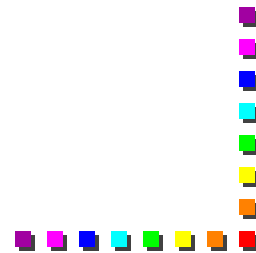


Mapeamento de Genes: Delineamentos com Famílias e Estudos Observacionais

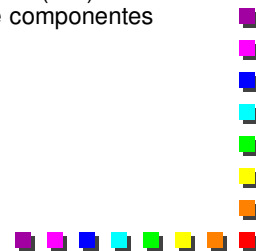
Júlia Maria Pavan Soler
pavan@ime.usp.br

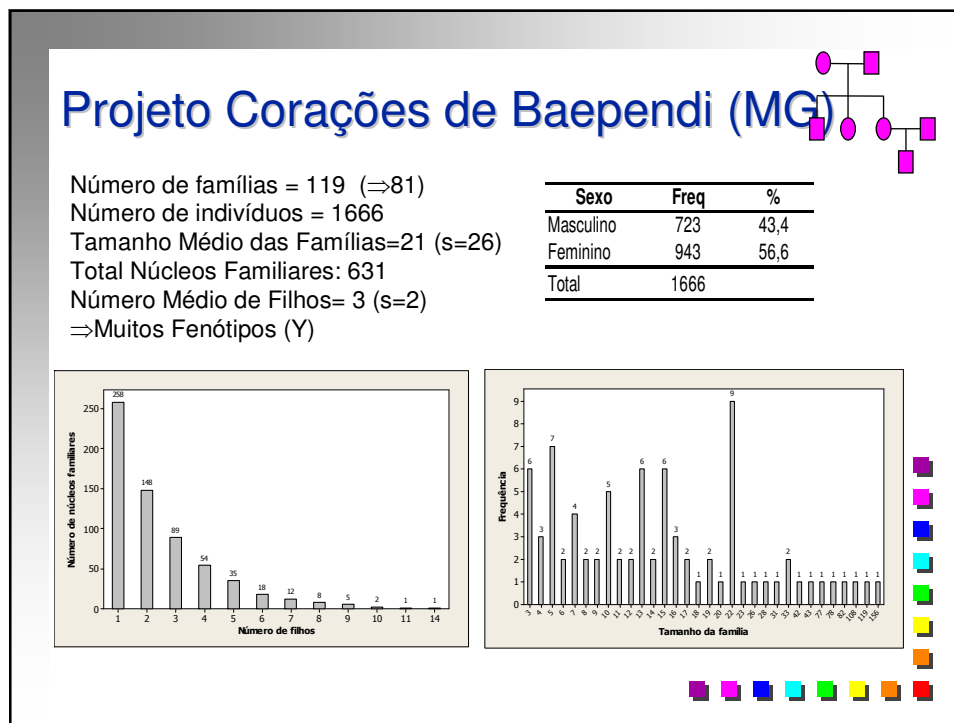
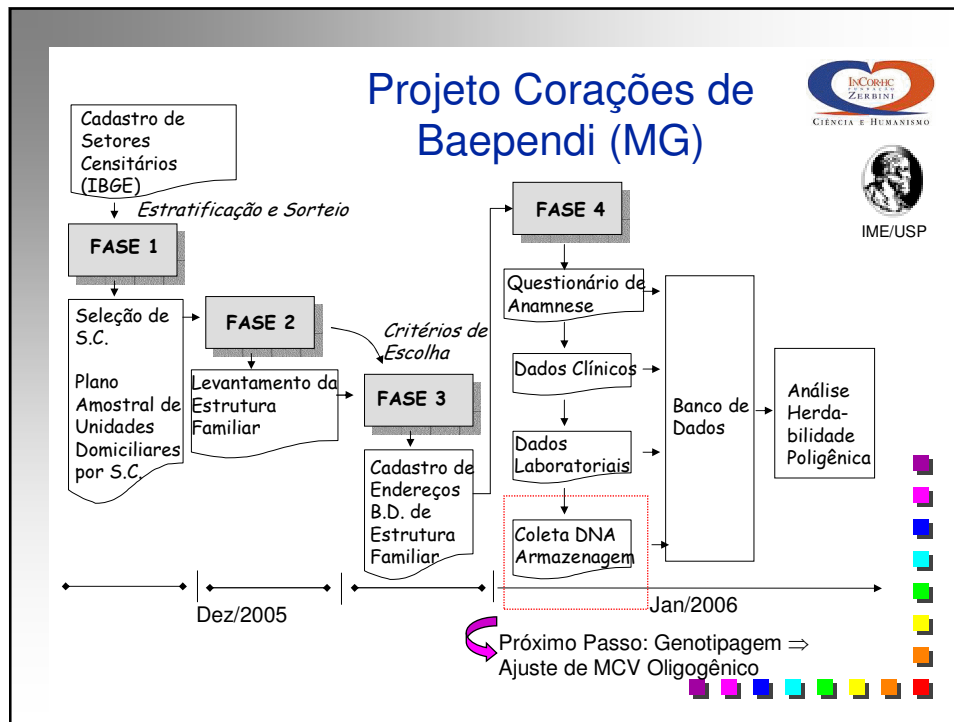
DEST – U.F.P. – Curitiba
Set / 2007



