παρουσίας ετερογένειας μεταξύ των μελετών που συντίθενται, καθώς και πιθανές εξηγήσεις για την παρατηρούμενη ετερογένεια (πραγματικές διαφορές μεταξύ των μελετών, τυχαία ή συστηματικά σφάλματα) (25). Η τυπική μετα-αναλυτική θεώρηση μπορεί να επεκταθεί σε μοντέλα αθροιστικών μετα-αναλύσεων (AMA, cumulative meta-analysis) όπου τα συνοπτικά αποτελέσματα ενημερώνονται και επανεκτιμώνται σύμφωνα με μια προκαθορισμένη σειρά, συνήθως χρονολογική (26). Επέκταση της μεθόδου της αθροιστικής μετα-ανάλυσης αποτελεί η επαναληπτική αθροιστική μετα-ανάλυση (27). Στην επαναληπτική αθροιστική μετα-



ανάλυση, τα συνοπτικά αποτελέσματα υπολογίζονται κάθε φορά ξανά σε κάθε βήμα πληροφορίας, ώστε να αποδίδουν τον τρόπο με τον οποίο εξελίσσεται η αθροιστική πληροφορία.

Παρ' όλες τις δυνατότητες που η μετα-ανάλυση παρέχει για την γενετική επιδημιολογία, η εφαρμογή της απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή και επαρκή τεκμηρίωση. Η τυφλή υιοθέτηση της υπάρχουσας μεθοδολογίας από τον τομέα των τυχαιοποιημένων μελετών στον τομέα των γενετικών επιδημιολογικών μελετών θέτει σε κίνδυνο την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων σύνθεσης της γενετικής πληροφορίας. Ήδη από την μέχρι τώρα εφαρμογή της μετα-ανάλυσης γνωρίζουμε ότι τα τεκμήρια από τις μικρές μελέτες συχνά δεν συμφωνούν με τα τεκμήρια από τις μεγαλύτερες μελέτες (28, 29). Παράλληλα, στην γενετική επιδημιολογία είναι συχνό το φαινόμενο μελετών γενετικής συσχέτισης πάνω στο ίδιο θέμα και σε πληθυσμούς με κοινά χαρακτηριστικά με αντικρουόμενα αποτελέσματα, ή μελετών που δείχνουν διαφοροποίηση των γενετικών επιδράσεων ανάλογα με τον πληθυσμό στον οποίο γίνεται η μελέτη. Τέτοιου είδους ιδιαιτερότητες απαιτούν κατ' αρχήν συστηματική καταγραφή και επακόλουθη αξιολόγηση της επιρροής τους στην διαμόρφωση συνοπτικής εικόνας για το σύνολο της πληροφορίας ανά θέμα.

1.5 Το ζήτημα της επικύρωσης των γενετικών συσχετίσεων

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, περισσότερες από μία μελέτες δημοσιεύονται για κάθε πιθανή γενετική συσχέτιση. Οι μελέτες αυτές συνήθως ακολουθούν μία πρώτη μελέτη που δημοσιεύτηκε πάνω στο θέμα, με σκοπό την επικύρωση της πρότασης της αρχικής μελέτης σε πληθυσμούς με χαρακτηριστικά ίδια με εκείνα του αρχικού πληθυσμού ή την επέκταση της υπόθεσης σε πληθυσμούς με ποικίλως διαφορετικά χαρακτηριστικά. Αρκετά συχνά η διευκρίνιση ενός σημείου της

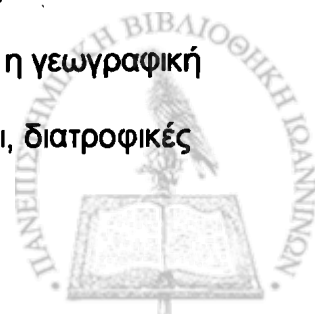


παθοφυσιολογίας οδηγεί στην ταυτόχρονη πραγματοποίηση περισσότερων της μίας μελετών γενετικής συσχέτισης, οι οποίες ακολουθούνται με την σειρά τους από έναν ύστερο πληθυσμό μελετών πάνω στο ίδιο σκεπτικό. Παρά το κοινό τοπίο και τον προσανατολισμό προς τον ίδιο ουσιαστικά σκοπό, το φαινόμενο της ανακολουθίας των αποτελεσμάτων των μελετών γενετικών συσχετίσεων έχει συχνά διχάσει τους ερευνητές. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της συσχέτισης του πολυμορφισμού του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II με την στεφανιαία νόσο, όπου τα ευρήματα τα επακόλουθων μελετών αμφιταλαντεύονταν μεταξύ της επικύρωσης και της απόρριψης των ευρημάτων της πρώτης μελετης (30), ή της συσχέτισης του πολυμορφισμού του γονιδίου του υποδοχέα της ντοπαμίνης D2 με τον αλκοολισμό, όπου οι μισές μελέτες έδειχναν μια θετική συσχέτιση, σε αντίθεση με τις άλλες μισές που αδυνατούσαν να την επικυρώσουν (31). Οι απόπειρες σύνθεσης της διαθέσιμης γενετικής πληροφορίας για τον πολυμορφισμό του υποδοχέα της ντοπαμίνης δεν συντέλεσαν στην αποσαφήνιση του ρόλου του πολυμορφισμού, και δεν μπόρεσαν να εξηγήσουν ικανοποιητικά την παρατηρούμενη ετερογένεια (31, 32). Παρόμοια παραδείγματα υπάρχουν σε αφθονία στην βιβλιογραφία και, παρά τις επαναλαμβανόμενες ενδείξεις αδυναμίας επικύρωσης των μελετών γενετικής συσχέτισης, δεν έχει επιχειρηθεί συστηματική καταγραφή του φαινομένου.

1.6 Το ζήτημα των φυλετικών διαφορών στις γενετικές επιδράσεις

1.6.1 Ο ρόλος της φυλετικής καταγωγής στην βιο-ιατρική έρευνα

Η φυλετική καταγωγή αποτελεί ένα από τα πλέον συζητημένα στοιχεία της ανθρώπινης ποικιλομορφίας. Οι διαφορές μεταξύ των φυλετικών ομάδων καλύπτουν μια ευρεία γκάμα χαρακτηριστικών, όπως το χρώμα του δέρματος, η γεωγραφική καταγωγή, η γλώσσα, η θρησκεία και οι νόρμες που αυτή επιβάλλει, διατροφικές



συνήθειες, συνήθειες υγιεινής, στάσεις ζωής και συμπεριφορές που σχετίζονται με την υγεία. Έτσι, οι διάφορες φυλετικές ομάδες αποτελούν συχνά πληθυσμούς με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και η διερεύνηση της ύπαρξης διαφορών μεταξύ τους σε κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες είναι ένα πολύ συχνό φαινόμενο στην βιβλιογραφία. Παρ' όλα αυτά, η αξιολόγηση πιθανών φυλετικών διαφορών στην βιοιατρική έρευνα εμπεριέχει μια πλειάδα προκλήσεων, δεδομένης της συχνής χρήσης στον παρελθόν ερευνητικών συμπερασμάτων για τον υποβιβασμό και την περιθωριοποίηση φυλετικών ομάδων (33). Κατ' αρχήν, αυτός καθαυτός ο διαχωρισμός ενός πληθυσμού σε φυλετικές ομάδες παρουσιάζει αδυναμίες, με κύρια την υψηλή συχνότητα συστηματικού σφάλματος ταξινόμησης (34). Πολύ συχνά επίσης γίνεται σύγχυση μεταξύ του ρόλου της φυλής ως παράγοντα κινδύνου από την παρουσία της φυλής ως δείκτη κινδύνου. Έτσι, διαφορές μεταξύ των φυλετικών ομάδων στην εξέλιξη διαφόρων νοσημάτων μπορεί να αντικατοπτρίζουν για παράδειγμα διαφορές στην παρεχόμενη φροντίδα υγείας και όχι στην φυλετική ταυτότητα αυτή καθαυτή (35). Η σύγχρονη επιδημιολογία έχει σταδιακά απομακρυνθεί από το σενάριο της ύπαρξης βιολογικού υπόβαθρου στις παρατηρούμενες φυλετικές διαφορές, μια τάση η οποία υποστηρίζεται και από τα ευρήματα της βασικής έρευνας.

1.6.2 Γενετική ποικιλομορφία και φυλετική καταγωγή

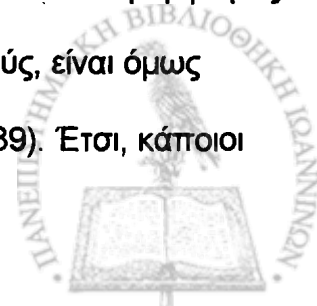
Η υπόθεση της βιολογικής βάσης των φυλετικών διαφορών δεν θα μπορούσε να μην θεωρηθεί μέσα από το πρίσμα της σύγχρονης γενετικής και της διαθέσιμης πληροφορίας από την αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος. Μελέτες στο επίπεδο των βασικών επιστημών πραγματεύτηκαν το ζήτημα της γενετικής σύνθεσης των διαφόρων ανθρώπινων πληθυσμών και επιχείρησαν να συσχετίσουν



την φυλετική καταγωγή με την παρατηρούμενη γενετική ποικιλομορφία (36, 37). Από τα αποτελέσματα των μελετών αυτών αποδεικνύεται η ύπαρξη πολύ μεγαλύτερης γενετικής ποικιλομορφίας εντός των πληθυσμών με κοινή φυλετική / εθνική καταγωγή παρά μεταξύ τους. Έως και 95% της παρατηρούμενης γενετικής ποικιλομορφίας οφείλεται σε διαφορές μεταξύ ατόμων που ανήκουν στην ίδια φυλή, ενώ μόλις το 5%-10% της παρατηρούμενης γενετικής ποικιλομορφίας θα μπορούσε να αποδοθεί σε διαφορές μεταξύ πληθυσμών που ανήκουν σε διαφορετικές φυλές (36, 37). Οι πολυμορφισμοί που είναι σχετικά συχνοί υπάρχουν σε άτομα όλων των φυλών και, αν και υπάρχουν συνδυασμοί πολυμορφισμών - απλότυποι που εμφανίζονται συχνότερα σε κάποιους πληθυσμούς, δεν φαίνεται να υπάρχουν πολυμορφισμοί-δείκτες φυλής (38). Επιπλέον, η ταξινόμηση των ατόμων σε φυλές με βάση το γενετικό τους υλικό εμφανίζει ικανοποιητικά αποτελέσματα μόνο για μεγάλες γεωγραφικές περιοχές, με σημαντικό όμως σφάλμα ταξινόμησης.

1.6.3 Ο ρόλος της φυλετικής καταγωγής στην γενετική επιδημιολογία

Παρά όλα αυτά, το ζήτημα των φυλετικών διαφορών στις γενετικές επιδράσεις δημιούργησε και εξακολουθεί να δημιουργεί ένα πεδίο αντιφάσεων και αντιπαραθέσεων. Η φυλετική σύνθεση των υπό εξέταση πληθυσμών αποτελεί μια βασική μεθοδολογική παράμετρο στον σχεδιασμό των μελετών γενετικής συσχέτισης. Είναι γνωστό ότι οι διάφοροι πολυμορφισμοί ανευρίσκονται σε κυμαινόμενες συχνότητες σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή. Για παράδειγμα, ο παράγοντας V Leiden σχετίζεται με την ύπαρξη ενός πολυμορφισμού και έχει ενοχοποιηθεί για αύξηση του κινδύνου για θρομβοεμβολική νόσο. Ο πολυμορφισμός αυτός ανευρίσκεται στο 5% περίπου σε Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, είναι όμως εξαιρετικά σπάνιος σε Αφρικανικούς ή Ασιατικούς πληθυσμούς (39). Έτσι, κάποιοι



πληθυσμοί διατρέχουν συλλογικά μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν κάποια νοσήματα, λόγω συγκεκριμένων γενετικών επιδράσεων, και στρατηγικές διαλογής (screening) πιθανόν να είχαν καλύτερη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας για αυτούς.

Ένα πολύ ενδιαφέρον ζήτημα που προκύπτει από τα παραπάνω είναι αυτό της εκλεκτικής δράσης κάποιων πολυμορφισμών ανάλογα με την φυλετική καταγωγή των ατόμων που τους φέρουν. Υπάρχουν στην βιβλιογραφία περιπτώσεις όπου κάποιοι πολυμορφισμοί φαίνεται να ασκούν μεγαλύτερη γενετική επίδραση σε συγκεκριμένους πληθυσμούς, ανεξάρτητα από την συχνότητα τους στους υγιείς πληθυσμούς. Για παράδειγμα, υπάρχουν 3 πολυμορφισμοί του γονιδίου CARD15 που έχουν συσχετιστεί με την νόσο του Crohn σε Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς και κανείς από αυτούς τους πολυμορφισμούς δεν έχει ανευρεθεί σε ασθενείς με νόσο του Crohn από την Ιαπωνία (40, 41). Σε αρκετές περιπτώσεις η έρευνα που ακολούθησε αυτές τις προτάσεις εξομάλυνε τις παρατηρούμενες αρχικά διαφορές (42), αλλά υπάρχουν και πολλές περιπτώσεις όπου οι παρατηρούμενες διαφορές φαίνεται να διατηρούνται παρά την πληροφορία που προστίθεται (43). Το φαινόμενο έχει διχάσει τους ερευνητές, χωρίς όμως και σ' αυτή την περίπτωση να έχει επιχειρηθεί μια συστηματική προσέγγιση του ζητήματος (44, 45).

Τέλος, η φυλετική καταγωγή αποτελεί μια σημαντική παράμετρο στον σχεδιασμό των μελετών γενετικών συσχετίσεων και για έναν ακόμη λόγο: την πιθανή συνεισφορά της στο φαινόμενο της διαστρωμάτωσης του πληθυσμού. Το φαινόμενο εμφανίζεται όταν η παρατηρούμενη διαφοροποίηση στην συχνότητα ενός πολυμορφισμού μεταξύ διαφόρων υπο-πληθυσμών συμπίπτει με διαφορές στον επιπολασμό του υπό μελέτη νοσήματος στους υπο-πληθυσμούς αυτούς (46). Στην περίπτωση αυτή, είναι προφανές ότι, εάν μία μελέτη δείκτου-ελέγχου



χρησιμοποιούσε αυτούς τους πληθυσμούς χωρίς να λάβει υπ' όψη τις παραμέτρους αυτές, ο υπό εξέταση πολυμορφισμός θα αναδεικνυόταν ψευδώς σε παράγοντα κινδύνου για την νόσο. Πολύ συχνά οι υπο-πληθυσμοί αυτοί διακρίνονται από διαφορετική φυλετική καταγωγή, μιας και όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, οι φυλετικές και εθνικές ομάδες παρουσιάζουν συχνά ποικίλες συχνότητες πολυμορφισμών. Μάλιστα, υπάρχουν ερευνητές που διατυπώνουν την άποψη ότι η παρατηρούμενη ετερογένεια στα αποτελέσματα των μελετών γενετικών συσχετίσεων οφείλεται σε υπολειπόμενο συστηματικό σφάλμα διαστρωμάτωσης του πληθυσμού (47). Οι συνήθως παρατηρούμενες διαφορές στις γονοτυπικές συχνότητες και στους επιπολασμούς των νοσημάτων δεν είναι βέβαια τόσο μεγάλες ώστε να οδηγήσουν σε ακραίες στρεβλώσεις του μεγέθους της γενετικής επίδρασης (48). Αρκούν ωστόσο θεωρητικά για να αυξήσουν την ετερογένεια μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών.

1.7 Σκοπός της ερευνητικής εργασίας

Η συνεχώς αυξανόμενη γενετική πληροφορία παρέχει την δυνατότητα διερεύνησης ενός πολύ μεγάλου αριθμού πιθανών συσχετίσεων μεταξύ διαφόρων γενετικών πολυμορφισμών και νοσημάτων σύνθετης κληρονομικότητας. Η υπάρχουσα τεχνολογία επιτρέπει την διεξαγωγή μελετών γενετικής συσχέτισης με σχετική ευκολία και χαμηλό κόστος με αποτέλεσμα πολλές από τις προτεινόμενες γενετικές συσχετίσεις να εξετάζονται από περισσότερες από μία ερευνητικές ομάδες σε διάφορους πληθυσμούς. Έτσι, θα περίμενε κανείς να υπάρχουν θετικά ευρήματα σε κάποιες από αυτές τις μελέτες από τύχη και μόνο. Πράγματι, συχνά αναφέρονται περιπτώσεις αδυναμίας επικύρωσης και ισχυρών ακόμη αρχικών ευρημάτων, με αποτέλεσμα την αδυναμία εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με τον ρόλο



των υπό εξέταση πολυμορφισμών στην εμφάνιση ή εξέλιξη της νόσου. Παράλληλα, αναφέρονται συχνά διαφορές της γενετικής επίδρασης σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή, με συνέπεια τα αποτελέσματα μελετών γενετικής συσχέτισης να μην μπορούν να γενικευτούν σε πληθυσμούς με διαφορετική καταγωγή. Οι πιθανές εξηγήσεις για τις παρατηρούμενες διαφορές στο μέγεθος των αποτελεσμάτων είναι πολλές και εξαντλούνται σε επιχειρήματα που έχουν την βάση τους σε θεωρητικά μοντέλα γενετικής πληθυσμών. Συστηματική αποτίμηση δεν έχει επιχειρηθεί, ώστε να διευκρινιστεί η έκταση των παραπάνω παρατηρήσεων και να εκτιμηθεί η σοβαρότητα της επιρροής τους στα αποτελέσματα των μελετών γενετικής συσχέτισης.

Η μετα-ανάλυση αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την σύνθεση της διαθέσιμης πληροφορίας πάνω σε ένα θέμα και την εκτίμηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών. Ένας σημαντικός αριθμός μετα-αναλύσεων έχει ήδη δημοσιευτεί στον τομέα της γενετικής επιδημιολογίας. Κάποιες από αυτές περιέχουν ικανό αριθμό μελετών, γεγονός που δείχνει το ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον που έχουν προκαλέσει οι προτεινόμενες γενετικές συσχετίσεις. Η αθροιστική μετα-ανάλυση επιτρέπει την ενσωμάτωση νέων δεδομένων πάνω σε ένα θέμα και επαναπροσδιορισμό του μεγέθους του αποτελέσματός καθώς εμφανίζονται νέες μελέτες. Η επαναληπτική αθροιστική μετα-ανάλυση αποτελεί επέκταση της προηγούμενης μεθόδου και παρέχει την δυνατότητα να παρακολουθήσει κανείς τις αλλαγές του μεγέθους του αποτελέσματος καθώς εμφανίζονται νέες μελέτες. Η επαναληπτική αθροιστική μετα-ανάλυση θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο εκτίμησης της επικύρωσης των προτεινόμενων γενετικών συσχετίσεων, εξετάζοντας πόσο αλλάζει το μέγεθος της γενετικής επίδρασης με την συσσώρευση



της γενετικής πληροφορίας και κατά πόσο οι μεταβολές του μεγέθους του αποτελέσματος ακολουθούν την ίδια κατεύθυνση.

Με βάση τα παραπάνω, στόχοι της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν να απαντηθούν τα εξής ερωτήματα:

- Πόσο συχνή είναι η ετερογένεια μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών γενετικής συσχέτισης πάνω στο ίδιο θέμα και πόσο συχνά τα αποτελέσματα της πρώτης μελέτης που δημοσιεύτηκαν πάνω σε ένα θέμα διαφέρουν από τα αποτελέσματα των επακόλουθων μελετών πάνω στο ίδιο θέμα;
- Πόσο διαφορετικό είναι το παρατηρούμενο μέγεθος της γενετικής επίδρασης εντός και κατόπιν μεταξύ των διαφόρων φυλών, και πόσο διαφορετικές είναι οι συχνότητες των υπό εξέταση πολυμορφισμών στους πληθυσμούς ελέγχου εντός και κατόπιν μεταξύ των διαφόρων φυλών;



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1.1 Επιλογή μετα-αναλύσεων, συγκρίσεων και πρώτων μελετών γενετικής συσχέτισης

Αναζητήθηκαν μετα-αναλύσεις μελετών γενετικής συσχέτισης που βασίζονταν πάνω σε πολυμορφισμούς ανθρώπινων γονιδίων. Μετα-αναλύσεις μελετών συσχέτισης αλληλίων HLA με διάφορα νοσήματα δεν ελήφθησαν υπ' όψη καθώς το σύστημα HLA διακρίνεται από εξαιρετική ποικιλομορφία και η αξιολόγηση τέτοιων μελετών θα απαιτούσε ειδικές αναλυτικές μεθόδους που ξεφεύγουν από τους σκοπούς της παρούσας μελέτης. Για την αναζήτηση στην MEDLINE (τελευταία αναζήτηση Δεκέμβριος 2000) χρησιμοποιήθηκαν οι όροι "polymorphism" ή "genetics" και "meta-analysis" ως τύπος δημοσίευσης. Κριτήρια καταλληλότητας των μετα-αναλύσεων για εισαγωγή στην μελέτη ήταν:

- η έκβαση σχετιζόταν με κάποιον γενετικό δείκτη (πολυμορφισμός ανθρώπινου γονιδίου),
- η μετα-ανάλυση παρείχε δεδομένα για την ανακατασκευή πινάκων συνάφειας (2x2) για κάθε περιλαμβανόμενη μελέτη γενετικής συσχέτισης (αριθμοί ασθενών φορέων και μη του πολυμορφισμού, αριθμοί ατόμων στην ομάδα ελέγχου φορέων και μη του πολυμορφισμού),
- η μετα-ανάλυση παρείχε δεδομένα για τουλάχιστον 2 έτη.

Όταν κάποια δημοσίευση διερευνούσε την σχέση περισσότερων του ενός γονιδίων με κάποιο νόσημα ή αντίστροφα την σχέση ενός γονιδίου με περισσότερα του ενός νοσήματα, κάθε σύγκριση εξετάστηκε ξεχωριστά, ώστε κάθε μετα-ανάλυση



ενός γονιδίου με ένα νόσημα να αποτελεί διακριτή οντότητα. Διαφορετικοί πολυμορφισμοί του ίδιου γονιδίου εξετάστηκαν επίσης ξεχωριστά, εκτός εάν οι πολυμορφισμοί αυτοί θεωρούνται ένα ενιαίο σύστημα αλληλίων (π.χ. σύστημα αλληλίων απολιποπρωτεΐνης E). Σε περιπτώσεις που υπήρχαν μετα-αναλύσεις πάνω στο ίδιο ακριβώς θέμα, κρατήσαμε μόνο την πιο πρόσφατη, εφόσον παρείχε δεδομένα για κάθε επιμέρους μελέτη γενετικής συσχέτισης.

Όταν ο γενετικός δείκτης εκφραζόταν σε περισσότερες από δύο κατηγορίες (πχ ομοζυγώτες AA, ετεροζυγώτες Aa, ομοζυγώτες aa), επιλέξαμε την σύγκριση που πρότεινε η πρώτη χρονολογικά μελέτη γενετικής συσχέτισης. Όταν η πρώτη μελέτη δεν πρότεινε μία συγκεκριμένη σύγκριση ή όταν υπήρχαν περισσότερες από μία μελέτες την πρώτη χρονιά, επιλέξαμε την σύγκριση που πρότεινε τελικά η μετα-ανάλυση. Εάν περισσότερες της μίας συγκρίσεις προτεινόταν ακόμη και από την μετα-ανάλυση, χρησιμοποιήσαμε εκ των προτέρων τον εξής αλγόριθμο: συγκρίσεις γονότυπων προτιμήθηκαν από συγκρίσεις αλληλίων, και μοντέλα υπολειπόμενης κληρονομικότητας προτιμήθηκαν από μοντέλα επικρατούσας κληρονομικότητας. Όταν η δημοσίευση ήταν με την μορφή περίληψης καθώς επίσης και στις περιπτώσεις αδημοσίευτων δεδομένων, θεωρήσαμε ως χρονιά δημοσίευσης το ημερολογιακό έτος μετά την δημοσίευση της αντίστοιχης μετα-ανάλυσης.

Η πρώτη(ες) μελέτη(ες) καθώς και όλες οι μελέτες που ακολούθησαν συμπεριλήφθηκαν σε όλες τις περιπτώσεις, ακόμη και όταν κάποιες από αυτές είχαν αποκλειστεί από τις συνοπτικές εκτιμήσεις στην δημοσιευμένη μετα-ανάλυση (π.χ. αναλύσεις ευαισθησίας). Όταν δεν μπορέσαμε να αναγνωρίσουμε μία μονήρη πρώτη μελέτη, υπολογίστηκαν οι συνοπτικοί λόγοι αναλογιών, με μοντέλα σταθερών και τυχαίων αποτελεσμάτων για τις πρώτες μελέτες που είχαν δημοσιευτεί την ίδια χρονιά σε διαφορετικά περιοδικά.



2.1.2 Επιλογή μετα-αναλύσεων και μελετών γενετικής συσχέτισης σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή

Για την ανάλυση του πιθανού ρόλου της φυλετικής καταγωγής ενός πληθυσμού στο μέγεθος της επίδρασης διαφόρων γονιδίων στην ανάπτυξη γενετικά πολύπλοκων νοσημάτων, εξετάστηκε η προηγούμενη βάση μετα-αναλύσεων, αφού είχε εμπλουτιστεί με νέες δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις (τελευταία αναζήτηση στην MEDLINE: Φεβρουάριος 2002) (49). Εξετάστηκαν επίσης 18 επιπλέον μετα-αναλύσεις που είχαν δημοσιευτεί από ομάδες συνεργατών του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων μεταξύ Φεβρουαρίου 2002 και Ιανουαρίου 2004 και που πληρούσαν τα κριτήρια καταλληλότητας για είσοδο στην αρχική βάση (βλέπε **Παράρτημα 2Α και 2Β**).

Κριτήρια καταλληλότητας των μετα-αναλύσεων για εισαγωγή σε αυτή την ανάλυση ήταν:

- Η μετα-ανάλυση παρείχε πληροφορίες για την φυλετική καταγωγή των ατόμων που έλαβαν μέρος στις επιμέρους μελέτες.
- Η μετα-ανάλυση περιείχε μελέτες ή υπο-μελέτες πληθυσμών που ανήκαν σε περισσότερες από μία φυλετικές ομάδες.
- Η μετα-ανάλυση παρείχε δεδομένα για την ανακατασκευή πινάκων συνάφειας (2x2) για κάθε φυλετική ομάδα που συμπεριλαμβανόταν στις μελέτες γενετικής συσχέτισης (αριθμοί ασθενών φορέων και μη του πολυμορφισμού ανά φυλή, αριθμοί ομάδας ελέγχου φορέων και μη του πολυμορφισμού ανά φυλή).
- Τα διαθέσιμα δεδομένα κάλυπταν το 80% των μελετών γενετικής συσχέτισης.

Η ταξινόμηση σε φυλετικές ομάδες αποτελεί ένα ζήτημα αντιγνωμίας. Για χρηστικούς λόγους, αποφασίστηκε εκ των προτέρων να ταξινομηθούν οι διάφορες



εθνότητες σε μεγάλες φυλετικές ομάδες, οι οποίες χρησιμοποιούνται κατά παράδοση στην πλειονότητα των μελετών γενετικής συσχέτισης έως σήμερα. Οι ομάδες που χρησιμοποιήθηκαν είναι:

- Ευρωπαίοι, όπου συμπεριλήφθηκαν Ευρωπαϊκοί πληθυσμοί, καθώς και πληθυσμοί Ευρωπαϊκής καταγωγής από την Ωκεανία και την Βόρειο και Νότιο Αμερική (συμπεριλαμβανομένων και Ισπανόφωνων πληθυσμών),
- Αφρικανοί, όπου συμπεριλήφθηκαν πληθυσμοί από την υπό-την-Σαχάρα Αφρική και Αφρο-Αμερικανοί, και
- Άτομα από την Άπω Ανατολή, όπου συμπεριλήφθηκαν πληθυσμοί από την Κίνα, Ιαπωνία, Κορέα, Ινδοκίνα και Φιλιππίνες.
- Ως διαφορετικές ομάδες θεωρήθηκαν άτομα που ανήκαν σε εθνότητες που δεν μπορούσαν να ενταχθούν σε κάποια από τις προαναφερθείσες ομάδες.

Σε περιπτώσεις που, στις επιμέρους μελέτες γενετικής συσχέτισης αναφερόταν ότι ο εξεταζόμενος πληθυσμός ήταν μικτός και δεν ήταν διαθέσιμοι οι ακριβείς αριθμοί για την ανακατασκευή των πινάκων συνάφειας (2x2) ανά φυλή, η μελέτη συμπεριλαμβανόταν στην ανάλυση εφόσον υπήρχε η πληροφορία ότι ο υπό εξέταση πληθυσμός περιείχε άτομα που ανήκαν σε μία μόνο φυλή σε ποσοστό τουλάχιστον 80%. Επίσης, εάν δεν υπήρχε διαθέσιμη πληροφορία για την φυλή, παρά μόνο για την χώρα που έγινε η μελέτη, η μελέτη θεωρούνταν κατάλληλη για περαιτέρω εξέταση εφόσον ο πληθυσμός της χώρας ή της περιοχής που έγινε η μελέτη αποτελούνταν τουλάχιστον κατά 80% από άτομα που ανήκαν σε μία φυλή.



2.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

2.2.1 Μετα-αναλύσεις - Ετερογένεια και συνοπτικά αποτελέσματα

Η μεταξύ των μελετών ετερογένεια εκτιμήθηκε με την στατιστική δοκιμασία Q , που στηρίζεται στην κατανομή χ^2 . Η δοκιμασία θεωρείται παραδοσιακά στατιστικά σημαντική για $P < 0,10$, ώστε να απορριφθεί η αρχική υπόθεση ότι δεν υπάρχει ετερογένεια.

Ο λόγος αναλογιών (odds ratio) επιλέχθηκε ως ο εκτιμητής εκλογής για την ισχύ της γενετικής συσχέτισης, μιας και ελάχιστες από τις επιμέρους μελέτες γενετικής συσχέτισης δεν είχαν σχεδιασμό δείκτου-ελέγχου. Για τον υπολογισμό συνοπτικών λόγων αναλογιών, χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα σταθερών αποτελεσμάτων κατά Mantel and Haenszel (50) και μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων κατά DerSimonian and Laird (51). Τα μοντέλα σταθερών αποτελεσμάτων ακολουθούν την παραδοχή ότι όλες οι μελέτες προσεγγίζουν μία κοινή αλήθεια και ότι οι παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων οφείλονται στην τύχη και μόνο. Τα μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων αποδέχονται την ύπαρξη διαφοροποιήσεων στα αποτελέσματα των υπο-εξέταση μελετών που δεν θα μπορούσαν να αποδοθούν στην τύχη αλλά σε πραγματικές εγγενείς διαφορές μεταξύ των μελετών, γι' αυτό ενσωματώνουν στο υπολογιστικό μοντέλο την μεταξύ των μελετών διακύμανση (52, 25). Γενικά, τα μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων παρέχουν πιο συντηρητικές εκτιμήσεις (ευρύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης) όταν υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Τα μοντέλα σταθερών αποτελεσμάτων όμως μπορεί να είναι ακατάλληλα, εάν παρατηρείται αληθής ετερογένεια στο μέγεθος της γενετικής συσχέτισης στους διάφορους υπο-πληθυσμούς. Έτσι, τα μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων προτιμήθηκαν, αν και ακολουθούν την παραδοχή μιας



συγκεκριμένης κατανομής του μεγέθους των αποτελεσμάτων που μπορεί να είναι δύσκολο αν αξιολογηθεί.

2.2.2 Συγκρίσεις πρώτων και επόμενων μελετών πάνω στο ίδιο θέμα

Κατ' αρχήν εξετάστηκε η συσχέτιση των (συνοπτικών) λόγων αναλογιών των πρώτων μελετών με τους συνοπτικούς λόγους αναλογιών όλων των επακόλουθων μελετών με τον συντελεστή συσχέτισης σειράς κατά Spearman για όλες τις μετα-αναλύσεις. Οι συνοπτικοί λόγοι αναλογιών όλων των επακόλουθων μελετών υπολογίστηκαν με μοντέλα τόσο σταθερών, όσο και τυχαίων αποτελεσμάτων.

