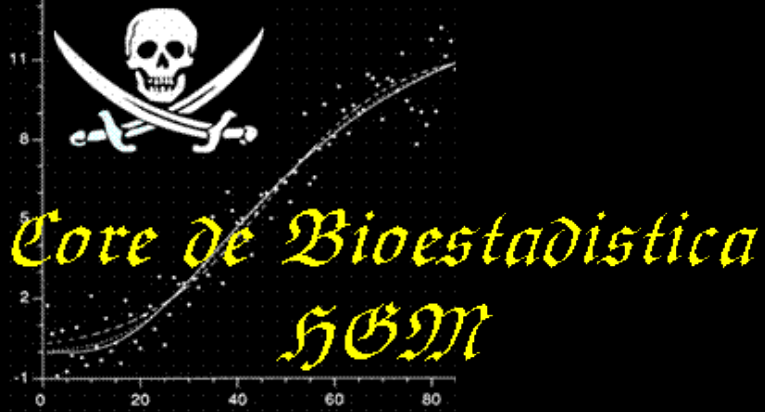


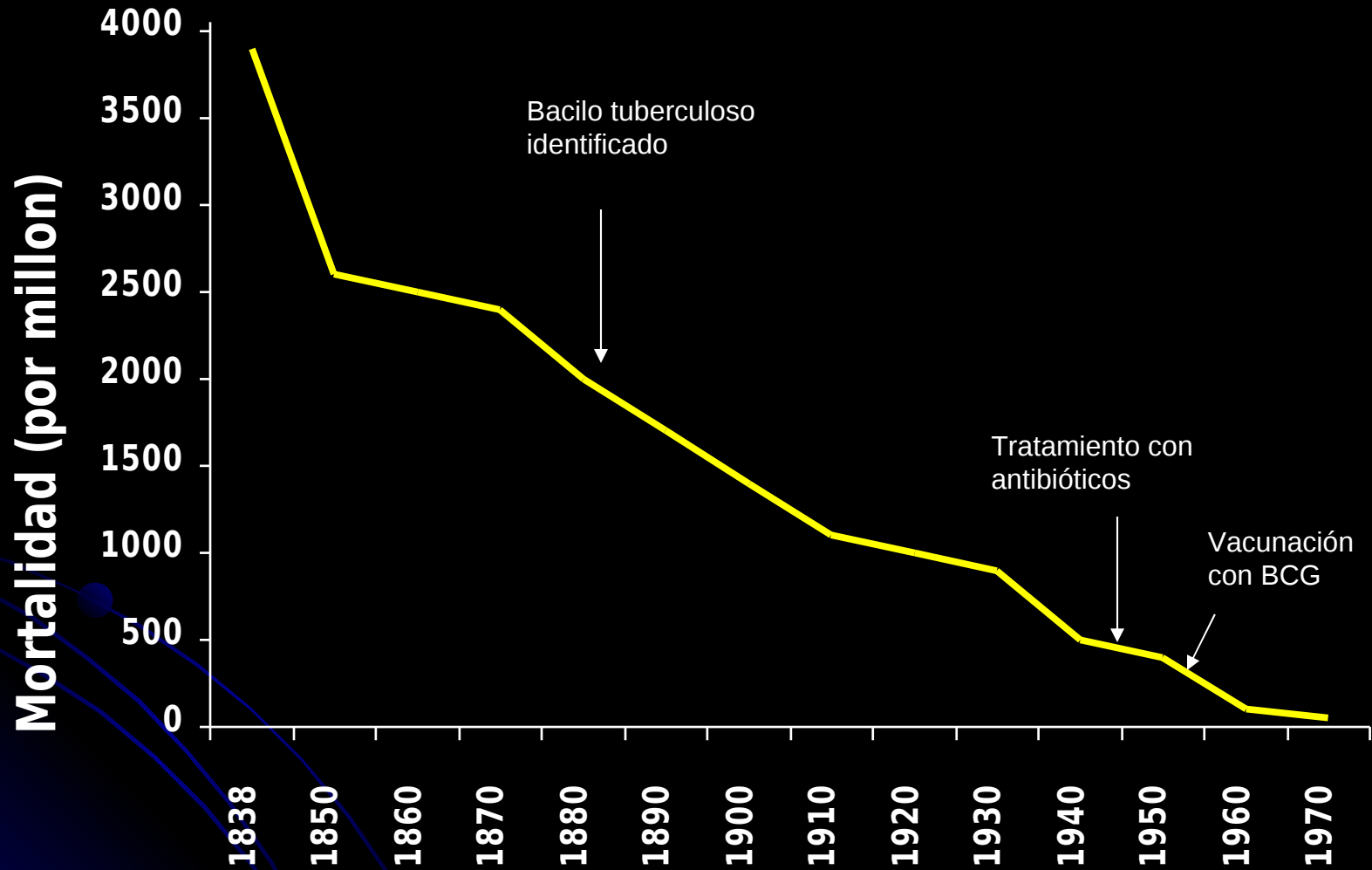


COMPONENTES DEL SINDROME METABOLICO Y SU HEREDABILIDAD EN FAMILIAS MEXICANAS: REESTRUCTURACION DE LOS CRITERIOS DE ACUERDO A LA HERENCIA

Juan Carlos López-Alvarenga

jalvaren@sfbrogenetics.org
jclalvar@yahoo.com

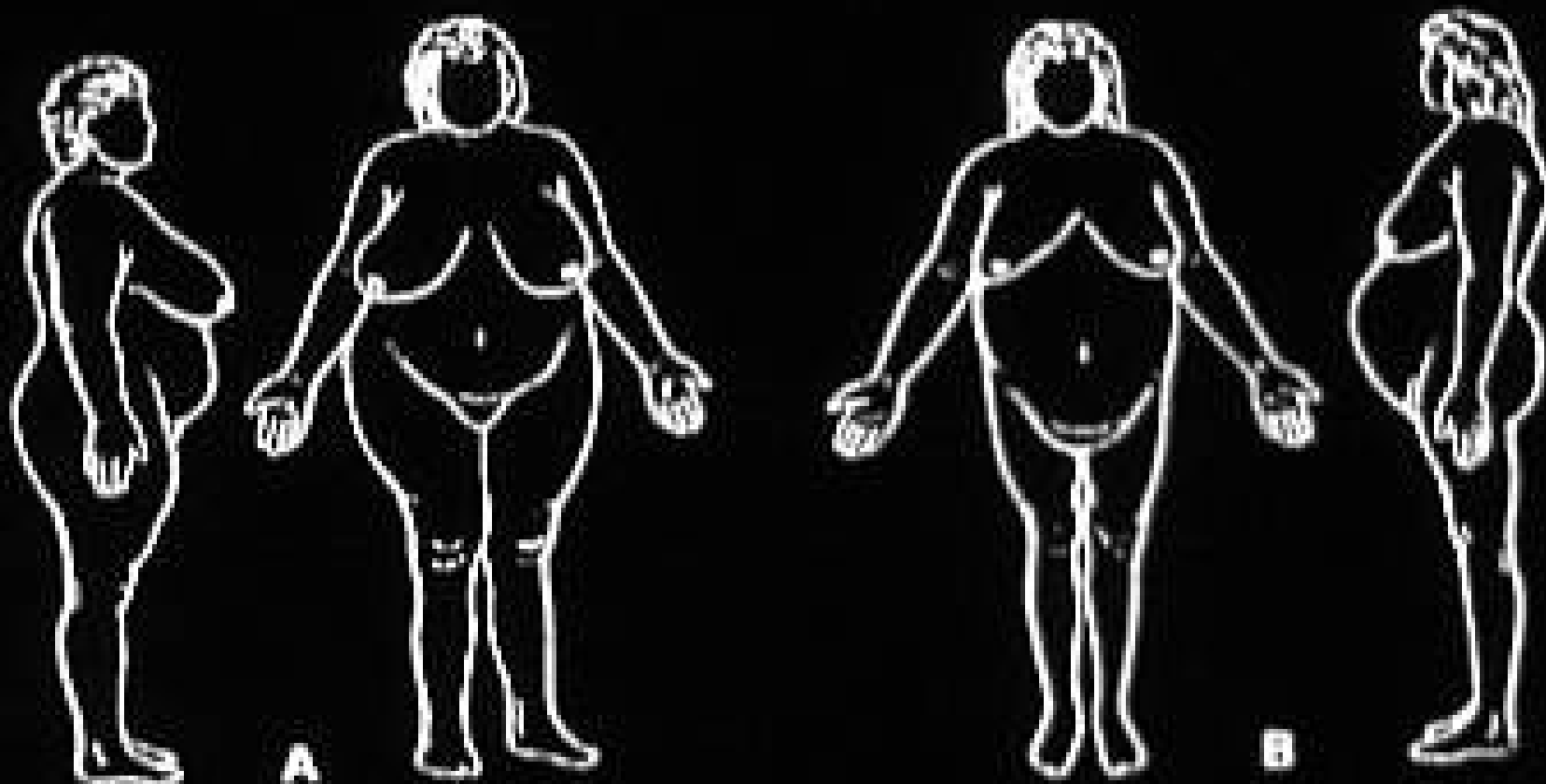
Mortalidad por tuberculosis

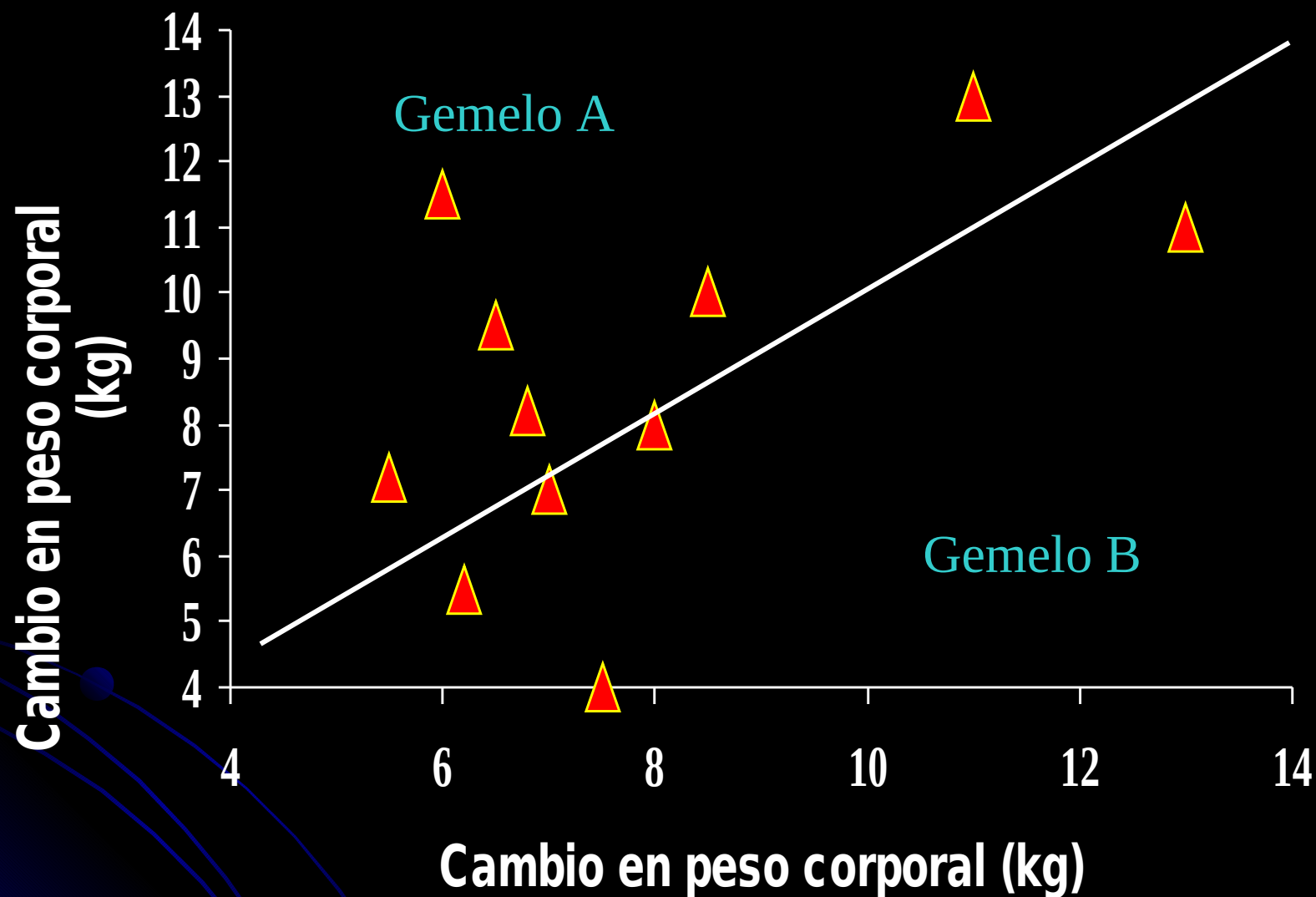


¿Apología de la obesidad?

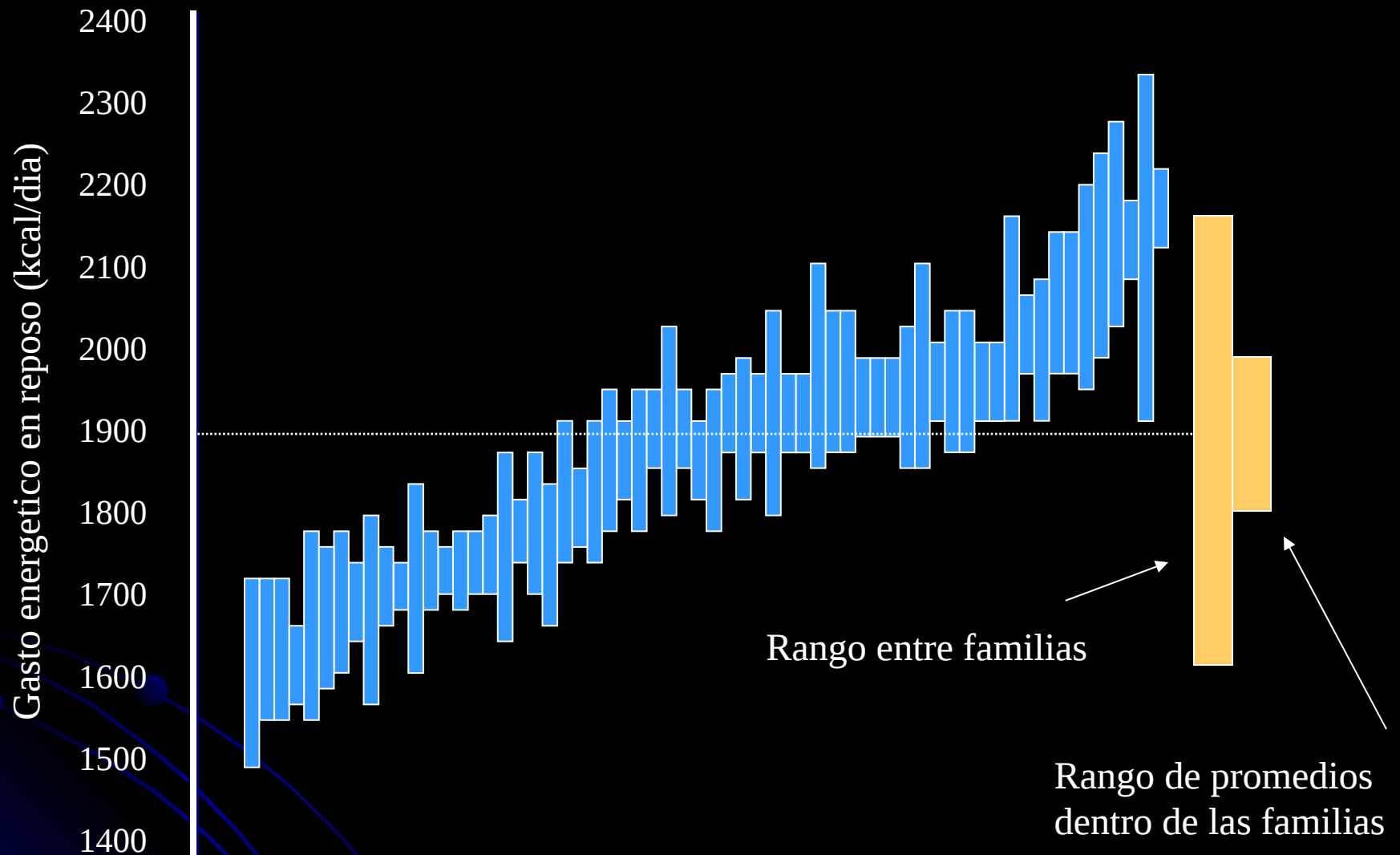


$$h^2 = 40 - 70 \%$$



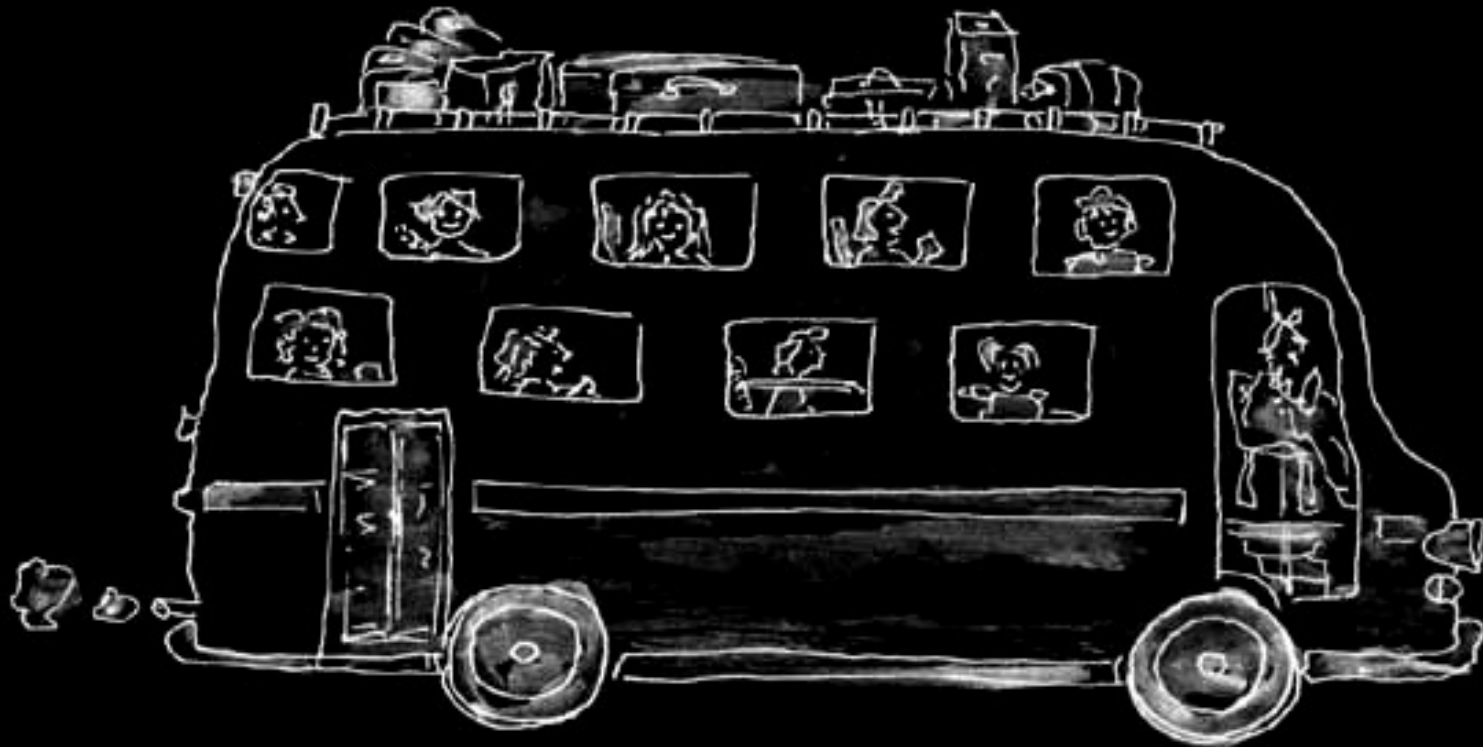


$F=3.4$, $r=0.55$, $p<.02$. Bouchard, Tremblay, Despres. N Engl J Med 1990



Alelos - Loci

Locus: Asientos



Alelos: Gente que puede ocupar los alelos



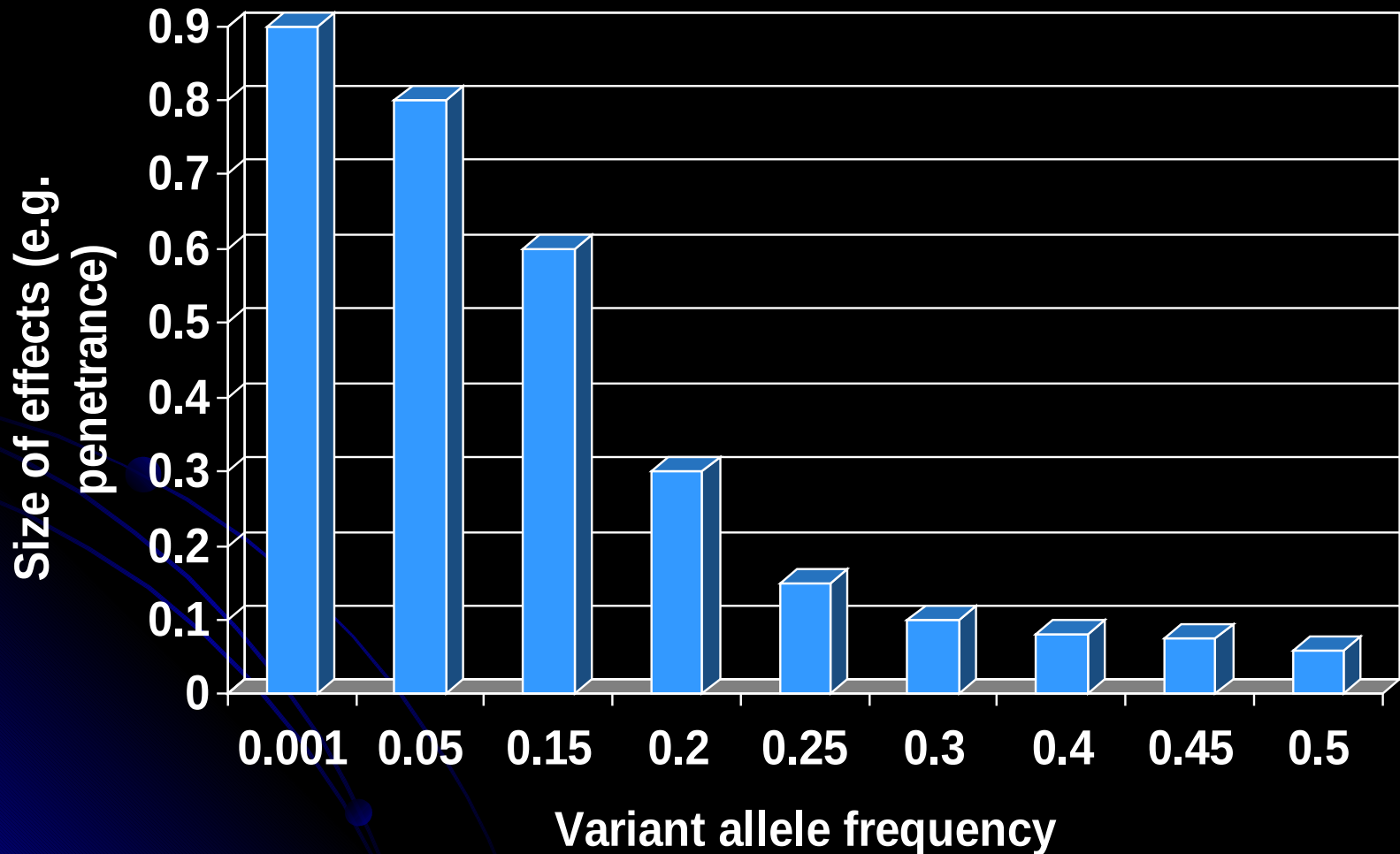
GREGOR MENDEL

The Friar Who Grew Peas

by Cheryl Bardoe  illustrated by Jos. A. Smith



Relación hipotética de frecuencia y efecto genético



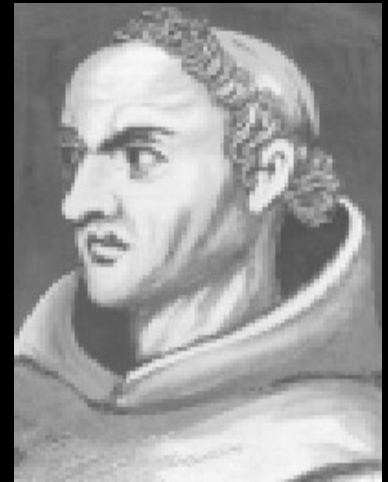
Complex diseases

Complex diseases requiere complex solutions: no one method is sufficient or optimal

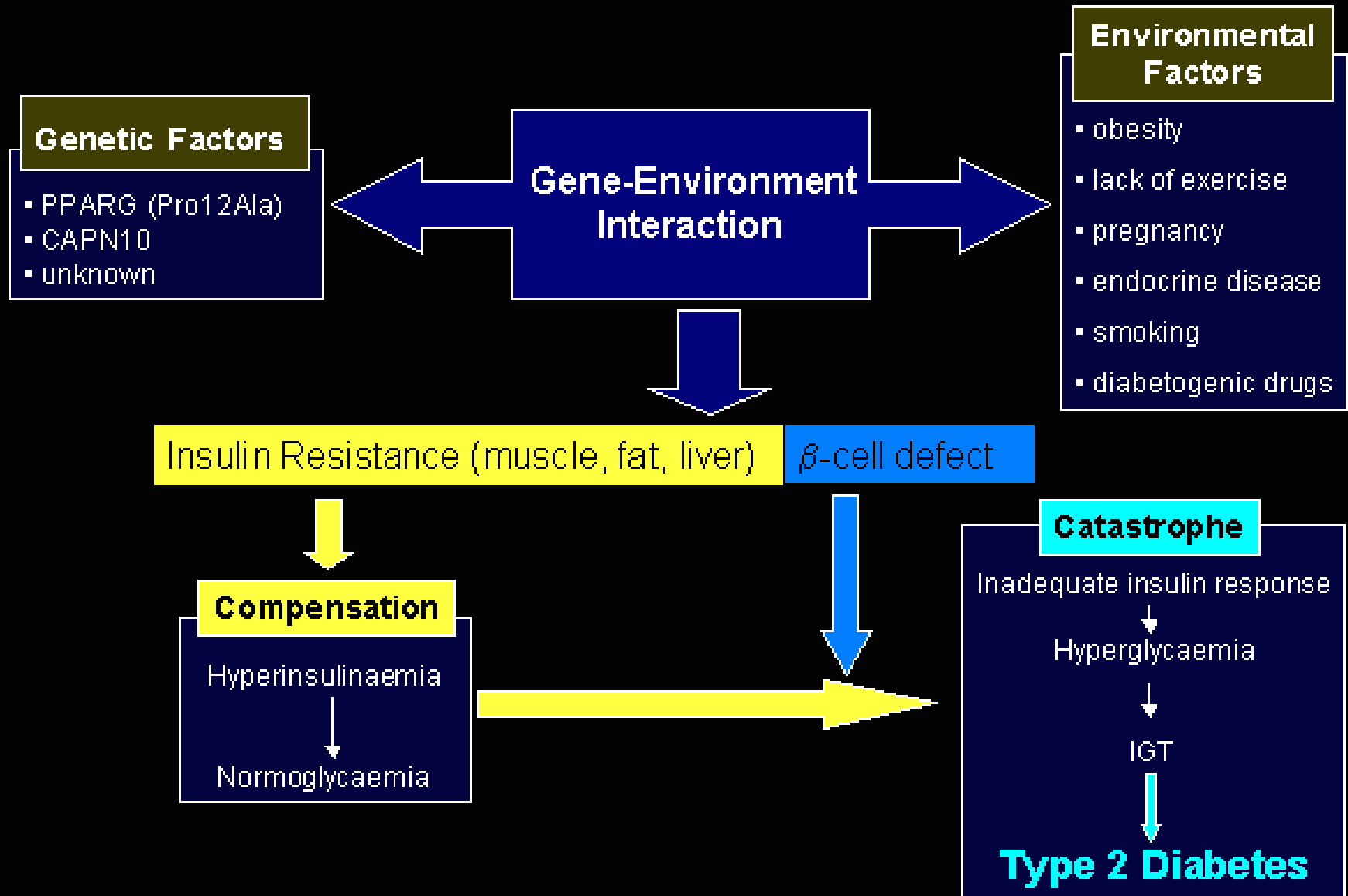
Occam razor:

Entia non sunt multiplicanda praeter necessitatem

1285-1349 (William of Occam)



Diabetes es un rasgo complejo



Análisis genético cuantitativo: Abordaje de componentes de la varianza

$$\sigma_p^2 = \sigma_g^2 + \sigma_e^2$$

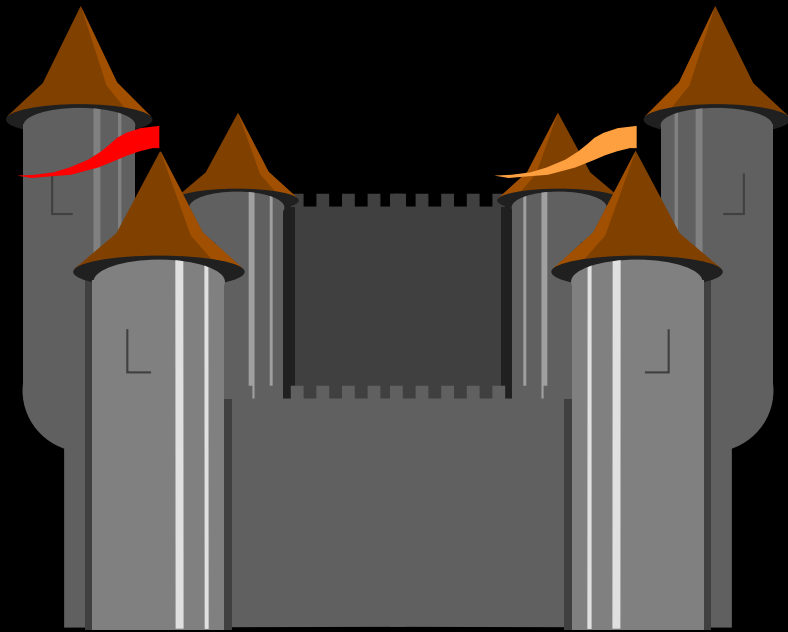
σ_p^2 = phenotypic variance

σ_g^2 = additive genetic variance

σ_e^2 = environmental variance

$$h_a^2 = \sigma_g^2 / \sigma_p^2$$

h_a^2 = additive genetic variance

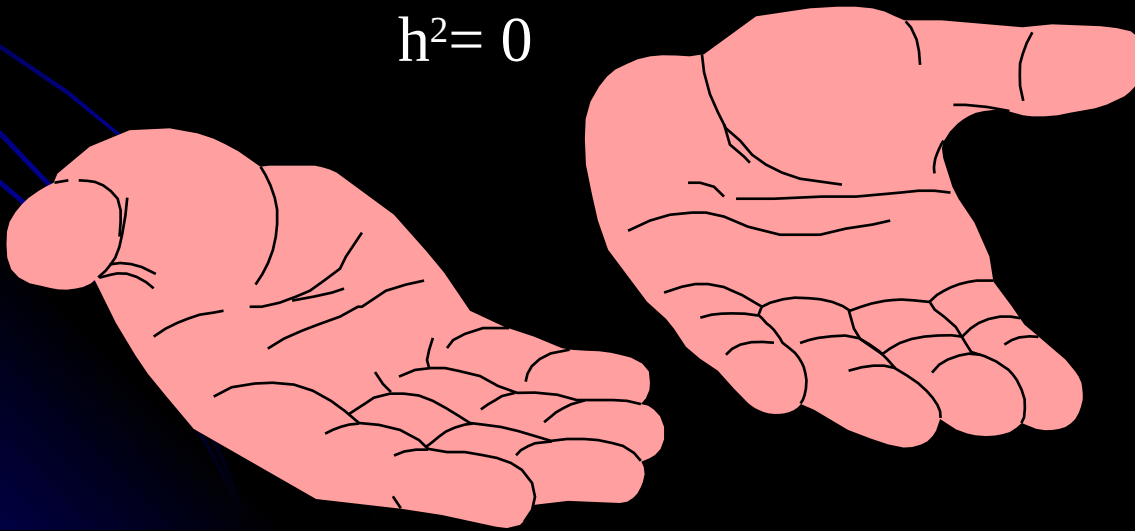


Ambiente / genes



$$h^2 \rightarrow 0$$

$$h^2 = 0$$

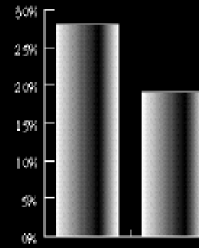


Ambiente / Genes

h^2



Si



No

Obesidad

Punto de corte

Lípidos

Secreción de insulina

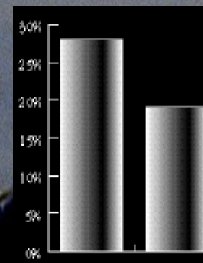
Inflamación

Gen 1 Gen 2 Gen 3

Gen 4 Gen 5 Gen 6

Gen 7 Gen 8 Gen 9

Si



No

Obesidad

Punto de corte

Lípidos

Secreción de insulina

Inflamación

Gen 1 Gen 2 Gen 3

Gen 4 Gen 5 Gen 6

Gen 7 Gen 8 Gen 9

Heredabilidad del SM

MetS by NCEP	0.48 ± 0.16	2.9×10^{-8}
MetS by IDF	0.38 ± 0.12	2×10^{-5}
MetS by WHO	0.90 ± 0.10	0.001

Verosimilitud de probabilidad marginal de dependencia

	Independent probability	Joint probability*	Likelihood†	P-value
IDF‡				
CO + BP + HDL	0.126	0.158	1.25	0.025
CO + G1 + HDL	0.101	0.141	1.39	0.003
CO + BP + G1	0.069	0.122	1.77	<0.001
CO + HDL + Trg	0.044	0.091	2.07	<0.001
CO + BP + Trg	0.029	0.074	2.55	<0.001
CO + G1 + Trg	0.024	0.074	3.08	<0.001

Lopez Alvarenga, Jaju D, Hassan O, Comuzzie A.
Met Synd Rel Dis. 2008.

Verosimilitud de probabilidad marginal de dependencia

	Independent probability	Joint probability*	Likelihood†	P-value
NCEP				
BP + G1 + HDL	0.116	0.140	1.21	0.079
CO + BP + HDL	0.067	0.095	1.42	0.012
CO + G1 + HDL	0.053	0.084	1.58	0.027
BP + HDL + Trg	0.051	0.084	1.65	0.002
G1 + HDL + Trg	0.040	0.079	1.98	0.001
CO + BP + G1	0.037	0.078	2.11	<0.001
BP + G1 + Trg	0.029	0.062	2.14	0.001
CO + HDL + Trg	0.023	0.057	2.48	< 0.001
CO + BP + Trg	0.016	0.048	3.00	< 0.001
CO + G1 + Trg	0.013	0.057	4.38	<0.001

Verosimilitud de probabilidad marginal de dependencia

	Independent probability	Joint probability*	Likelihood†	P-value
WHO				
IFG + CO + HDL	0.071	0.143	2.01	<0.001
G1 + BP + HDL	0.026	0.063	2.42	<0.001
G1 + BP + CO	0.052	0.146	2.81	<0.001
G1 + CO + Tr _g	0.030	0.095	3.17	<0.001
G1 + HDL + Tr _g	0.015	0.066	4.40	<0.001
G1 + BP + Tr _g	0.011	0.049	4.45	<0.001

Lopez Alvarenga, Jaju D, Hassan O, Comuzzie A.
Met Synd Rel Dis. 2008.

Llegando a QTL's



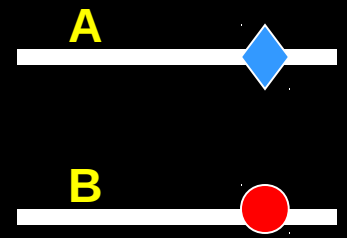
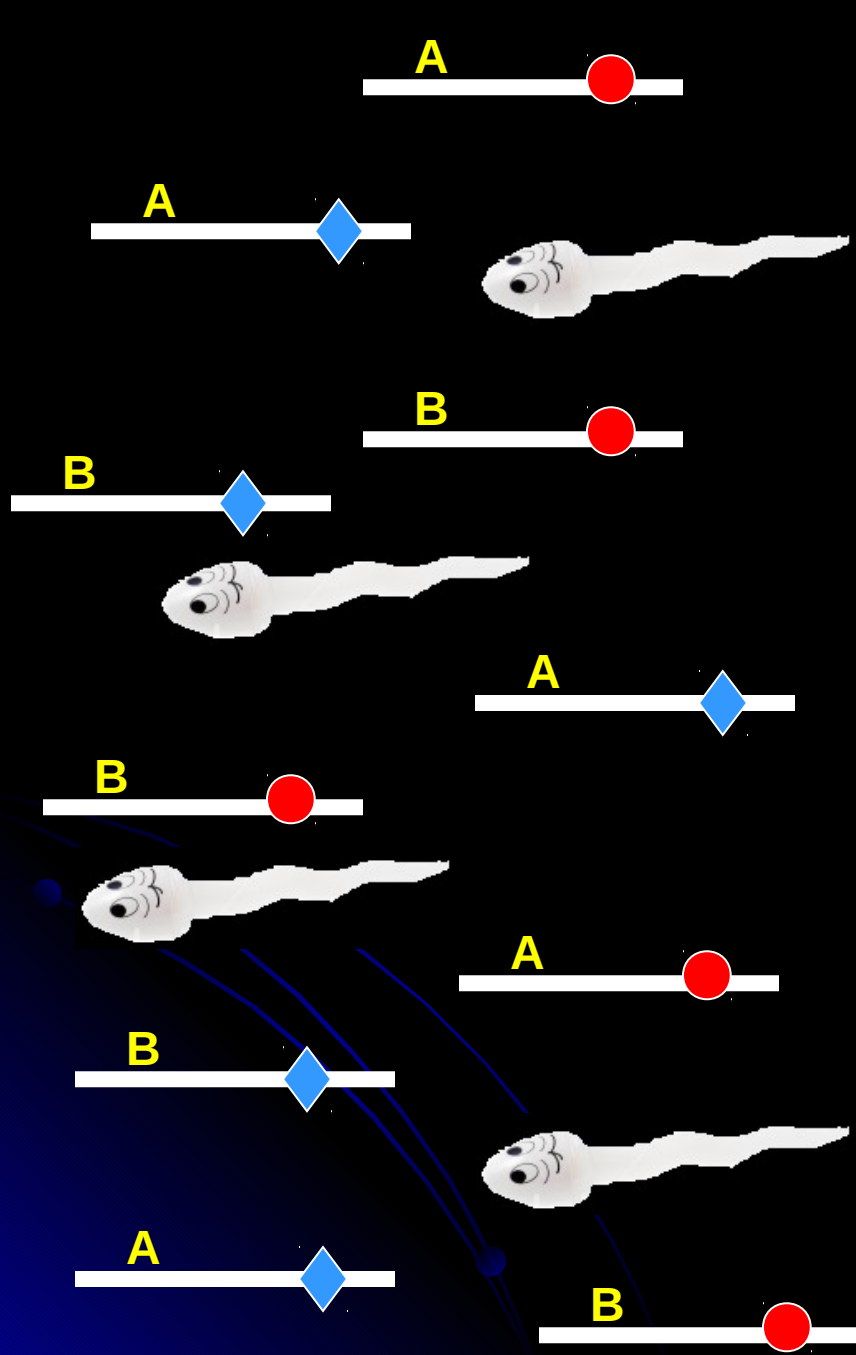
SFBR - ranch



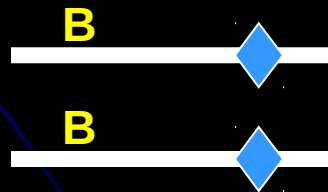
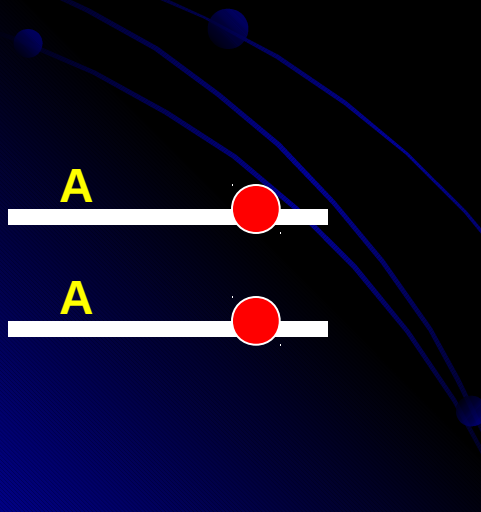
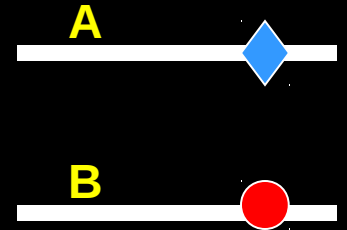
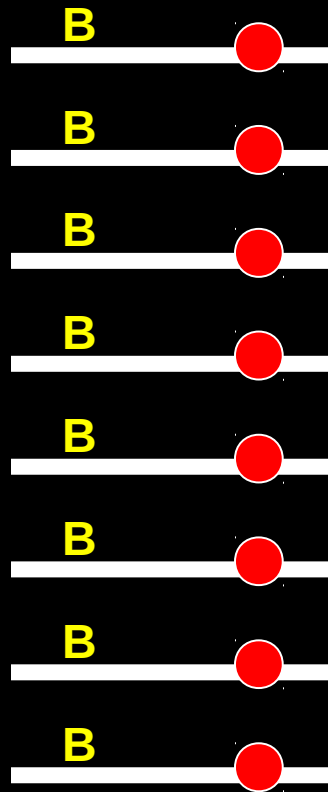
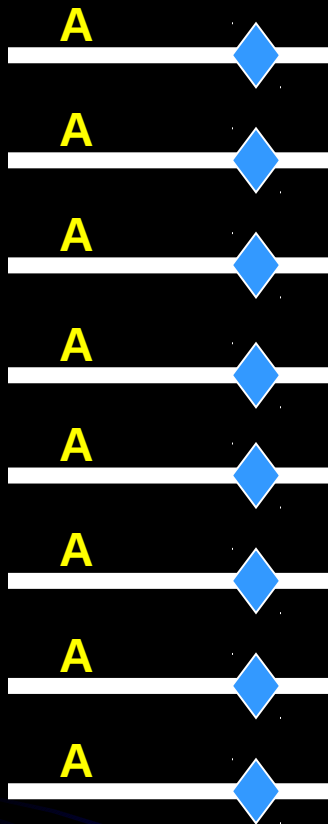


Zygote Media Group, Inc. ©2006

Image provided courtesy of 3DSCIENCE.COM



ge provided courtesy of 3D SCIENCE.COM



ge provided courtesy of 3D SCIENCE.COM

A

A

A

A

A

A

A

A

A

A

B

B

B

B

B

B

B

B

B

B

A

B



ge provided courtesy of 3D SCIENCE.COM

Mapas de ligamiento genético

- Las distancias génicas se calculan de acuerdo a la fracción de recombinación de cada par de loci
- Las unidades son los Morgans o centiMorgans (cM)
- Una función de mapeo traduce las distancias génicas (cM) a fracciones de recombinación

Por qué una función de mapeo?

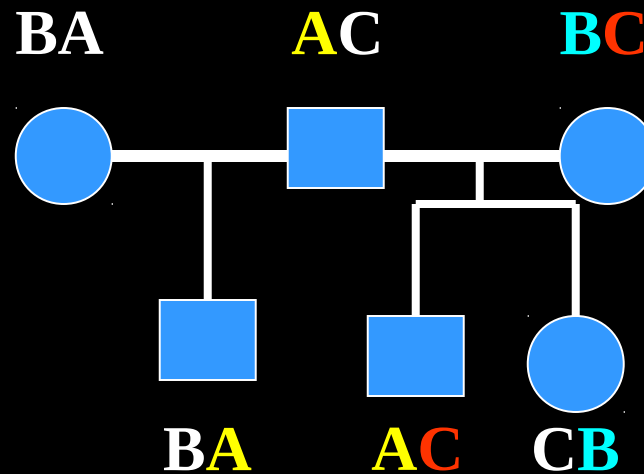
- La función de recombinación máxima es $r = \frac{1}{2}$
- Las distancias génicas pueden ser mayores de 50 cM
- Las funciones de recombinación no son aditivas

Posibles genotipos de pares de hermanos

Padres: **ab** y **cd**

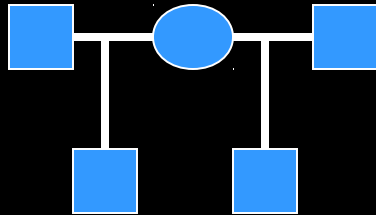
Número de alelos	Genotipos de hijos	Probab
0	(ac , bd) (ad , bc) (bc , ad) (bd , ac)	1/4
1	(ac , ad) (bc , bd) (ac , bc) (ad , bd) (ad , ac) (bd , bc) (bc , ac) (bd , ad)	1/2
2	(ac , ac) (ad , ad) (bc , bc) (bd , bd)	1/4

Componentes de la varianza en el análisis de ligamiento en un pedigree

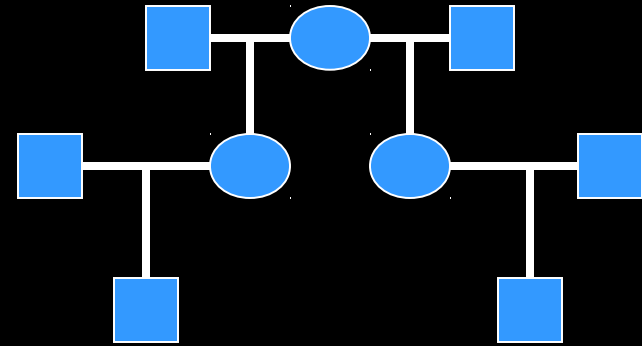


AC, BA: Identicos por descendencia (IBD- Identity By Descent)
CB, BA: Identicos por estado (IBS-Identity By State)

Relaciones unilineales



Medios hermanos



Primos hermanos

Tipo de relación Probabilidad de compartir alelos Φ

0 1 2

Gemelos monozigotos

0 0 1 0.5

Hermanos

$\frac{1}{4}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{4}$ 0.25

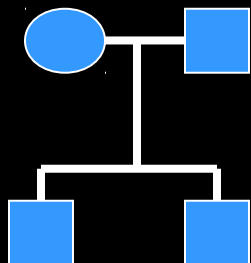
Medio hermanos

$\frac{3}{8}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{8}$ 0.1875

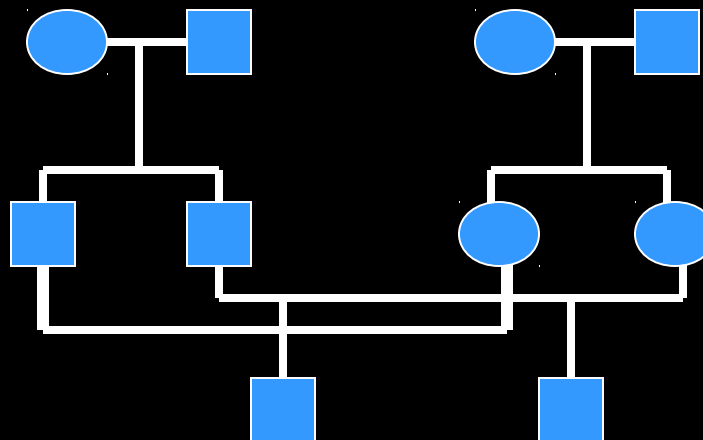
Primos hermanos

$\frac{3}{4}$ $\frac{1}{4}$ 0 0.0625

Relaciones bilineales



Hermanos



Doble primos hermanos

Tipo de relación

Probabilidad de compartir alelos

Φ

0

1

2

Hermanos

1/4

1/2

1/4

0.25

Doble primos hermanos

9/16

3/8

1/16

0.25

Relationship	Δ_7	Δ_8	Δ_9	Φ
Parent-Offspring	0	1	0	1/4
Full siblings	1/4	1/2	1/4	1/4
Half siblings	0	1/2	1/2	1/8
First cousins	0	1/4	3/4	1/16
Double first cousins	1/16	6/16	9/16	1/8
Second cousins	0	1/16	15/16	1/64
Uncle-nephew	0	1/2	1/2	1/8

Quantitative Genetic Analyses: The Variance Component Approach

$$\sigma^2_p = \sigma^2_g + \sigma^2_e$$

σ^2_p = phenotypic variance

σ^2_g = additive genetic variance

σ^2_e = environmental variance

$$h^2_a = \sigma^2_g / \sigma^2_p$$

h^2_a = additive genetic variance

Quantitative Genetic Analyses: The Variance Component Approach

$$\Omega = 2 \Phi \sigma_g^2 + \mathbf{I} \sigma_e^2$$

Ω = Covariance between family members

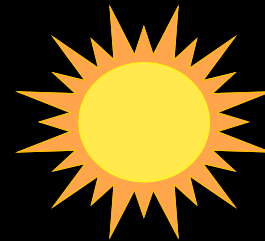
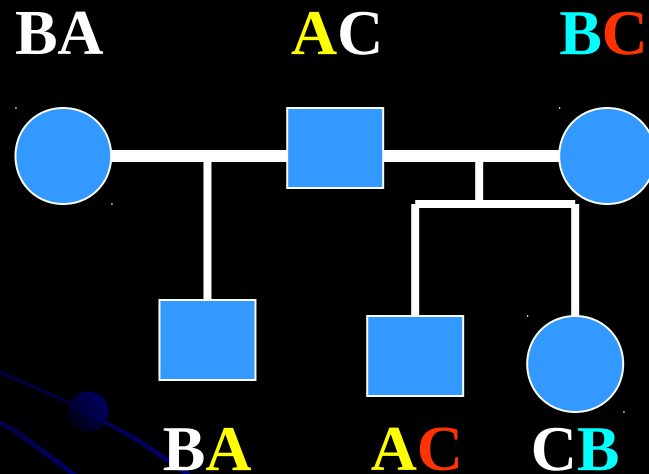
Φ = Kinship coefficient

σ_g^2 = additive genetic variance

$\mathbf{I}$ = Identity matrix

σ_e^2 = environmental variance

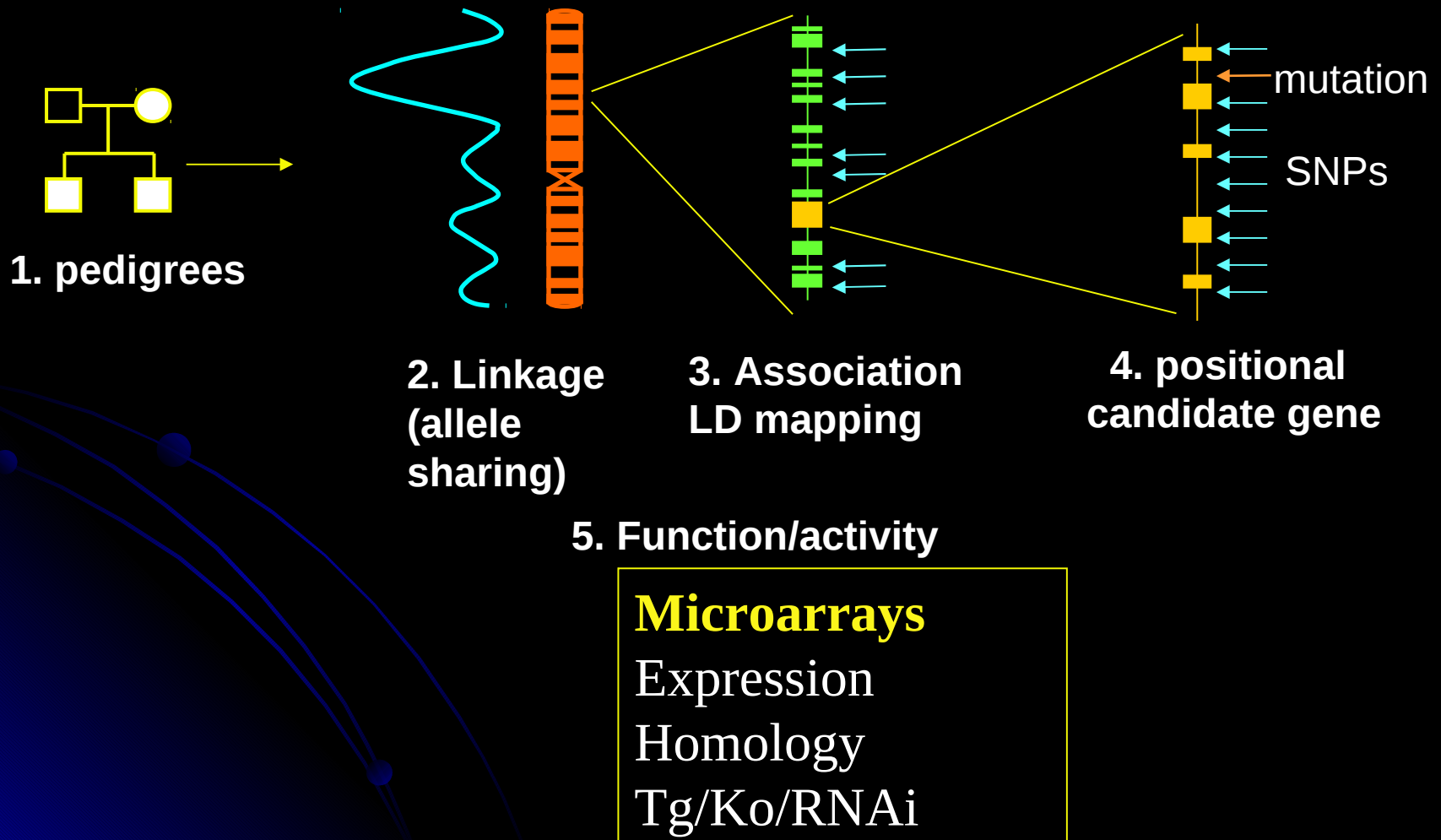
Variance Component Linkage Analysis in a Pedigree