Programa

- ✓ Aula 1: Conceitos de Genética Quantitativa e Genômica
Mapeamento de Genes
Efeitos Fixos de Genes
- ✓ Aula 2: Delineamentos Familiares – Análise de QTL's
- Aula 3: Aplicação - Projeto Corações de Baependi (MG): Uso do aplicativo SOLAR para ajuste de modelos de componentes de variância poligênico
- Aula 4: Estudos Observacionais Caso-Controlle
Perspectivas



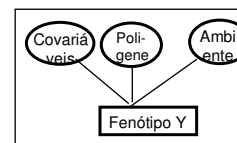


Estatísticas Descritivas - Fenótipos

Variável	Total			Masculino			Feminino		
	N	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP
Idade (anos)	1664	44,10	16,95	722	44,69	17,49	942	43,65	16,52
Circunf. Abdominal (cm)	1646	87,44	12,47	715	86,84	11,56	931	87,91	13,11
Glicemia d jejum (mg/dl)	1609	93,73	29,65	699	93,14	26,45	910	94,18	31,89
Triglicérides (mg/dl)	1643	133,34	75,42	716	134,83	82,63	927	132,20	69,36
HDL-c (mg/dL)	1648	55,91	15,59	716	53,89	15,25	932	57,47	15,68
PAS (mmHg)	1660	126,81	19,38	721	130,33	18,74	939	124,10	19,44
PAD (mmHg)	1658	78,78	11,38	720	79,41	11,58	938	78,29	11,22
IMC (kg/m2)	1630	24,42	4,80	705	23,39	3,83	925	25,21	5,29

Modelo de Componentes de Variância Poligênico

$$Y = \underbrace{\mu}_{\text{fenótipo}} + \underbrace{\sum_j \beta_j X_j}_{\text{efeitos fixos covariáveis}} + \underbrace{g_{\text{Poligene}}}_{\text{efeitos aleatórios Poligene/ambiente}} + e$$



$$\left\{ \begin{array}{ll} E(Y) = \mu + \sum_j \beta_j X_j & Var(Y) = \sigma_g^2 + \sigma_e^2 \\ Cov(Y_{fi}; Y_{fi'}) = 2\phi_{ii'} \sigma_g^2 & 2\phi_{ii'} \text{ Grau de Parentesco} \end{array} \right.$$

$$H_0: \sigma_g^2 = 0 \times H_1: \sigma_g^2 > 0 \Rightarrow \hat{h}_g^2; h_g^2 = \frac{\sigma_g^2}{\sigma_g^2 + \sigma_e^2}$$

Passos da Análise

Uso do Aplicativo SOLAR

- Ajuste de Modelo Esporádico: (Sem Efeitos Genéticos)
 - ⇒ Sem Covariáveis
 - ⇒ Presença de Covariáveis
 - Ajuste de Modelos de Componentes de Variância Poligênicos: o efeito do poligene é um componente de variância
 - ⇒ Sem Covariáveis
 - ⇒ Presença de Covariáveis
- ↻ Ajustar os modelos para vários fenótipos que são fatores de risco cardiovascular
- Entender a “comunicação” entre os espaços de estimação e erro

