

# Polygene Krankheiten

Name des Studierenden:

Datum:

## 1 Erkrankte Geschwisterpaare

In dieser Übung wollen wir die erste publizierte affected-sib-pair-Analyse durcharbeiten. Für ein zufällig gewähltes Locus ist eine zufällige Segregation zu erwarten:

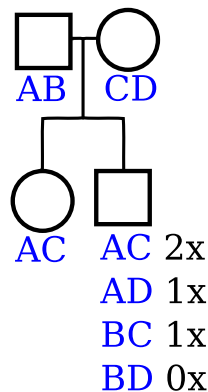


Abbildung 1: Zufällige Segregation.

- kein elterliches Allel gemeinsam:  $1/4$  (AC – BD)
- ein elterliches Allel gemeinsam:  $1/2$  (AC – AD und AC – BC)
- zwei elterliche Allele gemeinsam  $1/4$  (AC – AC)
- Im Allgemeinen (ungeachtet des genetischen Modells) ist eine Abweichung von den Häufigkeiten  $1/4 - 1/2 - 1/4$  dafür, dass ein Geschwisterpaar 0 – 1 – 2 elterliche Allele gemeinsam haben

Die ASP-Analyse prüft auf eine Abweichung von diesem Muster.

Beim Diabetes Typ 1 kommt es aufgrund einer Autoimmunreaktion zur Zerstörung der Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse, welche normalerweise das Insulin produzieren. Eine Reihe von Studien zeigten eine Assoziation von bestimmten HLA-Typen<sup>1</sup> mit dem Diabetes mellitus Typ 1. Das HLA-System verfügt über sehr viele Allele, so dass die Identifikation von Identität durch Abstammung (wie in der Abbildung) häufig möglich ist. Daher untersuchten Cudworth und Woodrow<sup>2</sup> HL-A-Haplotypen bei einer Reihe von Familien mit zwei oder mehr vom Diabetes mellitus Typ 1 betroffenen Geschwistern.

<sup>1</sup>Das humane Leukozytenantigen-System (HLA-System, HL-Antigene, engl. Human Leukocyte Antigene) ist der Name des humanen Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC). Unterschiedliche HLA-Allele sind mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen assoziiert.

<sup>2</sup>Cudworth AG, Woodrow JC (1975) Evidence for HL-A-linked genes in "juvenile" diabetes mellitus. British Medical Journal 3:133–135.

**Aufgabe:** Bestimme die Anzahl Geschwisterpaare mit jeweils 0,1 oder 2 IBD-Allele. Berechne die erwarteten Anteile unter der Voraussetzung, dass die HL-A Allele keine Verbindung mit dem Diabetes haben. Verwende den  $\chi^2$ -Test (s. unten), um die statistische Signifikanz der Ergebnisse zu prüfen.

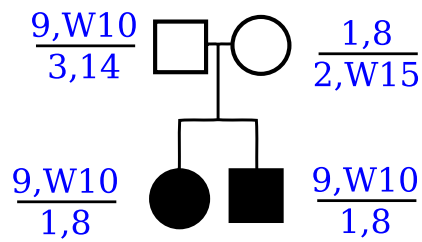


Abbildung 2: Familie mit zwei diabetischen Kindern mit Angabe des HLA-Haplotyps (die zwei Loci sind durch Komma getrennt). Es liegt eine Identität durch Abstammung (identity by descent, IBD) für zwei Allele vor.

<i>Familie</i>	<i>Kind #1</i>	<i>Kind #2</i>	Anzahl gemeinsamer Haplotypen (0–1–2)
1	2,12 / 2,12	2,12 / 2,12	
2	W28,W18 / -,W10	W28,W18 / -,W10	
3	2,12 / 9,8	2,12 / 9,8	
4	2,7 / 9,14	2,7 / 9,14	
5	11,W22 / 1,8	11,W22 / 2,8	
6	-,W10 / 1,8	-,W10 / 1,8	
7	3,7 / 3,W10	1,17 / 3,W10	
8	9,5 / 2,W15	9,5 / 2,W15	
9	2,W10 / 10,8	2,W10 / 9,W5	
10	2,W15 / 11,W18	2,W15 / 11,W18	
11	W28,W22 / 9,W18	W28,W22 / 9,W18	
12	2,W15/2,W10	2,W15/2,W10	
13	2,8/11,7	1,8/9,14	
14	-,12/-,W18	-,12/-,W18	
15*	1,8/2,27	1,8/2,27	
16	2,W15/1,8	2,W15/1,8	
16	W29,12/1,8	2,W15/1,8	
16	W29,12/1,8	2,W15/1,8	
17	1,8/W29,8	1,8/W29,8	
17	1,8/W29,8	2,12/W29,8	
17	1,8/W29,8	2,12/W29,8	
17	2,12/W29,8	2,12/W29,8	
17	2,12/W29,8	1,8/W29,8	
17	1,8/W29,8	2,12/W29,8	

Tabelle 1: Daten von Tabelle 11, Cudworth und Woodrow (1975). \*) In dieser Familie war der Elternteil, welcher den Haplotyp 1,8 verebte hatte, verstorben, so dass IBD und IBS nicht zu unterscheiden waren. Daher ist hier 1 gemeinsames Allel zu zählen. Familie 16 hatte drei betroffene, Familie 17 vier betroffene Kinder.

Insgesamt sind 24 Geschwisterpaare in der Tabelle eingetragen. Was ist die erwartete Verteilung der Paare mit 0, 1 und 2 gemeinsamen IBD-Haplotypen unter der Nullhypothese?

Erwartete Zahlen von Geschwisterpaaren			
IBD-Allele	0	1	2
Beobachtete Zahlen von Geschwisterpaaren			
IBD-Allele	0	1	2

Der  $\chi^2$ -Wert lässt sich nun berechnen mit der Formel ( $O_i$  beobachtet,  $E_i$  erwartet):

$$\chi^2 = \sum_{i=0}^2 \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

$p$ -Werte für eine  $\chi^2$ -Verteilung mit zwei Freiheitsgraden finden sich in der folgenden Tabelle:

	$p$ -Wert			
	.05	.025	.01	.001
$\chi^2$	5.99	7.38	9.21	13.82

## Fragen

Liegt eine signifikante Kopplung an den HL-A-Lokus nach der ASP-Methode vor?

Was könnten die Gründe sein, dass der HL-A-Haplotyp nicht bei jedem erkrankten Geschwisterpaar übereinstimmt?

Warum setzt die ASP-Methode eine Kenntnis des genetischen Modells bzw. des Vererbungsmodus nicht voraus? Vergleichen Sie sie mit der lod-Wert-Analyse.