

Ein Permutationstest auf Assoziiertheit der Haplotypenverteilung mit einer ordinalen Variable

Neumann K

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Charité Berlin, Deutschland
Konrad.Neumann@charite.de

Einleitung und Fragestellung: Ein Haplotyp ist eine Kombination von Allelen auf dem selben Chromosom, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nur zusammen vererbt werden.

Besteht ein Haplotyp aus mehr als einem Allel, dann kann im Allgemeinen aus der Typisierung der einzelnen Genloci nicht eindeutig auf den Haplotyp geschlossen werden. Betrachten wir beispielsweise die Kombination zweier Genorte G1 und G2 mit den Allelen A/a bzw. B/b : Ist nun ein Individuum sowohl an G1 als auch an G2 heterozygot, dann kann sowohl die Haplotypenkombination AB mit ab, als auch Ab mit aB vorliegen. Ein sicherer Rückschluss auf den Haplotyp ist in diesem Fall nicht möglich.

Um zu testen, ob ein bestimmtes Merkmal (z.B. Zugehörigkeit zur Fall- oder Kontrollgruppe) mit der Haplotypenverteilung assoziiert ist, muss zumindest die Häufigkeit der verschiedenen Haplotypen in der Stichprobe geschätzt werden.

Material und Methoden: Es gibt nun verschiedene Ansätze, die Haplotypenverteilung in einer Stichprobe bzw. in Untergruppen der Stichprobe zu schätzen. Unter bestimmten Annahmen kann auch für jedes Individuum die Wahrscheinlichkeiten für alle möglichen Haplotypenkombinationen angegeben werden.

Eine dieser Methoden ist die Maximum-Likelihood-Schätzung mit dem EM-Algorithmus (vergl. [1]), ein anderer Ansatz ist der in [2] und [3] vorgeschlagene Algorithmus, der im Programm PHASE (verfügbar unter www.stat.washington.edu/stephens/software) implementiert wurde.

Unabhängig davon, auf welche Weise die Haplotypenrekonstruktion durchgeführt wurde, möchte man anschließend testen, ob die Häufigkeiten der Haplotypen mit klinisch relevanten Variablen oder der Unterteilung der Stichprobe in Studienarme assoziiert ist. Für letzteres wird in PHASE (Fall-Kontroll-Design) ein Permutationstest angeboten.

Im Vortrag wird nun ein Test vorgestellt, der auf Assoziiertheit der Haplotypenverteilung mit einer ordinalen Variable prüft. Auch dieser Test ist ein Permutationstest. Des Weiteren wird mittels Monte-Carlo-Simulation seine Power geschätzt.

Dieser Test wurde auf ein klinisches Beispiel angewandt: In einer Stichprobe von 573 Patienten, die an chronischer Hepatitis C leiden, wurden Polymorphismen des CTLA4-Gens untersucht. Dabei wurden zwei Loci betrachtet: Im Promoterbereich der Polymorphismus -318C>T und im kodierenden Bereich +49C>T. Es gibt also vier Haplotypen, von denen jedoch nur drei mit einer relevanten Häufigkeit auftreten. Es wird vermutet, dass die Polymorphismen dieses Gens mit dem Verlauf der chronischen Hepatitis C Erkrankung assoziiert sind (vgl. [4]). Ein wichtiger klinischer Parameter für den Gesundheitszustand der chronisch an Hepatitis C leidenden Patienten ist der histologische Fibrosegrad der Leber. Er wird auf einer Skala von 0 bis 4 gemessen. Es wurde nun eine Haplotypenanalyse für die zwei betrachteten Loci des Gens CTLA4 durchgeführt und getestet, ob die Haplotypenverteilung mit dem Fibrosegrad assoziiert ist.

Ergebnisse: Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Fibrosegrad und der Haplotypenverteilung nachgewiesen werden.

Literatur

- [1] Excoffier L, Slatkin M. Maximum-Likelihood Estimation of Molecular Haplotype Frequencies in a Diploid Population. *Mol. Biol. Evol.* (1995) 12, 921-927.
- [2] Stephens M, Donnelly P. A comparison of bayesian methods for haplotype reconstruction. *American Journal of Human Genetics* (2003) 73, 1162-1169.
- [3] Stephens M, Smith N J, Donnelly P. A new statistical method for haplotype reconstruction from population data. *American Journal of Human Genetics* (2001) 68, 978-989.
- [4] Yee L.J., Perez K.A., Tang J., van Leeuwen J., Kaslow R.A. Association of CTLA4 Polymorphisms with Sustained Response to Interferon and Ribarvirin Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection