

MTA SZTAKI

Spondylitis ankylopoetika a genetikai tanácsadásban

Dr. Ratkó István

Ismeretes, hogy bizonyos veleszületett rendellenes-  
ségek több családtagnál halmozottan fordulhatnak elő. Fel-  
tétlenül fontos tehát ezen betegségek öröklődésének vizsgálá-  
lata. Ehhez az u.n. multifaktoriális modellt szokás használni  
[1]. Ez feltételezi, hogy a vizsgált rendellenességre  
mindenkinek van egy valós számmal kifejezhető hajlama  $\xi$   
és a betegséghez hozzá van rendelve egy  $\xi$  változó. A mo-  
dell szerint  $\xi$  standard normális eloszlású, amelyre

$$\xi = \xi + \alpha \quad (1)$$

ahol  $\xi$  a genetikai,  $\alpha$  a környezeti hatást jelenti.

$\xi$  és  $\alpha$  független 0 várható értékű,  $h^2$  ill.  $1-h^2$   
szórásnégyzetű normális eloszlású valószínűségi változó.  
Az, hogy valaki beteg, azt jelenti hajlama nagyobb egy kü-  
szöbnél,  $h^2$  az u.n. örökölhetőségi együttható.

Bizonyos betegségekre /pl. veleszületett csipőficam,  
spina bifida, stb./ vannak táblázatok [2], amelyek segít-  
ségével a szülők, s a már megszületett gyermekek kórisma-  
retében következtetni lehet annak valószínűségére, hogy a

születendő gyermek beteg lesz. A Spondylitis ankylopoetika /rövidítve Sp.a/ szintén multifaktoriális kóreredetű /ld. [3]/. Sp.a esetén ilyen táblázat elkészítésének nem sok értelme van, hiszen hogy egy megszületett gyermek beteg vagy nem, csak jóval később diagnosztizálható.

Ismeretes, hogy az Sp.a és a HLA-B27 antigén szoros kapcsolatban áll egymással. Felvetődött olyan táblázat elkészítésének igénye, melyből a következő kérdésre megadható a válasz: mi a valószínűsége annak, hogy egy adott gyermek Sp.a beteg lesz, ha tudjuk, hogy szülei és azok testvérei között kik Sp.a betegek, kiknek van közülük HLA-B27 antigénje, s hogy ez utóbbival a vizsgált gyermek rendelkezik-e vagy sem? Ez a táblázat használható fel genetikai tanácsadásnál.

Azt, hogy egy ember 0, 1, vagy 2 antigénnel rendelkezik, nem tudjuk /a kromoszóma vizsgálat csak az antigén meglétét vagy hiányát mutatja ki/. [3] alapján annak valószínűségét ismerjük, hogy egy férfi vagy nő rendelkezik antigénnel. A születendő gyermek mindkét szülőjétől a 27-es génpár egyik génjét kapja véletlenszerűen.

Igy például, ha mindkét szülőnek csak egészséges génei vannak, a gyermeknek is azok lesznek. Vagy ha például valamelyik szülőnek két antigénje van, a gyermeknek biztos lesz antigénje.

Jelölje  $p$ ,  $q$ , ill.  $r$  annak valószínűségét, hogy egy véletlenszerűen választott férfinak 0, 1, ill. 2 antigénje van. [3] alapján ismert, hogy

$$q+r=0,1278, \text{ azaz}$$

$$p=0,8722$$

(1)-ben szereplő  $\xi$ -t bontsuk két tag összegére

$$\xi = \eta + \tau$$

ahol  $\eta$  olyan diszkrét valószínűségi változó, melyre

$$P(\eta=0)=p$$

$$P(\eta=1)=q$$

$$P(\eta=2)=r$$

$\tau$  pedig olyan valószínűségi változó, hogy  $\xi \sim N(0, h)$  eloszlású legyen.

Bizonyítható, hogy

$$p=0,8722$$

$$q=0,1235$$

$$r=0,0043$$

Egyszerűen adódnak a következők is

$$E\eta = q+2r=0,1321$$

$$E\eta^2 = q+4r=0,1407$$

$$D\eta = 0,1232$$

$$D^2\eta = 0,01518$$

A következőkben  $p, m, g, p_1, p_2, \dots, p_n, m_2, \dots, m_k$  indexeket rendre az apához, anyához, gyermekhez, az apa testvéreihez és a mama testvéreihez fogjuk használni. Így például  $\eta_g$  a gyermek antigénjeinek száma. A multifaktoriális modellben szereplő küszöbérték [3]-ból számolható, jelölje értékét fiú esetén  $L_1$ , lány esetén  $L_2$ , amikor a nem lényegtelen - pontosabban nem tudjuk -  $L_g$  /vagy  $L_{p_1}$ , vagy  $L_{m_1}$  /.

