

## LA RANDOMIZZAZIONE MENDELIANA COME "VARIABILE STRUMENTALE" NEGLI STUDI OSSERVAZIONALI



### Dr.ssa Belinda Spoto

CNR-IBIM

Istituto di Biomedicina,

Epidemiologia Clinica del Rischio Cardiovascolare

nelle Nefropatie Croniche & Unità Operativa di Nefrologia

Dialisi e Trapianto

Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli"

Reggio Calabria

✉ e-mail: belinda.spoto@tin.it

La nozione di "rischio" è un concetto centrale nella ricerca epidemiologica, sia in ambito etiologico che prognostico. Quando i fattori di rischio in grado di causare una malattia sono modificabili, la loro identificazione è alla base di qualsiasi intervento terapeutico sia individuale che di popolazione. Tuttavia, affinché l'intervento su un fattore etiologico sia realmente efficace, è importante accertare che l'associazione fra il fattore di rischio (esposizione) e la malattia (esito) sia causale. In generale, risulta difficile provare con certezza un rapporto di causalità utilizzando dati osservazionali poiché l'associazione fra due variabili non è di per sé una condizione sufficiente a provare una relazione di causa-effetto in quanto può essere il risultato dell'azione di una terza variabile estranea all'esposizione, detta "confonditore". Il modo migliore di controllare il confondimento è la randomizzazione che, rendendo comparabili due gruppi per più fattori noti e non noti, consente di valutare l'efficacia di un intervento su un esito predefinito. Tuttavia, quando i trial randomizzati non sono utilizzabili (perché eticamente o praticamente irrealizzabili) e gli studi osservazionali sono gli unici possibili, la "randomizzazione Mendeliana" costituisce una strategia utile a studiare la natura causale di un'associazione (1). Il concetto di randomizzazione Mendeliana si basa sul principio dell'*assortimento indipendente* dei caratteri di Mendel secondo il quale i geni parentali vengono trasferiti in maniera casuale (*random*) alla progenie al momento della formazione dei gameti. Questo fenomeno biologico genera un contesto simile al trial randomizzato controllato in quanto gli individui di una popolazione ereditano solo casualmente un certo allele di un dato genotipo così come i partecipanti di un *trial* clinico ricevono casualmente il trattamento che viene testato nel *trial*. Tuttavia, a differenza del *trial* randomizzato in cui si valuta l'efficacia del trattamento sulla malattia, negli studi di randomizzazione mendeliana, l'effetto delle varianti geniche (i.e. polimorfismo del gene X) sulla malattia è funzionale alla comprensione del rapporto esistente fra un fenotipo intermedio (i.e. livelli circolanti della proteina codificata dal gene X) ed il rischio di sviluppare l'evento. In altre parole, il gene polimorfico (*variabile strumentale*) è uno "strumento" tramite il quale è possibile fare inferenze di causalità fra il suo prodotto (proteina che determina un fenotipo intermedio) e la malattia, in assenza di confondimento. L'effetto dei geni, infatti, è indipendente da fattori ambientali o legati allo stile di vita che, invece, sono elementi tipici di distorsione dell'analisi negli studi clinici di associazione. Un interessante articolo nel quale un gene viene utilizzato come "variabile strumentale" è quello di McKeigue in cui l'Autore utilizza i polimorfismi del trasportatore SLC2A9 per verificare se in un isolato genetico scozzese (studio ORCADES) esiste un rapporto di causalità fra i livelli plasmatici di urato e la sindrome metabolica (2). L'originalità di questo recentissimo lavoro è nell'approccio statistico utilizzato per studiare la randomizzazione Mendeliana. La natura causale dell'associazione fra i livelli di urato e la sindrome metabolica viene testata tramite la statistica Bayesiana che è un approccio più robusto rispetto ai metodi classici di analisi quando la variabile strumentale è di tipo genetico. Più semplicemente, questo metodo statistico consente di confrontare l'effetto osservato ("crudo") della variabile strumentale (gene SLC2A9) sull'esito (sindrome metabolica) con l'effetto atteso assumendo la natura causale dell'associazione. Tuttavia, sebbene la statistica Bayesiana apra nuove prospettive nell'analisi della variabile strumentale, la sua applicazione richiede che vengano rispettati alcuni assunti fondamentali la cui violazione invalida qualsiasi inferenza di causalità. In particolare, è necessario accertare che: 1) la popolazione non sia stratificata (non vi sia un differente rischio di malattia o una differente prevalenza dell'allele di rischio all'interno della popolazione); 2) il polimorfismo non sia in *Linkage Disequilibrium* (fisicamente vicino e quindi ereditato come blocco cromatinico unico) con un'altra variante in grado di influenzare il rischio di malattia; 3) il polimorfismo non sia pleiotropico (in grado di influenzare più fenotipi); 4) sia ben nota la funzione del gene in esame e la sua relazione con la malattia si basi su un valido assunto biologico.

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

### BIBLIOGRAFIA

1. Sheehan NA, Didelez V, Burton PR, Tobin MD. Mendelian randomisation and causal inference in observational epidemiology. *PLoS Med* 2008; 5 (8): e177.
2. McKeigue PM, Campbell H, Wild S, et al. Bayesian methods for instrumental variable analysis with genetic instruments ("Mendelian randomization"): example with urate transporter SLC2A9 as an instrumental variable for effect of urate levels on metabolic syndrome. *Int J Epidemiol* 2010; 39: 907-18.