

Polimorfismo genetikoaren analisisien meta-analisisen erabilgarritasunaren analisi kritikoa

*Nerea Bilbao-Aldaiturriaga¹, Idoia Martin-Guerrero¹,
Angela Gutierrez-Camino¹, Elixabet Lopez-Lopez¹, Africa García-Orad^{*1}*

¹ Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animalia Fisiologia saila,
Medikuntza eta Odontologiako fakultatea
(UPV/EHU)

* africa.garciaorad@ehu.es

Jasoa: 2014-06-16

Onartua: 2014-11-14

Laburpena: Azken urteotan sortzen ari den itzelezko argitalpen kopurua ikusita, meta-analisiak plazaratzen ari dira, helburu bera duten ikerketa lanen informazioa laburtzeko. Hain zuzen ere, gai jakin baten ikerketa lan desberdinen emaitzak konbinatu nahi dira meta-analisi hauetan erantzunik gabeko galderak argitzeko. Kalitatezko meta-analisiak izateko, berau egiteko pausu guztiak ondo landuta eta deskribatuta egon behar dute. Horregatik, meta-analisisen erabilgarritasuna baloratzeko haien irakurketa kritikoa egitea oso beharrezkoa da. Adibide moduan, Liu eta laguntzaileak eta gure taldeak, zenbait ahulezi topatu genituen Wang eta laguntzaileek duela gutxi nazioarteko aldizkari zientifiko batean argitaratutako meta-analisan. Ikerketa lan honetan Wang eta laguntzaileen meta-analisiaren irakurketa kritikoa, literaturaren eguneraketa eta asoziazio ikerketa egin genuen. Wang eta laguntzaileak polimorfismoak osteosarkomaren suszeptibilitatearekin asoziatuta zeudela ondorioztatu zuten bitartean, gure kasuan ez genuen asoziaziorik topatu. Hortaz, gure lanaren arabera, polimorfismo hauek osteosarkomaren suszeptibilitatearen markatzaile genetikoak ez direla ondorioztatu genuen. Bide batez, adibide honekin, gaur eguneko meta-analisisen irakurketa sakona eta analisisen emaitzak zuhur hartu behar ditugula azpimarratu nahi dugu, zenbait lanetan ez baitituzte ezarritako irizpideak betetzen mota honetako ikerketa lanak egiterako orduan.

Hitz gakoak: osteosarkoma, meta-analisia, polimorfismoak.

Abstract: In the last years an increasing number of meta-analyses has been published in order to summarize the huge amount of information in bibliographic databases. Therefore, the main aim of a meta-analysis is to combine results from different studies on the same topic to answer unsolved questions. The conclusions of a meta-analysis will depend on the quality of the study, so it is necessary to undergo a critical reading of them. As an example, we and others have found some inaccuracies on a recent meta-

analysis published on an international scientific journal. The present article aims to highlight the relevance of being critical, since not all meta-analyses follow recommended guidelines for a well-conducted meta-analysis.

Keywords: osteosarcoma, meta-analysis, polymorphisms.

1. SARRERA

Azken urteotan hainbat gaitan eskuragarri daukagun informazioa esponentzialki hazi da. Esate baterako, PubMed datubasean, Medikuntza arloan gehien erabiltzen den datubasean, 23 milioi erreferentzia bibliografiko baino gehiago aurki ditzakegu. Honek zera esan nahi du, osagile batek gaixoen diagnosia eta tratamenduaren gaineko benetako balioa eskaintzen duten 20 artikulua baino gehiago irakurri behar lituzketela egunero [1]. Hala ere, ikerketa lan desberdinen emaitzak ez datoz elkarrekin bat kasu askotan, eta hori dela eta, ondorio sendoetara heltzea zaila da. Arazo honi konponbidea aurkitu nahian azken urteotan meta-analisi ugari argitaratzen ari dira.

1.2. Zer da meta-analisia?

Gai zehatz baten ikerketa lan indibidualen bilaketa sistematikoa, aukeraketa, sintesia eta posible denean batuketa analisis burutzen diren ikerketak dira meta-analisiak (MA)[2]. Oinarrian, literaturaren aztertze sistematikotik lortutako emaitzak matematikoki konbinatu behar dira galdera bati erantzuteko [3], erabakiak hartzeko zehartasunak murriztuz eta informazio fidagarria izateko. Cochrane Zentruak esan du literaturaren aztertze sistematikoa aurretik erabakitako hautagarritasun irizpide zehatz batzuk betetzen dituen ebidentzia enpiriko guztia batzea dela [4]. Metodologia sistematikoak, bere aldetik, erabakiak hartzeko informazio egokia batzea du helburu. Ondorioz, MAren helburu nagusia zalantzazko gaiak argitzea da, horretarako ikerketa lan guztien emaitzetan oinarrituta.