Στην συνέχεια, εκτιμήθηκε αν τα αποτελέσματα των πρώτων μελετών παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές με τα αποτελέσματα των επακόλουθων μελετών. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων έγινε στο επίπεδο των φυσικών λογαρίθμων των λόγων αναλογιών (ln odds ratios) και υπολογίστηκε ένα z-score για τη διαφορά μεταξύ πρώτων και επόμενων μελετών (28).

Τέλος, εξετάστηκε με μοντέλα λογαριθμιστικών εξαρτήσεων αν η παρουσία στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ πρώτων και ακόλουθων μελετών επηρεαζόταν από τον συνολικό αριθμό των διαθέσιμων μελετών ανά θέμα, το μέγεθος δείγματος των πρώτων μελετών και την ύπαρξη εξαρχής ξεκάθαρης σύγκρισης. Οι συγκρίσεις βασίστηκαν πάνω σε υπολογισμούς με μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων. Το τελικό πολυπαραγοντικό μοντέλο επιλέχθηκε με την μέθοδο ανάδρομης εξάλειψης μεταβλητών, σύμφωνα με το κριτήριο του λόγου πιθανοφάνειας.



2.2.3 Εξέλιξη της γενετικής πληροφορίας στον χρόνο

Για να διερευνηθεί η εξέλιξη της πληροφορίας με την πάροδο του χρόνου, σχεδιάστηκαν διαγράμματα επαναληπτικής αθροιστικής μετα-ανάλυσης (53). Η ισχύς της γενετικής συσχέτισης απεικονίστηκε από τον εκτιμώμενο συνοπτικό λόγο αναλογιών. Οι συνοπτικοί λόγοι αναλογιών (μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων) υπολογίστηκαν περιοδικά στο τέλος κάθε προκαθορισμένου βήματος πληροφορίας (ημερολογιακό έτος) και εκτιμήθηκε η μεταβολή τους στον χρόνο. Στα διαγράμματα επαναληπτικής αθροιστικής μετα-ανάλυσης απεικονίστηκαν ο συνοπτικός λόγος αναλογιών ως προς το αθροιστικό μέγεθος δείγματος που προέκυπτε στο τέλος κάθε βήματος πληροφορίας.

2.2.4 Συγκρίσεις μετα-αναλύσεων γενετικών συσχετίσεων σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή

Για κάθε μετα-ανάλυση γενετικών συσχετίσεων σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή, εκτιμήσαμε καταρχήν εάν οι παρατηρούμενες συχνότητες των γενετικών πολυμορφισμών διέφεραν μεταξύ τους στις υπο-ομάδες των πληθυσμών ελέγχου. Η ύπαρξη διαφορών εξετάστηκε τόσο μεταξύ όλων των μελετών που συμμετείχαν στην μετα-ανάλυση, όσο και μεταξύ των μελετών που είχαν κοινή φυλετική κατανομή. Η σύγκριση έγινε με δοκιμασία χ^2 ή με δοκιμασία ακριβείας κατά Fisher. Για κάθε φυλετική ομάδα, υπολογίστηκαν συνοπτικές ζυγισμένες συχνότητες στους πληθυσμούς ελέγχου και 95% όρια εμπιστοσύνης με μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων. Για να επιτευχθεί καλλίτερη προσαρμογή των υπό μελέτη συχνοτήτων στην κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκε ο μετασχηματισμός arcsin κατά Freeman and Tuckey (54).



Για κάθε μετα-ανάλυση, εκτιμήθηκε κατά πόσο η παρατηρούμενη διακύμανση μεταξύ των γονιδιακών συχνοτήτων στις ομάδες ελέγχου ήταν μεγαλύτερη μεταξύ των φυλετικών ομάδων από ό,τι μέσα σε αυτές. Οι διάφορες φυλετικές ομάδες εξετάστηκαν επίσης ανά δύο προκειμένου να ανιχνευτούν στατιστικά σημαντικές διαφορές με μοντέλα γενικής διακύμανσης. Θα πρέπει να λάβει κανείς υπόψη ότι η εκτίμηση της ετερογένειας επηρεάζεται από τον αριθμό των διαθέσιμων μελετών. Έτσι, η έκταση της ετερογένειας μεταξύ όλων των φυλετικών ομάδων για κάθε μετα-ανάλυση εξετάστηκε με την δοκιμασία I^2 η οποία δεν επηρεάζεται από τον αριθμό των διαθέσιμων μελετών. Η στατιστική δοκιμασία I^2 εκφράζεται από τον λόγο (Q μείον βαθμοί ελευθερίας) / Q , παρέχει ένα μέτρο του ποσού της ετερογένειας που δεν θα μπορούσε να αποδοθεί στην τύχη, και παίρνει τιμές από 0 έως 100 % (55). Τυπικά, μεγάλη ετερογένεια ορίζεται ως $I^2 \geq 75\%$.

Για κάθε μετα-ανάλυση, εκτιμήθηκε η μεταξύ των μελετών ετερογένεια των λόγων αναλογιών, λαμβάνοντας υπόψη όλες τις μελέτες, αλλά και όλες τις μελέτες ανά φυλετική ομάδα. Η ετερογένεια εκτιμήθηκε μέσω της στατιστικής δοκιμασίας Q , όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Για κάθε μετα-ανάλυση, αλλά και για κάθε φυλετική ομάδα ανά μετα-ανάλυση, υπολογίστηκαν συνοπτικοί λόγοι αναλογιών χρησιμοποιώντας μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων κατά DerSimonian and Laird. Εκτιμήθηκε επίσης κατά πόσο η παρατηρούμενη διακύμανση μεταξύ των λόγων αναλογιών ήταν μεγαλύτερη μεταξύ των φυλετικών ομάδων από ό,τι μέσα σε αυτές. Οι διάφορες φυλετικές ομάδες εξετάστηκαν επίσης ανά δύο προκειμένου να ανιχνευτούν στατιστικά σημαντικές διαφορές με μοντέλα γενικής διακύμανσης. Η έκταση της ετερογένειας μεταξύ όλων των φυλετικών ομάδων για κάθε μετα-ανάλυση εξετάστηκε με την δοκιμασία I^2 , όπως περιγράφηκε παραπάνω.



Τέλος, υπολογίστηκε το ποσοστό των μελετών όπου οι συνοπτικοί λόγοι αναλογιών στρέφονταν όλοι προς την ίδια κατεύθυνση (όλοι μεγαλύτεροι του 1 υποδηλώνοντας προδιάθεση ή όλοι μικρότεροι του 1 υποδηλώνοντας προστασία). Οι αναλύσεις ευαισθησίας περιορίστηκαν στις γενετικές συσχετίσεις που είχαν επίσημα επικυρωθεί, εμφάνιζαν δηλαδή στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα μετά από την σύνθεση όλων των μελετών.

Οι στατιστικές αναλύσεις εφαρμόστηκαν στα στατιστικά πακέτα SPSS (έκδοση 11.5; SPSS, Chicago, USA), StatXact (έκδοση 3,0; Cytel, USA) και Meta-Analyst (Joseph Lau, Boston, MA). Για όλους τους υπολογισμούς ποσοστών, τα 95% όρια εμπιστοσύνης αναφέρονται στην διωνυμική κατανομή. Τα αναφερόμενα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφοτερόπλευρα.



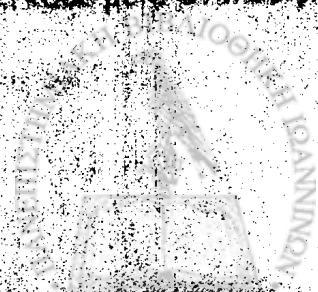
...το οποίο είναι το αντικείμενο της παρούσας μελέτης. Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που γίνεται στην Ελλάδα και η οποία αφορά στην αξιολόγηση της ποιότητας των υπηρεσιών που παρέχονται από τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η μελέτη αυτή γίνεται με σκοπό να προσδιοριστούν οι αιτίες της κακής ποιότητας των υπηρεσιών και να προταθούν οι κατάλληλες λύσεις για την βελτίωσή τους.

Η μελέτη αυτή γίνεται με σκοπό να προσδιοριστούν οι αιτίες της κακής ποιότητας των υπηρεσιών και να προταθούν οι κατάλληλες λύσεις για την βελτίωσή τους. Η μελέτη αυτή γίνεται με σκοπό να προσδιοριστούν οι αιτίες της κακής ποιότητας των υπηρεσιών και να προταθούν οι κατάλληλες λύσεις για την βελτίωσή τους.

Η μελέτη αυτή γίνεται με σκοπό να προσδιοριστούν οι αιτίες της κακής ποιότητας των υπηρεσιών και να προταθούν οι κατάλληλες λύσεις για την βελτίωσή τους. Η μελέτη αυτή γίνεται με σκοπό να προσδιοριστούν οι αιτίες της κακής ποιότητας των υπηρεσιών και να προταθούν οι κατάλληλες λύσεις για την βελτίωσή τους.

Η μελέτη αυτή γίνεται με σκοπό να προσδιοριστούν οι αιτίες της κακής ποιότητας των υπηρεσιών και να προταθούν οι κατάλληλες λύσεις για την βελτίωσή τους. Η μελέτη αυτή γίνεται με σκοπό να προσδιοριστούν οι αιτίες της κακής ποιότητας των υπηρεσιών και να προταθούν οι κατάλληλες λύσεις για την βελτίωσή τους.

Η μελέτη αυτή γίνεται με σκοπό να προσδιοριστούν οι αιτίες της κακής ποιότητας των υπηρεσιών και να προταθούν οι κατάλληλες λύσεις για την βελτίωσή τους. Η μελέτη αυτή γίνεται με σκοπό να προσδιοριστούν οι αιτίες της κακής ποιότητας των υπηρεσιών και να προταθούν οι κατάλληλες λύσεις για την βελτίωσή τους.



2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.3.1 Συγκρίσεις πρώτων και επόμενων μελετών πάνω στο ίδιο θέμα

2.3.1.1 Πληθυσμός μετα-αναλύσεων

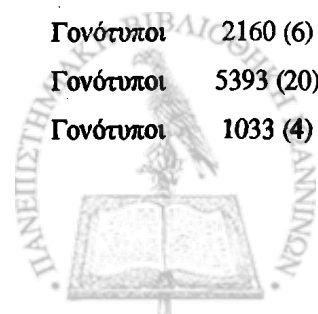
Πενήντα-μία δημοσιεύσεις αξιολογήθηκαν ενδελεχώς και 25 από αυτές απορρίφθηκαν. Οι λόγοι απόρριψης συνοψίζονται στους εξής: πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση διαθέσιμη: 19, έλλειψη δεδομένων για τις μελέτες γενετικής συσχέτισης: 5, δημοσίευση όλων των μελετών μέσα στην ίδια χρονιά: 1. Έτσι, κατάλληλες για να αναλυθούν περαιτέρω κρίθηκαν 26 δημοσιεύσεις, οι οποίες περιείχαν 36 γενετικές συσχετίσεις και 370 μελέτες γενετικής συσχέτισης. Οι βιβλιογραφικές αναφορές τόσο των μετα-αναλύσεων όσο και των επιμέρους μελετών γενετικών συσχετίσεων ανά μετα-ανάλυση παρατίθενται στο **Παράρτημα 1**.

Για τις μετα-αναλύσεις γενετικής επιδημιολογίας που εξετάστηκαν, η διάμεση τιμή των δημοσιευμένων μελετών ανά μετα-ανάλυση ήταν 9 [ενδο-τεταρτημοριακό εύρος: 5 έως 15]. Οι κύριες συγκρίσεις μεταξύ ασθενών και υγιών βασίστηκαν σε συγκρίσεις αλληλίων (n=13), συγκρίσεις γονότυπων με παραδοχή υπολειπόμενης κληρονομικότητας (n=16), συγκρίσεις γονότυπων με παραδοχή μη-υπολειπόμενης κληρονομικότητας (n=7). Σε 27 μετα-αναλύσεις μπορέσαμε να αναγνωρίσουμε μία μονήρη πρώτη μελέτη. Σε 9 περιπτώσεις 2-10 μελέτες είχαν δημοσιευτεί την ίδια χρονιά σε διαφορετικά περιοδικά, οπότε και υπολογίστηκαν οι συνοπτικοί λόγοι αναλογιών, με μοντέλα σταθερών και τυχαίων αποτελεσμάτων. Στον **Πίνακα 1** φαίνονται κάποια χαρακτηριστικά των μετα-αναλύσεων που επιλέχθηκαν. Για κάθε μετα-ανάλυση παρατίθεται το νόσημα και οι συναφείς εκβάσεις, το γονίδιο και ο υπό εξέταση πολυμορφισμός (συμβολισμός με συμβατική ορολογία), η ακριβής γενετική σύγκριση, ο αριθμός των μελετών και ο αριθμός των ατόμων ή των αλληλίων για τα οποία υπήρχε γονοτυπική πληροφορία.



ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Χαρακτηριστικά των 36 μετα-αναλύσεων μελετών γενετικής συσχέτισης.

ID	Νόσημα / Έκβαση	Γονίδιο (πολυμορφισμός) – Γενετική σύγκριση	Είδος σύγκρισης	Άτομα† (Μελέτες)
1	Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	<i>ACE</i> (Εισαγωγή /Απαλοιφή) – <i>DD vs DI + II</i>	Γονότυποι	18664 (15)
2	Στεφανιαία νόσος	<i>ACE</i> (Εισαγωγή /Απαλοιφή) – <i>DD vs DI + II</i>	Γονότυποι	21876 (17)
3	Ισχαιμική αγγειακή εγκεφαλική νόσος	<i>ACE</i> (Εισαγωγή /Απαλοιφή) – <i>DD vs DI + II</i>	Γονότυποι	11394 (6)
4	Πτωχή απάντηση στην κλοζαπίνη	<i>5-HTR2A</i> (102T-C) – <i>CC vs CT+TT</i>	Γονότυποι	733 (6)
5	Πτωχή απάντηση στην κλοζαπίνη	<i>5-HTR2A</i> (H452Y) – <i>YY vs HY+HH</i>	Γονότυποι	676 (5)
6	Αγγειακή νόσος	<i>MTHFR</i> (677C-T) – <i>TT vs CC</i>	Γονότυποι*	6947 (23)
7	Καρκίνος πνεύμονα	<i>CYP2D6</i> (ανεπαρκής οξείδωση) – πτωχοί μεταβολίζοντες vs. λοιποί	Γονότυποι	5162 (14)
8	Άνοια σε Down	<i>APOE</i> ($\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$) – Αλληλίο $\epsilon 2$ vs $\epsilon 3+\epsilon 4$	Αλληλίο	1130 (9)
9	Σχιζοφρένεια	<i>DRD3</i> (Ball) – <i>11+22 vs 12</i>	Γονότυποι*	5121 (25)
10	Διπολική διαταραχή	<i>MAOA</i> (<i>Fnu4HI</i>) – Αλληλίο <i>1</i> vs <i>2</i>	Αλληλίο	962 (3)
11	Διπολική διαταραχή	<i>MAOA</i> (CA) – Αλληλίο <i>122</i> vs λοιπά	Αλληλίο	1932 (7)
12	Διπολική διαταραχή	<i>TH</i> (tetranucleotide repeat) – Αλληλίο <i>1</i> vs λοιπά	Αλληλίο	2901 (8)
13	Μονοπολική διαταραχή	<i>TH</i> (tetranucleotide repeat) – Αλληλίο <i>1</i> vs λοιπά	Αλληλίο	1128 (3)
14	Μη-ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης	<i>KIR6.2/BIR</i> (E23K) – <i>KK vs EK+EE</i>	Γονότυποι	888 (4)
15	Καρκίνος πνεύμονα	<i>GSTM1</i> (απαλοιφή γονιδίου) –Ομοζυγώτες απαλοιφής vs λοιποί	Γονότυποι	9724 (21)
16	Καρκίνος πνεύμονα	<i>CYP1A1</i> (4889A-G) – <i>GG vs AA+AG</i>	Γονότυποι	2392 (6)
17	Καρκίνος πνεύμονα	<i>CYP1A1</i> (<i>MspI</i>) – <i>+/+ vs λοιποί</i>	Γονότυποι	4263 (12)
18	Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	<i>PAI-1</i> προαγωγέας (4G/5G) – <i>4G/4G vs 5G/5G</i>	Γονότυποι*	1910 (10)
19	Νόσος Parkinson	<i>CYP2D6</i> (1934G-A) – Αλληλίο <i>4</i> vs λοιπά	Αλληλίο	7029 (14)
20	Ιδιοπαθής υπέρταση	Αγγειοτενσίνη (<i>M235T</i>) – Αλληλίο <i>T235</i> vs <i>M235</i>	Αλληλίο	4698 (6)
21	Καρκίνος	<i>HRAS1</i> (σπάνια αλληλίο) – Σπάνια vs κοινά αλληλίο	Αλληλίο	8542 (24)
22	Υπερτροφία αριστερής κοιλίας	<i>ACE</i> (Εισαγωγή/Απαλοιφή) – Αλληλίο <i>D</i> vs <i>I</i>	Αλληλίο	8186 (12)
23	Καρκίνος ουροδόχου κύστεως	<i>NAT2</i> (αλληλίο καθυστερούμενης ακετυλίωσης) – Ομοζυγώτες αλληλίων καθυστερούμενης ακετυλίωσης vs λοιποί	Γονότυποι	5836 (20)
24	Ισχαιμική αγγειακή εγκεφαλική νόσος	<i>APOE</i> ($\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$) – Αλληλίο $\epsilon 4$ vs λοιπά	Αλληλίο	3632 (9)
25	Μη-συνδρομικός λαγόχειλος	<i>TGFA</i> (<i>TaqI</i>) – Αλληλίο <i>2</i> vs <i>1</i>	Αλληλίο	5272 (9)
26	Αλκοολισμός	<i>DRD2</i> (<i>TaqIA</i>) – Αλληλίο <i>A1</i> vs <i>A2</i>	Αλληλίο	3826 (15)
27	Ισχαιμικό ΑΒΕ	<i>ACE</i> (Εισαγωγή/Απαλοιφή) – <i>DD vs DI + II</i>	Γονότυποι	2160 (6)
28	Διαβητική νεφροπάθεια	<i>ACE</i> (Εισαγωγή/Απαλοιφή) – <i>II vs ID+DD</i>	Γονότυποι	5393 (20)
29	Ανωμαλίες νευρικού σωλήνα	<i>MTHFR</i> (677C-T) – <i>TT vs TC+CC</i>	Γονότυποι	1033 (4)



ID Νόσημα / Έκβαση	Γονίδιο (πολυμορφισμός) – Γενετική σύγκριση	Είδος σύγκρισης	Ατομα [†] (Μελέτες)
30 Ανωμαλίες νευρικού σωλήνα (μητέρα-φορέας του γονότυπου)	<i>MTHFR</i> (677C-T) – TT vs TC+CC	Γονότυποι	1160 (4)
31 Ανωμαλίες νευρικού σωλήνα (πατέρα-φορέας του γονότυπου)	<i>MTHFR</i> (677C-T) – TT vs TC+CC	Γονότυποι	815 (3)
32 Στεφανιαία νόσος	<i>APOE</i> (ε2/ε3/ε4) – ε4/ε3+ε4/ε2+ε4/ε4 vs ε3/ε3	Γονότυποι*	8962 (9)
33 Στεφανιαία νόσος	Λιποπρωτεϊνική λιπάση (D9N) – ND vs DD	Γονότυποι*	2022 (3)
34 Στεφανιαία νόσος	Λιποπρωτεϊνική λιπάση (N291S) – SN vs NN	Γονότυποι*	13115 (4)
35 Στεφανιαία νόσος	Λιποπρωτεϊνική λιπάση (S447X) – XS vs SS	Γονότυποι*	4067 (5)
36 Αλκοολική ηπατοπάθεια	<i>CYP2E1</i> (RsaI) – Αλληλίο c2 vs λοιπά	Αλληλία	4178 (9)

* σύγκριση με βάση μοντέλο μη-υπολειπόμενης κληρονομικότητας

† όταν η σύγκριση έγινε με βάση αλληλία, ο αριθμός ανταποκρίνεται στον συνολικό αριθμό των αλληλίων που ανιχνεύθηκαν και όχι στον αριθμό των ατόμων που έλαβαν μέρος στην μελέτη

2.3.1.2 Ετερογένεια

Σε 14 από τις 36 συγκρίσεις (39%) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών πάνω στο ίδιο θέμα. Η πιθανότητα ύπαρξης στατιστικά σημαντικής ετερογένειας μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών αυξανόταν όταν ο αριθμός των μελετών που γινόταν πάνω σε ένα θέμα αυξανόταν (λόγος αναλογιών: 1.15 για κάθε επιπρόσθετη μελέτη, $P=0,02$). Στις 10 μετα-αναλύσεις που περιείχαν λιγότερες από 6 μελέτες, δεν ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια. Αντίθετα, στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των συνδυασμένων μελετών ανιχνεύτηκε στις 7 από τις 9 μετα-αναλύσεις με τουλάχιστον 15 μελέτες. Η ισχύς της μετα-ανάλυσης να ανιχνεύει ετερογένεια αυξανόταν με την είσοδο επιπλέον μελετών. Αντίθετα, το συστηματικό



σφάλμα δημοσίευσης φαίνεται να είναι λιγότερο έντονο σε θέματα όπου περισσότερες μελέτες δημοσιεύονται τελικά.

2.3.1.3 Συσχέτιση και συγκρίσεις μεγέθους γενετικού αποτελέσματος πρώτων και επόμενων μελετών

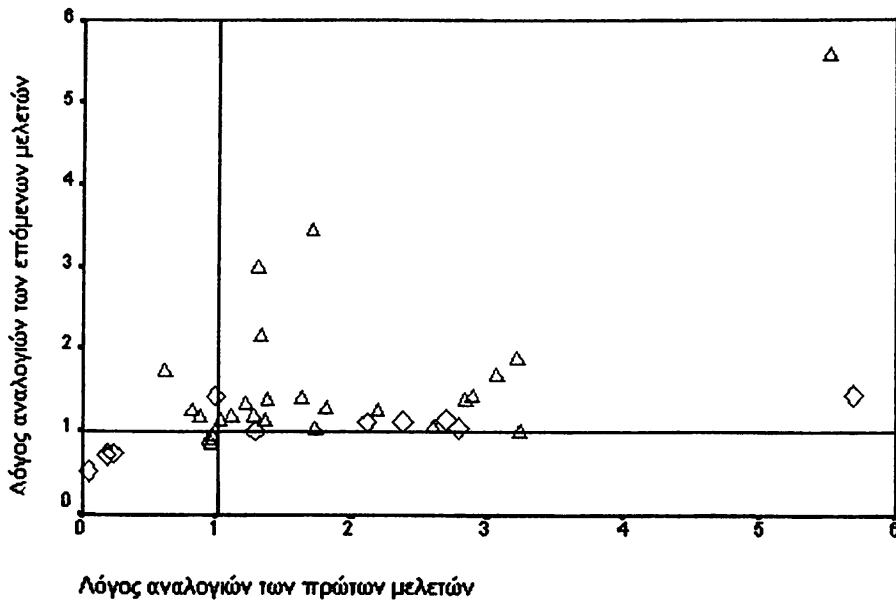
Όταν συγκρίθηκε το μέγεθος της γενετικής επίδρασης (όπως αυτή εκφράζεται από τον λόγο αναλογιών) που εμφανιζόταν στις πρώτες μελέτες έναντι των επομένων μελετών στις 36 μετα-αναλύσεις, η συσχέτιση ήταν μέτρια (μοντέλα σταθερών αποτελεσμάτων: $r=0.42$, $P=0.011$, μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων: $r=0.51$, $P=0.002$, **Γράφημα 1**).

Η πρώτη μελέτη έτεινε να παρουσιάζει πιο εντυπωσιακά αποτελέσματα απ' ότι οι επόμενες μελέτες (**Γράφημα 1**). Αυτό συνέβαινε σε 25 από τις 36 περιπτώσεις για τα μοντέλα σταθερών αποτελεσμάτων ($P=0.029$) και σε 26 από τις 36 περιπτώσεις για τα μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων ($P=0.011$). Ανεξάρτητα από το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση των συνοπτικών λόγων αναλογιών, σε 8 από τις 36 περιπτώσεις η απόκλιση μεταξύ πρώτης και επόμενων μελετών δεν θα μπορούσε να αποδοθεί στην τύχη και μόνο ($P<0.05$). Σε άλλες δύο περιπτώσεις, η απόκλιση ήταν στατιστικά σημαντική κατά τα μοντέλα σταθερών αποτελεσμάτων μόνο.

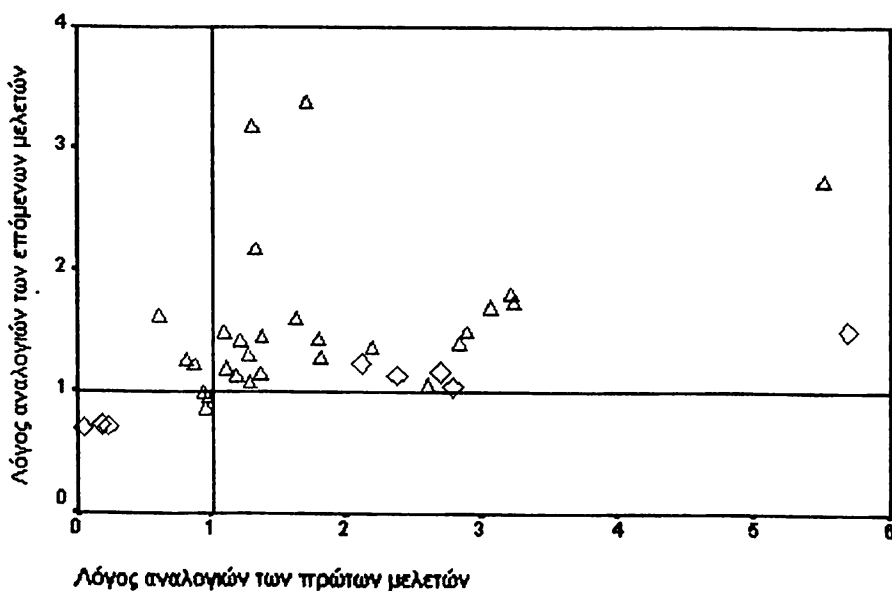


ΓΡΑΦΗΜΑ 1. Συσχέτιση των (συνοπτικών) λόγων αναλογιών των πρώτων μελετών με τους συνοπτικούς λόγους αναλογιών όλων των επακόλουθων μελετών. **(Α)** Μοντέλα σταθερών αποτελεσμάτων. **(Β)** Μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων. Λόγοι αναλογιών >1 υποδηλώνουν προδιαθεσικό ρόλο του γονιδίου για την νόσο, ενώ λόγοι αναλογιών <1 υποδηλώνουν προστατευτικό ρόλο του γονιδίου για την νόσο. Οι μπλε ρόμβοι αναπαριστούν τις μελέτες με στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ πρώτων και επόμενων μελετών.

A



B



Εκτιμώντας και τις 36 περιπτώσεις, η πιθανότητα να βρει κανείς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ πρώτων και μετέπειτα μελετών αυξανόταν καθώς περισσότερες μελέτες δημοσιεύονταν πάνω στο θέμα, όσο πιο μικρό ήταν το μέγεθος δείγματος των πρώτων μελετών και όταν οι πρώτες μελέτες πρότειναν ξεκάθαρα μια γενετική σύγκριση (Πίνακας 2). Το μικρότερο μέγεθος δείγματος των πρώτων μελετών και η ύπαρξη ξεκάθαρης αρχικά σύγκρισης ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ πρώτων και επόμενων μελετών. Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ πρώτων και επόμενων μελετών παρατηρήθηκαν σε 5 από τις 7 περιπτώσεις όπου το μέγεθος δείγματος της πρώτης μελέτης ήταν μικρότερο από 150, σε σχέση με 3 από τις 29 περιπτώσεις όπου το μέγεθος δείγματος της πρώτης μελέτης ήταν μεγαλύτερο από 150. Επίσης, διαφορές παρατηρήθηκαν σε 4 από τις 9 μετα-αναλύσεις όπου τουλάχιστον 15 μελέτες είχαν δημοσιευτεί, ενώ δεν παρατηρήθηκαν πουθενά τέτοιες διαφορές στις 10 μετα-αναλύσεις με 5 ή λιγότερες μελέτες.



ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ πρώτων και επόμενων μελετών.

Προγνωστικός παράγοντας	Μονοπαραγοντικές εξαρτήσεις		Πολυπαραγοντικές εξαρτήσεις	
	Λόγος αναλογιών (95% ΔΕ)	P	Λόγος αναλογιών (95% ΔΕ)	P
Συνολικός αριθμός μελετών πάνω στο θέμα	1,17 (1,03 – 1,33)	0,020	1,18 (1,02 – 1,37)	0,028
Μέγεθος δείγματος της πρώτης μελέτης	0,42 (0,17 – 0,98)	0,046	0,44 (0,19 – 0,99)	0,050
Ξεκάθαρη αρχική σύγκριση	9,33 (1,01 – 86,3)	0,044	ΜΣ	ΜΣ

Λόγος αναλογιών >1 υποδηλώνει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης στατιστικά σημαντικής διαφοράς ($P < 0,05$) μεταξύ πρώτων και επόμενων μελετών.

2.3.1.4 Εξέλιξη της γενετικής πληροφορίας στον χρόνο

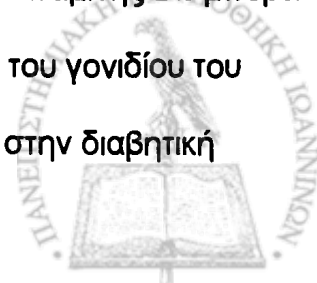
Το **Γράφημα 2** αναπαριστά τις 8 μετα-αναλύσεις στις οποίες τα αποτελέσματα της πρώτης μελέτης διαφέρουν στατιστικά σημαντικά από αυτά των επόμενων μελετών κατά τα μοντέλα τόσο σταθερών, όσο και τυχαίων αποτελεσμάτων. Το κλασικό σενάριο είναι η εμφάνιση μιας πολύ ισχυρής γενετικής συσχέτισης στην πρώτη μελέτη, η οποία γίνεται όλο και πιο ασθενής ή και αντιστρέφεται καθώς όλο και περισσότερη γενετική πληροφορία συσσωρεύεται πάνω στο συγκεκριμένο θέμα. Τέτοιου είδους φαινόμενο θα μπορούσε να υποδηλώνει ένα ψευδές εύρημα, το οποίο αδυνατεί να επαληθευτεί από μετέπειτα ερευνητική προσπάθεια, ένα αληθές εύρημα το οποίο υπερεκτιμήθηκε αρχικά και τοποθετήθηκε στην σωστή του βάση μετέπειτα,



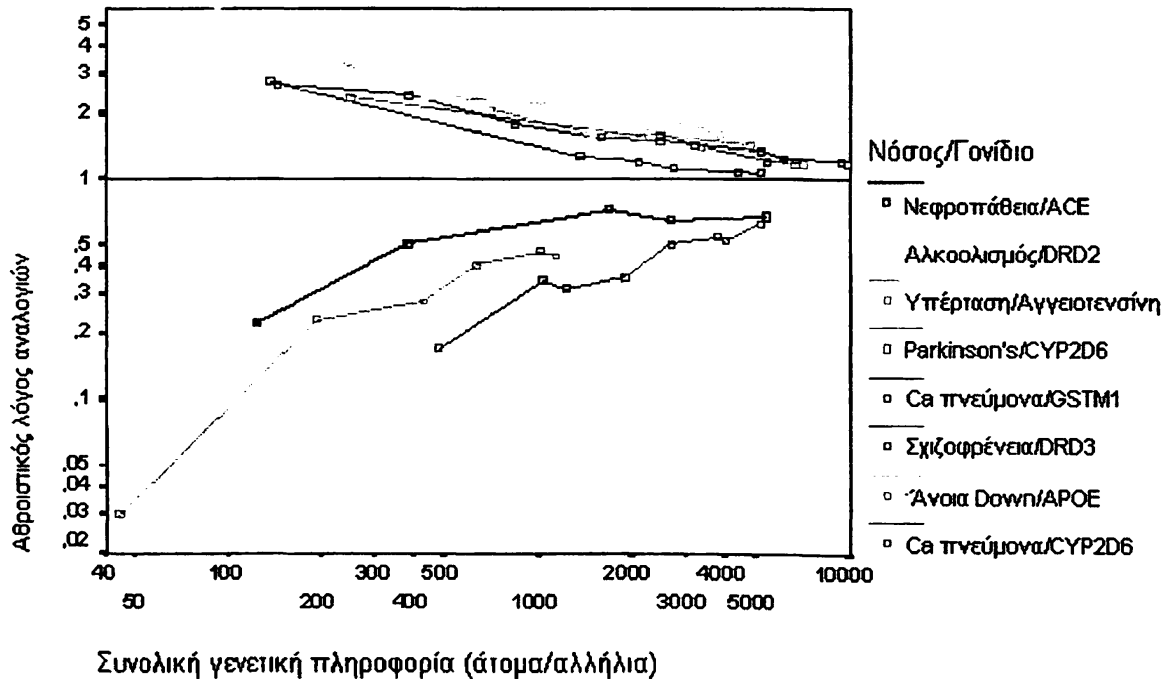
ή τέλος την επίδραση ενός γονιδίου που είναι ισχυρότερη σε κάποιους πληθυσμούς σε σχέση με κάποιους άλλους.