Sequential
Oligogenic
Linkage
Analysis
Routines

AC, BA: Identity By Descent
CB, BA: Identity By State

Searching for Genes for Complex Genetic Disease: The Standard Model



Genome-Wide Scan

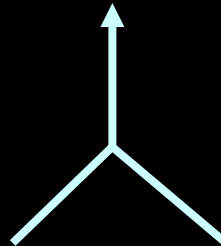


~ 363 markers
9.5 cM = 9.500 Kb

~9.5 cM



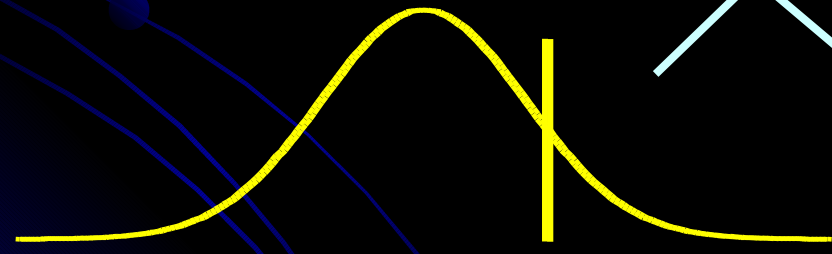
Quantitative Linkage Analysis



Phenotypes:

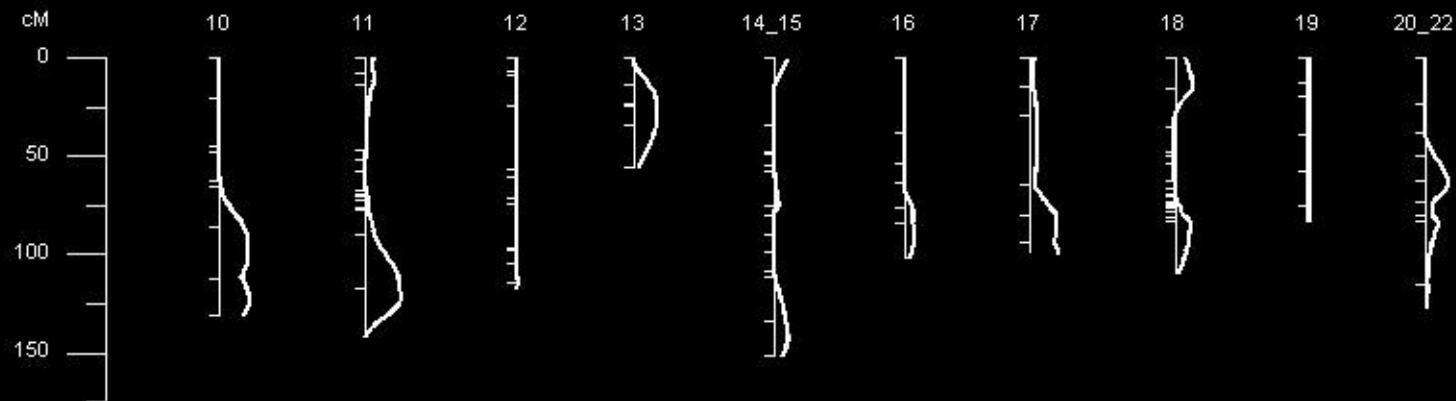
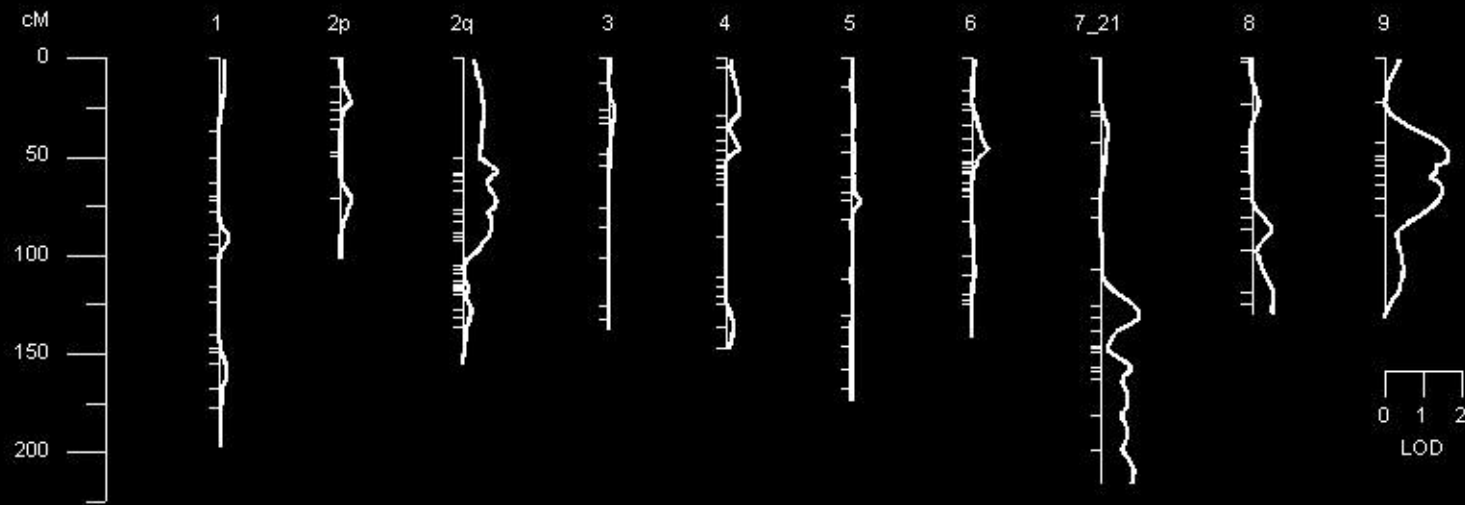
Circulating Proteins

Physiological
Parameters



Disease risk

Genome-wide scan for plasma ghrelin



Chromosomal location is represented on the x-axis and the LOD score shown on the y-axis

Hipótesis

- #1. Si la combinación de los componentes de síndrome metabólico tiene diferente peso asociado a la heredabilidad en familias mexicanas, entonces al calcular en forma cuantitativa los componentes y comparar sus combinaciones comparadas con las probabilidades de independencia, se observará mayor probabilidad para aquellos componentes que sean dependientes y formen conglomerados.

Hipótesis

- #2. Si los componentes clínicos combinados con marcadores de inflamación crónica pueden predecir síndrome metabólico, entonces al considerar familias mexicanas en los que se mida el síndrome metabólico mostrarán mayor probabilidad conjunta con marcadores inflamatorios comparado con sus marcadores independientes.