Dados das Famílias de Baependi

ROTEIRO DE AULA PRÁTICA

Considere a Variável CHDL

Modelo Esporádico SEM COVARIÁVEIS:

$\ln L =$ _____

$\hat{\mu} =$ _____ $\Rightarrow \hat{\sigma}_y^2 =$ _____

Modelo Poligênico SEM COVARIÁVEIS:

$\ln L =$ _____ $\hat{\sigma}_y^2 =$ _____

$he2 =$ _____ $\Rightarrow \hat{\sigma}_e^2 =$ _____

$hp2 =$ _____ $\Rightarrow \hat{\sigma}_g^2 =$ _____

$\Rightarrow \text{Chi} = 2[\ln L(\text{Poly}) - \ln L(\text{Spor})] =$ _____ $p =$ _____

Dados Simulados – Gaw 10

Ajuste do modelo de componentes de variância poligênico para os dados das famílias de Baependi. Indique as “herdabilidades” e níveis descritivos (valor p)

SEM Covariáveis			
Modelo	Esporádico	Poligênico	
Parâmetros	h^2	h^2	h^2
CHDL			
Idade			
Altura			

Covariáveis: SEX idade Idade ² SEX*Idade					
Modelo	Esporádico		Poligênico		
Parâmetros	R^2	h^2	R^2	h^2	h^2
CHDL					
Idade					
Altura					

Demais Resultados

Herdabilidades Poligênicas de Fatores de Risco Cardiovascular na “População Brasileira”

Discuta o efeito das covar nas herdabilidades!

Fenótipos	Model 1*	Model 2*	Model 3*
Waist circumference (cm)	26.1	40.1	-
Fasting glucose (mg/dL)	32.8	34.5	32.3
Triglycerides (mg/dL)	25.7	28.8	28.4
HDL-cholesterol (mg/dL)	31.2	32.0	32.3
Systolic blood pressure (mmHg)	15.0	25.9	20.6
Distolic blood pressure (mmHg)	16.4	26.2	21.0
Total Cholesterol (mg/dL)	28.6	29.2	30.4
LDL-cholesterol (mg/dL)	26.3	26.3	27.2
BMI (kg/m2)	39.1	51.0	-

* p -value < 0.0001

Modelo 1: Poligênico Sem Covariável

Modelo 2: Poligênico com covar (SEX Idade Idade² SEX*Idade)

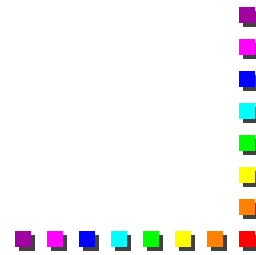
Modelo 3: Poligênico com covar (SEX Idade Idade² SEX*Idade Medicação)

Mapeamento Genético Dados Familiares Aplicação #2: “Para Casa”

www.sfbr.org/gaw

Dados Simulados – GAW 10

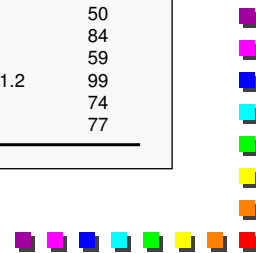
- **Traços Quantitativos:** Q1 Q2 Q3 Q4 Q5
- **QTL:** MG1 MG2 MG3 MG4 MG5 MG6
- **23 Famílias Estendidas** – 1000 indivíduos
- **100 Replicações**



Mapa de Marcadores

Table. Marker Distribution among the 10 Simulated Chromosomes.