Οι πρώτες μελέτες σε αυτές τις 8 μετα-αναλύσεις δημοσιεύτηκαν σε συναγωνιστικά περιοδικά υψηλής διεθνούς εμβέλειας (5 σε περιοδικά με συντελεστή εμβέλειας πάνω από 9, και 3 σε περιοδικά με συντελεστή εμβέλειας μεταξύ 2,5 και 4), και έδειξαν ισχυρές συσχετίσεις είτε με μεγάλους λόγους αναλογιών (2,1 έως 5,7) που υποδηλώνουν γενετική προδιάθεση για το υπό εξέταση νόσημα, ή με μικρούς λόγους αναλογιών (0,03 έως 0,22) που υποδηλώνουν γενετική προστασία για το υπό εξέταση νόσημα. Οι επόμενες μελέτες πάνω στα ίδια θέματα έδειξαν πιο οριακές ή μη-στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Οι επόμενες μελέτες δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά με μικρότερους κατά μέσο όρο συντελεστές εμβέλειας απ' ό,τι οι πρώτες μελέτες σε 4 περιπτώσεις, ή σε περιοδικά με παρόμοιους συντελεστές εμβέλειας στις άλλες 4 περιπτώσεις.

Οι επόμενες μελέτες απέτυχαν να επικυρώσουν την αρχικά προτεινόμενη σημασία πολυμορφισμών του γονιδίου του υποδοχέα της ντοπαμίνης D3 για την εμφάνιση σχιζοφρένειας, πολυμορφισμών του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης E για την εμφάνιση άνοιας σε ασθενείς με σύνδρομο Down, πολυμορφισμών του γονιδίου της αγγειοτενσίνης για ιδιοπαθή υπέρταση, μεταλλάξεων του γονιδίου του κυτοχρώματος P450 2D6 (CYP2D6) για νόσο του Parkinson, και μεταλλάξεων του γονιδίου του κυτοχρώματος P450 2D6 (CYP2D6) για καρκίνο του πνεύμονα. Οι επόμενες μελέτες επιβεβαίωσαν ότι πολυμορφισμοί του γονιδίου της S τρανφεράσης της γλουταθειόνης M1 μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα, πολυμορφισμοί του γονιδίου του υποδοχέα της ντοπαμίνης D2 μπορεί να προδιαθέτουν σε ανάπτυξη αλκοολισμού, και πολυμορφισμοί του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης πιθανόν εμπλέκονται στην διαβητική



ΓΡΑΦΗΜΑ 2. Μεταβολή της ισχύος μιας γενετικής συσχέτισης με την συσσώρευση της γενετικής πληροφορίας. Διαγράμματα επαναληπτικής αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τις 8 μετα-αναλύσεις όπου τα αποτελέσματα των πρώτων μελετών διέφεραν στατιστικά σημαντικά ($P < 0,05$) από τα αποτελέσματα των επόμενων μελετών. Κάθε γραμμή ξεκινά από τον λόγο αναλογιών της πρώτης μελέτης. Κάθε τετράγωνο αντιστοιχεί στην επανεκτιμούμενη γενετική επίδραση μετά από κάθε νέα μελέτη γενετικής συσχέτισης που δημοσιεύεται. Αθροιστικοί λόγοι αναλογιών υπολογίζονται στο τέλος κάθε ημερολογιακού έτους, συνοψίζοντας την εκτίμηση για το μέγεθος της γενετικής επίδρασης μέχρι εκείνη την χρονική στιγμή. Στον οριζόντιο άξονα απεικονίζεται ο συνολικός αριθμός των ατόμων για τους οποίους έγινε γονοτυπική εξέταση (συγκρίσεις με βάση γονοτύπους) ή ο συνολικός αριθμός των μελετηθέντων αλληλίων (συγκρίσεις με βάση αλληλία).

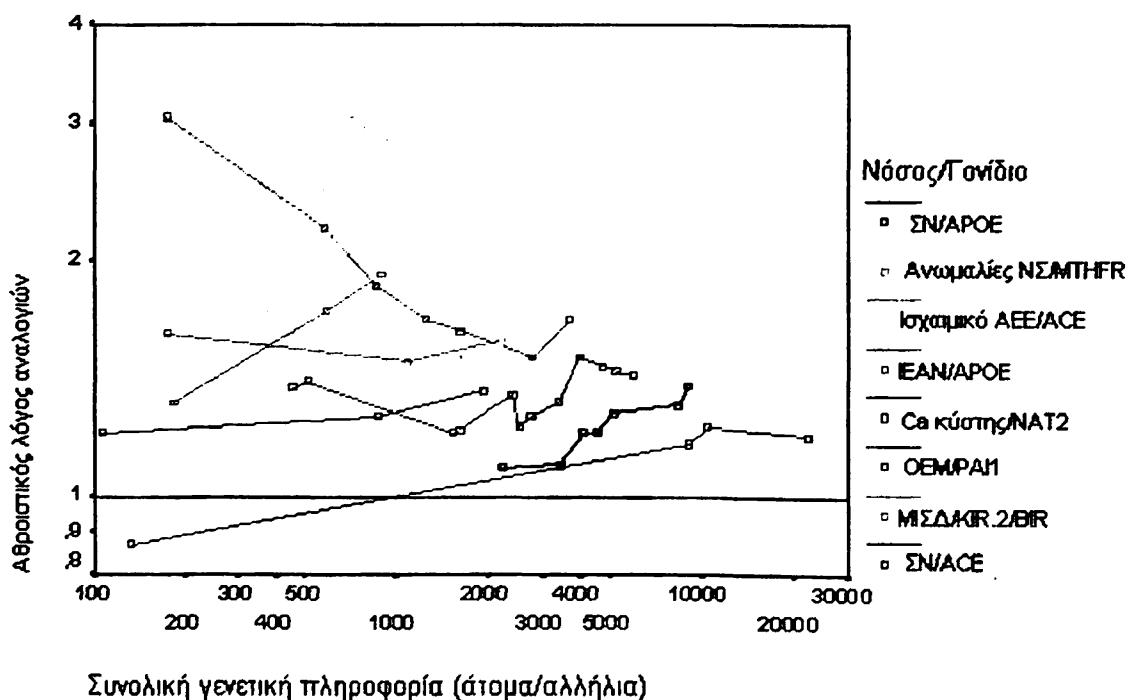


Αντίστοιχα, σε άλλες 8 περιπτώσεις οι πρώτες μελέτες δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις συχνότητες των υπό εξέταση πολυμορφισμών μεταξύ ασθενών και υγιών, αλλά καθώς περισσότερες μελέτες δημοσιεύτηκαν, οι γενετικές συσχετίσεις έγιναν στατιστικά σημαντικές στο τέλος της μετα-ανάλυσης. Τα αποτελέσματα των πρώτων μελετών σε αυτά τα 8 θέματα δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά από αυτά των επόμενων μελετών. Οι μεταβολές των αθροιστικών λόγων αναλογιών απεικονίζονται στο **Γράφημα 3**. Σε αυτά τα 8 θέματα, οι πρώτες μελέτες είχαν δημοσιευτεί σε περιοδικά με συντελεστή εμπέλειας μεταξύ 1,1 και 10,2.

Σε 12 από τα υπόλοιπα θέματα οι πρώτες μελέτες δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις και αυτό εξακολούθησε να ισχύει μέχρι το τέλος της μετα-ανάλυσης. Τέλος, στις υπόλοιπες 8 συσχετίσεις, η συσχέτιση ήταν στατιστικά σημαντική από τις πρώτες μελέτες μέχρι το τέλος της μετα-ανάλυσης.



ΓΡΑΦΗΜΑ 3. Μεταβολή της ισχύος μιας γενετικής συσχέτισης με την συσσώρευση της γενετικής πληροφορίας. Διαγράμματα επαναληπτικής αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τις 8 μετα-αναλύσεις όπου τα αποτελέσματα των πρώτων μελετών δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, ενώ η μετα-ανάλυση καταλήγει σε μια εκτίμηση της γενετικής συσχέτισης που είναι στατιστικά σημαντική. Κάθε γραμμή ξεκινά από τον λόγο αναλογιών της πρώτης μελέτης. Κάθε τετράγωνο αντιστοιχεί στην επανεκτιμώμενη γενετική επίδραση μετά από κάθε νέα μελέτη γενετικής συσχέτισης που δημοσιεύεται. Αθροιστικοί λόγοι αναλογιών υπολογίζονται στο τέλος κάθε ημερολογιακού έτους, συνοψίζοντας την εκτίμηση για το μέγεθος της γενετικής επίδρασης μέχρι εκείνη την χρονική στιγμή. Στον οριζόντιο άξονα απεικονίζεται ο συνολικός αριθμός των ατόμων για τους οποίους έγινε γονοτυπική εξέταση (συγκρίσεις με βάση γονοτύπους) ή ο συνολικός αριθμός των μελετηθέντων αλληλίων (συγκρίσεις με βάση αλληλία).

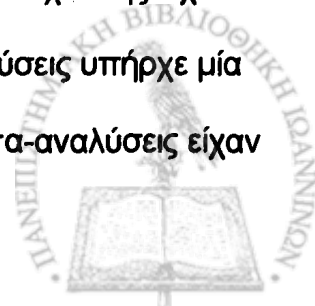


2.3.2 Συγκρίσεις μετα-αναλύσεων σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή

2.3.2.1 Πληθυσμός μετα-αναλύσεων σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή

73 μετα-αναλύσεις εξετάστηκαν για το αν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στο δεύτερο μέρος της ανάλυσης. Από αυτές, σε μία δεν αναφερόταν η φυλετική ταυτότητα σε περισσότερο από το 20% των μελετών, 29 είχαν διαθέσιμα δεδομένα μόνο για πληθυσμούς Ευρωπαϊκής καταγωγής, και 2 περιείχαν μελέτες μόνο με πληθυσμούς από την Άπω Ανατολή. Οι μετα-αναλύσεις αυτές εξαιρέθηκαν, και έτσι 41 μετα-αναλύσεις κρίθηκαν κατάλληλες για περαιτέρω ανάλυση με συνολικό μέγεθος δείγματος 198.941. Οι βιβλιογραφικές αναφορές τόσο των μετα-αναλύσεων που κρίθηκαν κατάλληλες όσο και αυτών που αποκλείστηκαν από τις αναλύσεις παρατίθενται στο **Παράρτημα 2A** και **2B** αντίστοιχα.

Στον **Πίνακα 3** φαίνονται τα χαρακτηριστικά των 41 επιλεγθέντων μετα-αναλύσεων. Για κάθε μετα-ανάλυση παρατίθεται το νόσημα και οι συναφείς εκβάσεις, το γονίδιο και ο υπό εξέταση πολυμορφισμός (συμβολισμός με συμβατική ορολογία), η ακριβής γενετική σύγκριση, ο αριθμός των μελετών και ο αριθμός των ατόμων ή των αλληλίων για τα οποία υπήρχε γονοτυπική πληροφορία, καθώς επίσης και ο αριθμός των μελετών και ο αριθμός των ατόμων ή των αλληλίων για τα οποία υπήρχε γονοτυπική πληροφορία ανά φυλετική ομάδα. Οι μετα-αναλύσεις αυτές περιείχαν 495 μονοφυλετικές μελέτες γενετικής συσχέτισης, από τις οποίες 351 είχαν εξετάσει πληθυσμούς Ευρωπαϊκής καταγωγής, 89 πληθυσμούς από την Άπω Ανατολή, 34 πληθυσμούς Αφρικανικής καταγωγής, και 12 μελέτες γενετικής συσχέτισης είχαν μελετήσει πληθυσμούς άλλων εθνοτήτων. Σε όλες τις μετα-αναλύσεις υπήρχε μία τουλάχιστον μελέτη με Ευρωπαϊκό πληθυσμό, ενώ 32 και 18 μετα-αναλύσεις είχαν



δεδομένα για Ασιατικούς και Αφρικανικούς πληθυσμούς αντίστοιχα. Εννέα μετα-αναλύσεις περιείχαν μελέτες που είχαν εξετάσει άλλους πληθυσμούς (5 πληθυσμούς από το Ισραήλ, 3 πληθυσμούς από την Τουρκία, μία Αραβικούς πληθυσμούς). Σε μία μετα-ανάλυση υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για 4 φυλετικές ομάδες, ενώ 16 και 24 μετα-αναλύσεις περιείχαν δεδομένα από 3 και 2 φυλές αντίστοιχα.



ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Χαρακτηριστικά των 41 μετα-αναλύσεων μελετών γενετικής συσχέτισης σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή.

ID	Νόσημα / Έκβαση	Γονίδιο (πολυμορφισμός) – Γενετική σύγκριση	Κατανομή ανά φυλετική ομάδα					
			Συνολικά [†]	Ευρωπαίοι	Α.Ανατολή	Αφρικανοί	Άλλοι	ΔΑ
			Ατομα* (Μελέτες)					
1	Καρκίνος πνεύμονα	CYP2D6 (ανεπαρκής οξειδωση) – πτωχοί μεταβολίζοντες vs. Λοιποί	4091 (14)	4003 (13)	0	88 (1)	0	1071 (1)
2	Διπολική διαταραχή	DRD3 (Bai1) – Αλληλίο 1 vs 2	3392 (9)	2640 (7)	752 (2)	0	0	0
3	Διπολική διαταραχή	MAOA (CA) - Αλληλίο 122 vs λοιπά	1932 (7)	1499 (5)	433 (2)	0	0	0
4	Καρκίνος πνεύμονα	CYP1A1 (MspI) - +/+ vs λοιποί	4263 (15)	3338 (10)	172 (1)	753 (4)	0	0
5	Καρκίνος πνεύμονα	GSTM1 (απαλοιφή γονιδίου) - Ομοζυγώτες απαλοιφής vs λοιποί	9620 (22)	7485 (18)	1486 (2)	649 (2)	0	104 (1)
6	Καρκίνος πνεύμονα	CYP1A1 (4889A/G) - GG vs AA+AG	2392 (7)	1479 (4)	155 (1)	658 (2)	0	0
7	Καρκίνος συροδόχου κύστης	GSTM1 (απαλοιφή γονιδίου) - Ομοζυγώτες απαλοιφής vs λοιποί	4723 (18)	3701 (10)	660 (3)	127 (2)	235 (3Ap)	0
8	Αντιφωσφολιπιδαιμικό σύνδρομο	FCGR2A (R131H) - RR vs RH + HH	2134 (10)	1371 (6)	614 (3)	149 (1)	0	0
9	Νεφρίτιδα ΣΕΛ	FCGR2A (R131H) - RR vs RH + HH	2801(21)	1641 (11)	709 (6)	451 (4)	0	0
10	ΣΕΛ	FCGR2A (R131H) - RR vs RH + HH	4708 (19)	2694 (10)	1339 (6)	675 (3)	0	0
11	Υπερτροφία αριστερής κοιλίας	ACE (Εισαγωγή /Απαλοιφή) – Αλληλίο D vs I	8058 (11)	7622 (9)	436 (2)	0	0	128 (1)
12	Νεφρίτιδα ΣΕΛ	FCGR3A (F158V) – Αλληλίο F vs. V	4830 (16)	2512 (7)	1500 (5)	818 (4)	0	0
13	Καρκίνος συροδόχου κύστης	NAT2 (αλληλία καθυστερούμενης ακετυλίωσης) – Ομοζυγώτες αλληλίων καθυστερούμενης ακετυλίωσης vs λοιποί	5836 (21)	5174 (16)	635 (4)	27 (1)	0	0
14	Μη-συνδρομικός	TGFA (TaqI) - Αλληλίο 2 vs 1	5836 (14)	4654 (8)	906 (3)	276 (3)	0	0



ID **Νόσημα / Έκβαση** **Γονίδιο (πολυμορφισμός) – Γενετική σύγκριση** **Κατανομή ανά φυλετική ομάδα**
Ατομα* (Μελέτες)

λαγύχειλος

15	Καρκίνος προστάτη	<i>CYP17 (T10C) - A2A2 + A1A2 vs. A1A1</i>	5159 (12)	4026 (7)	886 (2)	247 (3)	0	0
16	Καρκίνος προστάτη	<i>SRD5A2 (V98L) - LL + VL vs. VV</i>	5907 (12)	3909 (7)	1230 (3)	768 (2)	0	0
17	Καρκίνος προστάτη	<i>SRD5A2 (A49T) - AT + TT vs. AA</i>	3731 (8)	2567 (5)	687 (2)	477 (1)	0	0
18	Καρκίνος προστάτη	<i>SRD5A2 (TA repeat) - Ομόζυγώτες μακρού αλληλίου vs. 2487 (4) λοιποί</i>	1992 (3)	1992 (3)	495 (1)	0	0	0
19	Προ-εκλαμψία	<i>Factor V (μετάλλαξη Leiden) - Αλληλίο V vs. v</i>	9876 (18)	9210 (16)	0	0	662 (21op)	414 (1)
20	IgA νεφροπάθεια	<i>ACE (Εισαγωγή /Απαλοιφή) - DD vs DI + II</i>	1774 (7)	1356 (4)	418 (3)	0	0	0
21	Ισχαιμικό ΑΕΕ	<i>ACE (Εισαγωγή /Απαλοιφή) - DD vs DI + II</i>	2160 (6)	1918 (5)	252 (1)	0	0	0
22	ΣΕΛ	<i>FCGR3A (F158V) - Αλληλίο F vs. V</i>	4750 (13)	2100 (6)	1770 (4)	880 (3)	0	0
23	Διαβητική νεφροπάθεια	<i>ACE (Εισαγωγή /Απαλοιφή) - II vs ID + DD</i>	5289 (19)	4527 (14)	762 (5)	0	0	104 (1)
24	Καρκίνος προστάτη	<i>VDR (TaqI) - Αλληλίο t vs. T</i>	9428 (17)	6484 (9)	2842 (5)	102 (3)	0	0
25	Καρκίνος προστάτη	<i>VDR (polyA) - Αλληλίο S vs. L</i>	2173 (7)	1509 (4)	604 (1)	60 (2)	0	0
26	Καρκίνος προστάτη	<i>VDR (BsmI) - Αλληλίο B vs. b</i>	4332 (4)	1926 (1)	2406 (3)	0	0	0
27	Καρκίνος προστάτη	<i>VDR (FokI) - Αλληλίο f vs. F</i>	2118 (3)	1140 (2)	978 (1)	0	0	0
28	Νόσος Parkinson	<i>UCH-L1 - YY + YS vs. S/S</i>	4194 (11)	2894 (7)	1300 (4)	0	0	0
29	Νόσος Alzheimer	<i>CTSD - Αλληλίο T vs. C</i>	12944 (16)	11436 (15)	1508 (1)	0	0	0
30	Νόσος Alzheimer	<i>LPR/LPR εξόνιο3 (766 C/T) - CC vs CT + TT</i>	4097 (8)	3751 (7)	346 (1)	0	0	0
31	Αποβολή	<i>MTHFR (677C/T) - TT vs CT + CC</i>	1097 (6)	1038 (5)	0	0	59 (11op)	0
32	ΣΝ	<i>APOE (ε2/ε3/ε4) - ε4/ε3+ε4/ε2+ε4/ε4 vs ε3/ε3</i>	8962 (9)	7875 (7)	1087 (2)	0	0	0
33	Άνοια σε Down	<i>APOE (ε2/ε3/ε4) - Αλληλίο ε2 vs ε3+ε4</i>	966 (8)	760 (7)	196 (1)	0	0	164 (1)

ID	Νόσημα / Έκβαση	Γονίδιο (πολυμορφισμός) – Γενετική σύγκριση	Κοινονομή ανά φυλετική ομάδα					
			Άτομα* (Μελέτες)					
34	OEM	F5 (1691G/A) - AA + AG vs GG	5659 (10)	5360 (9)	0	299 (11ορ)	278 (2)	
35	OEM	F2 (20210G/A) – AA + AG vs GG	5580 (6)	5281 (5)	0	299 (11ορ)	57 (1)	
36	Ισχυαμική αγγειακή εγκεφαλική νόσος	APOE (ε2/ε3/ε4) - Αλληλία ε4 vs λοιπά	3632 (9)	2920 (7)	712 (2)	0	0	
37	ΣΝ	ITGB3 (L33P) – A2A2 + A1A2 vs. A1A1	17029 (31)	16500 (29)	0	259 (2)	268 (1)	
38	Σχιζοφρένεια	DRD3 (BaII) - II+22 vs I2	4346 (22)	2642 (14)	1561 (7)	0	143 (11ορ)	775 (4)
39	Ανωμαλίες νευρικού σωλήνα	MTHFR (677C/T) - TT vs CT + CC	3730 (12)	3588 (11)	0	0	142 (11ου)	150 (1)
40	Ανωμαλίες νευρικού σωλήνα (μητέρα-φορέας του γονότυπου)	MTHFR (677C/T)– TT vs CT + CC	1955 (8)	1822 (7)	0	0	133 (11ου)	0
41	Ανωμαλίες νευρικού σωλήνα (πατέρας-φορέας του γονότυπου)	MTHFR (677C/T) - TT vs CT + CC	950 (5)	824 (4)	0	0	126 (11ου)	0

* οι αριθμοί αναφέρονται σε άτομα ή αλληλία (μελέτες ή υπο-ομάδες μελετών) με γνωστή φυλετική καταγωγή, † άτομα και μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις.

Για τα ID 1, 5, 7, 13, σε κάποιες μελέτες η κατανομή των γονοτύπων έγινε με βάση τον φαινότυπο.



2.3.2.2 Διαφορές μεταξύ των συχνοτήτων των υπό μελέτη πολυμορφισμών στους πληθυσμούς ελέγχου

Η ετερογένεια μεταξύ των γενετικών συχνοτήτων στους πληθυσμούς ελέγχου ήταν σχεδόν πάντα παρούσα (**Πίνακας 4**). Τριάντα-πέντε μετα-αναλύσεις (85%) παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις συχνότητες ελέγχου των υπό εξέταση πολυμορφισμών, όταν όλες οι μελέτες ανά μετα-ανάλυση ελήφθησαν υπό όψη. Σε 9 μετα-αναλύσεις υπήρχε στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ όλων των μελετών, η οποία όμως εξαφανιζόταν όταν οι μελέτες αναλύθηκαν κατά φυλή. Αντίστοιχα, σε μόνο μία μετα-ανάλυση υπήρχε στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών μιας φυλετικής ομάδας, χωρίς να υπάρχει ετερογένεια όταν όλες οι μελέτες της μετα-ανάλυσης εξετάστηκαν μαζί.

Οι συνοπτικές συχνότητες των πολυμορφισμών που εξετάστηκαν στους πληθυσμούς ελέγχου ανά φυλή φαίνονται στο **Γράφημα 4**. Η διακύμανση μεταξύ των φυλών ήταν μεγαλύτερη από την διακύμανση εντός των φυλών σε 22 μετα-αναλύσεις, ενώ το αντίθετο συνέβη σε 19 περιπτώσεις (**Παράρτημα 2Γ**). Στις συγκρίσεις ανά ζεύγη φάνηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε 21 από τις 32 (66%, ΔΕ: 47-81%) συγκρίσεις μεταξύ Ευρωπαϊκών πληθυσμών και πληθυσμών της Άπω Ανατολής, σε 7 από τις 18 (39%, ΔΕ: 17-64%) συγκρίσεις μεταξύ Ευρωπαϊκών και Αφρικανικών πληθυσμών, και σε 10 από τις 16 (63%, ΔΕ: 35-85%) συγκρίσεις μεταξύ Αφρικανικών πληθυσμών και πληθυσμών της Άπω Ανατολής (**Παράρτημα 2Δ**). Όταν εκτιμήθηκε η έκταση της ετερογένειας με την δοκιμασία I^2 , παρατηρήθηκε μεγάλη ετερογένεια (όπως ορίζεται με $I^2 \geq 75\%$) μεταξύ των διαφόρων φυλετικών ομάδων σε 24 από τις 41 (59%, ΔΕ: 42-74%) μετα-αναλύσεις (**Γράφημα 4**).



ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών (συχρότητες των πολυμορφισμών στους πληθυσμούς ελέγχου, λόγοι αναλογιών)

ID	Στατιστικά σημαντική ετερογένεια στις γενετικές συχρότητες στους πληθυσμούς έλεγχου				Στατιστικά σημαντική ετερογένεια στους λόγους αναλογιών			
	Συνολικά	Ευρωπαίοι	Α.Ανατολή	Αφρικανοί	Συνολικά	Ευρωπαίοι	Α.Ανατολή	Αφρικανοί
1	+	-			+	+		
2	-	-	-		-	-	-	
3	-	-	+		-	-	-	
4	+	+		-	-	-		-
5	+	+	-	-	+	+	-	-
6	+	+		-	-	-		-
7	+	-	-	-	+	+	-	-
8	+	-	-		-	-	-	
9	+	+	+	+	-	+	-	-
10	+	+	+	+	-	-	-	+
11	+	+	+		+	-	+	
12	+	+	+	-	-	-	-	-
13	+	+	+		+	+	+	
14	-	-	-	-	+	+	-	-
15	+	+	-	-	+	+	+	-
16	+	+	+	-	-	-	-	-
17	+	+	-		-	-	-	
18	-	-			-	-		
19	+	+			+	+		
20	+	-	-		-	-	-	
21	+	+			+	-		
22	+	+	-	-	+	+		
23	+	-	-		+	+		



ID	Στατιστικά σημαντική ετερογένεια στις γενετικές συχνότητες στους πληθυσμούς έλεγχου				Στατιστικά σημαντική ετερογένεια στους λόγους αναλογιών			
	Συνολικά	Ευρωπαίοι	Α.Ανατολή	Αφρικανοί	Συνολικά	Ευρωπαίοι	Α.Ανατολή	Αφρικανοί
24	+	-	-	-	-	-	-	-
25	+	-	-	-	-	-	-	-
26	+	-	+	-	+	-	+	-
27	+	-	-	-	-	-	-	-
28	+	-	-	-	-	-	-	-
29	+	+	-	-	+	+	-	-
30	+	+	-	-	+	+	-	-
31	+	+	-	-	-	-	-	-
32	+	+	-	-	+	+	-	-
33	+	+	-	-	+	+	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-	-
35	+	+	-	-	-	-	-	-
36	+	-	-	-	-	-	-	-
37	+	+	-	-	+	+	-	+
38	+	-	+	-	-	+	-	-
39	+	+	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-	-	-
41	+	+	-	-	-	-	-	-

+ στατιστικά σημαντική ετερογένεια, - μη-στατιστικά σημαντική ετερογένεια.

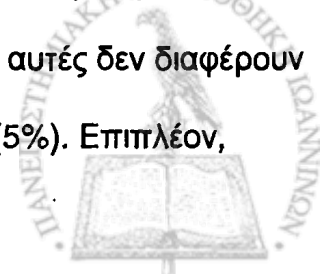
Ο αριθμός ID αντιστοιχεί στο ID του πίνακα 3. Για τις μετα-αναλύσεις με ID 7 και 19 υπήρχαν περισσότερες από μία μελέτες με άτομα που δεν ανήκαν σε καμία από τις τρεις μεγάλες φυλετικές ομάδες και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια, τόσο για τις συχνότητες των πολυμορφισμών στους πληθυσμούς ελέγχου, όσο και για τους λόγους αναλογιών.



2.3.2.3 Διαφορές μεταξύ των λόγων αναλογιών ανά φυλή

Η ετερογένεια ήταν σχετικά συχνή για το μέγεθος της γενετικής επίδρασης (λόγοι αναλογιών), όταν εξετάστηκαν όλες οι μελέτες. Σε 17 μετα-αναλύσεις υπήρχε στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των λόγων αναλογιών όλων των μελετών. Μόνο σε μία μετα-ανάλυση υπήρχε στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ όλων των μελετών, η οποία εξαφανιζόταν στις αναλύσεις ανά φυλή. Το αντίθετο συνέβη σε 3 περιπτώσεις (**Πίνακας 4**).

Παρόλο που οι εξετασθέντες γενετικοί δείκτες παρουσίαζαν εκσεσημασμένη διαφοροποίηση στις συχνότητες με τις οποίες ανευρίσκονταν σε πληθυσμούς με διαφορετική εξελικτική πορεία, το μέγεθος της γενετικής επίδρασης του καθενός από αυτούς στο νόσημα που διερευνούνταν κάθε φορά ήταν αξιοσημείωτα παρόμοιο ανάμεσα στις διάφορες φυλές. Οι συνοπτικοί λόγοι αναλογιών ανά φυλή φαίνονται στο **Γράφημα 4**. Θα πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι για κάποιες μετα-αναλύσεις με σχετικά περιορισμένη ποσότητα πληροφορίας, διαφορές μεσαίου μεγέθους πιθανόν να έχουν διαφύγει λόγω χαμηλής στατιστικής ισχύος. Πάρα ταύτα, η παρατηρούμενη διαφοροποίηση μεταξύ των μεγεθών της γενετικής επίδρασης ήταν περιορισμένη και η παρατηρούμενη διακύμανση μεταξύ των φυλών ήταν μεγαλύτερη από την διακύμανση εντός των φυλών μόνο σε 6 μετα-αναλύσεις, ενώ το αντίθετο συνέβη σε 35 περιπτώσεις (**Παράρτημα 2Ε**). Στις συγκρίσεις ανά ζεύγη, φάνηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε 3 από τις 32 (9%, ΔΕ: 2-25%) συγκρίσεις μεταξύ Ευρωπαϊκών πληθυσμών και πληθυσμών της Άπω Ανατολής, σε 2 από τις 18 (11%, ΔΕ: 1-17%) συγκρίσεις μεταξύ Ευρωπαϊκών και Αφρικανικών πληθυσμών, και σε καμία από τις 16 (0%, ΔΕ: 0-9%) συγκρίσεις μεταξύ Αφρικανικών πληθυσμών και πληθυσμών της Άπω Ανατολής (**Παράρτημα 2ΣΤ**). Οι διαφορές αυτές δεν διαφέρουν και πολύ από αυτές που θα περίμενε κανείς από τύχη και μόνο (5%). Επιπλέον,

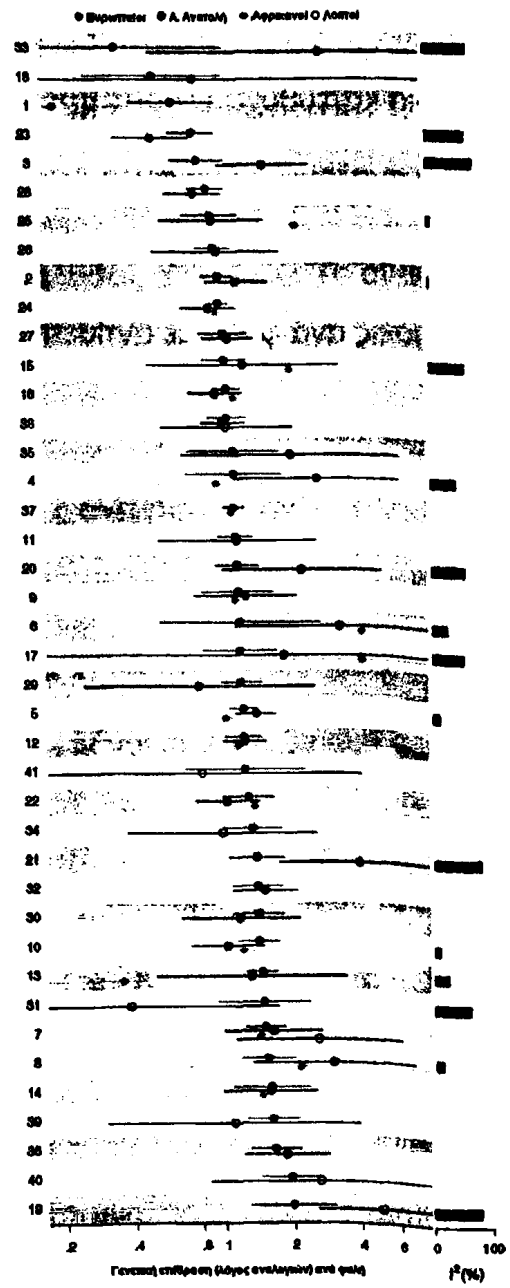
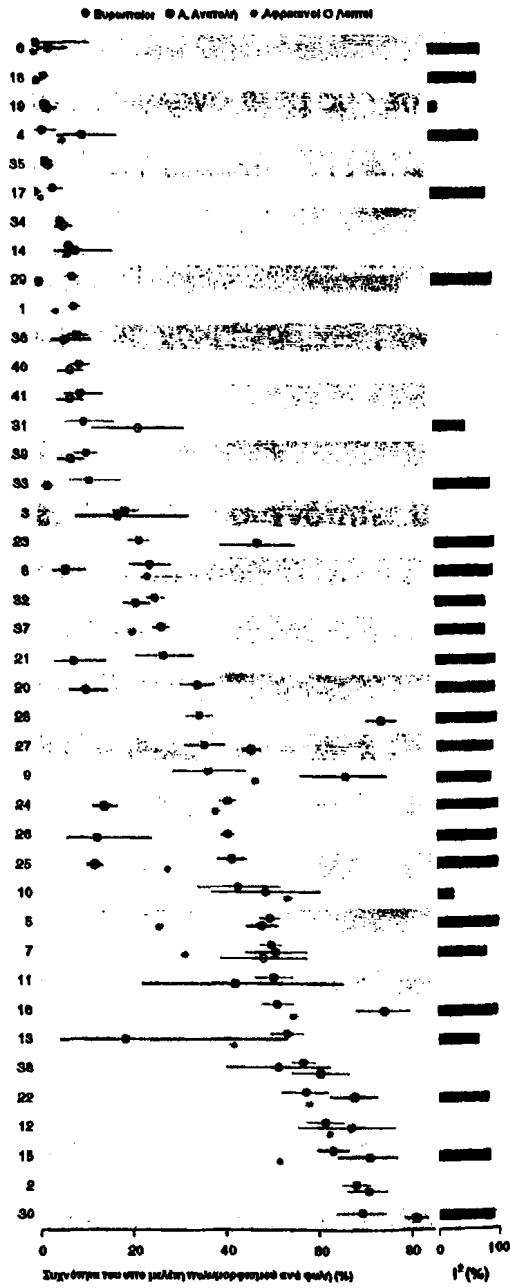


υπήρχε μεγάλη ετερογένεια ($I^2 \geq 75\%$) μεταξύ των διαφόρων φυλετικών ομάδων μόνο σε 3 από τις 41 (7%, ΔΕ: 2-20%) μετα-αναλύσεις (Γράφημα 4).

Σε 30 μετα-αναλύσεις (73%) όλοι οι συνοπτικοί λόγοι αναλογιών ανά φυλή ήταν προς την ίδια κατεύθυνση (Γράφημα 4). Μόνο σε δύο μετα-αναλύσεις, οι συνοπτικοί λόγοι αναλογιών ανά φυλή ήταν σε αντίθετες κατευθύνσεις και για έναν από αυτούς τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά. Στατιστικά σημαντικές γενετικές συσχετίσεις ανά φυλή με αντίθετη κατεύθυνση δεν βρέθηκαν σε καμία περίπτωση.



Οι αριθμοί στο αριστερό μέρος κάθε γραφήματος αντιστοιχούν στο ID του πίνακα 3. Οι
 ώδες μπάρες στο δεξιό μέρος κάθε γραφήματος αντιστοιχούν στον εκτιμητή της
 ετερογένειας I^2 .



2.3.2.4 Συγκρίσεις στατιστικά σημαντικών μετα-αναλύσεων σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή

Από τις 41 γενετικές συσχετίσεις που εξετάστηκαν, 18 ήταν στατιστικά σημαντικές όταν όλες οι μελέτες ελήφθησαν υπόψη. Σε αυτό το υποσύνολο των επιβεβαιωμένων συσχετίσεων, παρατηρήθηκαν παρόμοια αποτελέσματα για το μέγεθος της γενετικής συσχέτισης. Σε 16 μετα-αναλύσεις (89%, ΔΕ: 65-99%) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών για τις συχνότητες των εξετασθέντων πολυμορφισμών στους πληθυσμούς ελέγχου. Σε 11 μετα-αναλύσεις (61%, ΔΕ: 36-83%) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών για τους λόγους αναλογιών όταν όλες οι μελέτες ελήφθησαν υπόψη. Στις συγκρίσεις ανά ζεύγη μεταξύ των συχνοτήτων ελέγχου των διαφόρων φυλετικών ομάδων, φάνηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε 13 από τις 29 συγκρίσεις, ενώ όταν έγιναν συγκρίσεις ανά ζεύγη για τους λόγους αναλογιών ανά φυλή, στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν σε 1 από τις 29 περιπτώσεις. Μεγάλη ετερογένεια ($I^2 \geq 75\%$) μεταξύ των συχνοτήτων ελέγχου των διαφόρων φυλετικών ομάδων παρατηρήθηκε σε 9 από τις 18 μετα-αναλύσεις (50%, ΔΕ: 26-74%), αλλά μόνο σε 2 από τις 18 μετα-αναλύσεις (11%, ΔΕ: 1-35%) μεταξύ των λόγων αναλογιών. Όλοι οι συνοπτικοί λόγοι αναλογιών ανά φυλή στρέφονταν προς την ίδια κατεύθυνση σε 17 από τις 18 (95%, ΔΕ: 73-100%) στατιστικά σημαντικές γενετικές συσχετίσεις.



2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

2.4.1 Ετερογένεια στις μετα-αναλύσεις γενετικών συσχετίσεων

Δημιουργώντας μία βάση μετα-αναλύσεων από τον τομέα της γενετικής επιδημιολογίας, επιχειρήθηκε μια συστηματική αποτίμηση σε έναν μεγάλο αριθμό μετα-αναλύσεων και επιμέρους μελετών γενετικής συσχέτισης. Οι μετα-αναλύσεις που εξετάστηκαν αναφέρονταν σε μια μεγάλη ποικιλία νοσημάτων σύνθετης κληρονομικότητας, όπως αθηρωματική νόσος, νεοπλασίες, ψυχιατρικές διαταραχές, εκφράζοντας το ήδη έντονο ενδιαφέρον της «κλινικής» ιατρικής για την γενετική και του πιθανού της ρόλου στην εμφάνιση και εξέλιξη κοινών νοσημάτων. Οι γενετικοί δείκτες που εξετάστηκαν ανιχνεύτηκαν σε αθροιστικά δείγματα που έφταναν μέχρι και τα 20.000 άτομα, παρέχοντας την δυνατότητα της διαμόρφωσης μιας αρκετά καλής εικόνας σχετικά με την πραγματική επίδραση των πιθανών γενετικών παραγόντων κινδύνου. Από την εκτίμηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών, φαίνεται πως τα αποτελέσματα των μελετών γενετικών συσχετίσεων πάνω στο ίδιο θέμα διαφέρουν συχνά μεταξύ τους. Σε περίπου μισές από τις μετα-αναλύσεις, οι παρατηρούμενες διαφορές δεν θα μπορούσαν να αποδοθούν στην τύχη και μόνο, και μάλιστα όσο περισσότερες μελέτες δημοσιεύονταν ανά θέμα, τόσο αυξανόταν η πιθανότητα εμφάνισης ετερογένειας. Ειδικότερα, όταν εξετάστηκε η σχέση πρώτης και επόμενων μελετών πάνω στο ίδιο θέμα, τα αποτελέσματα των πρώτων μελετών παρουσίασαν μέτρια συσχέτιση με τα αποτελέσματα των επακόλουθων μελετών. Στα 2/3 σχεδόν των μετα-αναλύσεων, το μέγεθος της γενετικής επίδρασης που προτεινόταν από τις πρώτες μελέτες ήταν μεγαλύτερο από αυτό που παρατηρούνταν στις επόμενες μελέτες, δείχνοντας μια έντονη τάση των πρώτων μελετών να υπερεκτιμούν την προτέτιση. Εξετάζοντας την εξέλιξη της πληροφορίας στον χρόνο, τα ευρήματα μας δείχνουν μια ποικιλία στην παρατηρούμενη τάση των γενετικών συσχετίσεων καθώς

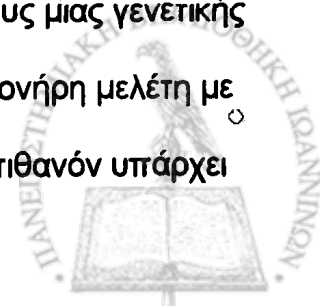


νέες μελέτες δημοσιεύονταν πάνω στο θέμα και το συνολικό δείγμα αυξανόταν.

Τυπικά, υπήρξαν 4 σενάρια τα οποία παρατηρήθηκαν εξίσου συχνά στις μετα-αναλύσεις που εξετάστηκαν:

- ο ισχυρές αρχικά γενετικές συσχετίσεις που είχαν την τάση να παλινδρομούν προς την μηδενική επίδραση (λόγος αναλογιών = 1) με το πέρασμα του χρόνου,
- ο μη-στατιστικά σημαντικές αρχικά γενετικές συσχετίσεις που η συσσωρευόμενη γενετική πληροφορία κατέστησε την γενετική συσχέτιση στατιστικά σημαντική, αλλά όχι απαραίτητα ισχυρή,
- ο γενετικές συσχετίσεις που από την αρχή μέχρι το τέλος της μετα-ανάλυσης ήταν στατιστικά σημαντικές, και
- ο γενετικές συσχετίσεις που από την αρχή μέχρι το τέλος της μετα-ανάλυσης δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Η αναζήτηση των αιτιών της παρατηρούμενης ετερογένειας αποτελεί πρόκληση για την γενετική επιδημιολογία. Πρέπει καταρχήν να λάβουμε υπόψη συστηματικά σφάλματα επιλογής: δεδομένου του μεγάλου αριθμού των πιθανών γενετικών συσχετίσεων που διερευνώνται από ερευνητικές ομάδες παγκοσμίως, τα πιο εξεζητημένα ευρήματα αποτελούν ένα ακραίο δείγμα και η συσχέτιση πιθανόν να μην είναι τόσο ακραία στις μελέτες που θα ακολουθήσουν (56). Συστηματικά σφάλματα δημοσίευσης και συστηματικά σφάλματα ελεύσεως χρόνου είναι επίσης πιθανόν να υπάρχουν (57, 58): μικρές μελέτες με «αρνητικά» στατιστικά μη-σημαντικά αποτελέσματα πιθανόν αργούν περισσότερο να δημοσιευτούν από «θετικές» στατιστικά σημαντικές μελέτες. Η εκτίμηση του μεγέθους μιας γενετικής επίδρασης μπορεί να υπερεκτιμάται, αν βασίζεται μόνο σε μία μονήρη μελέτη με εντυπωσιακά αποτελέσματα. Επίσης, σε κάποιες περιπτώσεις πιθανόν υπάρχει



μεγάλη στατιστική αβεβαιότητα στην πρώτη μελέτη. Οι γενετικές συσχετίσεις είναι συνήθως μέτριας ισχύος (λόγοι αναλογιών <2 και $>0,5$) και οι μονήρεις μελέτες δεν έχουν την δύναμη να τις ανιχνεύσουν. Πολλές μελέτες γενετικής συσχέτισης επικεντρώνουν το ενδιαφέρον τους απλά στην ανεύρεση του εμπλεκόμενου γονιδίου και όχι στην εκτίμηση του μεγέθους της επίδρασης του γονιδίου στην νόσο.

Μεμονωμένη στατιστική σημαντικότητα δεν εγγυάται μια γενετική συσχέτιση και η έλλειψη στατιστικής σημαντικότητας δεν αποκλείει την πιθανότητα ύπαρξης μιας αληθινής σχέσης.

Μια άλλη αιτία ετερογένειας θα μπορούσε να είναι μεταξύ άλλων το στατιστικό σφάλμα κακής ταξινόμησης (misclassification bias), όπου η ταξινόμηση των ατόμων που συμμετέχουν στην μελέτη στις ομάδες υγείων και ασθενών, ή φορέων του πολυμορφισμού και όχι εμφανίζει σφάλματα (59,60). Η εφαρμογή «χρυσών κανόνων» (gold standards) για τον καθορισμό των υπο εξέταση εκβάσεων καθώς και η χρήση εναλλακτικών ή επαναλαμβανόμενων μεθόδων ταυτοποίησης του γονότυπου, ως εργαλεία επικύρωσης της γενετικής πληροφορίας, θα βοηθούσαν σημαντικά προς την προσπάθεια εξάλειψης των προαναφερθέντων συστηματικών σφαλμάτων. Παράλληλα, η παρουσία συγχυτικών παραγόντων (confounders) πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη. Αν και η παρουσία ή όχι ενός γενετικού δείκτη δεν θα πρέπει να επηρεάζεται από συγχυτικούς παράγοντες, χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, πιθανές πολλαπλές δράσεις του υπο εξέταση γονιδίου πάνω στον φαινότυπο της νόσου, ή γνωστοί γενετικοί παράγοντες κινδύνου σε ανισορροπία σύνδεσης με τον πολυμορφισμό μπορούν κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες να διαταράξουν την «μεντέλεια τυχαιοποίηση» (61) και να επηρεάσουν σημαντικά τα αποτελέσματα των μελετών γενετικής συσχέτισης. Τέλος, είναι πιθανό να υπάρχει πραγματική ετερογένεια μεταξύ των μελετών η οποία δεν οφείλεται σε συστηματικό σφάλμα, αλλά



σε εγγενείς διαφορές μεταξύ των εξεταζόμενων πληθυσμών (διαφοροποιούμενη ανισορροπία σύνδεσης μεταξύ των υπό εξέταση πληθυσμών, ισχυρότερη προδιάθεση κάποιων πληθυσμών να νοσήσουν σε σχέση με κάποιους άλλους).

Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης απαιτούν προσεκτική αναπαραγωγή και αυτό αφορά όλους τους σχεδιασμούς. Για μελέτες διασύνδεσης, διάφοροι ερευνητές έχουν δείξει ότι η αναπαραγωγή είναι προβληματική κάτω από συνθήκες ετερογένειας (62, 63). Η παρουσία ετερογένειας στο μέγεθος μιας συσχέτισης είναι συχνή ακόμη και μεταξύ μελετών που έχουν φαινομενικά παρόμοιους πληθυσμούς και οι οποίες διαφέρουν ως προς παράγοντες που είναι ακόμη άγνωστοι ή ως προς παραμέτρους που οι αρχικές μελέτες δεν έλαβαν υπόψη. Η μετα-ανάλυση μπορεί να ανιχνεύσει ετερογένεια που δεν ήταν αισθητή πριν, και μια τέτοια προσέγγιση θα πρέπει να ακολουθείται σε αναλύσεις υπο-ομάδων αδρών δεδομένων και σε μελλοντικές μελέτες. Συγκεντρωτικές μέθοδοι ή μεθοδολογίες κατά Bayes προσφέρουν επίσης πιθανά πλεονεκτήματα και η ευρεία διαθεσιμότητα τέτοιου τύπου δεδομένων απαιτεί συντονισμένες ενέργειες σε παγκόσμιο επίπεδο (64 – 66). Εξάλλου, η εκτίμηση της επίδρασης της παρουσίας υπο-ομάδων (π.χ. φυλετικές διαφορές, αλληλεπιδράσεις γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων, διαφοροποιούμενες εκβάσεις) είναι δύσκολη και απαιτεί μεγάλα μεγέθη δείγματος (67, 68). Γι' αυτό είναι απαραίτητη η δημιουργία μεγάλων βάσεων δεδομένων από πληθώρα μελετών γενετικών συσχέτισεων για να εκτιμηθεί η στατιστική ισχύς και η μεθοδολογική αυστηρότητά τους, ώστε να επιτευχθεί η αντιμετώπιση των διαφορών υπο-ομάδων σε γενετικές συσχέτισεις, και τα προβλήματα που αναδύονται για την κατανόηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ πολλαπλών πολυμορφισμών ενός ή περισσότερων γονιδίων, αλλά και μεταξύ γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων σε σχέση με σημαντικά νοσήματα (69).



2.4.2 Διαφορές στο μέγεθος της γενετικής συσχέτισης μεταξύ και εντός διαφόρων φυλετικών ομάδων

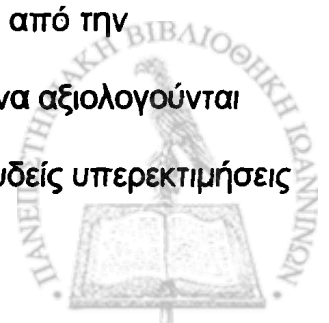
Ενημερώνοντας την υπάρχουσα βάση μετα-αναλύσεων (49, 70), αναζητήθηκαν διαφορές στις συχνότητες των υπό εξέταση πολυμορφισμών στους πληθυσμούς ελέγχου, αλλά και διαφορές στο μέγεθος της γενετικής επίδρασης μεταξύ και κατόπιν εντός τριών μεγάλων ομάδων φυλετικής καταγωγής: σε πληθυσμούς Ευρωπαϊκής, Αφρικανικής καταγωγής και σε πληθυσμούς από την Άπω Ανατολή. Η αναζήτηση πιθανών γενετικών συσχετίσεων ήταν πολύ πιο συχνή σε πληθυσμούς Ευρωπαϊκής καταγωγής. Οι συχνότητες των υπό εξέταση πολυμορφισμών στους πληθυσμούς ελέγχου παρουσίασαν σημαντική ετερογένεια μεταξύ των διαφόρων φυλετικών ομάδων σε περισσότερες από τις μισές προτεινόμενες γενετικές συσχετίσεις. Αντίθετα, μεγάλη ετερογένεια στις παρατηρούμενες γενετικές επιδράσεις (λόγοι αναλογιών) μεταξύ των φυλών ανιχνεύτηκε σε λίγες μόνο περιπτώσεις (7%), ενώ η μεταξύ των φυλών διακύμανση ήταν μεγαλύτερη από την εντός των φυλών διακύμανση μόνο στο 15% των περιπτώσεων που εξετάστηκαν.

Διαφορετικές συχνότητες γονοτύπων μεταξύ διαφόρων πληθυσμών μπορεί να επηρεάσουν τον αριθμό των ατόμων σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση ενός νοσήματος και ανισορροπίες στην σύνθεση ενός πληθυσμού είναι πιθανό να οδηγήσουν σε ψευδείς διαφορές στις συχνότητες γονοτύπων μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων σε μελέτες γενετικών συσχετίσεων (47). Παρόλα αυτά, το γεγονός ότι το μέγεθος της γενετικής επίδρασης δεν εμφανίζει σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ διαφορετικών φυλών υποδηλώνει ότι οι γενετικοί αυτοί παράγοντες αντιπροσωπεύουν έναν κοινό, συνεπή σε ισχύ βιολογικό κίνδυνο. Γενετικοί πολυμορφισμοί που είναι σημαντικοί για πληθυσμούς μιας συγκεκριμένης



φυλετικής καταγωγής θα πρέπει να είναι εξίσου σημαντικοί για πληθυσμούς διαφορετικής φυλετικής καταγωγής. Αντίστροφα, πολυμορφισμοί που δεν δείχνουν να έχουν κάποια βιολογική σημασία για ανθρώπους της μίας φυλής είναι απίθανο να έχουν σημασία για άλλες φυλές. Θεωρητικά, το τελικό βιολογικό αποτέλεσμα θα πρέπει να επηρεάζεται τόσο από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όσο και από την συνολική γενετική σύνθεση κάθε πληθυσμού (επιδράσεις και άλλων γονιδίων στο υπό εξέταση γονίδιο). Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι η συνολική γονιδιακή σύνθεση ανθρώπων από διαφορετικές φυλές παρουσιάζει αξιοσημείωτες διαφορές (36). Όπως έχει ήδη αναφερθεί το 95% σχεδόν της ανθρώπινης γενετικής ποικιλομορφίας οφείλεται σε διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ ατόμων της ίδιας φυλής, και όχι σε διαφυλετικές διαφορές. Οι ενδείξεις αυτές είναι σε συμφωνία με την εδώ παρατηρούμενη έλλειψη διαφοροποιήσεων της γενετικής επίδρασης σε μείζονες φυλετικές ομάδες. Σημαντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου πιθανόν να διαφοροποιούνται επίσης μεταξύ ατόμων που ανήκουν σε διαφορετικές γεωγραφικές ή φυλετικές ομάδες. Εντούτοις, οι παράγοντες αυτοί πιθανότατα παρουσιάζουν μεγαλύτερες διαφορές μέσα στις ίδιες τις φυλές παρά μεταξύ τους και αντιπροσωπεύουν διαφορετικές εκφάνσεις του τρόπου ζωής παρά μείζονες γεωγραφικά, εθνικά ή φυλετικά καθορισμένους παράγοντες.

Κατά μία άλλη άποψη, οι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να έχουν κυρίως ανεξάρτητη δράση στην ανάπτυξη νοσημάτων σύνθετης κληρονομικότητας. Επιδράσεις συνέργειας (προϋπόθεση για την δράση του ενός παράγοντα κινδύνου να αποτελεί η ύπαρξη ενός άλλου παράγοντα κινδύνου) δεν πρέπει να παίζουν σημαντικό ρόλο. Παρά ταύτα, προτεινόμενες από την βιβλιογραφία φυλετικές διαφορές στον γενετικό κίνδυνο πρέπει να αξιολογούνται ενδελεχώς, καθώς κάποιες από αυτές μπορεί να αποτελούν ψευδείς υπερεκτιμήσεις



της συσσωρευμένης πληροφορίας. Τα διαθέσιμα τεκμήρια υποδεικνύουν ότι οι γενετικές επιδράσεις είναι πολύ συνεπείς στους διάφορους πληθυσμούς. Έτσι, το μικρό μέγεθος δείγματος, λάθη στον σχεδιασμό της μελέτης, ή άλλα συστηματικά σφάλματα πιθανόν να δικαιολογούν πιο συχνά τις παρατηρούμενες αντιφάσεις στις μελέτες γενετικής συσχέτισης από ότι η αληθής ετερογένεια (70, 49).



2.4.3 Συμπεράσματα

Τα κύρια συμπεράσματα της διατριβής είναι τα ακόλουθα:

1. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών γενετικής συσχέτισης πάνω στο ίδιο θέμα είναι συχνή και τα αποτελέσματα των πρώτων μελετών παρουσιάζουν μέτρια συσχέτιση με τα αποτελέσματα των επακόλουθων μελετών.
2. Το μέγεθος της γενετικής επίδρασης που προτείνεται από τις πρώτες μελέτες είναι συχνά μεγαλύτερο από αυτό που παρατηρείται στις επόμενες μελέτες.
3. Οι συχνότητες των υπό εξέταση πολυμορφισμών στους πληθυσμούς ελέγχου παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια μεταξύ των διαφόρων φυλετικών ομάδων.
4. Αντίθετα, ετερογένεια στις παρατηρούμενες γενετικές επιδράσεις (λόγοι αναλογιών) μεταξύ των φυλών ανιχνεύεται σε σε λίγες μόνο περιπτώσεις. Παρά την μεγάλη ποικιλία συχνοτήτων στην εμφάνιση διαφόρων πολυμορφισμών σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή, η επίδρασή τους φαίνεται να είναι παρόμοια ανεξάρτητα από την φυλετική καταγωγή του εξεταζόμενου πληθυσμού.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ταχεία πρόοδος της γενετικής προσφέρει την δυνατότητα πραγματοποίησης ενός πολύ μεγάλου αριθμού μελετών γενετικών συσχετίσεων. Δεδομένου του αριθμού των αναγνωρισμένων γενετικών δεικτών και της ποικιλίας των πιθανών υπό εξέταση κλινικών εκβάσεων, η εκτέλεση και αξιολόγηση των στατιστικών δοκιμασιών στην γενετική επιδημιολογία αναδεικνύεται σε εγχείρημα τεράστιας κλίμακας. Η μετα-ανάλυση αποτελεί ένα εργαλείο ποσοτικής σύνθεσης των αποτελεσμάτων διαφόρων μελετών πάνω στο ίδιο θέμα, αλλά και αξιολόγησης των μεταξύ τους διαφορών. Στην παρούσα μελέτη, εξετάστηκαν αρχικά μετα-αναλύσεις 370 μελετών γενετικής συσχέτισης που αφορούσαν 36 πιθανές γενετικές συσχετίσεις για διάφορα νοσήματα και συναφείς εκβάσεις. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν συχνή και τα αποτελέσματα των πρώτων μελετών παρουσίασαν μέτρια συσχέτιση με τα αποτελέσματα των επακόλουθων μελετών πάνω στο ίδιο θέμα. Το μέγεθος της γενετικής επίδρασης που προτεινόταν από τις πρώτες μελέτες ήταν συχνά μεγαλύτερο από αυτό που παρατηρούνταν στις επόμενες μελέτες. Πιθανές εξηγήσεις για την παρατηρούμενη υπερεκτίμηση από τις πρώτες μελέτες της προστασίας ή της προδιάθεσης που διάφοροι γενετικοί πολυμορφισμοί μπορεί να παρέχουν προς διάφορα νοσήματα θα μπορούσαν να είναι συστηματικά σφάλματα ή πραγματικές διαφορές μεταξύ των μελετών.

Στην συνέχεια, εξετάστηκε η ύπαρξη φυλετικών διαφοροποιήσεων στις γενετικές επιδράσεις σε νοσήματα σύνθετης κληρονομικότητας. Οι φυλετικές διαφοροποιήσεις συχνά αποτελούν αντικείμενο αντιγνωμιών στους τομείς της κλινικής, επιδημιολογικής και μοριακής έρευνας. Συγκεκριμένα, παρατηρούνται σημαντικές διαφωνίες στην πιθανή επίδραση της φυλετικής σύνθεσης των υπό μελέτη πληθυσμών στην αξιολόγηση γενετικών παραγόντων κινδύνου για κοινά



νοσήματα. Στην παρούσα μελέτη διερευνήσαμε τις παρατηρούμενες διαφορές στην επίδραση γενετικών παραγόντων στην εμφάνιση διαφόρων νοσημάτων μεταξύ και κατόπιν εντός φυλετικών ομάδων. Οι συγκρίσεις έγιναν μεταξύ ατόμων Ευρωπαϊκής, Ασιατικής, Αφρικανικής καταγωγής ή άλλης φυλετικής καταγωγής που συμμετείχαν σε 495 μελέτες δείκτου-ελέγχου σχετικές με 41 προτεινόμενες γενετικές συσχετίσεις. Οι συχνότητες των υπό εξέταση πολυμορφισμών στους πληθυσμούς ελέγχου παρουσίασαν σημαντική ετερογένεια μεταξύ των διαφόρων φυλετικών ομάδων σε 24 γενετικές συσχετίσεις (59%). Αντίθετα, μεγάλη ετερογένεια στις παρατηρούμενες γενετικές επιδράσεις (λόγοι αναλογιών) μεταξύ των φυλών ανιχνεύτηκε μόνο σε 3 περιπτώσεις (7%), ενώ η μεταξύ των φυλών διακύμανση ήταν μεγαλύτερη από την εντός των φυλών διακύμανση μόνο σε 6 περιπτώσεις (15%). Παρά την μεγάλη ποικιλία συχνοτήτων στην εμφάνιση διαφόρων πολυμορφισμών σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή, η επίδρασή τους φαίνεται να είναι παρόμοια ανεξάρτητα από την φυλετική καταγωγή του εξεταζόμενου πληθυσμού.



ABSTRACT

The rapid growth of human genetics creates countless opportunities for disease association studies. Given the number of potentially identifiable genetic markers, and the multitude of clinical outcomes they may be linked to, testing and validation of statistical hypotheses in genetic epidemiology is a daunting task of unprecedented scale. Meta-analysis provides a quantitative approach for combining the results of various studies on the same topic, and for estimating and explaining their diversity. Here we evaluated with meta-analysis 370 studies addressing 36 genetic associations for various disease outcomes. We show that significant between-study heterogeneity (diversity) was frequent and the results of the first study and subsequent research on the same association had only modest correlation. Often the first study might suggest a stronger genetic effect than subsequent ones. Both bias and genuine population diversity may explain why early association studies may tend to overestimate the disease protection or predisposition conferred by a genetic polymorphism.

We further attempted to elaborate the existence of racial differences in genetic effects for complex diseases. Racial differences are debated very frequently in clinical, epidemiological and molecular research and beyond. In particular, there is considerable controversy on how population substructure affects the measurement of genetic risk factors for common diseases. Here, we explored the variation within and between racial groups for specific genetic markers implicated in the susceptibility for various diseases. Results were compared in subjects of European, East Asian, African and other racial descent across 41 probed gene-disease associations with 495 available studies of diseased subjects and population controls. The frequencies



of the genetic marker of interest in the control populations showed large

heterogeneity between the various racial descent groups in 24 cases (59%).

Conversely, large heterogeneity between racial descent groups in the genetic effects

(odds ratios) was seen in only 3 cases (7%) and the between-race variance was

larger than the within-race variance in only 6 cases (15%). While genetic markers

may vary in frequency across populations of different ancestry, genetic effects are

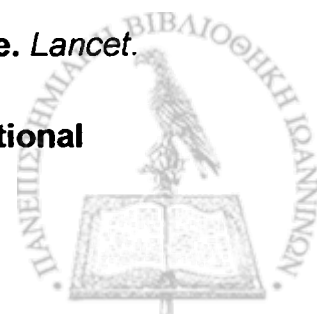
similar across races. Genetic polymorphisms have a consistent biological impact on

the risk for common diseases across traditional racial boundaries.

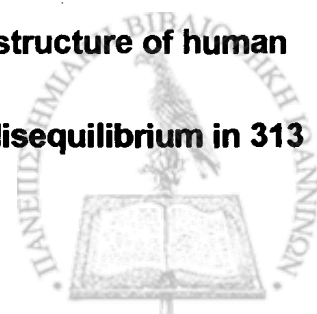


ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. International Human Genome Sequencing Consortium. **Initial sequencing and analysis of the human genome.** *Nature* 2001;409:860-921.
2. Venter JC et al. **The sequence of the human genome.** *Science* 2001;291:1304-1351.
3. Lewin B. **Gene Expression.** Wiley, New York (1980).
4. Antequera F & Bird A. **Number of CpG islands and genes in human and mouse.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993;90:11995 -11999.
5. Emery and Rimoin's Principles and Practices of Medical Genetics. W B Saunders, 4th edition (2001).
6. Gardner RC et al. **The complete nucleotide sequence of an infectious clone of cauliflower mosaic virus by M13mp7 shotgun sequencing.** *Nucleic Acids Res.* 1981;9:2871-2888.
7. Shizuya H. et al. **Cloning and stable maintenance of 300-kilobase-pair fragments of human DNA in Escherichia coli using an F-factor-based vector.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA*1992;89:8794-8797.
8. The International SNP Map working Group. **A map of human genome variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms.** *Nature* 2001;409:928-933.
9. dbSNP, National Center for Biotechnology Information.
10. Chakravarti A. ... **to a future of genetic medicine.** *Nature* 2001;409:822-823.
11. Koonin EV, Wolf Y I, & Karev GP. **The structure of the protein universe and genome evolution.** *Nature.* 2002;420:218-23.
12. Lichtenstein P, et al. **Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland.** *N Engl J Med* 2000;343:78-85.
13. Risch N & Merikangas K. **The future of genetic studies of complex human diseases.** *Science* 1996;273:1516-1517.
14. Collins FS, Guyer MS & Chakravarti A. **Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation.** *Science* 1997;278:1580-1581.
15. Bunney WE, Bunney BG, Vawter MP, et al. **Microarray technology: a review of new strategies to discover candidate vulnerability genes in psychiatric disorders.** *Am J Psychiatry* 2003;160:657-66
16. Rothman KJ, Greenland S. **Modern epidemiology.** 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers (1998).
17. Schulz KF, Grimes DA. **Case-control studies: research in reverse.** *Lancet.* 2002;359:431-4.
18. Grimes DA, Schulz KF. **Bias and causal associations in observational research.** *Lancet.* 2002;359:248-52.