Feladatunk az alábbi feltételes valószínűségek táblázatba foglalása

$$P(\xi_g > L_g | \eta_g \neq 0, \eta_p \neq 0, \eta_m \neq 0) \cap \eta_{p_i} \neq 0, \cap \eta_{m_i} \neq 0 \\ \xi_p \geq L_1, \xi_m \geq L_2, \cap (\xi_{p_i} \geq L_{p_i}), \cap (\xi_{m_i} \geq L_{m_i}))$$

Ehhez szükség van a megfelelő korrelációs együtthatókra. Ezt tartalmazza az 1. ábra.

Az ábrán szereplő számértékekkel kapcsolatban csak a következőket jegyezzük meg

a/ a multifaktoriális modellben az  $n$ -ed fokú rokonok hajlamainak korrelációs együtthatója

$$h^2/2^n, \text{ vagyis például } r(\xi_g, \xi_{p_1}) = h^2/4 \text{ vagy}$$

$$r(\xi_{p_1}, \xi_{p_2}) = h^2/2$$

b/ Az együtthatók könnyen számíthatók, egyedül az

$r(\eta_g, \eta_{p_i})$  típusúaknál kellett számítógépet igénybe venni.

Mindezek alapján az igényelt táblázat már elkészíthető. Természetesen a fellépő többdimenziós eloszlásfüggvény megadása még igényel némi meggondolást, de akár Monte Carlo

Jelölések:  $a=E(\eta_p \eta_g)$ ,  $b=E\eta^2$   $c=D\eta$   $e=(2r^2-2r-q/2)c$

$f=0.3539$   $x=(a-b)/c^2$   $y=E(\eta_{p1} \eta_g)-E\eta^2/c^2$

$\eta_m$	1						
$\eta_p$	0	1					
$\eta_g$	e	e	1				
$\eta_{p1}$	0	0	f	1			
$\eta_{m1}$	0	0	f	0	1		
$\eta_{p2}$	0	0	f	0	0	1	
$\eta_{m2}$	0	0	0	0	0	0	1
	$\eta_m$	$\eta_p$	$\eta_g$	$\eta_{p1}$	$\eta_{m1}$	$\eta_{p2}$	$\eta_{m2}$

$\xi_m$	1						
$\xi_p$	0	1					
$\xi_g$	$h^2/2$	$h^2/2$	1				
$\xi_{p1}$	0	$h^2/2$	$h^2/4$	1			
$\xi_{m1}$	$h^2/2$	0	$h^2/4$	0	1		
$\xi_{p2}$	0	$h^2/2$	$h^2/4$	$h^2/2$	0	1	
$\xi_{m2}$	$h^2/2$	0	$h^2/4$	0	$h^2/2$	0	1
	$\xi_m$	$\xi_p$	$\xi_g$	$\xi_{p1}$	$\xi_{m1}$	$\xi_{p2}$	$\xi_{m2}$

$\xi_p$	c	0	x	0	0
$\xi_m$	0	c	x	0	0
$\xi_g$	x	x	c	y	y
$\xi_{r_p}$	0	0	y	c	0
$\xi_{r_m}$	0	0	y	0	c
	$\eta_p$	$\eta_m$	$\eta_g$	$\eta_{r_p}$	$\eta_{r_m}$

1. táblázat

módszerrel, akár egyéb eredmények felhasználásával /ld [4] és [5]/ a probléma megoldható.

A táblázat pontos megtervezése a jövő év feladata: 1. annak eldöntése, hogy a nagyszülők, a gyermek testvérei, stb. szerepeljenek-e a táblázatban, 2. kiknél szerepeljen az antigén megléte vagy hiánya.

Ennek megtervezésénél a genetikai tanácsadások eddigi tapasztalatai alapján várható igényeket kell figyelembe venni.

Ezúton szeretnék köszönetet mondani Dr. Gömör Bélának, az ORFI osztályvezető főorvosának a probléma felvetéséért, a feladat megoldása során nyújtott hasznos tanácsaiért.

