



Minisymposium 26 - Mathematics in the Biosciences

Haplotype Association Analysis

TIM BECKER (BONN)

Ziel der Genetischen Epidemiologie ist es, Veränderungen im Genom zu finden, die für das Entstehen einer bestimmten Krankheit verantwortlich sind. Formal gesehen ist das Genom eine Sequenz aus den vier chemischen Grundbausteinen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin. Der Austausch eines einzigen Bausteins kann bereits das Erkrankungsrisiko einer Person ändern. Fixe Stellen im Genom die zwischen Personen variieren, bezeichnet man als SNPs, deren Ausprägungen A,C,G ,T als Allele. Der einfachste Ansatz kausale SNPs zu identifizieren, besteht darin, die Allelverteilung aller SNPs zwischen Fällen und Kontrollen zu vergleichen. Da es im Genom 3 Millionen verschiedene SNPs gibt, ist dieser Ansatz nicht durchführbar. Aufgrund der Entstehungsgeschichte sind SNPs jedoch lokal hoch korreliert. Dadurch ergibt sich zum einen die Möglichkeit ohne einen zu großen Powerverlust nur eine Auswahl der SNPs zu testen. Zu anderen ist es sinnvoll die lokalen Abfolgen der Ausprägungen der SNPs zu betrachten. Diese werden als Haplotyp bezeichnet. Die Assoziationsanalyse mit Haplotypen stellt einige statistische Herausforderungen: der Mensch ist diploid, d.h. er trägt die Sequenzfolge der Grundbausteine in doppelter Ausführung. Selbst wenn also für verschiedene SNPs die Allele eine Person bekannt sind, so ist i.A. unbekannt, wie sie sich in zwei Haplotypen, aufteilen. Es sind deshalb statistische Methoden nötig, um Haplotypfrequenzen zu schätzen. Für die Assoziationsanalyse muss die zusätzliche Varianz beachtet werden. Es werden Monte-Carlo-Simulationen zur P-Wert-Bestimmung eingesetzt. Darüber hinaus muss die zu betrachtende Länge der Haplotypen festgelegt werden. Eine Möglichkeit besteht darin, alle Längen innerhalb eines zu betrachten und eine Korrektur für multiples Testen anzuwenden, die die Korrelation angemessen berücksichtigt. Andere Ansätze versuchen die Entstehungsgeschichte der SNPs und Haplotypen zu rekonstruieren und somit zu sinnvoll zu betrachtenden Einheiten zu kommen.