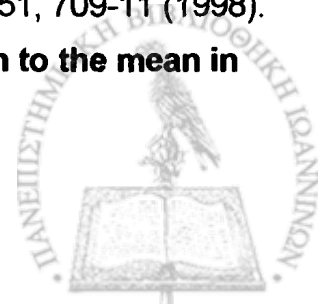
19. Cardon LR, Palmer LJ. **Population stratification and spurious allelic association.** *Lancet.* 2003;361:598-604.
20. Lander, E.S. **The new genomics: global views of biology.** *Science* 1996;274: 536-539.
21. Khoury, M.J. & Little, J. **Human genome epidemiology reviews: the beginning of something HuGE.** *Am J Epidemiol* 2000;151: 2-3.
22. Human Genome Epidemiology Network.
23. **Freely associating.** *Nat Genet* 1999;22:1-2.
24. Lau J, Ioannidis JPA. & Schmid CH. **Summing up evidence: one answer is not always enough.** *Lancet* 1998;351:123-127.
25. Pettiti D. **Meta-analysis, decision analysis and cost effectiveness analysis.** 2nd ed. Oxford University Press: New York (1999).
26. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. **Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction.** *N Engl J Med* 1992;327:248-54.
27. Ioannidis JP & Lau J. **Evolution of treatment effects over time: empirical insight from recursive cumulative meta-analyses.** *Proc Natl Acad Sc. USA* 2001;98: 831-836.
28. Cappelleri JC, et al. **Large trials and meta-analysis of small trials : how do their results compare?** *JAMA.* 1996: 276:1332-1338.
29. LeLorier J, et al. **Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials.** *N Engl J Med* 1997;337: 536-42.
30. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al. **Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction.** *Nature.* 1992;359:641-644.
31. Pato CN, Macciardi F, Pato MT, Verga M, Kennedy JL. **Review of the putative association of dopamine D2 receptor and alcoholism: a meta-analysis.** *Am J Med Genet.* 1993;48:78-82.
32. Gelernter J, Goldman D, Risch N. **The A1 allele at the D2 dopamine receptor gene and alcoholism: a reappraisal.** *JAMA.* 1993;269:1673-1677.
33. Osborne NG, Feit MD. **The use of race in medical research.** *JAMA.* 1992;267:275-9.
34. Hahn RA. **The state of federal health statistics on racial and ethnic groups.** *JAMA.* 1992;267:268-71.
35. Kaplan JB, Bennett T. **Use of race and ethnicity in biomedical publication.** *JAMA.* 2003;289:2709-16.
36. Rosenberg NA, Pritchard JK, Weber JL, et al. **Genetic structure of human populations.** *Science.* 2002;298:2381-5.
37. Stephens JC, et al. **Haplotype variation and linkage disequilibrium in 313 human genes.** *Science.* 2001;293:489-93.



37. Stephens JC, et al. **Haplotype variation and linkage disequilibrium in 313 human genes.** *Science*. 2001;293:489-93.
38. Romualdi C, Balding D, Nasidze IS, et al. **Patterns of human diversity, within and among continents, inferred from biallelic DNA polymorphisms.** *Genome Res*. 2002;12:602-12.
39. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. **Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening.** *JAMA*. 1997 ;277:1305-7.
40. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. **Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease.** *Nature*. 2001 ;411:599-603.
41. Yamazaki K, Takazoe M, Tanaka T, Kazumori T, Nakamura Y. **Absence of mutation in the NOD2/CARD15 gene among 483 Japanese patients with Crohn's disease.** *J Hum Genet*. 2002;47:469-72.
42. Ntais C, Polycarpou A, Ioannidis JP. **SRD5A2 gene polymorphisms and the risk of prostate cancer: a meta-analysis.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:618-24.
43. Ntais C, Polycarpou A, Ioannidis JP. **Association of the CYP17 gene polymorphism with the risk of prostate cancer: a meta-analysis.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:120-6.
44. Burchard EG, Ziv E, Coyle N, et al. **The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice.** *N Engl J Med*. 2003;348:1170-5.
45. Cooper RS, Kaufman JS, Ward R. **Race and genomics.** *N Engl J Med*. 2003;348:1166-70.
46. Cardon LR, Palmer LJ. **Population stratification and spurious allelic association.** *Lancet*. 2003;361:598-604.
47. Thomas DC & Witte JS. **Point: population stratification: a problem for case-control studies of candidate-gene associations?** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11: 505-12.
48. Wacholder S, Rothman N & Caporaso N. **Counterpoint: bias from population stratification is not a major threat to the validity of conclusions from epidemiological studies of common polymorphisms and cancer.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:513-20.
49. Ioannidis JP, Trikalinos TA, Ntzani EE & Contopoulos-Ioannidis DG. **Genetic associations in large versus small studies: an empirical assessment.** *Lancet* 2003;361:567-71.
50. Mantel N & Haenszel W. **Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease.** *J Natl Cancer Inst* 1959;22: 719-748.
51. Der Simonian R & Laird NM. **Meta-analysis in clinical trials.** *Control Clin Trials* 1986;7: 177-188.



53. Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG & Lau J. **Recursive cumulative meta-analysis: a diagnostic tool for the evolution of total randomized evidence for group and individual patient data.** *J Clin Epidemiol* 1999;52: 281-291.
54. Freeman MF & Tukey JW. **Transformations related to the angular and the square root.** *Ann Math Statist* 1950;21: 607-611.
55. Higgins JP & Thompson SG. **Quantifying heterogeneity in a meta-analysis.** *Stat Med* 2002;21: 1539-58.
56. Gershon ES & Cloninger CR, eds. **Genetic Approaches to Mental Disorders** (Am Psychiatr Press, Washington, D.C., 1994).
57. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R. & Matthews DR. **Publication bias in clinical research.** *Lancet* 1991;337: 867-72.
58. Ioannidis JP. **Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials.** *JAMA* 1998;279, 281-286.
59. Bogardus ST Jr, Concato J, Feinstein AR. **Clinical epidemiological quality in molecular genetic research: the need for methodological standards.** *JAMA* 1999; 281: 1919-26.
60. Kelsey JL, Whitmore AS, Evans AS, Thompson WD, eds. **Methods in observational epidemiology**, 2nd edn. New York: Oxford University Press, 1996.
61. Davey Smith G, Ebrahim S. **'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease?** *Int J Epidemiol* 2003; 32:1-22.
62. Vieland VJ, Wang K & Huang J. **Power to detect linkage based on multiple sets of data in the presence of locus heterogeneity: comparative evaluation of model-based linkage methods for affected sib pair data.** *Hum Hered* 2001;51: 199-208.
63. Greenberg, D.A. **Summary of analyses of problem 2 simulated data for GAW11.** *Genet Epidemiol* 1999;17(Suppl 1): S429-47.
64. Wang K, Vieland V & Huang J. **A Bayesian approach to replication of linkage findings.** *Genet Epidemiol* 1999;17(Suppl 1):S749-54.
65. Gu C. **Meta-analysis of genetic linkage to quantitative trait loci with study-specific covariates: a mixed-effects model.** *Genet Epidemiol* 1999;17(Suppl 1): S599-604.
66. Oxman AD & Guyatt GH. **A consumer's guide to subgroup analyses.** *Ann Intern Med* 1992;116: 78-84.
67. Ioannidis JP & Lau J. **Uncontrolled pearls, controlled evidence, meta-analysis, and the individual patient.** *J Clin Epidemiol* 51, 709-11 (1998).
68. Yudkin PL & Stratton IM. **How to deal with regression to the mean in intervention studies.** *Lancet* 1996;347: 241-3.



68. Yudkin PL & Stratton IM. **How to deal with regression to the mean in intervention studies.** *Lancet* 1996;347: 241-3.
69. Little J, Khoury MJ, Bradley L, et al. **The human genome project is complete. How do we develop a handle for the pump?** *Am J Epidemiol.* 2003;157:667-73.
70. Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA & Contopoulos-Ioannidis DG. **Replication validity of genetic association studies.** *Nat Genet* 2001;29: 306-9.



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

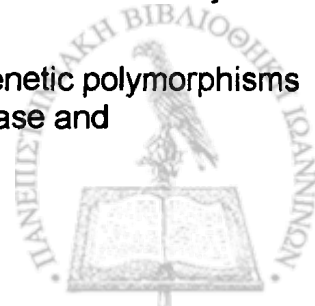
1α. Συγκρίσεις πρώτων και επόμενων μελετών πάνω στο ίδιο θέμα

Μετα-αναλύσεις που επιλέχθηκαν (ο αριθμός ID αντιστοιχεί στο ID του πίνακα 1)

1. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease. Meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:484-92 (ID: 1,2,3)
2. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, Kerwin RW. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response. *Schizophrenia Res* 1998;32:93-9 (ID: 4,5)
3. Brattstrom L, Wilcken DEL, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease. *Circulation* 1998;98:2520-6 (ID: 6)
4. Christensen PM, Gotzsche PC, Brosen K. The sparteine/debrisoquine (CYP2D6) oxidation polymorphism and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:389-93 (ID: 7)
5. Deb S, Braganza J, Norton N, Williams H, Kehoe PG, Williams J, Owen MJ. APOE ε4 influences the manifestation of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome. *Br J Psychiatry* 2000;176:468-72 (ID: 8)
6. Dubertret C, Gorwood P, Ades J, Feingold J, Schwartz JC, Sokoloff P. Meta-analysis of DRD3 gene and schizophrenia: Ethnic heterogeneity and significant association in Caucasians. *Am J Med Genet* 1998;81:318-22 (ID: 9)
7. Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. Analysis of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in bipolar affective disorder by association studies, meta-analyses, and sequencing of the promoter. *Am J Med Genet* 1999;88:398-406 (ID: 10,11)
8. Furlong RA, Rubinsztein JS, Ho L, Walsh C, Coleman TA, Muir WJ, Paykel ES, Blackwood DHR, Rubinsztein DC. Analysis and meta-analysis of two polymorphisms within the tyrosine hydroxylase gene in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Genet* 1999;88:88-94 (ID: 12,13)
9. Hani H, Boutin P, Durand E, Inoue H, Permutt MA, Velho G, Froguel P. Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K⁺channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of Type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia* 1998;41:1511-5 (ID: 14)
10. Houlston RS. Glutathione S-transferase M1 status and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:675-82 (ID: 15)
11. Houlston RS. CYP1A1 polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Pharmacogenetics* 2000;10:105-14 (ID: 16,17)



12. Iacoviello L, Burzotta F, Di Castelnuovo A, Zito F, Marchioli R, Donati MB. The 4G/5G polymorphism of PAI-1 promoter gene and the risk of myocardial infraction: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998;80:1029-30 (ID: 18)
13. Joost O, Taylor CA, Thomas CA, Cupples LA, Saint-Hilaire MH, Felman RG, Baldwin CT, Myers RH. Absence of effect of seven functional mutations in the CYP2D6 gene in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1999;14:590-5 (ID: 19)
14. Kato N, Sugiyama T, Morita H, Kurihara H, Yamori Y, Yazaki Y. Angiotensinogen gene and essential hypertension in the Japanese: extensive association study and meta-analysis on six reported studies. *J Hypertens* 1999;17:757-63 (ID: 20)
15. Krontiris TG, Devlin B, Karp DD, Robert NJ, Risch N. An association between the risk of cancer and mutations in the HRAS1 minisatellite locus. *N Engl J Med* 1993;329:517-23 (ID: 21)
16. Kuznetsova T, Staessen JA, Wang JG, Gasowski J, Nikitin Y, Raybikov A, Fagard R. Antihypertensive treatment modulates the association between the D/I ACE gene polymorphism and the left ventricular hypertrophy: a meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2000;14:447-54 (ID: 22)
17. Marcus PM, Vineis P, Rothman N. NAT2 slow acetylation and bladder cancer risk: a meta-analysis of 22 case-control studies conducted in the general population. *Pharmacogenetics* 2000;10:115-22 (ID: 23)
18. McCarron MO, DeLong D, Alberts MJ. APOE genotype as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease: a meta-analysis. *Neurology* 1999;53:1308-11 (ID: 24)
19. Mitchell LE. Transforming growth factor α locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reappraisal. *Genet Epidemiol* 1996;14:231-40 (ID: 25)
20. Noble EP. The D2 dopamine receptor gene: a review of association studies in alcoholism and phenotypes. *Alcohol* 1998;16:33-45 (ID: 26)
21. Sharma P. Meta-analysis of the ACE gene in ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:227-30 (ID: 27)
22. Tarnow L, Gluud C, Parving HH. Diabetic nephropathy and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1125-30 (ID: 28)
23. van der Put NMJ, Eskes TKAB, Blom HJ. Is the common 677C-T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene a risk factor for neural tube defects? A meta-analysis. *QJM*;90:111-5 (ID: 29,30,31)
24. Wilson PWF, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1250-5 (ID: 32)
25. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 1999;99:2901-7 (ID: 33,34,35)
26. Wong NA, Rae F, Simpson KJ, Murray GD, Harrison DJ. Genetic polymorphisms of cytochrome p4502E1 and susceptibility to alcoholic liver disease and



hepatocellular carcinoma in a white population: a study and literature review, including meta-analysis. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2000;53:88-93 (ID: 36)

Πρώτες μελέτες για τις 27 μετα-αναλύσεις στις οποίες υπήρχε μία μόνο πρώτη μελέτη. (ο αριθμός ID αντιστοιχεί στο ID του πίνακα 1)

(Σε 9 μετα-αναλύσεις περισσότερες από μία «πρώτες» μελέτες είχαν δημοσιευτεί την ίδια χρονιά σε διαφορετικά περιοδικά)

1. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk for myocardial infarction. *Nature* 1992;359:641-4 (ID 1)
2. Miettinen HE, Korpela K, Hamalainen L, Kontula K. Polymorphisms of the apolipoprotein and angiotensin-converting enzyme genes in young North Karelian patients with coronary heart disease. *Hum Genet* 1994;94:189-92 (ID 2)
3. Arranz MJ, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, Sham P, Kerwin R. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet* 1995;346:281-2 ((ID 4,5)
4. Ayesb R, Idle JR, Ritchie JC, Crothers MJ, Hetzel MR. Metabolic oxidation phenotypes as markers of susceptibility to lung cancer. *Nature* 1984;312:169- 70 (ID 7)
5. Royston MC, Mann D, Pickering-Brown S, Owen F, Perry R, Raghavan R, Khin-Nu C, Tyrer S, Day K, Crook R, et al. Apolipoprotein E epsilon 2 allele promotes longevity and protects patients with Down's syndrome from dementia. *Neuroreport* 1994;5:2583-5 (ID 8)
6. Crocq MA, Mant R, Asherson P, Williams J, Hode Y, Mayerova A, Collier D, Lannfelt L, Sokoloff P, Schwartz JC, et al. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D₃ receptor gene. *J Med Genet* 1992;29:858-60 (ID 9)
7. Korner J, Rietschel M, Hunt N, Castle D, Gill M, Nothen MM, Craddock N, Daniels J, Owen M, Fimmers R, et al. Association and haplotype analysis at the tyrosine hydroxylase locus in a combined German-British sample of manic depressive patients and controls. *Psychiatr Genet* 1994;4:167-75 (ID 12)
8. Souery D, Lipp O, Mahieu B, Mendelbaum K, De Bruyn A, De Maer V, Van Broeckhoven C, Mendelwicz J. Excess tyrosine hydroxylase restriction fragment length polymorphism homozygosity in unipolar but not bipolar patients: a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1996;40:305-8 (ID 13)
9. Sakura H, Wat N, Horton V, Millns H, Turner RC, Ashcroft FM. Sequence variations in the human Kir6.2 gene, a subunit of the beta cell ATP-sensitive K-channel: no association with NIDDM in white Caucasian subjects or evidence of abnormal function when expressed in vitro. *Diabetologia* 1996;39:1233-6 (ID 14)
10. Seidegard J, Pero RW, Miller DG, Beattie EJ. A glutathione transferase in human leukocytes as a marker for the susceptibility to lung cancer. *Carcinogenesis* 1986;7:751-3 (ID 15)



11. Nakachi K, Imai K, Hayashi S, Kawajiri K. Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 1993;53:2994-9 (ID 16)
12. Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, Yoshii A, Shinoda N, Watanabe J. Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphisms of the cytochrome P450IA1 gene. *FEBS Lett* 1990;263:131-3 (ID 17)
13. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. The two allele sequences of the common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1993;268:10739-45 (ID 18)
14. Armstrong M, Daly AK, Cholerton S, Bateman DN, Idle JR. Mutant debrisoquine hydroxylation genes in Parkinson's disease. *Lancet* 1992;339:1017-8 (ID 19)
15. Krontiris TG, DiMartino NA, Colb M, Parkinson DR. Unique allelic restriction fragments of the human H-ras locus in leukocyte and tumor DNAs of cancer patients. *Nature* 1985;313:369-74 (ID 21)
16. Lower GM Jr, Nilsson T, Nelson CE, Wolf H, Gamsky TE, Bryan GT. N-acetyltransferase phenotype and risk in urinary bladder cancer: approaches in molecular epidemiology. Preliminary results in Sweden and Denmark. *Environ Health Perspect* 1979;29:71-9 (ID 23)
17. Mahieux F, Bailleul S, Fenelon R, Couderc R, Laruelle P, Gunel M. Prevalence of apolipoprotein E phenotypes in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1990;21:111-115 (ID 24)
18. Ardinger HH, Buetow KH, Bell GI, Bardach J, vanDemark DR, Murray JC. Association of genetic variation of the transforming growth factor-alpha gene with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 1989;45:348-53 (ID 25)
19. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P, Nogami H, Briggs AH, Cohn JB. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 1990;263:2055-60 (ID 26)
20. Sharma P, Carter ND, Barley J, Brown MM. Molecular approach to assessing the genetic risk of cerebral infraction: deletion polymorphism in the gene encoding angiotensin 1-converting enzyme. *J Hum Hypertens* 1994;8:645-8 (ID 27)
21. Marre M, Bernadet P, Gallois Y, Savagner F, Guyene TT, Hallab M, Cambien F, Passa P, Alhenc-Gelas F. Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994;43:384-8 (ID 28)
22. van der Put NMJ, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Mariman EC, den Heyer M, Rozen R, Blom HJ. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995;346:1070-1 (ID 29,30,31)
23. Peacock RE, Hamsten A, Nilsson-Ehle P, Humphries SE. Associations between lipoprotein lipase gene polymorphisms and plasma correlations of lipids, lipoproteins and lipase activities in young myocardial infraction survivors and age-matched healthy individuals from Sweden. *Atherosclerosis* 1992;97:171-85 (ID 35)



24. Ingelman-Sundberg M, Johansson I, Yin H, Telerius Y, Eliasson E, Clot P, Albano E. Ethanol-inducible cytochrome p4502E1: genetic polymorphism, regulation, and possible role in the etiology of alcohol-induced liver disease. *Alcohol* 1993;10:447-52 (ID 36)

Γ. Πλήρης κατάλογος των 370 μελετών γενετικής συσχέτισης που συμπεριλήφθηκαν στις 36 μετα-αναλύσεις. (ο αριθμός ID αντιστοιχεί στο ID του πίνακα 1) (Κάποιες δημοσιεύσεις περιέχουν δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν σε περισσότερες από μία μετα-αναλύσεις)

ID1

1. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk for myocardial infraction. *Nature* 1992;359:641-4
2. Bohn M, Berge KE, Bakken A, Erikssen J, Berg K. Insertion/deletion (I/D) polymorphism at the locus for angiotensin I-converting enzyme and myocardial infraction. *Clin Genet* 1993;44:292-7
3. Leatham E, Barley J, Redwood S, Hussein W, Carter N, Jeffery S, Bath PM, Camm A. Angiotensin-1 converting enzyme (ACE) polymorphism in patients presenting with myocardial infraction or unstable angina. *J Hum Hypertens* 1994;8:635-8.
4. Beohar N, Damaraju S, Prather A, Yu QT, Raizner A, Kleiman NS, Roberts R, Marian AJ. Angiotensin-I converting enzyme genotype DD is a risk factor for coronary artery disease. *J Investig Med* 1995;43:275-80.
5. Gardemann A, Weiss T, Schwarz O, Eberbach A, Katz N, Hehrlein FW, Tillmanns H, Waas W, Haberbosch W. Gene polymorphism but not catalytic activity of angiotensin I-converting enzyme is associated with coronary artery disease and myocardial infraction in low-risk patients. *Circulation* 1995;92:2796-9.
6. Schuster H, Wienker TF, Stremmler U, Noll B, Steinmetz A, Luft FC. An angiotensin-converting enzyme gene variant is associated with acute myocardial infraction in women but not in men. *Am J Cardiol* 1995;76:601-3.
7. Friedl W, Krempler F, Paulweber B, Pichler M, Sandhofer F. A deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is not associated with coronary heart disease in an Austrian population. *Atherosclerosis* 1995;112:137-43.
8. Ludwig E, Corneli PS, Anderson JL, Marshall HW, Lalouel JM, Ward RH. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infraction but not development of coronary stenosis. *Circulation* 1995;91:2120-4.
9. Arbustini E, Grasso M, Fasani R, Klersy C, Diegoli M, Porcu E, Banchieri N, Fortina P, Danesimo C, Specchia G. Angiotensin converting enzyme gene deletion allele is independently and strongly associated with coronary atherosclerosis and myocardial infraction. *Br Heart J*;1995;74:584-91.
10. Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, Stampfer MJ, Grodstein F, LaMotte F, Buring J, Hennekens CH. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-

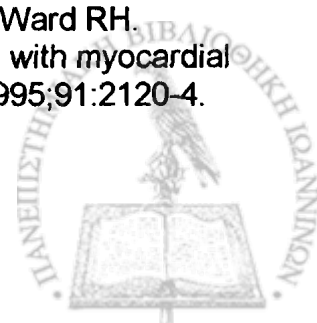


enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *NEJM* 1995;332:706-11.

11. Winkelmann BR, Nauck M, Klein B, Russ AP, Bohm BO, Siekmeier R, Ihnken K, Vehro M, Gross W, Marz W. Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with increased plasma angiotensin-converting enzyme activity but not with increased risk for myocardial infarction and coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1996;125:19-25
12. Wang XL, McCredie RM, Wilcken DE. Genotype distribution of angiotensin-converting enzyme polymorphism in Australian healthy and coronary populations and relevance to myocardial infarction and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:115-19.
13. Samani NJ, O'Toole L, Martin D, Rai H, Fletcher S, Lodwick D, Thompson JR, Morice AH, Channer K, Woods KL. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and risk of and prognosis after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:338-44.
14. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Steffensen R, Sorensen TI, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism: ischemic heart disease and longevity in 10,150 individuals. A case-referent and retrospective cohort study based on the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 1997;95:2358-67.
15. Sigusch HH, Vogt S, Gruber U, Reinhardt D, Lang K, Surber R, Farker K, Muller S, Hoffman A. Angiotensin-I-converting enzyme DD genotype is a risk factor of coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:127-32.

ID2

1. Miettinen HE, Korpela K, Hamalainen L, Kontula K. Polymorphisms of the apolipoprotein and angiotensin-converting enzyme genes in young North Karelian patients with coronary heart disease. *Hum Genet* 1994;94:189-92.
2. Gardemann A, Weiss T, Schwarz O, Eberbach A, Katz N, Hehrlein FW, Tillmanns H, Waas W, Haberbosch W. Gene polymorphism but not catalytic activity of angiotensin I-converting enzyme is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in low-risk patients. *Circulation* 1995;92:2796-9.
3. Friedl W, Krempler F, Paulweber B, Pichler M, Sandhofer F. A deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is not associated with coronary heart disease in an Austrian population. *Atherosclerosis* 1995;112:137-43.
4. Beohar N, Damaraju S, Prather A, Yu QT, Raizner A, Kleiman NS, Roberts R, Marian AJ. Angiotensin-I converting enzyme genotype DD is a risk factor for coronary artery disease. *J Investig Med* 1995;43:275-80.
5. Arbustini E, Grasso M, Fasani R, Klersy C, Diegoli M, Porcu E, Banchieri N, Fortina P, Danesimo C, Specchia G. Angiotensin converting enzyme gene deletion allele is independently and strongly associated with coronary atherosclerosis and myocardial infarction. *Br Heart J* 1995;74:584-91.
6. Ludwig E, Corneli PS, Anderson JL, Marshall HW, Lalouel JM, Ward RH. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction but not development of coronary stenosis. *Circulation* 1995;91:2120-4.



7. Katsuya T, Koike G, Yee TW, Sharpe N, Jackson R, Norton R, Horiuchi M, Pratt RE, Dzau VJ, MacMahon S. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet* 1995;345:1600-3.
8. Mattu RK, Needham EW, Galton DJ, Frangos E, Clark AJ, Caufield M. A DNA variant at the angiotensin-converting enzyme gene locus associates with coronary artery disease in the Caerphilly Heart Study. *Circulation* 1995;91:270-74.
9. Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, Stampfer MJ, Grodstein F, LaMotte F, Buring J, Hennekens CH. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *NEJM* 1995;332:706-11.
10. Kaski JC, Zhang Y, Calvino R, Vazquez-Rodriguez JM, Castro-Beiras A, Jeffery S, Carter N. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and restenosis after coronary angioplasty in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1996;77:875-7.
11. Winkelmann BR, Nauck M, Klein B, Russ AP, Bohm BO, Siekmeier R, Ihnken K, Vehro M, Gross W, Marz W. Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with increased plasma angiotensin-converting enzyme activity but not with increased risk for myocardial infarction and coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1996;125:19-25.
12. Wang XL, McCredie RM, Wilcken DE. Genotype distribution of angiotensin-converting enzyme polymorphism in Australian healthy and coronary populations and relevance to myocardial infarction and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:115-119.
13. Corbo RM, Vilardo T, Mantuano E, Ruggeri M, Gemma AT, Scacchi R. Apolipoproteins B, and E, and angiotensin I-converting enzyme (ACE) genetic polymorphisms in Italian women with coronary artery disease (CAD) and their relationships with plasma lipid and apolipoprotein levels. *Clin Genet* 1997;52:77-82.
14. Ludwig EH, Borecki IB, Ellison RC, Folsom AR, Heiss G, Higgins M, Lalouel JM, Province MA, Rao DC. Associations between candidate loci angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen with coronary heart disease and myocardial infarction: the NHLBI Family Heart Study. *Ann Epidemiol* 1997;7:3-12.
15. Sigusch HH, Vogt S, Gruber U, Reinhardt D, Lang K, Surber R, Farker K, Muller S, Hoffman A. Angiotensin-I-converting enzyme DD genotype is a risk factor of coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:127-32.
16. Wenzel K, Blackburn A, Ernst M, Affeldt M, Hanke R, Baumann G, Felix SB, Kleber FX, Rohde K, Glaser C, Speer A. Relationship of polymorphisms in the renin-angiotensin system and in E-selectin of patients with early severe coronary heart disease. *J Mol Med* 1997;75:57-61.
17. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Steffensen R, Sorensen TI, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism: ischemic heart disease and longevity in 10,150 individuals. A case-referent and retrospective cohort study based on the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 1997;95:2358-67.

ID3



1. Markus HS, Barley J, Lunt R, Bland M, Jeffery S, Carter ND, Brown MM. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism: a new risk factor for lacunar stroke but not carotid atheroma. *Stroke* 1995;26:1329-33.
2. Dessi-Fulgheri P, Catalini R, Sarzani R, Sturbini S et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and carotid atherosclerosis in a low-risk population. *J Hypertens* 1995;13:1593-6.
3. Ueda S, Weir CJ, Inglis GC, Murray GD, Muir KW, Lees KR. Lack of association between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and stroke. *J Hypertens* 1995;13:1597-1601.
4. Sertic J, Hebrang D, Janus D, Salzer B, Niksic M, Cvoriscec D, Stavljenic-Rukavina A. Association between deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cerebral atherosclerosis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:301-4.
5. Catto A, Carter AM, Barrett JH, Stickland M, Bamford J, Davies JA, Grant PJ. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and cerebrovascular disease. *Stroke* 1996;27:435-40.
6. Agerholm-Larsen B, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R, Gronholdt ML, Jensen G, Nordestgaard BG. ACE gene polymorphism as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 1997;127:346-55.

IDA

1. Arranz M, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, Sham P, Kerwin R. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet* 1995;346:281-2.
2. Nothen MM, Rietschel M, Erdmann J, Oberlander H, Moller HJ, Naber D, Propping P. Genetic variation of the 5-HT_{2A} receptor and response to clozapine. *Lancet* 1995;346:908.
3. Masselis M, Paterson AD, Badri F, Lieberman JA, Meltzer HY, Cavazzoni P, Kennedy J. Genetic variation of the 5-HT_{2A} receptor and response to clozapine. *Lancet* 1995;346:1108.
4. Malhotra AK, Goldman D, Ozaki N, Breier A, Buchanan R, Pickar D. Lack of association between polymorphisms in the 5-HT_{2A} receptor gene and antipsychotic response to clozapine. *Am J Psychiatry* 1996;153:1092-4.
5. Nimgaonkar VL, Zhang XR, Brar JS, DeLeo M, Ganguli R. 5-HT_{2A} receptor gene locus: association with schizophrenia or treatment response not detected. *Psychiatr Genet* 1996;6:23-7.
6. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, Kerwin RW. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response. *Schizophrenia Res* 1998;32:93-99.

ID5

1. Arranz M, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, Sham P, Kerwin R. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet* 1995;346:281-2



2. Nothen MM, Rietschel M, Erdmann J, Oberlander H, Moller HJ, Naber D, Propping P. Genetic variation of the 5-HT_{2A} receptor and response to clozapine. *Lancet* 1995;346:908.
3. Badri F, Masellis M, Petronis A, Macciardi FM, Van Tol HHM, Cola P, Meltzer HY, Lieberman J, Potkin S, Kennedy JL. Dopamine and serotonin system genes may predict clinical response to clozapine. *Am J Hum Genet* 1996;59:4:A247.
4. Malhotra AK, Goldman D, Ozaki N, Breier A, Buchanan R, Pickar D. Lack of association between polymorphisms in the 5-HT_{2A} receptor gene and antipsychotic response to clozapine. *Am J Psychiatry* 1996;153:1092-4.
5. Arranz M, Munro J, Owen MJ, Spurlock G, Sham PC, Zhao J, Kirov G, Collier DA, Kerwin RW. Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine. *Mol Psychiatry* 1998;3:61-6.

ID6

1. Izumi M, Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, Shimoike H, Kinoshita M. Molecular variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase is a risk factor of ischemic heart disease in the Japanese population. *Atherosclerosis* 1996;121:293-4.
2. Adams M, Smith PD, Martin D, Thompson JR, Lodwick D, Samani NJ. Genetic analysis of thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for myocardial infarction. *QJM* 199;89:437-44.
3. Wilcken DE, Wang XL, Sim AS, McCredie RM. Distribution in healthy and coronary populations of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:878-82.
4. Narang R, Callaghan G, Haider AW, Davies GJ, Tuddenham EG. Methylenetetrahydrofolate reductase mutation and coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:2322-3.
5. de Franchis R, Mancini FP, D'Angelo A, Sebastio G, Fermo I, de Stefano V, Margaglione M, Mazzola G, di Minno G, Andria G. Elevated total plasma homocysteine and 677C-->T mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene in thrombotic vascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;59:262-4.
6. Schmitz C, Lindpaintner K, Verhoef P, Gaziano JM, Buring J. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction. A case-control study. *Circulation* 1996;94:1812-4.
7. Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, Boers GH, Frosst P, Stevens EM, van Oost BA, den Heijer M, Trijbels FJ, Rozen R, Blom HJ. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;58:35-41.
8. Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, Frosst P, Selhub J, Horsford J, Malinow MR, Willett WC, Rozen R. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1996;94:2410-6.