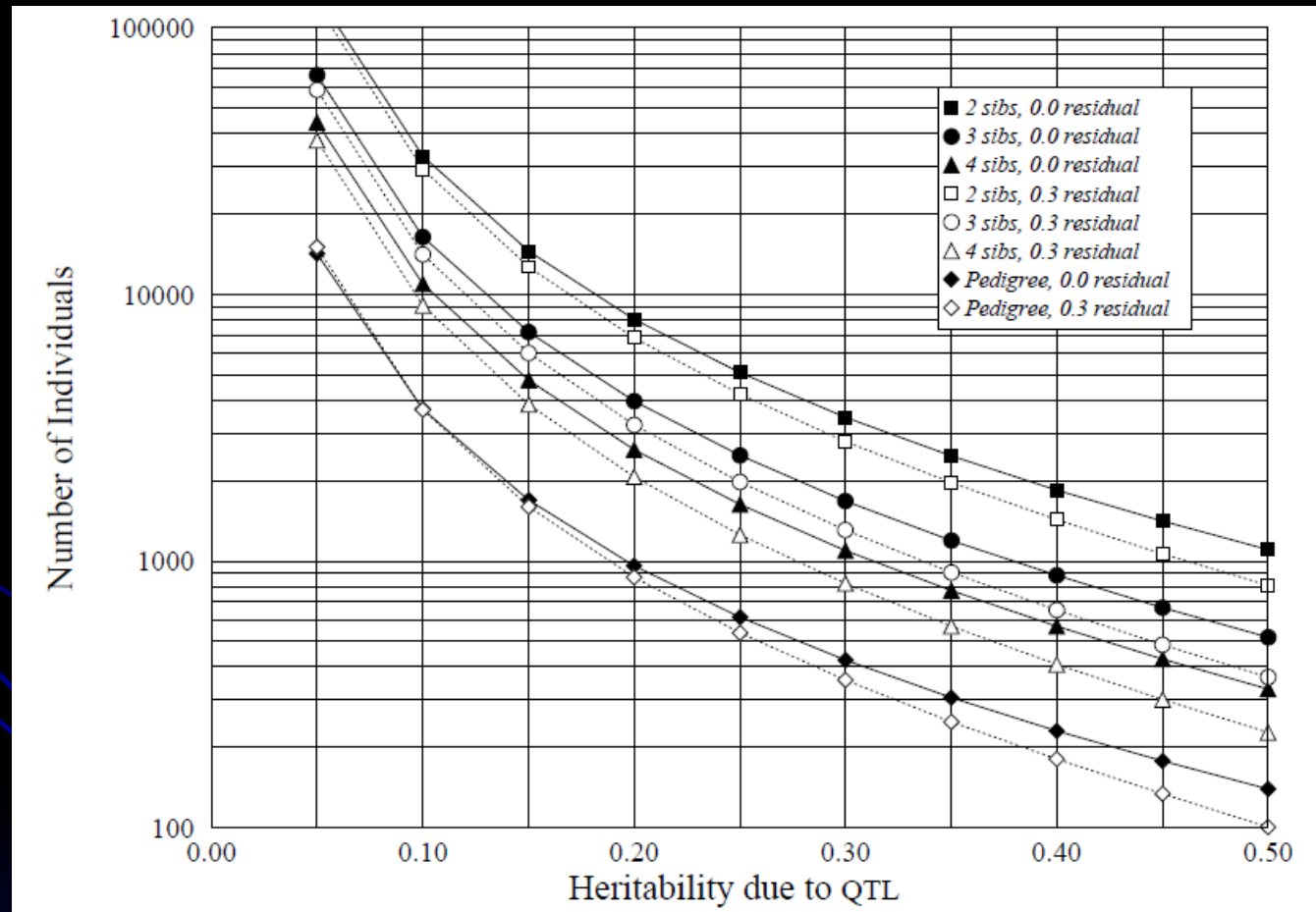
Hipótesis

- #3 Si existen marcadores biológicos desconocidos en familias mexicanas que se asocien a los fenotipos comunes del síndrome metabólico, entonces se observará segmentos físicos de los cromosomas con calificación de LOD mayor de 2.5 que se asocien a QTL's formados por conglomerados de variables inflamatorias y componentes clásicos de síndrome metabólico.

Elegibilidad

- **Criterios de inclusión:**
- 1. Al menos 15 personas de familia extendida.
- 2. Firmar un consentimiento informado.
- **Criterios de exclusión para la familia:**
- Padecer de enfermedad de transmisión genética clínicamente detectable por historia clínica o de laboratorio: hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota; hiperquilomicronemia; hemoglobinopatías; Duchenne; hemofilia, Huntington; Marfan; fenilcetonuria, enfermedades heredables que a criterio de los investigadores no deban ser incluidas.

Potencia estadística



It is not the strongest
of the species that survive,
nor the most intelligent,
but the one most
responsive to change.

CHARLES DARWIN

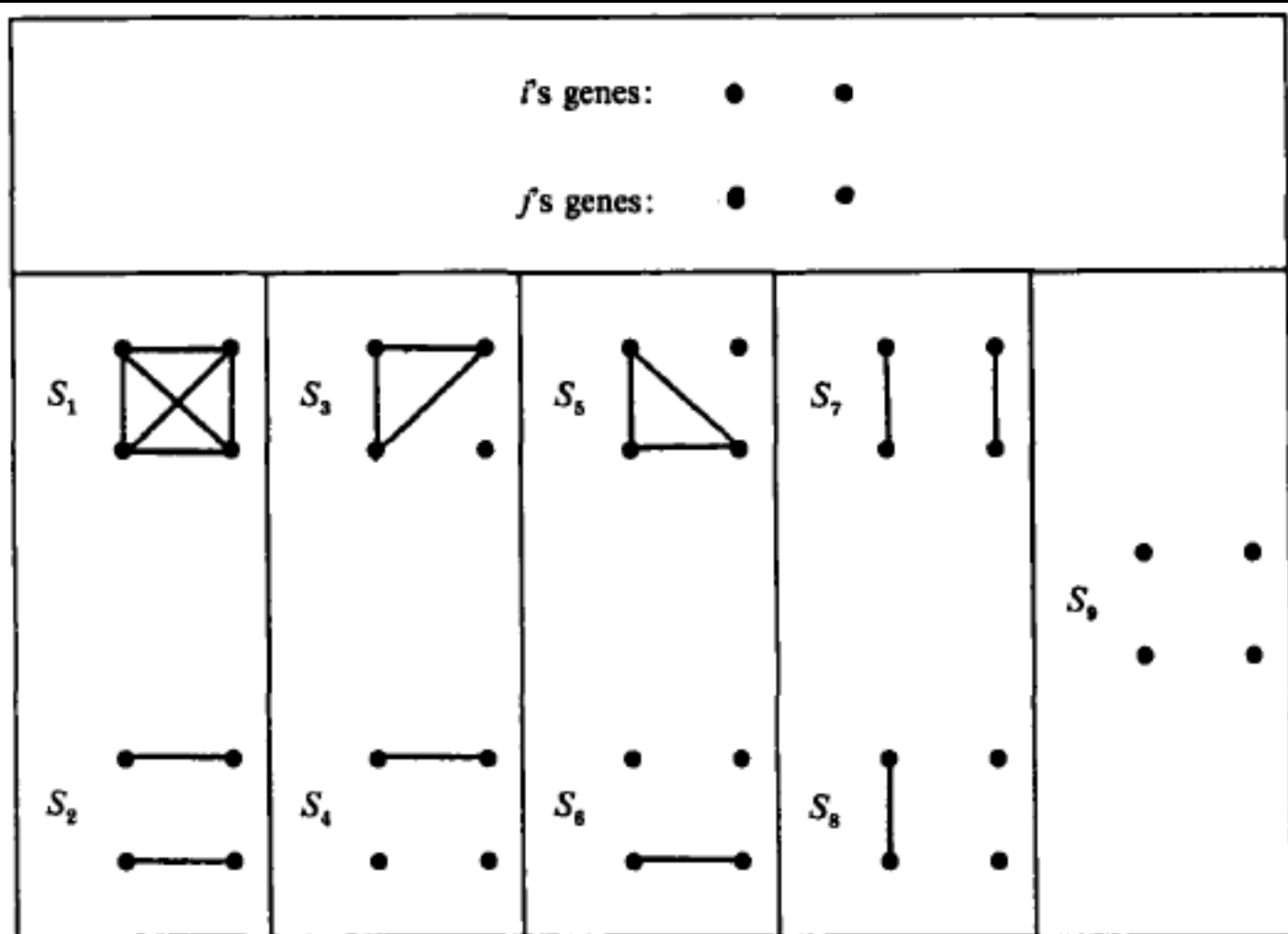


Fig. 1. Condensed identity states.

$$\Phi_1 = \Delta_1 + \frac{1}{4}\Delta_3 + \frac{1}{4}\Delta_5 + \frac{1}{8}\Delta_7 + \frac{1}{16}\Delta_8$$

$$\Phi_2 = \Delta_2 + \frac{1}{4}\Delta_3 + \frac{1}{2}\Delta_4 + \frac{1}{4}\Delta_5 + \frac{1}{2}\Delta_6 + \frac{1}{8}\Delta_7 + \frac{3}{16}\Delta_8 + \frac{1}{4}\Delta_9$$

$$\Phi_3 = \frac{1}{2}\Delta_3 + \frac{1}{4}\Delta_7 + \frac{1}{8}\Delta_8$$

$$\Phi_4 = \frac{1}{2}\Delta_4 + \frac{1}{8}\Delta_8 + \frac{1}{4}\Delta_9$$

$$\Phi_5 = \frac{1}{2}\Delta_5 + \frac{1}{4}\Delta_7 + \frac{1}{8}\Delta_8$$

$$\Phi_6 = \frac{1}{2}\Delta_6 + \frac{1}{8}\Delta_8 + \frac{1}{4}\Delta_9$$

$$\Phi_7 = \frac{1}{4}\Delta_7$$

$$\Phi_8 = \frac{1}{4}\Delta_8$$

$$\Phi_9 = \frac{1}{4}\Delta_9.$$

$$\Delta_1 = \Phi_1 - \frac{1}{2}\Phi_3 - \frac{1}{2}\Phi_5 + \frac{1}{2}\Phi_7 + \frac{1}{4}\Phi_8$$

$$\Delta_2 = \Phi_2 - \frac{1}{2}\Phi_3 - \Phi_4 - \frac{1}{2}\Phi_5 - \Phi_6 + \frac{1}{2}\Phi_7 + \frac{3}{4}\Phi_8 + \Phi_9$$

$$\Delta_3 = 2\Phi_3 - 2\Phi_7 - \Phi_8$$

$$\Delta_4 = 2\Phi_4 - \Phi_8 - 2\Phi_9$$

$$\Delta_5 = 2\Phi_5 - 2\Phi_7 - \Phi_8$$

$$\Delta_6 = 2\Phi_6 - \Phi_8 - 2\Phi_9$$

$$\Delta_7 = 4\Phi_7$$

$$\Delta_8 = 4\Phi_8$$

$$\Delta_9 = 4\Phi_9.$$