Literaturaren bilaketa sistematikorako zenbait irizpide argi eduki behar ditugu: (1) gure lanak helburu argia izan behar du, (2) MAn parte hartuko duten ikerketa lanak onartu eta baztertu ahal izateko inklusio eta esklusio irizpide argiak ezarri behar dira, (3) bilaketaren metodologia argi azaldu behar da erreplikatu ahal izateko, (4) inklusio eta esklusio irizpideak betetzen dituzten ikerketa lanen identifikatu eta (5) inklusio-irizpideak betetzen dituzten ikerketa lanen eta haien emaitzak aurkeztu behar dira [4].

Bilaketa honen lehenengo pausuan, hitz gakoak eta hauen konbinazioz sor daitezken bilaketa gakoak aldeztu behar dituzte egileek ahalik eta intereseko dokumentuak jaso ahal izateko. Ondoren, lan hauen laburpenak irakurri behar dituzte, inklusio irizpideak ez dituzten ikerketa lanak baztertzeko. Jarraian, inklusio irizpideak betetzen dituzten artikulua

aldagaien batezbesteko diferentzia edo diferentzia estandarizatuaren analisisien bidez kalkulatzen da. Aldagaia kualitatiboen efektua kalkulatzeko, Odds ratio (OR), Risk ratio (RR) eta Hazard ratio (HR) bezelako neurriak erabiltzen dira. Neurri hauen bidez pertsona gaixo eta osasuntsuen artean neurtzen den faktorea izateko arrisku erlatiboa neurtzen duten ala ez adierazten dute.

MAN emaitzak forest plot irudiaren bitartez aurkeztu daitezke (2-5. irudiak). Grafiko honetan bai ikerketa lan bakoitzaren efektuaren estimazioa eta konfiantza-tartea (KT) bai ikerketa lan guztien estimazioa adierazten da. Horrez gain, lerro bertikal baten bidez efektu gabeko balioa adierazten da ($RR = 1$, $OR = 1$ o batezbesteko diferentzia = 0). Ikerketa lan bakoitza karratu baten bidez adierazten da. Karratu honen azalerak ikerketa lan horren ekarpena adierazten du MA osoan. Karratu honen gainean, KT adierazten duen lerroa dago, KT hau %95ekoa izan ohi da, hots, ebaluatutako benetako efektua %95ko fidagarritasunarekin gertatuko den tartea adierazten du.

1.3. MAn irakurketa kritikoa

MAn garapenean aurkitutako ikerketa originalen irakurketa kritikoa egitea beharrezkoa da, beraien emaitzen sinesgarritasun maila edo kalitatea baloratzeko. MA bat kalitate onekoa izan dadin, hura egiteko erabili den metodologia kalitatekoa izan behar du, hau da, buruturiko paso guztiak ondo landuta eta deskribatuta egon behar dute.

Literaturaren aztertze sistematiko kaskarren argitalpenari konpobidea emateko hauen argitalpenerako gidak garatzea proposatu zuen Cochrane erakundeak. Gida hauetan autoreak bete beharreko neurri batzuk zehazten dituzte irakurleak aspektu zehatz hauek zelatan burutu duten ulertu ahal izateko. *Quality Of Reporting Of Meta-analysis* (QUOROM) hitzarmena edozein MA egileek bai aldizkarien editoreek kontuan hartu behar dituzten 18 item-eko zerrenda egituratua da [12].

Duela gutxi, gida honen berriztapena argitaratu zuten, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), alegia. Kasu honetan, 27 item-eko zerrenda bat da. Zerrenda honen berrikuntzen artean titulu MA den kasuetan berau adieraztea, laburpen egituratuak, helburu zehatza, literaturaren bilaketa protokoloa eta informazio iturria adieraztea eta ikerketa lan bakoitzaren kalitatea zeharkasun neurrien bitartez ebaluatzea eskatzen dute [13].

1.4. Polimorfismoen asoziazio genetikoko ikerketak eta lanen meta-analisiak

Giza genomaren sekuentziaioari esker DNAn, polimorfismoak deitzen diren gizabanakoen arteko aldaera desberdinak badirela egiaztatzen da. Poli-

morfismo hauen artean, nukleotido bakarrek polimorfismoak (*single nucleotide polymorphisms* edo SNP) ohikoenak dira. Nukleotido aldaera bakoitzari alelo deritzo, adibidez, T aleloa C aleloagatik aldatzean ($T > C$). Norbanako bakoitzak 2 aleloen eramaile gara, alelo bat aitaren partetik eta beste aleloa amaren partetik jasotzen dugulako. Alelo bikoteari genotipoa deritzo. Demagun SNP zehatz baterako $T > C$, 3 genotipo posible izan ditzakegu: TT, TC edo CC.