### F ü g g e l é k

#### 1/ A valószínűségekre vonatkozó összefüggés bizonyítása

Adott lélekszámnál /n fő/ jelölje  $p_n$ ,  $q_n$  ill.  $r_n$  annak valószínűségét, hogy egy véletlenszerűen kiválasztott férfinak /nőnek/ 0, 1, ill. 2 antigénje van. Egyszerűen látható, hogy

$$p_{n+1} = p_n^2 + 1/4 \cdot q_n^2 + p_n q_n \quad (2)$$

$$q_{n+1} = 2p_n + q_n - 2p_n q_n - 2p_n^2 - q_n^2/2 \quad (3)$$

$$r_{n+1} = q_n^2/4 + p_n^2 + 1 - q_n - 2p_n + p_n q_n \quad (4)$$

Észrevehető, hogy  $2p_n + q_n = 2p_{n+1} + q_{n+1}$  azaz

$2p_n + q_n$  állandó. Jelöljük ezt az állandót  $c$ -vel. A

$q_n = c - 2p_n$  összefüggést 3-ba helyettesítve azt kap-

juk, hogy  $p_{n+1} = 1/4 \cdot c^2$ , s ekkor már nyilvánvaló

$q_{n+1} = c - \frac{1}{2} c^2$  és  $r_{n+1} = (1 - \frac{1}{2}c)^2$ . Mivel  $q + r = 0,1278$ , s

$$c - \frac{1}{2}c^2 + (1 - \frac{1}{2}c)^2 = 0,1278$$

egyenletből ezt kapjuk, hogy  $c=1,8678$ . Innen már közvetlenül adódik állításunk.

Az elhalálozás figyelembevétele nem befolyásolja eredményünket, a tétel akkor is érvényes.

2/ A 2. táblázat  $r(\eta_g, \eta_{p_1})$  korrelációs együttható kiszámításához szükséges lehetséges állapotokat mutatja.

Npapa	0	0	1	1				
Nmama	1	2	2	1				
Apa	0	1	1	1	2	0	1	2
Anya	12	012	0 1 2	012	0 1 12	012	01	

$$\eta_g = 1, \eta_{p_1} = 1$$

1	1	2		
1	2	2		
0	1	2	1	2
12	012	01	012	01 0 1

$$\eta_g = 1, \eta_{p_1} = 2$$

Npapa	0	0	1	1		
Nmama	1	2	2	1		
Apa	1	1	1	2	1	2
Anya	1 2	1 2	12	12	12	12

$$\eta_g = 2, \eta_{p_1} = 1$$

1	1	2		
1	2	2		
1	2	1	2	2
12	12	12	12	1 2

$$\eta_g = 2, \eta_{p_1} = 2$$

2. táblázat

3/ Néhány példa további korrelációs együtthatók számolására

a/ Mivel

$$\xi = \eta + \tau + \chi \quad (5)$$

ezért

$$\xi_p \eta_p = \eta_p^2 + \tau_p \eta_p + \chi_p \eta_p$$

Igy

$$E(\xi_p \eta_p) = E\eta_p^2 + E(\tau_p \eta_p) + E(\chi_p \eta_p)$$

A függetlenségi feltevéseket kihasználva azt kapjuk, hogy

$$E(\xi_p \eta_p) = E\eta_p^2 + E\tau_p E\eta_p + E\chi_p E\eta_p = E\eta_p^2 - E^2\eta_p = D^2\eta_p$$

Végül

$$r(\xi_p \eta_p) = \frac{E(\xi_p \eta_p) - E\xi_p E\eta_p}{D\xi_p \cdot D\eta_p} = D\eta_p$$

b/ Hasonlóan, mint az előbb, (5)-ből

$$E(\xi_p \eta_g) = E(\eta_p \eta_g) + E\tau_p E\eta_g = E(\eta_p \eta_g) - E^2\eta_g$$

s így

$$r(\xi_p \eta_g) = \frac{E(\eta_p \eta_g) - E^2\eta_g}{D^2\eta_g}$$



I r o d a l o m

- [1] G. Tusnady, L. Telegdi, E. Czeizel: ML-fitting of multifactorial threshold models, megjelenes alatt a Communications in Statistics c. folyoiratnal
- [2] Czeizel E., Denes J., Szabo L.: Veleszuletett rendellenessegek, Medicina Konyvkiado, 1973
- [3] Dr. Gomor Bela: A spondylitis ankylopoetica epidemiologiaja es genetikaja, Kandidatusi disszertacio, 1976
- [4] Monte Carlo modszerrek, Ju. A. Srejjgyer szerkeszteseben, Muszaki Konyvkiado, 1965
- [5] Bolla M., Czeizel E., Telegdy L., Tusnady G.: Tobb-szoros veleszuletett rendellenessegek statisztikai vizsgalata, 9. Neumann-kollokvium, 1978