9. Gallagher PM, Meleady R, Shields DC, Tan KS, McMaster D, Rozen R, Evans A, Graham IM, Whitehead AS. Homocysteine and risk of premature coronary heart disease. Evidence for a common gene mutation. *Circulation* 1996;94:2154-8.
10. Deloughery TG, Evans A, Sadeghi A, McWilliams J, Henner WD, Taylor LM Jr, Press RD. Common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Correlation with homocysteine metabolism and late-onset vascular disease. *Circulation* 1996;94:3074-8.
11. Tosetto A, Missiaglia E, Frezzato M, Rodeghiero F. The VITA project: C677T mutation in the methylene-tetrahydrofolate reductase gene and risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 1997;97:804-6.
12. Morita H, Taguchi J, Kurihara H, Kitaoka M, Kaneda H, Kurihara Y, Maemura K, Shindo T, Minamino T, Ohno M, Yamaoki K, Ogasawara K, Aizawa T, Suzuki S, Yazaki Y. Genetic polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) as a risk factor for coronary artery disease. *Circulation* 1997;95:2032-6.
13. Brugada R, Marian AJ. A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene is not a major risk of coronary artery disease or myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1997;128:107-12.
14. Salden A, Keeney S, Hay CR, Cumming AM. The C677T MTHFR variant and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 1997;99:472.
15. Markus HS, Ali N, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1997;28:1739-43.
16. Malinow MR, Nieto FJ, Kruger WD, Duell PB, Hess DL, Gluckman RA, Block PC, Holzgang CR, Anderson PH, Seltzer D, Upson B, Lin QR. The effects of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolate reductase genotypes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1157-62.
17. Christensen B, Frosst P, Lussier-Cacan S, Selhub J, Goyette P, Rosenblatt DS, Genest J Jr, Rozen R. Correlation of a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with plasma homocysteine in patients with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:569-73.
18. Kluijtmans LA, Kastelein JJ, Lindemans J, Boers GH, Heil SG, Brusckhe AV, Jukema JW, van den Heuvel LP, Trijbels FJ, Boerma GJ, Verheugt FW, Willems F, Blom HJ. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:2573-7.
19. Verhoef P, Kok FJ, Kluijtmans LA, Blom HJ, Refsum H, Ueland PM, Kruyssen DA. The 677C-->T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: associations with plasma total homocysteine levels and risk of coronary atherosclerotic disease. *Atherosclerosis* 1997;132:105-13.
20. Schwartz SM, Siscovick DS, Malinow MR, Rosendaal FR, Beverly RK, Hess DL, Psaty BM, Longstreth WT Jr, Koepsell TD, Raghunathan TE, Reitsma PH. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation* 1997;96:412-7.



21. van Bockxmeer FM, Mamotte CD, Vasikaran SD, Taylor RR. Methylenetetrahydrofolate reductase gene and coronary artery disease. *Circulation* 1997;95:21-3.
22. Brulhart MC, Dussoix P, Ruiz J, Passa P, Froguel P, James RW. The (Ala-Val) mutation of methylenetetrahydrofolate reductase as a genetic risk factor for vascular disease in non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Hum Genet* 1997;60:228-9
23. Verhoef P, Rimm EB, Hunter DJ, Chen J, Willett WC, Kelsey K, Stampfer MJ. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, diet, and risk of coronary heart disease among men. 16th International Congress of Nutrition. Canada. Abstract PW3.12.

ID7

1. Ayesh R, Idle JR, Ritchie JC, Crothers MJ, Hetzel MR. Metabolic oxidation phenotypes as markers of susceptibility to lung cancer. *Nature* 1984;312:169-70.
2. Roots I, Drakoulis N, Ploch M, Heinemeyer G, Loddenkemper R, Minks T, Nitz M, Otte F, Koch M. Debrisoquine hydroxylation phenotype, acetylation phenotype, and ABO blood groups as genetic host factors of lung cancer risk. *Klin Wochenschr* 1988;66:87-97.
3. Law MR, Hetzel MR, Idel JR. Debrisoquine metabolism and genetic predisposition to lung cancer. *Br J Cancer* 1989;59:686-7.
4. Faccini GB, Puchetti V, Zatti N. Dextromethorphan oxidation phenotypes as markers for susceptibility to lung cancer. *Clin Chem* 1990;36:387.
5. Speirs CJ, Murray S, Davies DS, Biola Mabadeje AF, Boobis AR. Debrisoquine oxidation phenotype and susceptibility to lung cancer. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:101-9.
6. Caporaso NE, Tucker MA, Hoover RN, Hayes RB, Pickle LW, Issaq HJ, Muschik GM, Green-Gallo L, Buivys D, Aisner S, et al. Lung cancer and the debrisoquine metabolic phenotype. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1264-72.
7. Horsmans Y, Desager JP, Harvengt C. Is there a link between debrisoquine oxidation phenotype and lung cancer susceptibility? *Biomed Pharmacother* 1991;45:359-62.
8. Benitez J, Ladero JM, Jara C, Carrillo JA, Cobaleda J, Llerena A, Vargas E, Munoz JJ. Polymorphic oxidation of debrisoquine in lung cancer patients. *Eur J Cancer* 1991;27:158-61.
9. Duche JC, Joanne C, Barre J, de Cremoux H, Dalphin JC, Depierre A, Brochard P, Tillement JP, Bechtel P. Lack of a relationship between the polymorphism of debrisoquine oxidation and lung cancer. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:533-6.
10. Wolf CR, Smith CA, Gough AC, Moss JE, Vallis KA, Howard G, Carey FJ, Mills K, McNee W, Carmichael J, et al. Relationship between the debrisoquine hydroxylase polymorphism and cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 1992;13:1035-8.
11. Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S, Karjalainen A, Pelkonen O, Vainio H. PCR-based CYP2D6 genotyping for Finnish lung cancer patients. *Pharmacogenetics* 1993;3:19-27.



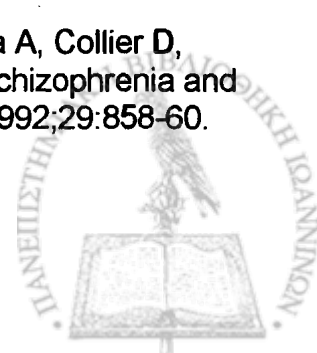
12. Agundez JA, Martinez C, Ladero JM, Ledesma MC, Ramos JM, Martin R, Rodriguez A, Jara C, Benitez J. Debrisoquin oxidation genotype and susceptibility to lung cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:10-4.
13. Tefre T, Daly AK, Armstrong M, Leathart JB, Idle JR, Brogger A, Borresen AL. Genotyping of the CYP2D6 gene in Norwegian lung cancer patients and controls. *Pharmacogenetics* 1994;4:47-57.
14. Shaw GL, Falk RT, Deslauriers J, Frame JN, Nesbitt JC, Pass HI, Issaq HJ, Hoover RN, Tucker MA. Debrisoquine metabolism and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:41-8.

ID8

1. Royston MC, Mann D, Pickering-Brown S, Owen F, Perry R, Raghavan R, Khin-Nu C, Tyrer S, Day K, Crook R, et al. Apolipoprotein E epsilon 2 allele promotes longevity and protects patients with Down's syndrome from dementia. *Neuroreport* 1994;5:2583-5.
2. Martins RN, Clarnette R, Fisher C, Broe GA, Brooks WS, Montgomery P, Gandy SE. ApoE genotypes in Australia: roles in early and late onset Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Neuroreport* 1995;6:1513-6.
3. van Gool WA, Evenhuis HM, van Duijn CM. A case-control study of apolipoprotein E genotypes in Alzheimer's disease associated with Down's syndrome. Dutch Study Group on Down's Syndrome and Ageing. *Ann Neurol* 1995;38:225-30.
4. Schupf N, Kapell D, Lee JH, Zigman W, Canto B, Tycko B, Mayeux R. Onset of dementia is associated with apolipoprotein E epsilon4 in Down's syndrome. *Ann Neurol* 1996;40:799-801.
5. Lambert JC, Perez-Tur J, Dupire MJ, Delacourte A, Frigard B, Chartier-Harlin MC. Analysis of the APOE alleles impact in Down's syndrome. *Neurosci Lett* 1996;220:57-60.
6. Prasher VP, Chowdhury TA, Rowe BR, Bain SC. ApoE genotype and Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: meta-analysis. *Am J Ment Retard* 1997;10:103-10.
7. Sekijima Y, Ikeda S, Tokuda T, Satoh S, Hidaka H, Hidaka E, Ishikawa M, Yanagisawa N. Prevalence of dementia of Alzheimer type and apolipoprotein E phenotypes in aged patients with Down's syndrome. *Eur Neurol* 1998;39:234-7.
8. Tyrrell J, Cosgrave M, Hawi Z, McPherson J, O'Brien C, McCalvert J, McLaughlin M, Lawlor B, Gill M. A protective effect of apolipoprotein E e2 allele on dementia in Down's syndrome. *Biol Psychiatry* 1998;4:397-400.
9. Deb S, Braganza J, Norton N, Williams H, Kehoe PG, Williams J, Owen MJ. APOE ε4 influences the manifestation of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome. *Br J Psychiatry* 2000;176:468-72.

ID9

1. Crocq MA, Mant R, Asherson P, Williams J, Hode Y, Mayerova A, Collier D, Lannfelt L, Sokoloff P, Schwartz JC, et al. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *J Med Genet* 1992;29:858-60.



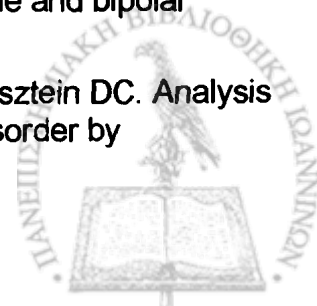
2. Nothen MM, Cichon S, Propping P, Fimmers R, Schwab SG, Wildenauer DB. Excess of homozygosity at the dopamine D3 receptor gene in schizophrenia not confirmed. *J Med Genet* 1993;30:708-9.
3. Cagle M, Peacock ML, Matthay JG, Sunnenberg C, Tandon R, Meltzer H, Fink JK. Dopamine D3 receptor gene polymorphism in schizophrenia. *Am J Hum Genet* 1993;53:783.
4. Jonsson E, Lannfelt L, Sokoloff P, Schwartz JC, Sedvall G. Lack of association between schizophrenia and alleles in the dopamine D3 receptor gene. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:345-9.
5. Nanko S, Asaki T, Fukuda R, Hattori M, Dai XY, Kazamatsuri H, Kuwata S, Juji T, Gill M. A study of the association between schizophrenia and the dopamine D3 receptor gene. *Hum Genet* 1993;92:336-8.
6. Yang L, Li T, Wiese C, Lannfelt L, Sokoloff P, Xu CT, Zeng Z, Schwartz JC, Liu X, Moises HW. No association between schizophrenia and homozygosity at the D3 dopamine receptor gene. *Am J Med Genet* 1993;48:83-6.
7. Nimgaonkar VL, Zhang XR, Caldwell JG, Ganguli R, Chakravarti A. Association study of schizophrenia with dopamine D3 receptor gene polymorphisms: Probable effects of family history of schizophrenia? *Am J Med Genet* 1993;48:214-7.
8. Di Bella D, Catalano M, Strukel A, Nobile M, Novelli E, Smeraldi E. Distribution of the MspI polymorphism of the dopamine D3 receptor in an Italian psychotic population. *Psychiatr Genet* 1994;4:39-42.
9. Laurent C, Savoye C, Samolyk D, Meloni R, Mallet J, Champion D, Martinez M, D'Amato T, Bastard C, Dollfus S. Homozygosity at the dopamine D3 receptor locus is not associated with schizophrenia. *J Med Genet* 1994;31:260.
10. Saha N, Tsoi WF, Low PS, Basair J, Tay JS. Lack of association of the dopamine D3 receptor gene polymorphism (Ball) in Chinese schizophrenic males. *Psychiatr Genet* 1994;4:201-4.
11. Mant R, Williams J, Asherson P, Parfitt E, McGuffin P, Owen MJ. Relationship between homozygosity at the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1994;54:21-6.
12. Kennedy JL, Billett EA, Macciardi FM, Verga M, Parsons TJ, Meltzer HY, Lieberman J, Buchanan JA. Association study of dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1995;60:558-62.
13. Inada T, Sugita T, Dobashi I, Inagaki A, Kitao Y, Matsuda G, Kato S, Takano T, Yagi G, Asai M. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and the psychiatric symptoms seen in first-break schizophrenic patients. *Psychiatr Genet* 1995;5:113-6.
14. Shaikh S, Collier DA, Sham PC, Ball D, Aitchison K, Vallada H, Smith I, Gill M, Kerwin RW. Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Hum Genet* 1996;97:714-9.
15. Griffon N, Crócq MA, Pilon C, Martres MP, Mayerova A, Uyanik G, Burgert E, Duval F, Macher JP, Javoy-Agid F, Tamminga CA, Schwartz JC, Sokoloff P. Dopamine D3 receptor gene: organization, transcript variants, and polymorphism associated with schizophrenia. *Am J Med Genet* 1996;67:63-



16. Asherson P, Mant R, Holmans P, Williams J, Cardno A, Murphy K, Jones L, Collier D, McGuffin P, Owen MJ. Linkage, association and mutational analysis of the dopamine D3 receptor gene in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1996;1:125-32.
17. Tanaka T, Igarashi S, Onodera O, Tanaka H, Takahashi M, Maeda M, Kameda K, Tsuji S, Ihda S. Association study between schizophrenia and dopamine D3 receptor gene polymorphism. *Am J Med Genet* 1996;67:366-8.
18. Ohara K, Nakamura Y, Xie DW, Ishigaki T, Deng ZL, Tani K, Zhang HY, Kondo N, Liu JC, Miyasato K, Ohara K. Polymorphisms of dopamine D2-like (D2, D3, and D4) receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996;40:1209-17.
19. Nimgaonkar VL, Sanders AR, Ganguli R, Zhang XR, Brar J, Hogge W, Fann WE, Patel PI, Chakravarti A. Association study of schizophrenia and the dopamine D3 receptor gene locus in two independent samples. *Am J Med Genet* 1996;67:505-14.
20. Crocq MA, Buguet A, Bisser S, Burgert E, Stanghellini A, Uyanik G, Dumas M, Macher JP, Mayerova A. Ball and Msp1 polymorphisms of the dopamine D3 receptor gene in African Blacks and Caucasians. *Hum Hered* 1996;46:58-60.
21. Durany N, Thome J, Palomo A, Foley P, Riederer P, Cruz-Sanchez FF. Homozygosity at the dopamine D3 receptor gene in schizophrenic patients. *Neurosci Lett* 1996;220:151-4.
22. Gaitonde EJ, Morris A, Sivagnanasundaram S, McKenna PJ, Hunt DM, Mollon JD. Assessment of association of D3 dopamine receptor Msp1 polymorphism with schizophrenia: analysis of symptom ratings, family history, age at onset, and movement disorders. *Am J Med Genet* 1996;67:455-8.
23. Chen CH, Liu MY, Wei FC, Koong FJ, Hwu HG, Hsiao KJ. Further evidence of no association between Ser9Gly polymorphism of dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1997;74:40-43.
24. Maziade M, Martinez M, Rodrigue C, Gauthier B, Tremblay G, Fournier C, Bissonnette L, Simard C, Roy MA, Rouillard E, Merette C. Childhood/early adolescence-onset and adult-onset schizophrenia. Heterogeneity at the dopamine D3 receptor gene. *Br J Psychiatry* 1997;170:27-30.
25. Ebstein RP, Macciardi F, Heresco-Levi U, Serretti A, Blaine D, Verga M, Nebamov L, Gur E, Belmaker RH, Avnon M, Lerer B. Evidence for an association between the dopamine D3 receptor gene DRD3 and schizophrenia. *Hum Hered* 1997;47:6-16.

ID10

1. Craddock N, Daniels J, Roberts E, Rees M, McGuffin P, Owen MJ. No evidence for allelic association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphisms. *Am J Med Genet* 1995;60:322-4.
2. Lim LC, Powell J, Sham P, Castle D, Hunt N, Murray R, Gill M. Evidence for a genetic association between alleles of monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet* 1995;60:325-31.
3. Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. Analysis of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in bipolar affective disorder by



association studies, meta-analyses, and sequencing of the promoter. *Am J Med Genet* 1999;88:398-406.

ID11

1. Craddock N, Daniels J, Roberts E, Rees M, McGuffin P, Owen MJ. No evidence for allelic association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphisms. *Am J Med Genet* 1995;60:322-4.
2. Kawada Y, Hattori M, Dai XY, Nanko S. Possible association between monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet* 1995;56:335-6.
3. Lim LC, Powell J, Sham P, Castle D, Hunt N, Murray R, Gill M. Evidence for a genetic association between alleles of monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet* 1995;60:325-31.
4. Nothen MM, Eggermann K, Albus M, Borrmann M, Rietschel M, Korner J, Maier W, Minges J, Lichtermann D, Franzek E, et al. Association analysis of the monoamine oxidase A gene in bipolar affective disorder by using family-based internal controls. *Am J Hum Genet* 1995;57:975-8.
5. Muramatsu T, Matsushita S, Kanba S, Higuchi S, Manki H, Suzuki E, Asai M. Monoamine oxidase genes polymorphisms and mood disorder. *Am J Med Genet* 1997;74:494-6.
6. Parsian A, Todd RD. Genetic association between monoamine oxidase and manic-depressive illness: comparison of relative risk and haplotype relative risk data. *Am J Med Genet* 1997;74:475-9.
7. Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. Analysis of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in bipolar affective disorder by association studies, meta-analyses, and sequencing of the promoter. *Am J Med Genet* 1999;88:398-406.

ID12

1. Korner J, Rietschel M, Hunt N, Castle D, Gill M, Nothen MM, Craddock, Daniels J, Owen M, Fimmers R, et al. Association and haplotype analysis at the tyrosine hydroxylase locus in a combined German-British sample of manic depressive patients and controls. *Psychiatr Genet* 1994;4:167-75.
2. Meloni R, Leboyer M, Bellivier F, Barbe B, Samolyk D, Allilaire JF, Mallet J. Association of manic-depressive illness with tyrosine hydroxylase microsatellite marker. *Lancet* 1995;345:932.
3. Perez de Castro I, Santos J, Torres P, Visedo G, Saiz-Ruiz J, Llinares C, Fernandez-Piqueras J. A weak association between TH and DRD2 genes and bipolar affective disorder in a Spanish sample. *J Med Genet* 1995;32:131-4.
4. Souery D, Lipp O, Mahieu B, Mendelbaum K, De Martelaer V, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J. Association study of bipolar disorder with candidate genes involved in catecholamine neurotransmission: DRD2, DRD3, DAT1, and TH genes. *Am J Med Genet* 1996;67:551-5.
5. Souery D, Lipp O, Mahieu B, Mendelbaum K, De Bruyn A, De Maertelaer V, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J. Excess tyrosine hydroxylase restriction fragment



length polymorphism homozygosity in unipolar but not bipolar patients: a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1996;40:305-8.

6. Todd RD, Lobos EA, Parsian A, Simpson S, DePaulo JR. Manic-depressive illness and tyrosine hydroxylase markers. *Bipolar Disorder Working Group. Lancet* 1996;347:1634.

7. Oruc L, Verheyen GR, Furac I, Jakovljevic M, Ivezic S, Raeymaekers P, Van roeckhoven C. Analysis of the tyrosine hydroxylase and dopamine D4 receptor genes in a Croatian sample of bipolar I and unipolar patients. *Am J Med Genet* 1997;74:176-8.

8. Furlong RA, Rubinsztein JS, Ho L, Walsh C, Coleman TA, Muir WJ, Paykel ES, Blackwood DH, Rubinsztein DC. Analysis and metaanalysis of two polymorphisms within the tyrosine hydroxylase gene in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Genet* 1999;88:88-94.

ID13

1. Souery D, Lipp O, Mahieu B, Mendelbaum K, De Bruyn A, De Maer V, Van Broeckhoven C, Mendelwicz J. Excess tyrosine hydroxylase restriction fragment length polymorphism homozygosity in unipolar but not bipolar patients: a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1996;40:305-8.

2. Oruc L, Verheyen GR, Furac I, Jakovljevic M, Ivezic S, Raeymaekers P, Van Broeckhoven C. Analysis of the tyrosine hydroxylase and dopamine D4 receptor genes in a Croatian sample of bipolar I and unipolar patients. *Am J Med Genet* 1997;74:176-8.

3. Furlong RA, Rubinsztein JS, Ho L, Walsh C, Coleman TA, Muir WJ, Paykel ES, Blackwood DH, Rubinsztein DC. Analysis and metaanalysis of two polymorphisms within the tyrosine hydroxylase gene in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Genet* 1999;88:88-94.

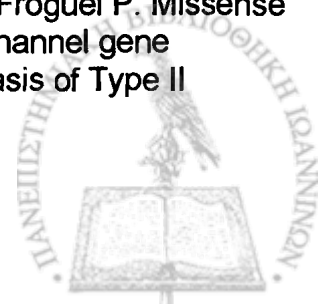
ID14

1. Sakura H, Wat N, Horton V, Millns H, Turner RC, Ashcroft FM. Sequence variations in the human Kir6.2 gene, a subunit of the beta cell ATP-sensitive K-channel: no association with NIDDM in white Caucasian subjects or evidence of abnormal function when expressed in vitro. *Diabetologia* 1996;39:1233-6.

2. Inoue H, Ferrer J, Warren-Perry M, Zhang Y, Millns H, Turner RC, Elbein SC, Hampe CL, Suarez BK, Inagaki N, Seino S, Permutt MA. Sequence variants in the pancreatic islet beta-cell inwardly rectifying K⁺ channel Kir6.2 (Bir) gene: identification and lack of role in Caucasian patients with NIDDM. *Diabetes* 1997;46:502-7.

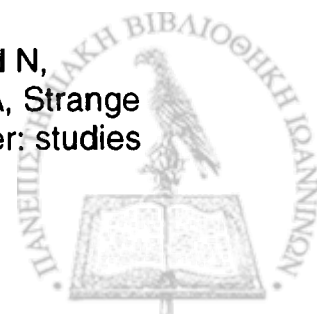
3. Hansen L, Echwald SM, Hansen T, Urhammer SA, Clausen JO, Pedersen O. Amino acid polymorphisms in the ATP-regulatable inward rectifier Kir6.2 and their relationships to glucose- and tolbutamide-induced insulin secretion, the insulin sensitivity index, and NIDDM. *Diabetes* 1997;46:508-12.

4. Hani EH, Boutin P, Durand E, Inoue H, Permutt MA, Velho G, Froguel P. Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K⁺ channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of Type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia* 1998;41:1511-5.



ID15

1. Seidegard J, Pero RW, Miller DG, Beattie EJ. A glutathione transferase in human leukocytes as a marker for the susceptibility to lung cancer. *Carcinogenesis* 1986;7:751-3.
2. Seidegard J, Pero RW, Markowitz MM, Roush G, Miller DG, Beattie EJ. Isoenzyme(s) of glutathione transferase (class Mu) as a marker for the susceptibility to lung cancer: a follow up study. *Carcinogenesis* 1990;11:33-6.
3. Zhong S, Howie AF, Ketterer B, Taylor J, Hayes JD, Beckett GJ, Wathen CG, Wolf CR, Spurr NK. Glutathione S-transferase mu locus: use of genotyping and phenotyping assays to assess association with lung cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 1991;12:1533-7.
4. Heckbert SR, Weiss NS, Hornung SK, Eaton DL, Motulsky AG. Glutathione S-transferase and epoxide hydrolase activity in human leukocytes in relation to risk of lung cancer and other smoking-related cancers. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:414-22.
5. Hayashi S, Watanabe J, Kawajiri K. High susceptibility to lung cancer analyzed in terms of combined genotypes of P450IA1 and Mu-class glutathione S-transferase genes. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:866-70.
6. Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S, Vainio H. The GSTM1 null genotype as a potential risk modifier for squamous cell carcinoma of the lung. *Carcinogenesis* 1993;14:1479-81.
7. Nazar-Stewart V, Motulsky AG, Eaton DL, White E, Hornung SK, Leng ZT, Stapleton P, Weiss NS. The glutathione S-transferase mu polymorphism as a marker for susceptibility to lung carcinoma. *Cancer Res* 1993;53(10Suppl):2313- 18.
8. Brockmoller J, Kerb R, Drakoulis N, Nitz M, Roots I. Genotype and phenotype of glutathione S-transferase class mu isoenzymes mu and psi in lung cancer patients and controls. *Cancer Res* 1993;53:1004-11.
9. Alexandrie AK, Sundberg MI, Seidegard J, Tornling G, Rannug A. Genetic susceptibility to lung cancer with special emphasis on CYP1A1 and GSTM1: a study on host factors in relation to age at onset, gender and histological cancer types. *Carcinogenesis* 1994;15:1785-90.
10. London SJ, Daly AK, Cooper J, Navidi WC, Carpenter CL, Idle JR. Polymorphism of glutathione S-transferase M1 and lung cancer risk among African-Americans and Caucasians in Los Angeles County, California. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1246-53.
11. Kihara M, Noda K, Kihara M. Distribution of GSTM1 null genotype in relation to gender, age and smoking status in Japanese lung cancer patients. *Pharmacogenetics* 1995;5Kihara M:S74-S79.
12. Moreira A, Martins G, Monteiro MJ, Alves M, Dias J, da Costa JD, Melo MJ, Matias D, Costa A, Cristovao M, Rueff J, Monteiro C. Glutathione-S transferase mu polymorphism and susceptibility to lung cancer in the Portuguese population. *Teratog Carcinog Mutagen* 1996;16:269-74.
13. Deakin M, Elder J, Hendrickse C, Peckham D, Baldwin D, Pantin C, Wild N, Leopard P, Bell DA, Jones P, Duncan H, Brannigan K, Aldersea J, Fryer AA, Strange RC. Glutathione S-transferase GSTT1 genotypes and susceptibility to cancer: studies



of interactions with GSTM1 in lung, oral, gastric and colorectal cancers. *Carcinogenesis* 1996;17:881-4.

14. Harrison DJ, Cantlay AM, Rae F, Lamb D, Smith CA. Frequency of glutathione S-transferase M1 deletion in smokers with emphysema and lung cancer. *Hum Exp Toxicol* 1997;16:356-60.

15. Garcia-Closas M, Kelsey KT, Wiencke JK, Xu X, Wain JC, Christiani DC. A case-control study of cytochrome P450 1A1, glutathione S-transferase M1, cigarette smoking and lung cancer susceptibility (Massachusetts, United States). *Cancer Causes Control* 1997;8:544-53.

16. Kelsey KT, Spitz MR, Zuo ZF, Wiencke JK. Polymorphisms in the glutathione S-transferase class mu and theta genes interact and increase susceptibility to lung cancer in minority populations (Texas, United States). *Cancer Causes Control* 1997;8:554-59.

17. To-Figueras J, Gene M, Gomez-Catalan J, Galan MC, Fuentes M, Ramon JM, Rodamilans M, Huguet E, Corbella J. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) polymorphisms and lung cancer risk among Northwestern Mediterraneans. *Carcinogenesis* 1997;18:1529-33.

18. el-Zein R, Zwischenberger JB, Wood TG, Abdel-Rahman SZ, Brekelbaum C, Au WW. Combined genetic polymorphism and risk for development of lung cancer. *Mutat Res* 1997;381:189-200.

19. Ryberg D, Skaug V, Hewer A, Phillips DH, Harries LW, Wolf CR, OGREID D, Ulvik A, Vu P, Haugen A. Genotypes of glutathione transferase M1 and P1 and their significance for lung DNA adduct levels and cancer risk. *Carcinogenesis* 1997;18:1285-89.

20. Jourenkova N, Reinikanen M, Bouchardy C, Husgafvel-Pursiainen K, Dayer P, Benhamou S, Hirvonen A. Effects of glutathione S-transferases GSTM1 and GSTT1 genotypes on lung cancer risk in smokers. *Pharmacogenetics* 1997;7:515-18.

21. Saarikoski ST, Voho A, Reinikainen M, Anttila S, Karjalainen A, Malaveille C, Vainio H, Husgafvel-Pursiainen K, Hirvonen A. Combined effect of polymorphic GST genes on individual susceptibility to lung cancer. *Int J Cancer* 1998;77:516-21.

ID16

1. Nakachi K, Imai K, Hayashi S, Kawajiri K. Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 1993;53:2994-9.

2. Drakoulis N, Cascorbi I, Brockmoller J, Gross CR, Roots I. Polymorphisms in the human CYP1A1 gene as susceptibility factors for lung cancer: exon-7 mutation (4889 A to G), and a T to C mutation in the 3'-flanking region. *Clin Investig* 1994;72:240-8.

3. Alexandrie AK, Sundberg MI, Seidegard J, Tornling G, Rannug A. Genetic susceptibility to lung cancer with special emphasis on CYP1A1 and GSTM1: a study on host factors in relation to age at onset, gender and histological cancer types. *Carcinogenesis* 1994;15:1785-90.



4. Ishibe N, Wiencke JK, Zuo ZF, McMillan A, Spitz M, Kelsey KT. Susceptibility to lung cancer in light smokers associated with CYP1A1 polymorphisms in Mexican- and African-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:1075-80.
5. Bouchardy C, Wilkman H, Benhamou S, Hirvonen A, Dayer P, Husgafvel-Pursiainen K. CYP1A1 genetic polymorphisms, tobacco smoking in a French Caucasian population. *Biomarkers* 1997;2:131-4.
6. Taioli E, Ford J, Trachman J, Li Y, Demopoulos R, Garte S. Lung cancer risk and CYP1A1 genotype in African Americans. *Carcinogenesis* 1998;19:813-7.

ID17

1. Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, Yoshii A, Shinoda N, Watanabe J. Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphisms of the cytochrome P450IA1 gene. *FEBS Lett* 1990;263:131-3.
2. Tefre T, Ryberg D, Haugen A, Nebert DW, Skaug V, Brogger A, Borresen AL. Human CYP1A1 (cytochrome P(1)450) gene: lack of association between the Msp I restriction fragment length polymorphism and incidence of lung cancer in a Norwegian population. *Pharmacogenetics* 1991;1:20-5.
3. Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Karjalainen A, Anttila S, Vainio H. Point-mutational MspI and Ile-Val polymorphisms closely linked in the CYP1A1 gene: lack of association with susceptibility to lung cancer in a Finnish study population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1:485-9.
4. Shields PG, Caporaso NE, Falk RT, Sugimura H, Trivers GE, Trump BF, Hoover RN, Weston A, Harris CC. Lung cancer, race, and a CYP1A1 genetic polymorphism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:481-5.
5. Drakoulis N, Cascorbi I, Brockmoller J, Gross CR, Roots I. Polymorphisms in the human CYP1A1 gene as susceptibility factors for lung cancer: exon-7 mutation (4889 A to G), and a T to C mutation in the 3'-flanking region. *Clin Invest* 1994;72:240-8.
6. Alexandrie AK, Sundberg MI, Seidegard J, Tornling G, Rannug A. Genetic susceptibility to lung cancer with special emphasis on CYP1A1 and GSTM1: a study on host factors in relation to age at onset, gender and histological cancer types. *Carcinogenesis* 1994;15:1785-90.
7. Sugimura H, Suzuki I, Hamada GS, Iwase T, Takahashi T, Nagura K, Iwata H, Watanabe S, Kino I, Tsugane S. Cytochrome P-450 IA1 genotype in lung cancer patients and controls in Rio de Janeiro, Brazil. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:145-8.
8. Jacquet M, Lambert V, Baudoux E, Muller M, Kremers P, Gielen J. Correlation between P450 CYP1A1 inducibility, MspI genotype and lung cancer incidence. *Eur J Cancer* 1996;32A:1701-6.
9. Garcia-Closas M, Kelsey KT, Wiencke JK, Xu X, Wain JC, Christiani DC. A case-control study of cytochrome P450 1A1, glutathione S-transferase M1, cigarette smoking and lung cancer susceptibility (Massachusetts, United States). *Cancer Causes Control* 1997;8:544-53.