Ikerketa epidemiologikoez gaixotasun konplexuen atzean aldagai heredagarri garrantzitsua dagoela frogatu dute. Horregatik, ikertzaile asko gaixotasun konplexu hauek eragin zezaketen gene eta polimorfismoak bilatzen hasi ziren. Horretarako, polimorfismoen aleloak gaixotasun baten maiztasunarekin erlazionatuta dagoen azterketzen dute. Polimorfismo eta gaixotasun baten arteko asoziazio maila OR estatistikoaren bitartez kalkulatu ohi da. Neurri honen bitartez, alelo zehatz bat agertzea gaixoen (kasuak) artean zenbat aldiz probableagoa den pertsona osasuntsuen (kontrolak) artean baino erlazionatzea ahalbidetzen digu. Ondorioz, OR-a hau polimorfismo hauen arrisku alelo edo genotipoa aurkezteko probabilitatea kalkulatzeko neurketa estatistikoa da: 1 baino handiagoak diren balioak gaixotasunaren suszeptibilitatean eragiten duten alelo edo genotipoa adierazten dute, eta 1 baino txikiagoak diren balioek babes adierazten dute (2-5. irudiak). Ikerketa mota hauetan, polimorfismo genetikoaren asoziazio (PGA) ikerketetan alegia, errepikazio falta handia dago. Esate baterako, polimorfismo bera ikertzean talde batzuek asoziazioa aurkitzen duten bitartean beste batzuek ez. Arazo hau konpontzeko, ikerketaren botere estatistikoa handitzea da (indibiduo kopurua handituz) MA bitartez. Hala ere, MAen oso erabilgarriak izanik, PGA ikerketan oinarritutako MAen, haien irakurketa kritikoa egin behar da.

Lan honen helburua PAGaren inguruko MAen irakurketa kritikoen emaitzak adibidetzat erabiliz gai honen inguruko MAen emaitzen erabilgarritasun klinikoa aztertzea da. MA honetan gazteen hezurretako minbizirik ohikoena, osteosarkoma, garatzeko arriskuarekin uztartu zituzten polimorfismo genetikoaren ikerketetan aztertu zen.

2. METODOAK

2.1. Wang eta laguntzaileen MAen irakurketa kritikoa

1. QUORUM gida

2. MAn erabilitako PGA ikerketen kalitatea ebaluatu genuen aurretik ezarritako irizpideak kontuan hartzen zituen galdetegia erabiliz. Galdetegi hau publikatutako bi MAtatik diseinatu zen [14,15] (2. taula). PGA ikerketetan oinarritutako MAtan beste item batzuk kontuan eduki behar direnez: Hardy-Weinberg oreka, populazioaren ezaugarri buruzko informazioa

(etnia, genero, gaixotasun, etab.) zeharkako aldaiak ekiditeko eta polimorfismoen frekuentzia genotipikoak etab, bezalako faktoreak kontuan hartzen dituen galdetegia da.

2.2. Asoziazio analisia eta MA

rs2279744 eta rs1690916 polimorfismoen eta osteosarkomaren arriskua ikertzeko asoziazio analisia egin genuen, osteosarkoma populazio berri bi gehituz (espainiarra N = 99 eta esloveniarrak N = 40) eta haien kontrolak hurrenez hurren (N = 167, N = 92). Ikerketa hau komite etiko lokalek onartu zuten (105/2009 eta 67/02/12) eta Helsinkiko hitzarmenari jarraituz egin zen.

Azkenik, bilaketa sistematikoa eta *flowchart*-ean agertzen diren irizpideekin hautatutako ikerketa lan guztiekin MA berri bat egin genuen (1. irudia). Bai heterogeneitatea eta publikazio alborapena (asoziazioa topatzen

2. taula. Ikerketa lanen kalitatea ebaluatzeko galdetegia.

Irizpidea	Puntuazioa
1. Kasuei buruzko informazioa	
OS diagnosirako artikuluan jakinarazitako irizpide onartuak erabili dira	2
OS diagnosirako irizpideak aipatzen dira baina ez da haien zehaztasunik ematen	1
Deskribatu gabea	0
2. Kontrolen jatorria	
Populazio orokorra	3
Ospitaleko OSbako kontrolak	2
Bolondres osasuntsuak, haien deskribapenik ez da ematen	1
OS eta erlazionatutako gaixotasunik ez duten kontrolak	0.5
Ez da kontrolen azalpenik ematen	0
3. Laginaren tamaina	
>100	2
25-100	1
<25	0
4. Genotipazio metodoaren kalitate kontrola	
Beste metodo batekin partzialki edo guztiz genotipazioa errepikatu dute	2
Metodo berdinarekin laginak partzialki edo guztiz genotipazioa errepikatu dute	1
Ez da azaltzen	0
5. Hardy-Weinberg Oreka (HWO)	
Kontrolak Hardy-Weinberg orekan daude	1
Kontrolak Hardy-Weinberg desorekan daude	0

dituzten artikuluak gehiago publikatzen direnez asoziazioa topatzen dituztenak baino, MAn errepresentatuagoak egoteagatik alborapenak dakartzak kalkulatu genituen.