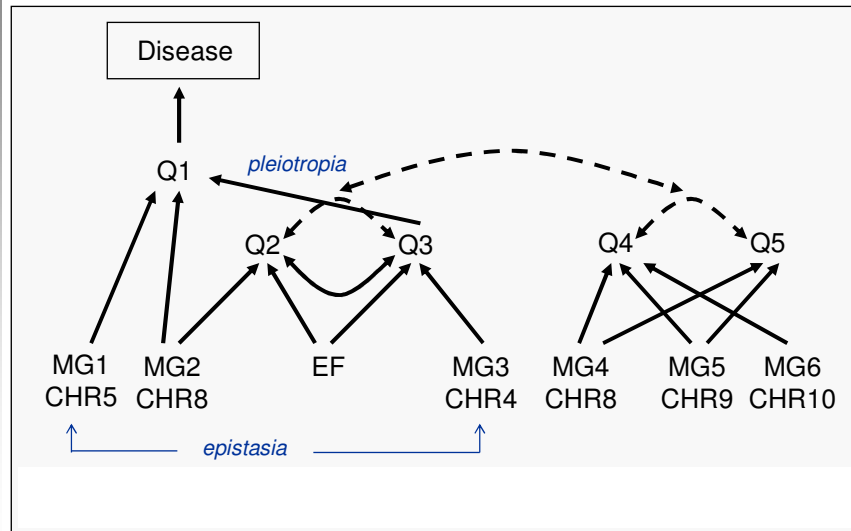
GAW chromosome	No. of markers	Sum of distances (cM)			Total length
CHR1	47	97.8			99
CHR2	45	87.7			88
CHR3	24	48.7			50
CHR4 MG3	29	53.5	23.9		55
CHR5 MG1	25	49.7	28.7		50
CHR6	46	83.6			84
CHR7	29	58.2			59
CHR8 MG2 MG4	50	98.9	50.6	51.2	99
CHR9 MG5	36	72.1	15.7		74
CHR10 MG6	36	75.8	13.7		77
367					



Mapeamento de Genes

Delineamentos com Famílias e Estudos Observacionais

Dados Simulados – Gaw 10



Repl. I

Y=Q1

QTL1
Poligene
Resíduo

QTL1

QTL2

Tabela – Estimativas dos Parâmetros.

Parâmetros	Modelos (cromossomos 4, 5 e 8)		
	Sem Cov poligênico	Id Se Ef 1 QTL+ polig → 28,28%	Id Se Ef Q3 1 QTL - polig → 42,55%
$h^2_{A_1}$	-	0,3188 (0,0941)	0,3869 (0,0503)
h^2_G	0,3195 (0,0674)	0,0174 (0,1236)	0
h^2_e	0,6805 (0,0674)	0,6637 (0,0671)	0,6131 (0,0503)
μ	28,9011 (0,3336)	26,0042 (0,3402)	28,3744 (0,3391)
β_{id}	-	0,1038 (0,0112)	0,1086 (0,0098)
β_{xc}	-	5,3549 (0,3796)	0,6836 (0,4366)
β_{ef}	-	0,3627 (0,0361)	0,0523 (0,0367)
β_{Q3}	-	-	0,2473 (0,0149)
Lod passo 1	1,2018 Loco 1, cr 4	3,2092 Loco 35, cr 5	4,7064 Loco 35, cr 5
Lod passo 2		1,2650 Loco 20, cr 4	1,0842 Loco 70, cr 8

Dados Simulados – Gaw 10

ROTEIRO AULA PRÁTICA

Modelo Esporádico SEM COVARIÁVEIS:

$\ln L =$ _____

$\hat{\mu} =$ _____ $\hat{\sigma}_y^2 =$ _____

Modelo Poligênico SEM COVARIÁVEIS:

$\ln L =$ _____

$\hat{\mu} =$ _____ $\hat{\sigma}_y^2 =$ _____

$e^2 =$ _____ $\Rightarrow \hat{\sigma}_e^2 =$ _____

$h^2r =$ _____ $\Rightarrow \hat{\sigma}_g^2 =$ _____

$H : \sigma_g^2 = 0$

$\Rightarrow \text{Chi} = 2[\ln L(\text{Poly}) - \ln L(\text{Spor})] =$ _____ $p =$ _____



Dados Simulados – Gaw 10

Ajuste do modelo de componentes de variância para os dados do GAW10, Traço Q1, Replicação 1, Cromossomo 5. Indicação das medidas de "herdabilidade", estatística Lod Score e localização cromossômica

	SEM COVARIÁVEIS			COM COVARIÁVEIS		
	Esporádico	Poligênico	Oligogênico	Esporádico	Poligênico	Oligogênico
e2						
h2r						
h2q1						
Covar						
LOD						
Localiz						