10. Ishibe N, Wiencke JK, Zuo ZF, McMillan A, Spitz M, Kelsey KT. Susceptibility to lung cancer in light smokers associated with CYP1A1 polymorphisms in Mexican- and African-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:1075-80.
11. Bouchardy C, Wilkman H, Benhamou S, Hirvonen A, Dayer P, Husgafvel-Pursiainen K. CYP1A1 genetic polymorphisms, tobacco smoking in a French Caucasian population. *Biomarkers* 1997;2:131-4.
12. Taioli E, Ford J, Trachman J, Li Y, Demopoulos R, Garte S. Lung cancer risk and CYP1A1 genotype in African Americans. *Carcinogenesis* 1998;19:813-7.

ID18

1. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. The two allele sequences of the common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1993;268:10739-45.
2. Ye S, Green FR, Scarabin PY, Nicaud V, Bara L, Dawson SJ, Humphries SE, Evans A, Luc G, Cambou JP, et al. The 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with differences in plasma PAI-1 activity but not with risk of myocardial infarction in the ECTIM study. *Etude CasTemoins de l'infarctus du Myocarde. Thromb Haemost* 1995;74:837-41.
3. Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter polymorphism and coronary artery disease in non-insulindependent diabetes. *Thromb Haemost* 1995;74:1032-4.
4. Eriksson P, Kallin B, van 't Hooft FM, Bavenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:1851-5.
5. Ye S, Green FR, Scarabin PY, Nicaud V, Bara L, Dawson SJ, Humphries SE, Evans A, Luc G, Cambou JP, et al. The 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with differences in plasma PAI-1 activity but not with risk of myocardial infarction in the ECTIM study. *Etude CasTemoins de l'infarctus du Myocarde. Thromb Haemost* 1995;74:837-41.
6. Ossei-Gerning N, Mansfield MW, Stickland MH, Wilson IJ, Grant PJ. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotype and plasma levels in relation to a history of myocardial infarction in patients characterized by coronary angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:33-7.
7. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Miletich JP. Arterial and venous thrombosis is not associated with the 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor gene in a large cohort of US men. *Circulation* 1997;95:59-62.
8. Burzotta F, Di Castelnuovo A, Amore C, D'Orazio A, Donati MB, Iacoviello L. 4G/5G polymorphism in the promoter region of the PAI-1 gene is not a risk factor for familial myocardial infarction in subjects over 45 years. *Thromb Haemost* 1997;78:1294-5.
9. Colaizzo D, Margaglione M, Lirato C, Grandone E, Cappucci G, Fischetti A, Mancini FP, Pauciullo P, Di Minno G. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G in



subjects with a history of juvenile coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1997;Suppl;97.

10. van der Bom JC, Bots ML, Slagboom PE, Haverkate F, Meijer P, Kluit C, Grobbee DE. The risk of smoking is modified by the 4G allele of the PAI-1 gene. *Thromb Haemost* 1997;Suppl;579.

ID19

1. Armstrong M, Daly AK, Cholerton S, Bateman DN, Idle JR. Mutant debrisoquine hydroxylation genes in Parkinson's disease. *Lancet* 1992;339:1017-8.
2. Smith CA, Gough AC, Leigh PN, Summers BA, Harding AE, Maraganore DM, Sturman SG, Schapira AH, Williams AC, et al, et al. Debrisoquine hydroxylase gene polymorphism and susceptibility to Parkinson's disease. *Lancet* 1992;339:1375-7.
3. Kurth MC, Kurth JH. Variant cytochrome P450 CYP2D6 allelic frequencies in Parkinson's disease. *Am J Med Genet* 1993;48:166-8.
4. Agundez JA, Jimenez-Jimenez FJ, Luengo A, Bernal ML, Molina JA, Ayuso L, Vazquez A, Parra J, Duarte J, Coria F, et al. Association between the oxidative polymorphism and early onset of Parkinson's disease. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:291-8.
5. Akhmedova SN, Pushnova EA, Yakimovsky AF, Avtonomov VV, Schwartz EI. Frequency of a specific cytochrome P4502D6B (CYP2D6B) mutant allele in clinically differentiated groups of patients with Parkinson disease. *Biochem Mol Med* 1995;54:88-90.
6. Lucotte G, Turpin JC, Gerard N, Panserat S, Krishnamoorthy R. Mutation frequencies of the cytochrome CYP2D6 gene in Parkinson disease patients and in families. *Am J Med Genet* 1996;67:361-5.
7. Gasser T, Muller-Myhsok B, Supala A, Zimmer E, Wieditz G, Wszolek ZK, Vieregge P, Bonifati V, Oertel WH. The CYP2D6B allele is not overrepresented in a population of German patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:518-20.
8. Kosel S, Lucking CB, Egensperger R, Mehraein P, Graeber MB. Mitochondrial NADH dehydrogenase and CYP2D6 genotypes in Lewy-body parkinsonism. *J Neurosci Res* 1996;44:174-83.
9. Diederich N, Hilger C, Goetz CG, Keipes M, Hentges F, Vieregge P, Metz H. Genetic variability of the CYP 2D6 gene is not a risk factor for sporadic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996;40:463-5.
10. Bordet R, Broly F, Destee A, Libersa C, Lafitte JJ. Lack of relation between genetic polymorphism of cytochrome P-450IID6 and sporadic idiopathic Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:213-21.
11. Sandy MS, Armstrong M, Tanner CM, Daly AK, Di Monte DA, Langston JW, Idle JR. CYP2D6 allelic frequencies in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47:225-30.
12. McCann SJ, Pond SM, James KM, Le Couteur DG. The association between polymorphisms in the cytochrome P-450 2D6 gene and Parkinson's disease: a case-control study and meta-analysis. *J Neurol Sci* 1997;153:50-3.



13. Wilhelmsen K, Mirel D, Marder K, Bernstein M, Naini A, Leal SM, Cote LJ, Tang MX, Freyer G, Graziano J, Mayeux R. Is there a genetic susceptibility locus for Parkinson's disease on chromosome 22q13? *Ann Neurol* 1997;41:813-7.

14. Joost O, Taylor CA, Thomas CA, Cupples LA, Saint-Hilaire MH, Feldman RG, Baldwin CT, Myers RH. Absence of effect of seven functional mutations in the CYP2D6 gene in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:590-5.

ID20

1. Hata A, Namikawa C, Sasaki M, Sato K, Nakamura T, Tamura K, Lalouel JM. Angiotensinogen as a risk factor for essential hypertension in Japan. *J Clin Invest* 1994;93:1285-7.

2. Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, Mitsunami K, Kinoshita M. Molecular variants of the angiotensinogen gene and hypertension in a Japanese population. *Hypertens Res* 1994;17:117-21.

3. Nishiuma S, Kario K, Kayaba K, Nagio N, Shimada K, Matsuo T, Matsuo M. Effect of the angiotensinogen gene Met235→Thr variant on blood pressure and other cardiovascular risk factors in two Japanese populations. *J Hypertens* 1995;13:717-22.

4. Morise T, Takeuchi Y, Takeda R. Rapid detection and prevalence of the variants of the angiotensinogen gene in patients with essential hypertension. *J Intern Med* 1995;237:175-80.

5. Sato N, Katsuya T, Rakugi H, Takami S, Nakata Y, Miki T, Higaki J, Ogihara T. Association of variants in critical core promoter element of angiotensinogen gene with increased risk of essential hypertension in Japanese. *Hypertension* 1997;30(3 Pt 1):321-5.

6. Kato N, Sugiyama T, Morita H, Kurihara H, Yamori Y, Yazaki Y. Angiotensinogen gene and essential hypertension in the Japanese: extensive association study and meta-analysis on six reported studies. *J Hypertens* 1999;17:757-63.

ID21

1. Krontiris TG, DiMartino NA, Colb M, Parkinson DR. Unique allelic restriction fragments of the human Ha-ras locus in leukocyte and tumor DNAs of cancer patients. *Nature* 1985;313:369-74.

2. Lidereau R, Escot C, Theillet C, Champeme MH, Brunet M, Gest J, Callahan R. High frequency of rare alleles of the human c-Ha-ras-1 proto-oncogene in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1986;77:697-701.

3. Heighway J, Thatcher N, Cerny T, Hasleton PS. Genetic predisposition to human lung cancer. *Br J Cancer* 1986;53:453-7.

4. Gerhard DS, Dracopoli NC, Bale SJ, Houghton AN, Watkins P, Payne CE, Greene MH, Housman DE. Evidence against Ha-ras-1 involvement in sporadic and familial melanoma. *Nature* 1987;325:73-5.

5. Radice P, Pierotti MA, Borrello MG, Illeni MT, Rovini D, Della Porta G. HRAS1 proto-oncogene polymorphisms in human malignant melanoma: TaqI defined alleles significantly associated with the disease. *Oncogene* 1987;2:91-5.



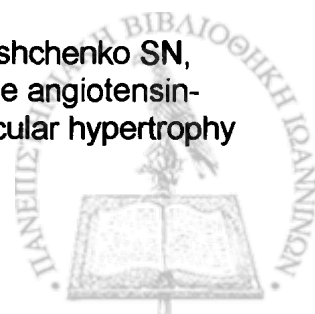
6. Boehm TL, Hirth HP, Kornhuber B, Drahovsky D. Oncogene amplifications, rearrangements, and restriction fragment length polymorphisms in human leukaemia. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:623-9.
7. Ceccherini-Nelli L, De Re V, Viel A, Molaro G, Zilli L, Clemente C, Boiocchi M. Ha-ras-1 restriction fragment length polymorphism and susceptibility to colon adenocarcinoma. *Br J Cancer* 1987;56:1-5.
8. Riou G, Barrois M, Sheng ZM, Duvillard P, Lhomme C. Somatic deletions and mutations of c-Ha-ras gene in human cervical cancers. *Oncogene* 1988;3:329-33.
9. Peto TE, Thein SL, Wainscoat JS. Statistical methodology in the analysis of relationships between DNA polymorphisms and disease: putative association of Ha-ras-I hypervariable alleles and cancer. *Am J Hum Genet* 1988;42:615-7.
10. Saglio G, Camaschella C, Giali M, Serra A, Guerrasio A, Peirone B, Gasparini P, Mazza U, Ceppellini R, Biglia N, et al. Distribution of Ha-RAS-1 protooncogene alleles in breast cancer patients and in a control population. *Breast Cancer Res Treat* 1988;11:147-53.
11. Wyllie FS, Wynford-Thomas V, Lemoine NR, Williams GT, Williams ED, Wynford-Thomas D. Ha-ras restriction fragment length polymorphisms in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1988;57:135-8.
12. Sheng ZM, Guerin M, Gabillot M, Spielmann M, Riou G. c-Ha-ras-1 polymorphism in human breast carcinomas: evidence for a normal distribution of alleles. *Oncogene Res* 1988;2:245-50.
13. Corell B, Zoll B. Comparison between the allelic frequency distribution of the Ha-ras 1 locus in normal individuals and patients with lymphoma, breast, and ovarian cancer. *Hum Genet* 1988;79:255-9.
14. Carter G, Worwood M, Jacobs A. The Ha-ras polymorphism in myelodysplasia and acute myeloid leukaemia. *Leuk Res* 1988;12(5):385-91.
15. Diedrich U, Eckermann O, Schmidtke J. Rare Ha-ras and c-mos alleles in patients with intracranial tumors. *Neurology* 1988;38:587-9.
16. Mackay J, Elder PA, Porteous DJ, Steel CM, Hawkins RA, Going JJ, Chetty U. Partial deletion of chromosome 11p in breast cancer correlates with size of primary tumour and oestrogen receptor level. *Br J Cancer* 1988;58:710-4.
17. Hayward NK, Keegan R, Nancarrow DJ, Little MH, Smith PJ, Gardiner RA, Seymour GJ, Kidson C, Lavin MF. c-Ha-ras-1 alleles in bladder cancer, Wilms' tumour and malignant melanoma. *Hum Genet* 1988;78:115-20.
18. Barkardottir RB, Johannsson OT, Arason A, Gudnason V, Egilsson V. Polymorphism of the c-Ha-ras-1 proto-oncogene in sporadic and familial breast cancer. *Int J Cancer* 1989;44:251-5.
19. White GR, Santibanez-Koref M, Heighway J, Thatcher N. Constitutional frequencies of c-Ha-ras alleles in patients with different types of lung cancer. *Br J Cancer* 1990;61:186.
20. Ryberg D, Tefre T, Ovrebo S, Skaug V, Stangeland L, Naalsund A, Baera R, Borresen AL, Haugen A. Ha-ras-1 alleles in Norwegian lung cancer patients. *Hum Genet* 1990;86:40-4.



21. Hall JM, Huey B, Morrow J, Newman B, Lee M, Jones E, Carter C, Buehring GC, King MC. Rare HRAS alleles and susceptibility to human breast cancer. *Genomics* 1990;6:188-91.
22. Weston A, Vineis P, Caporaso NE, Krontiris TG, Lonergan JA, Sugimura H. Racial variation in the distribution of Ha-ras-1 alleles. *Mol Carcinog* 1991;4:265-8.
23. Klingel R, Mittelstaedt P, Dippold WG, Meyer zum Buschenfelde KH. Distribution of Ha-ras alleles in patients with colorectal cancer and Crohn's disease. *Gut* 1991;32:1508-13.
24. Krontiris TG, Devlin B, Karp DD, Robert NJ, Risch N. An association between the risk of cancer and mutations in the HRAS1 minisatellite locus. *NEJM* 1993;329:517-23.

ID22

1. Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, Kinoshita M. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:2622-8.
2. Kupari M, Perola M, Koskinen P, Virolainen J, Karhunen PJ. Left ventricular size, mass, and function in relation to angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in humans. *Am J Physiol* 1994;267(3 Pt 2):H1107-H1111.
3. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell BH, Riegger GA. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994;330:1634-8.
4. West MJ, Summers KM, Burstow DJ, Wong KK, Huggard PR. Renin and angiotensin-converting enzyme genotypes in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21(3):207-10.
5. Wong KK, Summers KM, Burstow DJ, West MJ. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes in patterns of left ventricular hypertrophy and in diastolic dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:438-40.
6. Gharavi AG, Lipkowitz MS, Diamond JA, Jhang JS, Phillips RA. Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodeling in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996;77:1315-9.
7. Lindpaintner K, Lee M, Larson MG, Rao VS, Pfeffer MA, Ordovas JM, Schaefer EJ, Wilson AF, Wilson PW, Vasan RS, Myers RH, Levy D. Absence of association or genetic linkage between the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular mass. *N Engl J Med* 1996;334:1023-8.
8. Pontremoli R, Sofia A, Tirotta A, Ravera M, Nicoletta C, Viazzi F, Bezante GP, Borgia L, Bobola N, Ravazzolo R, Sacchi G, Deferrari G. The deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2550-8.
9. Moiseev VS, Demurov LM, Kobalava ZD, Chistiakov DA, Tereshchenko SN, Kondrat'ev II, Korovina EA, Nosikov VV. [The polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in patients with hypertension, left ventricular hypertrophy



and the development of a myocardial infarct at a young age. [Preliminary report]. *Ter Arkh* 1997;69:18-23.

10. Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, Prasad K, Losi MA, Hemingway H, Statters D, Jubb M, Girvain M, Varnava A, World M, Deanfield J, Talmud P, McEwan JR, McKenna WJ, Humphries S. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 1997;96:741-7.

11. Nikitin Y et al. Molecular biological analysis of the left ventricular hypertrophy in the Siberian population. *Kardiologia* 2000.

12. Osono E, Kurihara S, Hayama N, Sakurai Y, Ohwada K, Onoda N, Takeuchi M, Tomizawa T, Komaba Y, Hashimoto K, Matsunobu S, Yoneshima H, Iino Y. Insertion/deletion polymorphism in intron 16 of the ACE gene and left ventricular hypertrophy in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:725-730.

ID23

1. Lower GM Jr, Nilsson T, Nelson CE, Wolf H, Gamsky TE, Bryan GT. N-acetyltransferase phenotype and risk in urinary bladder cancer: approaches in molecular epidemiology. Preliminary results in Sweden and Denmark. *Environ Health Perspect* 1979;29:71-9

2. Woodhouse KW, Adams PC, Clothier A, Mucklow JC, Rawlins MD. N-acetylation phenotype in bladder cancer. *Hum Toxicol* 1982;1:443-5.

3. Evans DA, Eze LC, Whibley EJ. The association of the slow acetylator phenotype with bladder cancer. *J Med Genet* 1983;20:330-3.

4. Miller ME, Cosgriff JM. Acetylator phenotype in human bladder cancer. *J Urol* 1983;130:65-6.

5. Cartwright RA, Philip PA, Rogers HJ, Glashan RW. Genetically determined debrisoquine oxidation capacity in bladder cancer. *Carcinogenesis* 1984;5:1191-2.

6. Mommsen S, Barfod NM, Aagaard J. N-Acetyltransferase phenotypes in the urinary bladder carcinogenesis of a low-risk population. *Carcinogenesis* 1985;6:199-201.

7. Ladero JM, Kwok CK, Jara C, Fernandez L, Silmi AM, Tapia D, Uson AC. Hepatic acetylator phenotype in bladder cancer patients. *Ann Clin Res* 1985;17:96-9.

8. Hanssen HP, Agarwal DP, Goedde HW, Bucher H, Huland H, Brachmann W, Ovenbeck R. Association of N-acetyltransferase polymorphism and environmental factors with bladder carcinogenesis. Study in a north German population. *Eur Urol* 1985;11:263-6.

9. Karakaya AE, Cok I, Sardas S, Gogus O, Sardas OS. N-Acetyltransferase phenotype of patients with bladder cancer. *Hum Toxicol* 1986;5:333-5.

10. Kaisary A, Smith P, Jaczq E, McAllister CB, Wilkinson GR, Ray WA, Branch RA. Genetic predisposition to bladder cancer: ability to hydroxylate debrisoquine and mephenytoin as risk factors. *Cancer Res* 1987;47:5488-93.



11. Roots I, Drakoulis N, Brockmoller J, Janicke I, Cuprunov M, Ritter J. Hydroxylation and acetylation phenotypes as genetic risk factors in certain malignancies. In: Kato R, Estabrook RW, Cayen MN. (eds), *Xenobiotic Metabolism and Disposition*, pp 499-506. London: Taylor and Franchis, 1989.
12. Horai Y, Fujita K, Ishizaki T. Genetically determined N-acetylation and oxidation capacities in Japanese patients with non-occupational urinary bladder cancer. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:581-7.
13. Risch A, Wallace DM, Bathers S, Sim E. Slow N-acetylation genotype is a susceptibility factor in occupational and smoking related bladder cancer. *Hum Mol Genet* 1995;4:231-6.
14. Dewan A, Chattopadhyay P, Kulkarni PK. N-acetyltransferase activity—a susceptibility factor in human bladder carcinogenesis. *Indian J Cancer* 1995;32:15-9.
15. Ishizu S, Hashida C, Hanaoka T, Maeda K, Ohishi Y. N-acetyltransferase activity in the urine in Japanese subjects: comparison in healthy persons and bladder cancer patients. *Jpn J Cancer Res* 1995;86:1179-81.
16. Brockmoller J, Cascorbi I, Kerb R, Roots I. Combined analysis of inherited polymorphisms in arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1, microsomal epoxide hydrolase, and cytochrome P450 enzymes as modulators of bladder cancer risk. *Cancer Res* 1996;56:3915-25.
17. Okkels H, Sigsgaard T, Wolf H, Autrup H. Arylamine N-acetyltransferase 1 (NAT1) and 2 (NAT2) polymorphisms in susceptibility to bladder cancer: the influence of smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:225-31.
18. Taylor JA, Umbach DM, Stephens E, Castranio T, Paulson D, Robertson C, Mohler JL, Bell DA. The role of N-acetylation polymorphisms in smoking associated bladder cancer: evidence of a gene-gene-exposure three-way interaction. *Cancer Res* 1998;58:3603-10.
19. Peluso M, Airoidi L, Armelle M, Martone T, Coda R, Malaveille C, Giacomelli G, Terrone C, Casetta G, Vineis P. White blood cell DNA adducts, smoking, and NAT2 and GSTM1 genotypes in bladder cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998 Apr;7(4):341-6.
20. Su HJ, Guo YL, Lai MD, Huang JD, Cheng Y, Christiani DC. The NAT2* slow acetylator genotype is associated with bladder cancer in Taiwanese, but not in the Black Foot Disease endemic area population. *Pharmacogenetics* 1998;8:187-90.

ID24

1. Mahieux F, Bailleul S, Fenelon R, Couderc R, Laruelle P, Gunel M. Prevalence of apolipoprotein E phenotypes in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1990;21:1-115(abstract)
2. Pedro-Botet J, Senti M, Nogues X, Rubies-Prat J, Roquer J, D'Olhaberriague L, Olive J. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke. Role of lipoprotein(a), triglyceride-rich lipoproteins, and apolipoprotein E polymorphism. *Stroke* 1992;23:1556-62.



3. Couderc R, Mahieux F, Bailleul S, Fenelon G, Mary R, Fermanian J. Prevalence of apolipoprotein E phenotypes in ischemic cerebrovascular disease. A case-control study. *Stroke* 1993;24:661-4.
4. Coria F, Rubio I, Nunez E, Sempere AP, SantaEngarcia N, Bayon C, Cuadrado N. Apolipoprotein E variants in ischemic stroke. *Stroke* 1995;26:2375-6.
5. Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M, Bernier G, Buck C, Donner A, Spence JD, Doig G, Wolfe BM. Lipids and stroke: a paradox resolved. *Arch Neurol* 1996;53:303-8.
6. Nakata Y, Katsuya T, Rakugi H, Takami S, Sato N, Kamide K, Ohishi M, Miki T, Higaki J, Ogihara T. Polymorphism of angiotensin converting enzyme, angiotensinogen, and apolipoprotein E genes in a Japanese population with cerebrovascular disease. *Am J Hypertens* 1997;10(12 Pt 1):1391-5.
7. Kessler C, Spitzer C, Stauske D, Mende S, Stadlmuller J, Walther R, Rettig R. The apolipoprotein E and beta-fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2880-4.
8. Margaglione M, Seripa D, Gravina C, Grandone E, Vecchione G, Cappucci G, Merla G, Papa S, Postiglione A, Di Minno G, Fazio VM. Prevalence of apolipoprotein E alleles in healthy subjects and survivors of ischemic stroke: an Italian Case-Control Study. *Stroke* 1998;29:399-403.
9. Ji Y, Urakami K, Adachi Y, Maeda M, Isoe K, Nakashima K. Apolipoprotein E polymorphism in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and ischemic cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9:243-5.

ID25

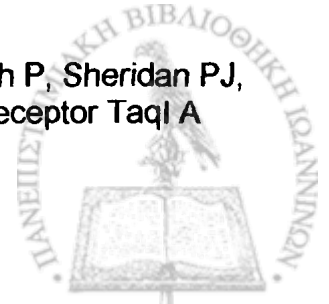
1. Ardinger HH, Buetow KH, Bell GI, Bardach J, vanDemark DR, Murray JC. Association of genetic variation of the transforming growth factor-alpha gene with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 1989;45:348-53.
2. Holder SE, Vintiner GM, Farren B, Malcolm S, Winter RM. Confirmation of an association between RFLPs at the transforming growth factor-alpha locus and non-syndromic cleft lip and palate. *J Med Genet* 1992;29:390-2.
3. Chenevix-Trench G, Jones K, Green AC, Duffy DL, Martin NG. Cleft lip with or without cleft palate: associations with transforming growth factor alpha and retinoic acid receptor loci. *Am J Hum Genet* 1992;51:1377-85.
4. Stoll C, Qian JF, Feingold J, Sauvage P, May E. Genetic variation in transforming growth factor alpha: possible association of BamHI polymorphism with bilateral sporadic cleft lip and palate. *Hum Genet* 1993;92:81-2.
5. Sassani R, Bartlett SP, Feng H, Goldner-Sauve A, Haq AK, Buetow KH, Gasser DL. Association between alleles of the transforming growth factor alpha locus and the occurrence of cleft lip. *Am J Med Genet* 1993;45:565-9.
6. Hwang SJ. Study of oral clefts: search for genetic variability and gene-environment interaction. Doctoral dissertation. 1994. The John Hopkins University, Baltimore.



7. Tamura M, Ohashi SE, Ono K, Naito E, Yamanouchi H. Association of an allele at the transforming growth-factor alpha locus with non-syndromic cleft lip and palate in Japanese. 52th Annual Meeting of the American Cleft Palate- Craniofacial Association, abstract 109.
8. Jara L, Blanco R, Chiffelle I, Palomino H, Carreno H. Association between alleles of the transforming growth factor alpha locus and cleft lip and palate in the Chilean population. *Am J Med Genet* 1995;57:548-51.
9. Shaw GM, Wasserman CR, Lammer EJ, O'Malley CD, Murray JC, Basart AM, Tolarova MM. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. *Am J Hum Genet* 1996;58:551-61.

ID26

1. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P, Nogami H, Briggs AH, Cohn JB. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 1990;263:2055-60.
2. Bolos AM, Dean M, Lucas-Derse S, Ramsburg M, Brown GL, Goldman D. Population and pedigree studies reveal a lack of association between the dopamine D2 receptor gene and alcoholism. *JAMA* 1990;264:3156-60.
3. Parsian A, Todd RD, Devor EJ, O'Malley KL, Suarez BK, Reich T, Cloninger CR. Alcoholism and alleles of the human D2 dopamine receptor locus. Studies of association and linkage. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:655-63.
4. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tast D, Knell E, Kocsis P, Baumgarten R, Kovacs BW, et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991;266:1793-1800.
5. Gelernter J, O'Malley S, Risch N, Kranzler HR, Krystal J, Merikangas K, Kennedy JL, Kidd KK. No association between an allele at the D2 dopamine receptor gene (DRD2) and alcoholism. *JAMA* 1991;266:1801-7.
6. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Finley O, Montgomery A, Ritchie T, Ozkaragoz T, Fitch RJ, Sadlack F, Sheffield D, et al. Association of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene with severe alcoholism. *Alcohol* 1991;8:409-16.
7. Cook BL, Wang ZW, Crowe RR, Hauser R, Freimer M. Alcoholism and the D2 receptor gene. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:806-9.
8. Goldman D, Dean M, Brown GL, Bolos AM, Tokola R, Virkkunen M, Linnoila M. D2 dopamine receptor genotype and cerebrospinal fluid homovanillic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in alcoholics in Finland and the United States. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:351-7.
9. Amadeo S, Abbar M, Fourcade ML, Waksman G, Leroux MG, Madec A, Selin M, Champiat JC, Brethome A, Leclaire Y, et al. D2 dopamine receptor gene and alcoholism. *J Psychiatr Res* 1993;27:173-9.
10. Suarez BK, Parsian A, Hampe CL, Todd RD, Reich T, Cloninger CR. Linkage disequilibria at the D2 dopamine receptor locus (DRD2) in alcoholics and controls. *Genomics* 1994;19:12-20.
11. Noble EP, Syndulko K, Fitch RJ, Ritchie T, Bohlman MC, Guth P, Sheridan PJ, Montgomery A, Heinzmann C, Sparkes RS, et al. D2 dopamine receptor TaqI A



alleles in medically ill alcoholic and nonalcoholic patients. *Alcohol Alcohol* 1994;29:729-44.

12. Geijer T, Neiman J, Rydberg U, Gyllander A, Jonsson E, Sedvall G, Valverius P, Terenius L. Dopamine D2-receptor gene polymorphisms in Scandinavian chronic alcoholics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994;244:26-32.

13. Neiswanger K, Hill SY, Kaplan BB. Association and linkage studies of the TAQI A1 allele at the dopamine D2 receptor gene in samples of female and male alcoholics. *Am J Med Genet* 1995;60:267-71.

14. Heinz A, Sander T, Harms H, Finckh U, Kuhn S, Dufeu P, Dettling M, Graf K, Rolfs A, Rommelspacher H, Schmidt LG. Lack of allelic association of dopamine D1 and D2 (TaqIA) receptor gene polymorphisms with reduced dopaminergic sensitivity to alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:1109-13.

15. Lawford BR, Young RM, Rowell JA, Gibson JN, Feeney GF, Ritchie TL, Syndulko K, Noble EP. Association of the D2 dopamine receptor A1 allele with alcoholism: medical severity of alcoholism and type of controls. *Biol Psychiatry* 1997;41:386-93.

ID27

1. Sharma P, Carter ND, Barley J, Brown MM. Molecular approach to assessing the genetic risk of cerebral infraction: deletion polymorphism in the gene encoding angiotensin 1-converting enzyme. *J Hum Hypertens* 1994;8:645-8.

2. Ueda S, Weir CJ, Inglis GC, Murray GD, Muir KW, Lees KR. Lack of association between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and stroke. *J Hypertens* 1995;13(12 Pt 2):1597-1601.

3. Markus HS, Barley J, Lunt R, Bland JM, Jeffery S, Carter ND, Brown MM. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism. A new risk factor for lacunar stroke but not carotid atheroma. *Stroke* 1995;26:1329-33.

4. Catto A, Carter AM, Barrett JH, Stickland M, Bamford J, Davies JA, Grant PJ. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and cerebrovascular disease. *Stroke* 1996 ;27:435-40.

5. Margaglione M, Celentano E, Grandone E, Vecchione G, Cappucci G, Giuliani N, Colaizzo D, Panico S, Mancini FP, Di Minno G. Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene in patients with a history of ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:304-9.

6. Kario K, Kanai N, Saito K, Nago N, Matsuo T, Shimada K. Ischemic stroke and the gene for angiotensin-converting enzyme in Japanese hypertensives. *Circulation* 1996;93:1630-3.

ID28

1. Marre M, Bernadet P, Gallois Y, Savagner F, Guyene TT, Hallab M, Cambien F, Passa P, Alhenc-Gelas F. Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994;43:384-8.

2. Doria A, Warram JH, Krolewski AS. Genetic predisposition to diabetic nephropathy. Evidence for a role of the angiotensin I--converting enzyme gene. *Diabetes* 1994;43:690-5.



3. Powrie JK, Watts GF, Ingham JN, Taub NA, Talmud PJ, Shaw KM. Role of glycaemic control in development of microalbuminuria in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1994;309:1608-12.
4. Panagiotopoulos S, Smith TJ, Aldred GP, Baker EJ, Jacklin CJ, Jerums G. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism in type II diabetic patients with increased albumin excretion rate. *J Diabetes Complications* 1995;9:272-6.
5. Dudley CR, Keavney B, Stratton IM, Turner RC, Ratcliffe PJ. U.K. Prospective Diabetes Study. XV: Relationship of renin-angiotensin system gene polymorphisms with microalbuminuria in NIDDM. *Kidney Int* 1995;48:1907-11.
6. Mizuiri S, Hemmi H, Inoue A, Yoshikawa H, Tanegashima M, Fushimi T, Ishigami M, Amagasaki Y, Ohara T, Shimatake H, et al. Angiotensin-converting enzyme polymorphism and development of diabetic nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephron* 1995;70:455-9.
7. Fujisawa T, Ikegami H, Shen GQ, Yamato E, Takekawa K, Nakagawa Y, Hamada Y, Ueda H, Rakugi H, Higaki J. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction, but not with retinopathy or nephropathy, in NIDDM. *Diabetes Care* 1995;18:983-5.
8. Schmidt S, Schone N, Ritz E. Association of ACE gene polymorphism and diabetic nephropathy? The Diabetic Nephropathy Study Group. *Kidney Int* 1995;47:1176-81.
9. Tarnow L, Cambien F, Rossing P, Nielsen FS, Hansen BV, Lecerf L, Poirier O, Danilov S, Parving HH. Lack of relationship between an insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene and diabetic nephropathy and proliferative retinopathy in IDDM patients. *Diabetes* 1995;44:489-94.
10. Doi Y, Yoshizumi H, Yoshinari M, Iino K, Yamamoto M, Ichikawa K, Iwase M, Fujishima M. Association between a polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and microvascular complications in Japanese patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996;39:97-102.
11. Ohno T, Kawazu S, Tomono S. Association analyses of the polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes with diabetic nephropathy in Japanese non-insulin-dependent diabetics. *Metabolism* 1996;45:218-22.
12. Nakajima S, Baba T, Yajima Y. Is ACE gene polymorphism a useful marker for diabetic albuminuria in Japanese NIDDM patients? *Diabetes Care* 1996;19:1420-2.
13. Chowdhury TA, Dronsfield MJ, Kumar S, Gough SL, Gibson SP, Khatoon A, MacDonald F, Rowe BR, Dunger DB, Dean JD, Davies SJ, Webber J, Smith PR, Mackin P, Marshall SM, Adu D, Morris PJ, Todd JA, Barnett AH, Boulton AJ, Bain SC. Examination of two genetic polymorphisms within the renin-angiotensin system: no evidence for an association with nephropathy in IDDM. *Diabetologia* 1996;39:1108-14.
14. Schmidt S, Ritz E. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and diabetic nephropathy in type II diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:0931-0509:37-41.