3.. EMAITZAK ETA EZTABAIDA

Wang eta laguntzaileek, *two murine double minute 2* (MDM2) genean dauden bi polimorfismo, rs2279744 eta rs1690916, eta gazteen hezurretako minbizirik ohikoena, osteosarkomaren arriskuarekin erlazionatu zuten MA batean. Asoziazioaren magnitudea OR balioaren bitartez kalkulatu zuten. rs2279744 polimorfismoaren kasuan, OR balioa G aleloarentzat 1 baino handiagoa zenez osteosarkoma garatzeko arriskua adierazten zuen, aldiz, rs1690619 polimorfismoaren A aleloaren OR balioa 1 baino txikiagoa zenez babeseko aleloa zela adierazten zuen. Emaita hauekin, egileek *MDM2* generaren polimorfismoak osteosarkoma garatzeko arriskuan eragiten zutela ondorioztatu zuten.

Hala ere, gerora, Liu eta laguntzaileek aldizkari ezagun baten editoreari gutun bat bidali zioten arestian aipatutako MAn zenbait ahulezia aurkitu zituztelako [6]. Alde batetik, analisisian parte hartutako ikerketa lanen kopuru txikia kritikatu zuten. Polimorfismo bakoitzean bi ikerketa lan konparatu zituzten eta ikerketa lan gutxitan oinarritutako analisiak asoziazio esangarri faltsuak ekar ditzake. Ikerketa lanen hautaketan erabilitako metodoaren informazio falta ere kritikatu zuten eta hori dela eta, baieztatu zuten haien analisiak ez zirela erreplikagarriak. Horrez gain, Hardy-Weinberg orekaren analisiaren falta ere aipatu zuten. Analisi honen bidez, kontrol populazioa ondo hautatu den ala ez jakin daiteke. Desbiderapenik behatuko balitz, genotipazioan akatsak, odolkidetasun kasuak edota alelo baten aldeko hautespren fenomenoak daudela adierazten du. Ondorioz, kontrol lagina ez da populazio orokorraren lagin adierazgarria eta ezin izango litzateke erabili asoziazio analisisetan.

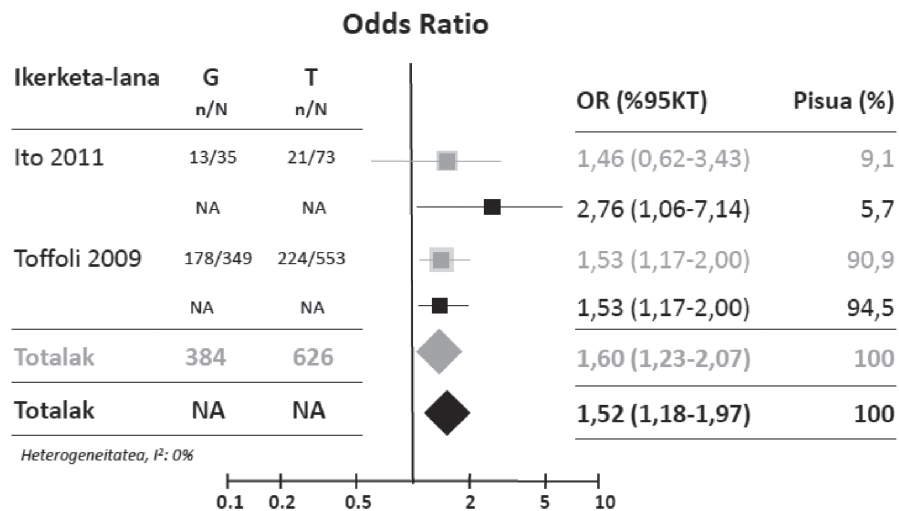
Ildo honetatik, gure taldeak, zenbait akats topatu zituen Wang eta laguntzaileek duela gutxi argitaratutako meta-analisisian [5]. Lehenik eta behin, QUORUM erabili genuen, eta Wang eta laguntzaileen MAk 27tik 9 item bete zituen. Kalitateari erreparatu, Wang eta laguntzaileen MA egiteko 4 artikulua erabili zituzten. Lau ikerketa lan hauetatik, hiruk kalitate-maila minimoa gainditu zuten. Hala ere, Wang eta laguntzaileen MA berregiterakoan, gure taldeak zenbait akats topatu zituen Wang eta laguntzaileen lanean [7].

Lehenik eta behin, haien asoziazio analisiak errepikatzerakoan, haien ikerketa lan individual berak erabiliz emaitza ezberdinak jaso genituen (1. eta 2. irudia). Emaizen desberdintasunak, Wang eta laguntzaileek haien asoziazio analisiak egiteko zer datu erabiltzen dituzten ez adierazteagatik

dator. QUORUM gida jarraituz, kalitatezko MA izan dadin ikerketa lan indibidualetik erauzitako datuak taula batean adierazi beharko lituzkete. Dena den, haien analisisan erabilitako ikerketa lan indibidualetara jo genuen eta egokiak ziren datuekin berregin genituen analisiak (1. taula).

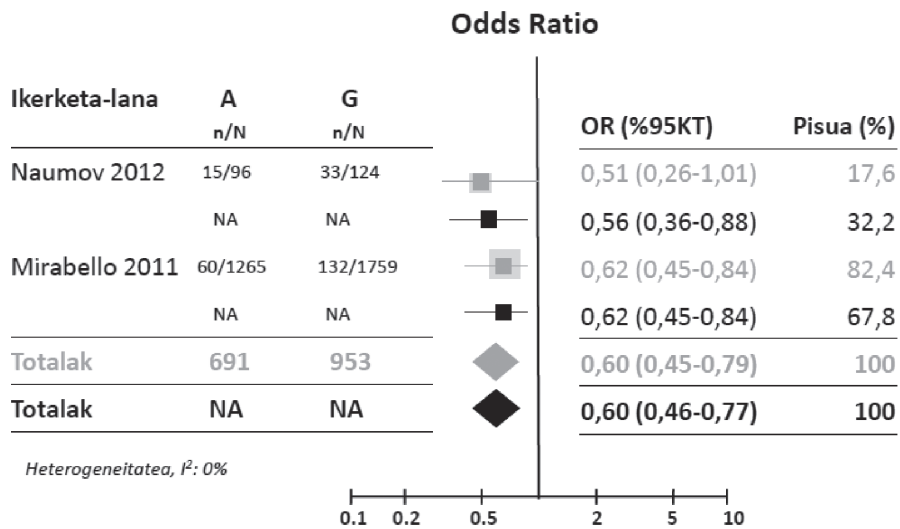
rs2279744 polimorfismoaren kasuan, ez genuen asoziaziorik topatu polimorfismo eta australiako osteosarkoma populazioaren arriskuaren artean. MA errepikatzeko arazorik larriena, zeren eta Wang eta laguntzaileak ez baitzuten ez kasu ezta kontrol laginen genotipoen frekuentzien berri ematen. Ito eta laguntzaileen lanera joz gero kontrolen datu erabilgarri bakarrak beste tumore benignoetatik zetozela konturatu ginen. Beste gaixotasunik daukaten indibiduen taldea suszeptibilitate-analisietan kontrol moduan erabiltzearekin ez gatoz bat. 1. irudian ikus daitezke datu hauek izan ez arren gure taldeak, analisia errepikatzeko datu hauek erabili genituen Wang eta laguntzaileak datu hauek ere erabili zituzten ala ez argitzeko asmoz.

Wang eta laguntzaileek argitaratutako MAko emaitzak (beltzez) eta gure taldeak euren lana errepikatuz lortutako emaitzak (grisez) ez dutela bat egiten 1. irudian ikusi daiteke. Izan ere, Ito eta laguntzaileen lanaren emaitzei erreparatuz, Wang eta laguntzaileen emaitzak esangarriak direla ikus daiteke eta gure taldekoak, ostera, ez esangarriak.



2. irudia. rs2279744 polimorfismoaren MAren emaitzaren adierazpen grafikoa (*forest plot*). X ardatzean, OR balioak eta Y ardatzean analisisan parte hartzen duten ikerketa lanak adierazten dira. n, osteosarkoma indibiduoak goian irudian adierazten den aleoarekin (G eta T), N, kasu eta kontrol indibiduoak aleoarekin. Lerro bertikala zeharkatzen duten marra horizontalak (%95KT adierazpena) asoziaziorik ez dagoen seinalea da. Beltzez Wang eta laguntzaileen emaitzak adierazi dira eta grisean gure taldearen emaitzak.

rs1690916 polimorfismoaren kasuan, osteosarkomaren arriskuarekin topatutako asoziazioarekin ez gaude ados bertan erabilitako errusiako osteosarkoma populazioa dela eta. MA errepikatu genuenean, Wang eta laguntzaileek errusiako hezur tumoreak erabili zituztela ikusi genuen eta ez osteosarkoma laginak soilik. Wang eta laguntzaileak planteatutako helburua ezin izan zuten erdietsi, MAn beste hezur tumoreen laginak sartu zituztelako eta beraz, ez ziren konparagarriak Mirabello eta laguntzaileen datuekin (2. irudia). Hori dela eta, Naumov eta laguntzaileei osteosarkomen genotipoak eskatu genizkien, gure MAn osteosarkomen laginak soilik erabiltzeko.



3. irudia. rs1690916 polimorfismoaren MAn emaitzaren *forest plot*-a. n, osteosarkoma indibiduoak irudian adierazten diren aleloekin (A eta G), N, kasu eta kontrol indibiduoak adierazten diren aleloekin. Beltzez Wang eta laguntzaileen emaitzak adierazten dira eta grisez gure taldearen emaitzak.

Datuen berranalisi egin ostean, irizpide desberdinetan oinarritutako datuak erabiliz bi polimorfismoetan bi ikerketa lanetik batek bakarrik adierazten zituen emaitza esangarriak, baina OR balio globalak bere esangarritasun horretan jarraitzen zuten. Wang-en MAn kalitate txarrak, ikerketa berrien argitalpenak edota datu berriak eskuragarriak izateagatik, MA berria egitea erabaki genuen bi populazio berri gehituz (1. taula).

1. taula. MDM2 polimorfismoen eta osteosarkomaren arriskuaren arteko asoziazio analisien emaitzak.