15. Jeffers BW, Estacio RO, Raynolds MV, Schrier RW. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus and its relationship with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1997;52:473-7.
16. Barnas U, Schmidt A, Illievich A, Kiener HP, Rabensteiner D, Kaider A, Prager R, Abrahamian H, Irsigler K, Mayer G. Evaluation of risk factors for the development of nephropathy in patients with IDDM: insertion/deletion angiotensin converting enzyme gene polymorphism, hypertension and metabolic control. *Diabetologia* 1997;40:327-31.
17. Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, Rodier M, Chatellier G, Sert C, Dusselier L, Kahal Z, Chaillous L, Halimi S, Muller A, Sackmann H, Bauduceau B, Bled F, Passa P, Alhenc-Gelas F. Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulindependent diabetes: Genetique de la Nephropathie Diabetique (GENEDIAB) study group. *J Clin Invest* 1997;99:1585-95.
18. Hibberd ML, Millward BA, Demaine AG. The angiotensin I-converting enzyme (ACE) locus is strongly associated with age and duration of diabetes in patients with type I diabetes. *J Diabetes Complications* 1997;11:2-8.
19. Demurov LM, Chistiakov DA, Chugunova LA, Shamkhalova MS, Shestakova MV, Anokhin EE, Kondrat'ev II, Dedov II, Nosikov VV. [Polymorphism of the insertion/deletion type in the angiotensin-converting enzyme gene in normal subjects and among patients with vascular complications]. *Mol Biol (Mosk)* 1997;31:59-62.
20. Ringel J, Beige J, Kunz R, Distler A, Sharma AM. Genetic variants of the renin-angiotensin system, diabetic nephropathy and hypertension. *Diabetologia* 1997;40:193-9.

ID29

1. van der Put NMJ, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Mariman EC, den Heyer M, Rozen R, Blom HJ. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995;346:1070-1.
2. Whitehead AS, Gallagher P, Mills JL, Kirke PN, Burke H, Molloy AM, Weir DG, Shields DC, Scott JM. A genetic defect in 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase in neural tube defects. *QJM* 1995;88:763-6.
3. Ou CY, Stevenson RE, Brown VK, Schwartz CE, Allen WP, Khoury MJ, Rozen R, Oakley GP Jr, Adams MJ Jr. 5,10 Methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism as a risk factor for neural tube defects. *Am J Med Genet* 1996;63:610-4.
4. Papapetrou C, Lynch SA, Burn J, Edwards YH. Methylenetetrahydrofolate reductase and neural tube defects. *Lancet* 1996;348:58.

ID30

1. van der Put NMJ, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Mariman EC, den Heyer M, Rozen R, Blom HJ. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995;346:1070-1.



2. Whitehead AS, Gallagher P, Mills JL, Kirke PN, Burke H, Molloy AM, Weir DG, Shields DC, Scott JM. A genetic defect in 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase in neural tube defects. *QJM* 1995;88:763-6.
3. de Franchis R, Sebastio G, Mandato C, Andria G, Mastroiacovo P. Spina bifida, 677T→C mutation, and role of folate. *Lancet* 1995;346:1703.
4. Papapetrou C, Lynch SA, Burn J, Edwards YH. Methylenetetrahydrofolate reductase and neural tube defects. *Lancet* 1996;348:58.

ID31

1. van der Put NMJ, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Mariman EC, den Heyer M, Rozen R, Blom HJ. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995;346:1070-1.
2. Whitehead AS, Gallagher P, Mills JL, Kirke PN, Burke H, Molloy AM, Weir DG, Shields DC, Scott JM. A genetic defect in 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase in neural tube defects. *QJM* 1995;88:763-6.
3. Papapetrou C, Lynch SA, Burn J, Edwards YH. Methylenetetrahydrofolate reductase and neural tube defects. *Lancet* 1996;348:58.

ID32

1. Cumming AM, Robertson FW. Polymorphism at the apolipoprotein-E locus in relation to risk of coronary disease. *Clin Genet* 1984;25:310-3.
2. Utermann G, Hardewig A, Zimmer F. Apolipoprotein E phenotypes in patients with myocardial infarction. *Hum Genet* 1984;65:237-41.
3. Lenzen HJ, Assmann G, Buchwalsky R, Schulte H. Association of apolipoprotein E polymorphism, low-density lipoprotein cholesterol, and coronary artery disease. *Clin Chem* 1986;32:778-81.
4. Eto M, Watanabe K, Makino I. Increased frequencies of apolipoprotein epsilon 2 and epsilon 4 alleles in patients with ischemic heart disease. *Clin Genet* 1989;36:183-8.
5. Yamamura T, Tajima S, Miyake Y, Nomura S, Yamamoto A, Haze K, Hiramori K. Hyperlipoproteinemia as a risk factor for ischemic heart disease. *Jpn Circ J* 1990;54:448-56.
6. Eichner JE, Kuller LH, Orchard TJ, Grandits GA, McCallum LM, Ferrell RE, Neaton JD. Relation of apolipoprotein E phenotype to myocardial infarction and mortality from coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;71:160-5.
7. Luc G, Bard JM, Arveiler D, Evans A, Cambou JP, Bingham A, Amouyel P, Schaffer P, Ruidavets JB, Cambien F, et al. Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction. The ECTIM Study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1412-9.
8. Wilson PW, Myers RH, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Schaefer EJ. Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease. The Framingham Offspring Study. *JAMA* 1994;272:1666-71.



9. Stengard JH, Zerba KE, Pekkanen J, Ehnholm C, Nissinen A, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism predicts death from coronary heart disease in a longitudinal study of elderly Finnish men. *Circulation* 1995;91:265-9.

ID33

1. Maily F, Tugrul Y, Reymer PW, Bruin T, Seed M, Groenemeyer BF, Asplund-Carlson A, Vallance D, Winder AF, Miller GJ, et al. A common variant in the gene for lipoprotein lipase (Asp9-->Asn). Functional implications and prevalence in normal and hyperlipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:468-78.

2. Zhang Q, Cavanna J, Winkelman BR, Shine B, Gross W, Marz W, Galton DJ. Common genetic variants of lipoprotein lipase that relate to lipid transport in patients with premature coronary artery disease. *Clin Genet* 1995;48:293-8.

3. Maily F, Fisher RM, Nicaud V, Luong LA, Evans AE, Marques-Vidal P, Luc G, Arveiler D, Bard JM, Poirier O, Talmud PJ, Humphries SE. Association between the LPL-D9N mutation in the lipoprotein lipase gene and plasma lipid traits in myocardial infarction survivors from the ECTIM Study. *Atherosclerosis* 1996;122:21-8.

ID34

1. Reymer PW, Gagne E, Groenemeyer BE, Zhang H, Forsyth I, Jansen H, Seidell JC, Kromhout D, Lie KE, Kastelein J, et al. A lipoprotein lipase mutation (Asn291Ser) is associated with reduced HDL cholesterol levels in premature atherosclerosis. *Nat Genet* 1995;10:28-34.

2. Fisher RM, Maily F, Peacock RE, Hamsten A, Seed M, Yudkin JS, Beisiegel U, Feussner G, Miller G, Humphries SE, et al. Interaction of the lipoprotein lipase asparagine 291-->serine mutation with body mass index determines elevated plasma triacylglycerol concentrations: a study in hyperlipidemic subjects, myocardial infarction survivors, and healthy adults. *J Lipid Res* 1995;36:2104-12.

3. Jemaa R, Fumeron F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Arveiler D, Luc G, Cambou JP, Bard JM, Fruchart JC, et al. Lipoprotein lipase gene polymorphisms: associations with myocardial infarction and lipoprotein levels, the ECTIM study. *Etude Cas Temoin sur l'Infarctus du Myocarde*. *J Lipid Res* 1995;36:2141-6.

4. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Abildgaard S, Steffensen R, Schnohr P, Nordestgaard BG. A common substitution (Asn291Ser) in lipoprotein lipase is associated with increased risk of ischemic heart disease. *J Clin Invest* 1997;99:1606-13.

ID35

1. Peacock RE, Hamsten A, Nilsson-Ehle P, Humphries SE. Associations between lipoprotein lipase gene polymorphisms and plasma correlations of lipids, lipoproteins and lipase activities in young myocardial infarction survivors and age-matched healthy individuals from Sweden. *Atherosclerosis* 1992;97:171-85.

2. Mattu RK, Needham EW, Morgan R, Rees A, Hackshaw AK, Stocks J, Elwood PC, Galton DJ. DNA variants at the LPL gene locus associate with angiographically defined severity of atherosclerosis and serum lipoprotein levels in a Welsh population. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1090-7.



3. Jemaa R, Fumeron F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Arveiler D, Luc G, Cambou JP, Bard JM, Fruchart JC, et al. Lipoprotein lipase gene polymorphisms: associations with myocardial infarction and lipoprotein levels, the ECTIM study. Etude Cas Temoin sur l'Infarctus du Myocarde. *J Lipid Res* 1995;36:2141-6.
4. Zhang Q, Cavanna J, Winkelman BR, Shine B, Gross W, Marz W, Galton DJ. Common genetic variants of lipoprotein lipase that relate to lipid transport in patients with premature coronary artery disease. *Clin Genet* 1995;48:293-8.
5. Galton DJ, Mattu R, Needham EW, Cavanna J. Identification of putative beneficial mutations for lipid transport. *Z Gastroenterol* 1996;34(suppl 3):56-8.

ID36

1. Ingelman-Sundberg M, Johansson I, Yin H, Telerius Y, Eliasson E, Clot P, Albano E. Ethanol-inducible cytochrome p4502E1: genetic polymorphism, regulation, and possible role in the etiology of alcohol-induced liver disease. *Alcohol* 1993;10:447-52.
2. Ball DM, Sherman D, Gibb R, Powell JF, Hillman A, Peters T, Murray R, Smith I. No association between the c2 allele at the cytochrome P450IIE1 gene and alcohol induced liver disease, alcohol Korsakoff's syndrome or alcohol dependence syndrome. *Drug Alcohol Depend* 1995;39:181-4.
3. Carr LG, Hartleroad JY, Liang Y, Mendenhall C, Moritz T, Thomasson H. Polymorphism at the P450IIE1 locus is not associated with alcoholic liver disease in Caucasian men. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:182-4.
4. Pirmohamed M, Kitteringham NR, Quest LJ, Allott RL, Green VJ, Gilmore IT, Park BK. Genetic polymorphism of cytochrome P4502E1 and risk of alcoholic liver disease in Caucasians. *Pharmacogenetics* 1995;5:351-7.
5. Lucas D, Menez C, Floch F, Gourlaouen Y, Sparfel O, Joannet I, Bodenez P, Jezequel J, Gouerou H, Berthou F, Bardou LG, Menez JF. Cytochromes P4502E1 and P4501A1 genotypes and susceptibility to cirrhosis or upper aerodigestive tract cancer in alcoholic caucasians. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:1033-7.
6. Agundez J, Ladero J, Diaz-Rubio M, Benitez J. Rsa I polymorphism at the cytochrome P4502E1 locus is not related to the risk of alcohol-related severe liver disease. *Liver* 1996;16:380-3.
7. Grove J, Brown AS, Daly AK, Bassendine MF, James OF, Day CP. The RsaI polymorphism of CYP2E1 and susceptibility to alcoholic liver disease in Caucasians: effect on age of presentation and dependence on alcohol dehydrogenase genotype. *Pharmacogenetics* 1998;8:335-42.
8. Parsian A, Cloninger CR, Zhang ZH. Association studies of polymorphisms of CYP2E1 gene in alcoholics with cirrhosis, antisocial personality, and normal controls. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:888-91.
9. Wong NA, Rae F, Simpson KJ, Murray GD, Harrison DJ. Genetic polymorphisms of cytochrome p4502E1 and susceptibility to alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma in a white population: a study and literature review, including meta-analysis. *Mol Pathol* 2000;53:88-93.

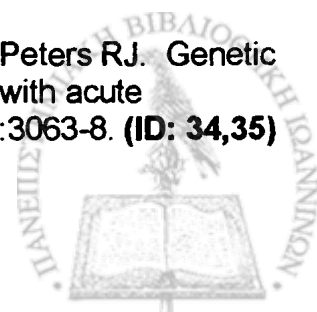


ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2**Συγκρίσεις μετα-αναλύσεων σε πληθυσμούς με διαφορετική φυλετική καταγωγή.****A. Μετα-αναλύσεις που επιλέχθηκαν (ο αριθμός ID αντιστοιχεί στο ID του πίνακα 3)**

1. Christensen PM, Gotzsche PC, Broesen K. The sparteine/debrisoquine (CYP2D6) oxidation polymorphism and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:389-93 (ID: 1)
2. Elvidge G, Jones I, McCandless F, Asherson P, Owen MJ, Craddock N. Allelic variation of a Ball polymorphism in the DRD3 gene does not influence susceptibility to bipolar disorder: results of analysis and meta-analysis. *Am J Med Genet.* 2001;105:307-11. (ID: 2)
3. Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. Analysis of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in bipolar affective disorder by association studies, meta-analyses, and sequencing of the promoter. *Am J Med Genet* 1999;88:398-406 (ID: 3)
4. Houlston RS. Glutathione S-transferase M1 status and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:675-82 (ID: 5)
5. Houlston RS. CYP1A1 polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Pharmacogenetics* 2000;10:105-14 (ID: 4,6)
6. Johns LE, Houlston RS. Glutathione S-transferase mu1 (GSTM1) status and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Mutagenesis.* 2000;15:399-404. (ID: 7)
7. Karassa FB, Bijl M, Davies KA, Kallenberg CG, Khamashta MA, Manger K, Michel M, Piette JC, Salmon JE, Song YW, Tsuchiya N, Yoo DH, Ioannidis JP. Role of the Fcγ receptor IIA polymorphism in the antiphospholipid syndrome: an international meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1930-8. (ID: 8)
8. Karassa FB, Trikalinos TA, Ioannidis JP; Fcγ receptor IIA-SLE Meta-Analysis Investigators. Role of the Fcγ receptor IIA polymorphism in susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun;46(6):1563-71. (ID: 9, 10)
9. Kuznetsova T, Staessen JA, Wang JG, Gasowski J, Nikitin Y, Raybikov A, Fagard R. Antihypertensive treatment modulates the association between the D/I ACE gene polymorphism and the left ventricular hypertrophy: a meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2000;14:447-54 (ID: 11)
10. Karassa FB, Trikalinos TA, Ioannidis JP; Fc gamma RIIIA-SLE meta-analysis investigators. The Fc gamma RIIIA-F158 allele is a risk factor for the development of lupus nephritis: a meta-analysis. *Kidney Int.* 2003 Apr;63(4):1475-82. (ID: 12, 22)
11. Marcus PM, Vineis P, Rothman N. NAT2 slow acetylation and bladder cancer risk: a meta-analysis of 22 case-control studies conducted in the general population. *Pharmacogenetics* 2000;10:115-22 (ID: 13)
12. Mitchell LE. Transforming growth factor α locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reappraisal. *Genet Epidemiol* 1996;14:231-40 (ID: 14)



13. Ntais C, Polycarpou A, Ioannidis JP. Association of the CYP17 gene polymorphism with the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Feb;12(2):120-6. (ID: 15)
14. Ntais C, Polycarpou A, Ioannidis JP. SRD5A2 gene polymorphisms and the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Jul;12(7):618-24. (ID: 16, 17, 18)
15. Kosmas IP, Tatsioni A, Ioannidis JP. Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2003 Jul;21(7):1221-8. (ID: 19)
16. Schena FP, D'Altri C, Cerullo G, Manno C, Gesualdo L. ACE gene polymorphism and IgA nephropathy: an ethnically homogeneous study and a meta-analysis. *Kidney Int.* 2001;60:732-40. (ID: 20)
17. Sharma P. Meta-analysis of the ACE gene in ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:227-30. (ID: 21)
18. Tarnow L, Gluud C, Parving HH. Diabetic nephropathy and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1125-30. (ID: 23)
19. Ntais C, Polycarpou A, Ioannidis JP. Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Dec;12(12):1395-402. (ID: 24, 25, 26, 27)
20. Maraganore M, Lesnick T, Elbaz A, Chartier-Harlin M, Gasser T, Krüger R, Hattori N, Mellick D, Quattrone A, Satoh J, Toda T, Wang J, Ioannidis JPA, Rocca W, and the UCHL1 Global Genetics Consortium. UCHL1 is a Parkinson's Disease Susceptibility Gene. *Ann Neurol* 2004. (in press) (ID: 28)
21. Ntais C, Polycarpou A, Ioannidis JP. Meta-analysis of the association of the Cathepsin D Ala224Val gene polymorphism with the risk of Alzheimer's disease: a HuGE Gene-Disease Association Review. *Am J Epi* 2004. (in press) (ID: 29)
22. Sanchez-Guerra M, Combarros O, Infante J, Llorca J, Berciano J, Fontalba A, Fernandez-Luna JL, Pena N, Fernandez-Viadero C. Case-control study and meta-analysis of low density lipoprotein receptor-related protein gene exon 3 polymorphism in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2001;316:17-20. (ID: 30)
23. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2000;74:1196-9. (ID: 31)
24. Wilson PWF, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1250-5 (ID: 32)
25. Deb S, Braganza J, Norton N, Williams H, Kehoe PG, Williams J, Owen MJ. APOE ε4 influences the manifestation of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome. *Br J Psychiatry* 2000;176:468-72 (ID: 33)
26. Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AH, Levi M, Buller HR, Peters RJ. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circulation.* 2001;104:3063-8. (ID: 34,35)



27. McCarron MO, DeLong D, Alberts MJ. APOE genotype as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease: a meta-analysis. *Neurology* 1999;53:1308-11 (ID: 36)
28. Di Castelnuovo A, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L. Platelet glycoprotein receptor IIIa polymorphism PLA1/PLA2 and coronary risk: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2001;85:626-33. (ID: 37)
29. Dubertret C, Gorwood P, Ades J, Feingold J, Schwartz JC, Sokoloff P. Meta-analysis of DRD3 gene and schizophrenia: Ethnic heterogeneity and significant association in Caucasians. *Am J Med Genet* 1998;81:318-22 (ID: 38)
30. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2000;151:862-77. (ID: 39, 40, 41)

B. Μετα-αναλύσεις που αποκλείστηκαν

31. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease. Meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:484-92. (3 μετα-αναλύσεις αποκλείστηκαν)
32. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, Kerwin RW. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response. *Schizophrenia Res* 1998;32:93-9. (2 μετα-αναλύσεις αποκλείστηκαν)
33. Brattstrom L, Wilcken DEL, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease. *Circulation* 1998;98:2520-6.
34. Furlong RA, Rubinsztein JS, Ho L, Walsh C, Coleman TA, Muir WJ, Paykel ES, Blackwood DHR, Rubinsztein DC. Analysis and meta-analysis of two polymorphisms within the tyrosine hydroxylase gene in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Genet* 1999;88:88-94. (2 μετα-αναλύσεις αποκλείστηκαν)
35. Hani H, Boutin P, Durand E, Inoue H, Permutt MA, Velho G, Froguel P. Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K⁺ channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of Type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia* 1998;41:1511-5.
36. Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. Analysis of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in bipolar affective disorder by association studies, meta-analyses, and sequencing of the promoter. *Am J Med Genet* 1999;88:398-406.
37. Joost O, Taylor CA, Thomas CA, Cupples LA, Saint-Hilaire MH, Feldman RG, Baldwin CT, Myers RH. Absence of effect of seven functional mutations in the CYP2D6 gene in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1999;14:590-5.



38. Kato N, Sugiyama T, Morita H, Kurihara H, Yamori Y, Yazaki Y. Angiotensinogen gene and essential hypertension in the Japanese: extensive association study and meta-analysis on six reported studies. *J Hypertens* 1999;17:757-63.
39. Krontiris TG, Devlin B, Karp DD, Robert NJ, Risch N. An association between the risk of cancer and mutations in the HRAS1 minisatellite locus. *N Engl J Med* 1993;329:517-23.
40. Noble EP. The D2 dopamine receptor gene: a review of association studies in alcoholism and phenotypes. *Alcohol* 1998;16:33-45.
41. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 1999;99:2901-7. **(3 μετα-αναλύσεις αποκλείστηκαν)**
42. Wong NA, Rae F, Simpson KJ, Murray GD, Harrison DJ. Genetic polymorphisms of cytochrome p4502E1 and susceptibility to alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma in a white population: a study and literature review, including meta-analysis. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2000;53:88-93.
43. Carter MJ, di Giovine FS, Jones S, Mee J, Camp NJ, Lobo AJ, Duff GW. Association of the interleukin 1 receptor antagonist gene with ulcerative colitis in Northern European Caucasians. *Gut*. 2001;48:461-7.
44. Efstathiadou Z, Tsatsoulis A, Ioannidis JP. Association of collagen Ialpha 1 Sp1 polymorphism with the risk of prevalent fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res*. 2001;16:1586-92.
45. Golbe LI, Lazzarini AM, Sychala JR, Johnson WG, Sterroos ES, Mark MH, Sage JI. The tau A0 allele in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001;16:442-7.
46. Hinney A, Remschmidt H, Hebebrand J. Candidate gene polymorphisms in eating disorders. *Eur J Pharmacol*. 2000;410:147-159. **(2 μετα-αναλύσεις αποκλείστηκαν)**
47. Mizuta I, Mizuta E, Yamasaki S, Kuno S, Yasuda M, Tanaka C. Meta-analysis of polymorphism of the catechol-O-methyltransferase gene in relation to the etiology of Parkinson's disease in Japan. *Mov Disord*. 2000;15:1013-4.
48. Russ C, Powell JF, Zhao J, Baker M, Hutton M, Crawford F, Mullan M, Roks G, Cruts M, Lovestone S. The microtubule associated protein Tau gene and Alzheimer's disease--an association study and meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2001;314:92-6.
49. Trikalinos TA, Karassa FB, Ioannidis JP. Meta-analysis of the association between low-affinity Fc gamma receptor gene polymorphisms and hematologic and autoimmune disease. *Blood*. 2001;98:1634-5.
50. Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AH, Levi M, Buller HR, Peters RJ. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circulation*. 2001;104:3063-8. **(2 μετα-αναλύσεις αποκλείστηκαν)**
51. Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG, Rosenberg PS, Goedert JJ, De Rossi A, Espanol T, Frenkel L, Mayaux MJ, Newell ML, Pahwa SG, Rousseau C, Scarlatti G, Sei S, Sen L, O'Brien TR; HIV Host Genetics International Meta-Analysis Group. Effects of CCR5-delta32 and CCR2-64I alleles on disease progression of perinatally



HIV-1-infected children: an international meta-analysis. AIDS. 2003 Jul 25;17(11):1631-8. **(2 μετα-αναλύσεις αποκλείστηκαν)**

52. Ioannidis JP, Stavrou I, Trikalinos TA, Zois C, Brandi ML, Gennari L, Albagha O, Ralston SH, Tsatsoulis A; ER-alpha Genetics Meta-Analysis. Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with bone mineral density and fracture risk in women: a meta-analysis. J Bone Miner Res. 2002 Nov;17(11):2048-60. **(2 μετα-αναλύσεις αποκλείστηκαν)**



Γ. Διακύμανση εντός της φυλής και μεταξύ των φυλών για τις συχνότητες των υπό εξέταση πολυμορφισμών στους πληθυσμούς ελέγχου

ID	<u>Διακύμανση εντός της φυλής</u>				<u>Διακύμανση μεταξύ των φυλών</u>	<u>F² (%) μεταξύ των φυλών</u>
	Ευρωπαίοι	Α.Ανατολή	Αφρικανοί	Λοιποί		
1	0.001	NA	NA	NA	0	0
2	0.003	0	NA	NA	0	0
3	0	0.041	NA	NA	0	0
4	0.048	NA	0	NA	0.018	79
5	0.004	0	0	NA	0.046	98
6	0.091	NA	0	NA	0.037	85
7	0.001	0.005	0	0	0.014	77
8	0.011	0.01	NA	NA	0.083	94
9	0.07	0.08	0.09	NA	0.104	88
10	0.085	0.091	0.017	NA	0.004	25
11	0.009	0.099	NA	NA	0	0
12	0.008	0.049	0.018	NA	0	0
13	0.012	0.365	NA	NA	0.074	62
14	0	0.021	0.02	NA	0	0
15	0.005	0.007	0	NA	0.021	84
16	0.005	0.011	0.113	NA	0.104	95
17	0.014	0	NA	NA	0.023	87
18	0	NA	NA	NA	0.007	76
19	0.005	NA	NA	0	0	14
20	0	0	NA	NA	0.173	98
21	0.016	NA	NA	NA	0.127	95
22	0.011	0.007	0	NA	0.011	81
23	0.005	0.014	NA	NA	0.151	98
24	0.001	0.004	0.001	NA	0.172	99
25	0	NA	0	NA	0.213	99
26	NA	0.054	NA	NA	0.197	95
27	0	NA	NA	NA	0.02	91
28	0.002	0	NA	NA	0.329	100
29	0.006	NA	NA	NA	0.07	99
30	0.021	NA	NA	NA	0.033	89
31	0.031	NA	NA	NA	0.033	51
32	0.002	0	NA	NA	0.004	82
33	0.023	NA	NA	NA	0.057	91
34	0.001	NA	NA	NA	0	0
35	0.006	NA	NA	NA	0	0
36	0.005	0.006	NA	NA	0	1
37	0.006	NA	0	NA	0.008	82
38	0	0.352	NA	NA	0	0
39	0.013	NA	NA	NA	0	0
40	0.006	NA	NA	NA	0	0
41	0.017	NA	NA	NA	0	0

(ο αριθμός ID αντιστοιχεί στο ID του πίνακα 3)



Δ. Συγκρίσεις ανά ζεύγη για τις συχνότητες των υπό εξέταση πολυμορφισμών στους πληθυσμούς ελέγχου

z-score

ID	Ευρωπαίοι vs. Αφρικανών	Ευρωπαίοι vs. Ασιατών	Ευρωπαίοι vs. Λοιπών	Αφρικανοί vs. Ασιατών	Αφρικανοί vs. Λοιπών	Ασιάτες vs. Λοιπών
1	-1.069					
2		0.916				
3		-0.29				
4	3.118	3.309		1.405		
5	-9.219	-0.821		7.714		
6	-0.878	1.665		3.254		
7	-3.828	0.251	-0.306 (Αρ)	3.381	2.581 (Αρ)	-0.413 (Αρ)
8	-0.115	-6.39		-4.848		
9	1.155	4.478		2.057		
10	1.685	0.804		-0.629		
11		-0.737				
12	0.198	0.905		0.631		
13	-0.745	-3.086		-1.332		
14	-0.071	0.547		0.422		
15	-2.491	1.985		3.489		
16	0.23	6.107		1.336		
17	-2.28	-5.266		-2.09		
18		-2.252				
19			0.891 (Ισρ)			
20		-8.148				
21		-4.408				
22	0.027	2.476		2.845		
23		6.313				
24	-0.397	-14.416		-4.058		
25	-1.995	-16.648		-2.716		
26		-5.625				
27		4.273				
28		16.074				
29		-13.033				
30		3.978				
31			2.123 (Ισρ)			
32		-2.427				
33		-4.188				
34			0.758 (Ισρ)			
35			0.683 (Ισρ)			
36		-1.128				
37	-2.504					
38		-0.884	1.120 (Ισρ)			1.380 (Ισρ)
39			-1.615 (Τουρ)			
40			-1.000 (Τουρ)			
41			-0.894 (Τουρ)			

(ο αριθμός ID αντιστοιχεί στο ID του πίνακα 3)



Ε. Διακύμανση εντός της φυλής και μεταξύ των φυλών για το μέγεθος της γενετικής επίδρασης (Λόγος αναλογιών)

ID	<u>Διακύμανση εντός της φυλής</u>				<u>Διακύμανση μεταξύ των φυλών</u>	<u>I² (%)μεταξύ των φυλών</u>
	Ευρωπαίοι	Α. Ανατολή	Αφρικανοί	Λοιποί		
1	0.314	NA	NA	NA	0	0
2	0	0	NA	NA	0.001	4
3	0	0	NA	NA	0.184	82
4	0	NA	0.2555	NA	0.107	44
5	0.048	0	0	NA	0.002	12
6	0	NA	0	NA	0.123	24
7	0.0521	0.0219	0	0.2957	0	0
8	0	0	NA	NA	0.027	16
9	0.2007	0	0	NA	0	0
10	0.0275	0	0.2059	NA	0.004	12
11	0.0238	0.2554	NA	NA	0	0
12	0.0096	0	0	NA	0	0
13	0.0386	0.705	NA	NA	0.061	24
14	0.19	0	0	NA	0	0
15	0.0506	0.4301	0	NA	0.105	61
16	0.0057	0	0	NA	0	0
17	0	0	NA	NA	0.366	53
18	0	NA	NA	NA	0	0
19	0.4086	NA	NA	0	0.352	81
20	0	0.2296	NA	NA	0.124	57
21	0.0409	NA	NA	NA	0.453	82
22	0.0516	0.0453	0.0215	NA	0	0
23	0.0897	0.0597	NA	NA	0.057	68
24	0	0.0351	0	NA	0	0
25	0.0317	NA	0	NA	0.008	9
26	NA	0.2756	NA	NA	0	0
27	0	NA	NA	NA	0	0
28	0.0178	0.0267	NA	NA	0	0
29	0.092	NA	NA	NA	0	0
30	0.0778	NA	NA	NA	0	0
31	0.0769	NA	NA	NA	0.589	64
32	0.0942	0	NA	NA	0	0
33	1.0027	NA	NA	NA	1.616	75
34	0.0582	NA	NA	NA	0	0
35	0.089	NA	NA	NA	0	0
36	0.0194	0	NA	NA	0	0
37	0.0312	NA	0.2032	NA	0	0
38	0.0553	0	NA	NA	0	0
39	0.0485	NA	NA	NA	0	0
40	0	NA	NA	NA	0	0
41	0	NA	NA	NA	0	0

(ο αριθμός ID αντιστοιχεί στο ID του πίνακα 3)



ΣΤ. Συγκρίσεις ανά ζεύγη για το μέγεθος της γενετικής επίδρασης (λόγος αναλογιών)

ID	<u>Z-score</u>					
	Ευρωπαίοι vs. Αφρικανών	Ευρωπαίοι vs. Ασιατών	Ευρωπαίοι vs. Λοιπών	Αφρικανοί vs. Ασιατών	Αφρικανοί vs. Λοιπών	Ασιάτες vs. Λοιπών
1	0.783					
2		-1.018				
3		-2.432				
4	0.340	-1.717		-1.642		
5	0.923	-0.999		-1.494		
6	-0.934	-1.489		0.162		
7	0.095	-0.282	-1.237 (Αρ)	-0.225	-0.908 (Αρ)	-0.943 (Αρ)
8	-0.486	-1.496		-0.419		
9	0.126	-0.228		-0.326		
10	0.455	1.487		0.438		
11		-0.042				
12	0.324	-0.056		-0.354		
13	1.615	0.220		-1.302		
14	0.167	0.041		-0.140		
15	-2.232	-0.384		0.835		
16	-0.451	0.716		0.924		
17	-2.056	-0.312		0.519		
18		-0.342				
19			-2.310 (Ισρ)			
20		-1.541				
21		-2.377				
22	-0.270	1.024		1.153		
23		1.814				
24	0.074	0.621		0.147		
25	-1.471	-0.071		1.339		
26		-0.092				
27		-0.267				
28		0.769				
29		0.707				
30		0.566				
31			1.627 (Ισρ)			
32		-0.366				
33		-2.011				
34			0.583 (Ισρ)			
35			-0.961 (Ισρ)			
36		0.772				
37	0.069					
38		0.256	0.000 (Ισρ)			-0.108 (Ισρ)
39			0.580 (Τουρ)			
40			-0.508 (Τουρ)			
41			0.498 (Τουρ)			

(ο αριθμός ID αντιστοιχεί στο ID του πίνακα 3)