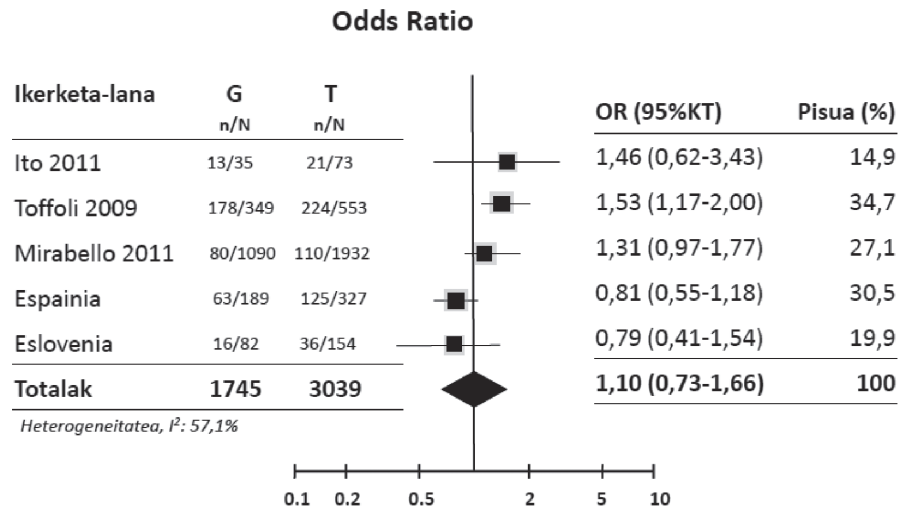
SNP	Populazioa	Arrisku aleloa	Genotipoa	Kontrolak (n,%)	Kasuak (n,%)	OR (95%KT)	P	Erreferentzia
rs1690916	Espainiarra	A	GG	73 (43.7)	38 (38.4)	1,13 (0,78-1,63)	0,57	Bilbao-Aldaiturriaga N (prestaketan)
			GA	74 (44.3)	49 (49.5)			
			AA	20 (12.0)	12 (12.1)			
			Totalak	167 (100.0)	99 (100.0)			
	Esloveniarrak	A	GG	26 (28.6)	3 (11.1)	1,76 (0,95-3,25)	0,08	Bilbao-Aldaiturriaga N (prestaketan)
			GA	51 (56.0)	17 (63.0)			
			AA	14 (15.4)	7 (25.9)			
			Totalak	91 (100.0)	27 (100.0)			
	Errusiarra	A	GG	23 (26.7)	12 (50.0)	0,51 (0,26-1,01)	0,06	[8]
			GA	45 (52.3)	9 (37.5)			
			AA	18 (20.9)	3 (12.5)			
			Totalak	86 (100.0)	24 (100.0)			
Amerikarra	A	GG	468 (33.1)	44 (45.8)	0,62 (0,45-0,84)	0,002	[9]	
		GA	691 (48.8)	44 (45.8)				
		AA	257 (18.1)	8 (8.3)				
		Totalak	1416 (100.0)	96 (100.0)				

Polimorfismo genetikoen analisisen meta-analisisen erabilgarritasunaren
analisi kritikoa

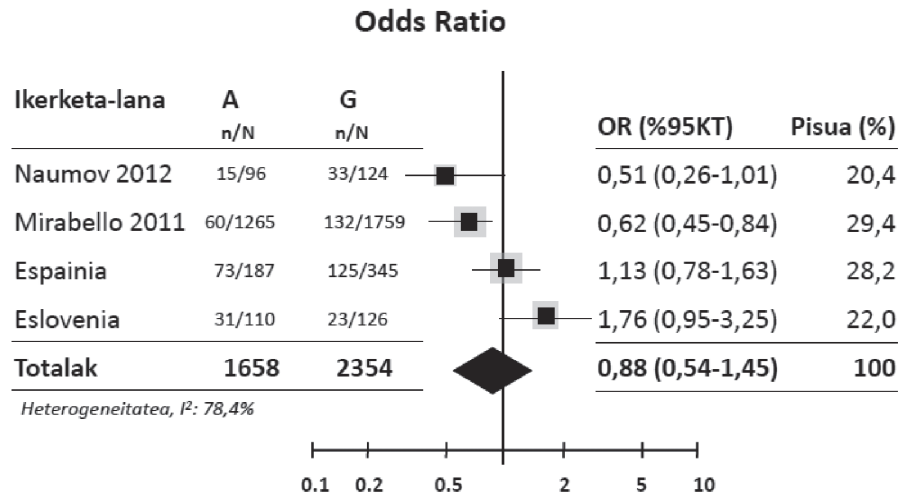
rs2279744		G	Espainiarrak	G	Espainiarrak			0,81 (0,55-1,18)	0,29	Bilbao-Aldaiturriaga N (prestaketan)
TT	GT				GG	Totalak	OR			
TT	65 (39.6)	44 (46.8)								
GT	72 (43.9)	37 (39.4)								
GG	27 (16.5)	13 (13.8)								
Totalak	164 (100.0)	94 (100.0)								
TT	40 (43.5)	11 (42.3)								
GT	38 (41.3)	14 (53.8)								
GG	14 (15.2)	1 (3.9)								
Totalak	92 (100.0)	26 (100.0)								
TT	580 (41.0)	32 (33.7)								
GT	662 (46.8)	46 (48.4)								
GG	174 (12.3)	17 (17.9)								
Totalak	1416 (100.0)	95 (100.0)								
TT	21 (56.8)	7 (41.2)								
GT	10 (27.0)	7 (41.2)								
GG	6 (16.2)	3 (17.6)								
Totalak	37 (100.0)	17 (100.0)								
TT	111 (44.4)	69 (34.3)								
GT	107 (42.8)	86 (42.8)								
GG	32 (12.8)	46 (22.9)								
Totalak	250 (100.0)	201 (100.0)								
TT	111 (44.4)	69 (34.3)								
GT	107 (42.8)	86 (42.8)								
GG	32 (12.8)	46 (22.9)								
Totalak	250 (100.0)	201 (100.0)								
TT	65 (39.6)	44 (46.8)								
GT	72 (43.9)	37 (39.4)								
GG	27 (16.5)	13 (13.8)								
Totalak	164 (100.0)	94 (100.0)								
TT	40 (43.5)	11 (42.3)								
GT	38 (41.3)	14 (53.8)								
GG	14 (15.2)	1 (3.9)								
Totalak	92 (100.0)	26 (100.0)								
TT	580 (41.0)	32 (33.7)								
GT	662 (46.8)	46 (48.4)								
GG	174 (12.3)	17 (17.9)								
Totalak	1416 (100.0)	95 (100.0)								
TT	21 (56.8)	7 (41.2)								
GT	10 (27.0)	7 (41.2)								
GG	6 (16.2)	3 (17.6)								
Totalak	37 (100.0)	17 (100.0)								
TT	111 (44.4)	69 (34.3)								
GT	107 (42.8)	86 (42.8)								
GG	32 (12.8)	46 (22.9)								
Totalak	250 (100.0)	201 (100.0)								
TT	111 (44.4)	69 (34.3)								
GT	107 (42.8)	86 (42.8)								
GG	32 (12.8)	46 (22.9)								
Totalak	250 (100.0)	201 (100.0)								

OR, Odds ratio; KI, Konfiantza-tartea.

Populazio berri hauetan, OR balio globalak ez ziren esangarriak, ez rs2279744 (OR 1,10 %95KT 0,73-1,66) (3. irudia), ez rs1690916 (OR 0,88 %95KT 0,54-1,45) (4. irudia). Emaitza hauetan ikus daiteke, OR balioak zeharo alda daitezkeela populazio kopuruarekin batera.



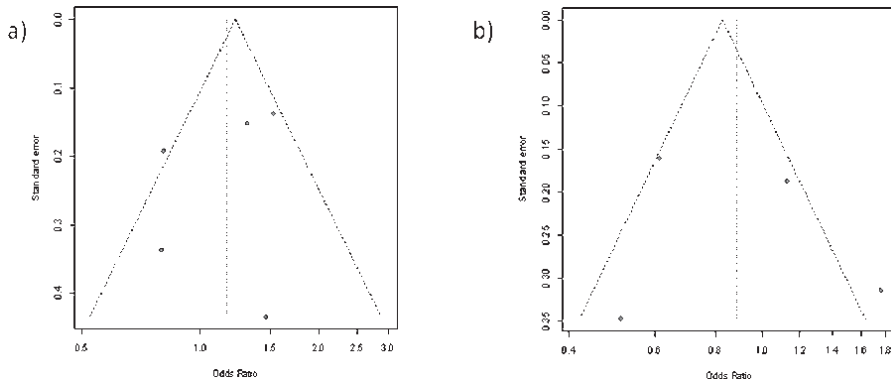
4 irudia. rs2279744 polimorfismoaren MA berriaren emaitzaren forest plot-a.



5. irudia. rs1690916 polimorfismoaren MA berriaren emaitzaren forest plot-a.

3.1. Publikazioaren alborapenaren azterketa

Publikazioen alborapena aztertu genuen rs1690916 MA-ren kasuan heterogeneitatea behatu genuelako. Ikerketa lanak banaka aztertu genituen heterogeneitate horren iturria zen ala ez baieztatzeko. Hala ere, ikerketa lanak ez zirela heterogeneitatearen kausa ikusi genuen. Beraz, ezezagunak diren beste faktore batzuegatik gerta daiteke fenomeno hau.



6. irudia. Publikazioaren alborapena adierazten duten funnel plots-ak
a) rs2279744 G vs T konparaziorako. b) rs1690916 A vs G konparaziotarako.

Azkenik, MAtan polimorfismoen genotipoen datuak adieraztearen garrantzia azpimarratu nahi dugu edonor MA errepikatzeko gai izan beharko litzateke artikuluan datozan datuekin kalitatezko MA izateko. Gainera, gure MA berrian erakutsi dugun moduan bi populazio berri gehitzean OR baliok ez dira esangarriak eta Liu eta laguntzaileekin bat eginez, populazio gehiagorekin egindako ikerketa lanak behar ditugula ondorioztatzen dugu *MDM2* genearen polimorfismoak osteosarkomaren arriskuan duten eragina argitu ahal izateko.

4. ONDORIOAK

Ikerketa lan honen harira, ondorioztatu dugu gaur eguneko MAen irakurketa sakona behar dugula, eta era berean azpimarratu egin nahi dugu, analisisiek emandako emaitzak zuhur hartu behar direla. Izan ere, zenbait lanetan ezarritako irizpideak ez dute zuzen MAk egiterako orduan.

5. BIBLIOGRAFIA

- [1] SACKETT DL, ROSENBERG WMC, MUIR GRAY JA, HAYNES RB eta RICHARDSON WS. «Medicina basada en la evidencia lo que es y lo que no es». *British Medical Journal*. BMJ 1996; **312** (Urtarrilak 13): 71-82.
- [2] DELGADO-RODRIGUEZ M. eta GLOSARIO. PANACEA. 2002; 3(8). Disponible en URL: <http://medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n8-Delgado-Rodriguez.pdf>.
- [3] ORTIZ Z. ¿Qué son las revisiones sistemáticas? CIE argitalpenak <http://www.epidemiologia.anm.edu.ar> Uztailak 2005. CIE Centro Colaborador Argentino CIE, de la Red Cochrane Iberoamericana. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires.
- [4] Centro Cochrane Iberoamericano traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.0.2 [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2010. <http://www.cochrane.es/node/242-en> eskuragarri.
- [5] WANG L, LIU Z, JING P, SHAO L, CHEN L, HE X eta GONG W «Effects of murine double minute 2 polymorphisms on the risk and survival of osteosarcoma: A systemic review and meta-analysis». *Tumour Biol* 2013.
- [6] LIU G, XU W, HAO Y eta XU Z. 2013. «Letter regarding wang et al. Entitled “Effects of murine double minute 2 polymorphisms on the risk and survival of osteosarcoma: A systemic review and meta-analysis». *Tumor Biology*;Dec 21.
- [7] BILBAO-ALDAITURRIAGA N, MARTIN-GUERRERO I eta GARCIA-ORAD A. 2014. «Effects of murine double minute 2 polymorphisms on the risk and survival of osteosarcoma: A systematic review and meta-analysis». *Tumour Biol*.
- [8] NAUMOV VA, GENEROZOV EV, SOLOVYOV YN, ALIEV MD eta KUSHLINSKY NE. 2012. «Association of FGFR3 and MDM2 gene nucleotide polymorphisms with bone tumors» *Bull Exp Biol Med*.153(6), 869-73.
- [9] MIRABELLO L, YU K, BERNDT SI, BURDETT L, WANG Z, CHOWDHURY S, TESHOME K, UZOKA A, HUTCHINSON A, GROTMOL T, DOUGLASS C, HAYES RB, HOOVER RN eta SAVAGE SA. GROUP NOES. 2011. «A comprehensive candidate gene approach identifies genetic variation associated with osteosarcoma». *BMC Cance*, **11**, 209.
- [10] ITO M, BARYS L, O'REILLY T, YOUNG S, GORBATCHEVA B, MONAHAN J, ZUMSTEIN-MECKER S, CHOONG PF, DICKINSON I, CROWE P, HEMMINGS C, DESAI J, THOMAS DM eta LISZTWAN J. 2011. «Comprehensive mapping of p53 pathway alterations reveals an apparent role for both snp309 and mdm2 amplification in sarcomagenesis». *Clin Cancer Res*, **17**, 416-426.
- [11] TOFFOLI G, BIASON P, RUSSO A, DE MATTIA E, CECCHIN E, HATTINGER CM, PASELLO M, ALBERGHINI M, FERRARI C, SCOTLANDI K, PICCI P eta SERRA M. 2009. «Effect of tp53 arg72pro and mdm2

- snp309 polymorphisms on the risk of high-grade osteosarcoma development and survival». *Clin Cancer Res*, **15**, 3550-3556.
- [12] CLARKE M. «The QUORUM statement». *Lancet*. 2000;355:756-757.
- [13] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J eta ALTMAN D. 2009. «Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses» the PRISMA statement. *BMJ* ; **339**:b2535.
- [14] GUO J, JIN M, ZHANG M eta CHEN K « A genetic variant in mir-196a2 increased digestive system cancer risks: A meta-analysis of 15 case-control studies». *PLoS One* 2012;7:e30585.
- [15] LI K, TIE H, HU N, CHEN H, YIN X, PENG C, WAN J eta HUANG W. 2014. «Association of two polymorphisms rs2910164 in mirna-146a and rs3746444 in mirna-499 with rheumatoid arthritis: A meta-analysis.» *Hum Immunol*.