

Ejercicios a realizar con Familias (soluciones)

Thore Egeland ¹

¹ Thore Egeland, Sept 28, 2012
Norwegian University of Life Sciences
P.O Box 5003
N-1432 Aas Norway
Thore.Egeland@umb.no
<http://arken.umb.no/~theg/alcala>

Existe tambien una serie de [videos](#) que explican la resolucion de algunos de estos ejercicios.

Ejercicio S1

Solucion:

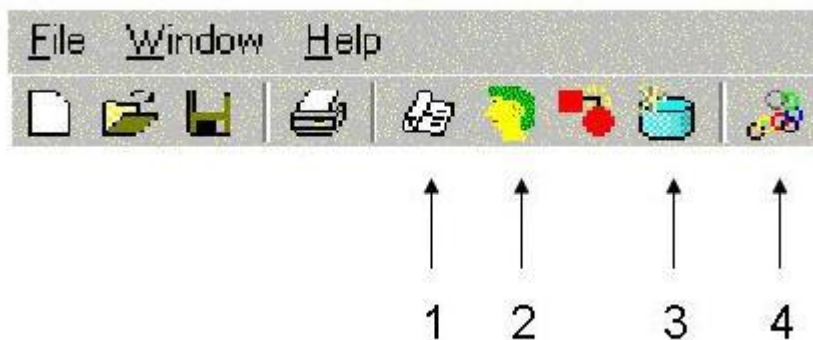
- a) Podemos escribir

$$LR = \frac{P(child | mother, AF)}{P(child | mother)}.$$

Tomemos primero el numerador. El unico posible genotipo para el hijo, dados los genotipos de la madre y AF, es A/B, y por lo tanto dicha probabilidad es 1. Para el denominador, el padre ha de haber pasado el alelo A, por lo que la probabilidad es igual a la frecuencia, p_A . Por lo tanto $LR = 1 / p_A$. La interpretacion mas comun del resultado es:

“Los datos son 20 veces mas probables si asumimos que AF es el padre que asumiendo la alternativa de que no lo es”.

- b) Las opciones 1, 2, 3 y 4 que se muestran debajo, se utilizan del siguiente modo:

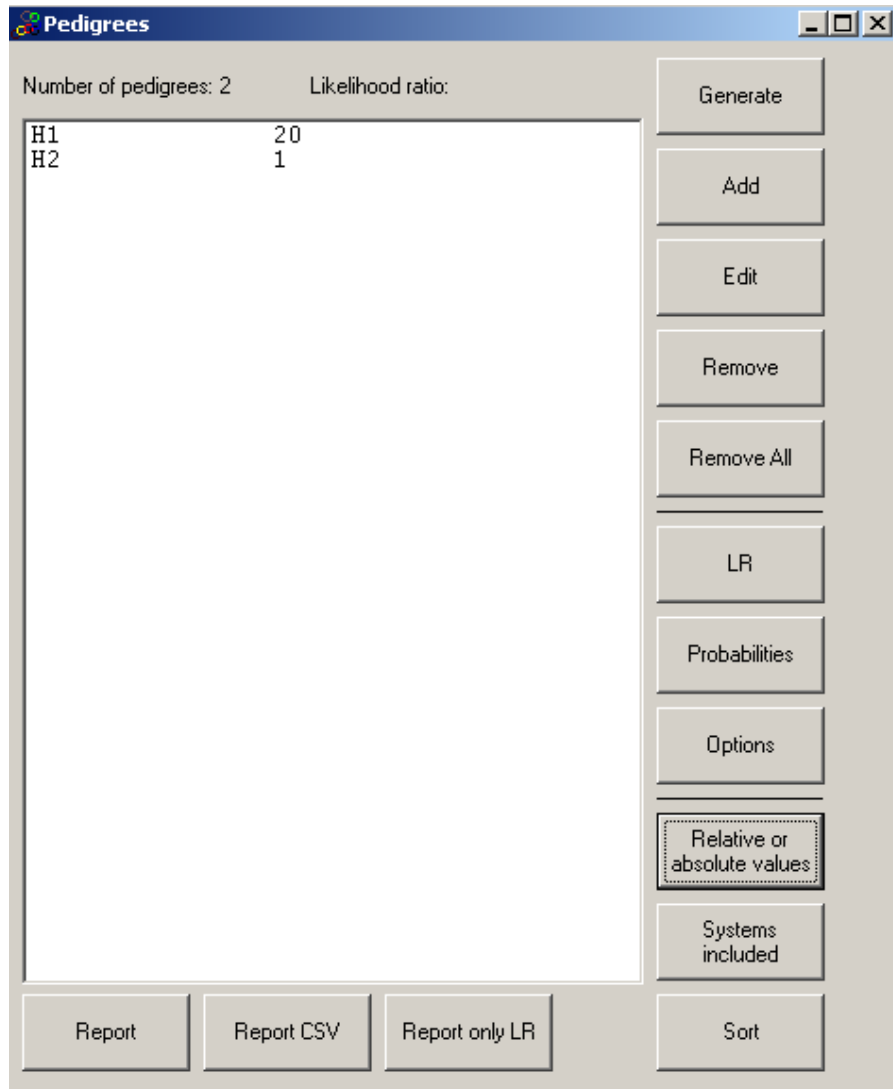


Funcionamiento basico:

1. **General DNA data:** Utilizamos Add para introducir un nuevo marcador genetico. En la ventana que se abre, nombra el marcador como S1 y los alelos como A, B y C con frecuencias 0,05, 0,05 y 0,9. Pulsamos OK.
2. **Persons:** Introducimos los nombres de las personas que aparecen en el pedigree: mother, AF y child, junto con el sexo.
3. **Case-Related DNA data:** Hacemos doble-click en cada persona e introducimos su genotipo en la ventana que se abre. Pulsamos Add y OK.
4. **Pedigrees:** Utilizamos Add para introducir el pedigree correspondiente a la hipotesis H_1 . Nombramos H1 como Pedigree name. Indicamos a la madre como padre (parent) del hijo (child); hacemos lo mismo despues para AF. Pulsamos OK para finalizar la definicion de la hipotesis H_1 . Pulsamos Add de nuevo para incluir ahora la definicion de la hipotesis H_2 . Indicamos H2 como Pedigree name y la definimos.

Ejercicios a realizar con **Familias** (soluciones)

Pulsamos LR (lo mas comun es responder Yes cuando se nos pregunta si queremos guardar los resultados). Obtenemos asi los valores relativos. De cara a obtener la LR tomando como referencia la hipotesis alternativa, H_2 , marcamos dicha hipotesis con el raton y pulsamos la opcion Relative or absolute values. La ventana de Pedigrees se mostrara ahora como



- c) Repetimos un paso anterior, definiendo ahora el marcador genético S2 y definimos los genotipos para los tres individuos. Se obtiene la LR igual que antes, obteniendo $LR=200$.
- d) $1/p_A * 1/p_a = (1/0.05)*(1/0.10) = 200$
- h) $LR=(1+3*0.02)/(2*0.02+(1-0.02)*0.05)=11.91$
- i) A discutir en clase: La presencia de *Hardy-Weinberg equilibrium* es necesaria de cara a la obtención del LR para cada marcador. No es necesario partir de esta hipótesis, sin embargo, cuando realizamos la theta-correction. En cambio, si necesitamos estar seguros de que los diferentes marcadores están en *linkage disequilibrium*. En este ejercicio hemos trabajado sin tener en cuenta la posibilidad de mutaciones o alelos silentes.

Ejercicios a realizar con **Familias** (soluciones)

Ejercicio S2

- El numerador es $P(child | AF) = 0$ y por lo tanto $LR=0$, como despues nos confirma **Familias**.
- La opcion General DNA data es utilizada con objeto de especificar el modelo de mutaciones y deberia ser completada como se muestra aqui

The screenshot shows the 'Allele system' window. It contains a table of alleles and their frequencies, and settings for male and female mutations.

Alleles:	Frequencies:
14	0,072
15	0,082
16	0,212
17	0,292
18	0,222
19	0,097
20	0,02
21	0,003

Buttons: Apply, OK, Remove Allele, Edit Allele, Add

System name: S
Silent frequency: 0

Female mutations:
Mutation rate: 0,007 (As for males)
☐ Prob. decreasing with range (stable)
☐ Prob. decreasing with range (equal)
Mutation range:
☐ Probability proportional to frequency (stable)
☒ Equal probability (simple and fast)

Male mutations:
Mutation rate: 0,007 (As for females)
☐ Prob. decreasing with range (stable)
☐ Prob. decreasing with range (equal)
Mutation range:
☐ Probability proportional to frequency (stable)
☒ Equal probability (simple and fast)

Allele name: Frequency:

Ejercicios a realizar con **Familias** (soluciones)

Solucion $LR=4.07E-03=0.00407$

$$c) LR=0.01*(0.212+0.292)/(2*0.212*0.292)=0.00407$$

Ejercicio S3

El pedigrí correspondiente a la hipótesis H_1 , Figura 3, se especifica como

Pedigree Name: H1

Parent	Child
Alleged mother	Bone
Alleged Father	Bone
Alleged mother	Alleged Sibling
Alleged Father	Alleged Sibling

Buttons: OK, Persons, Remove

Add Parent: [dropdown] Add Child: [dropdown] Add

La mayoría de los resultados obtenidos se muestran en la columna mas a la derecha de la siguiente tabla. Dicha tabla aparece en el informe (Report) generado por **Familias**. La razón por la cual D7S820 da como resultado un valor de LR tan alto, 11189 se debe a que el alelo 11.1, presente tanto en la AM como en el individuo de que proceden los huesos, es muy raro. Si se omite dicho marcador, el nuevo valor de LR es $530437141/11189=47407$.

Likelihood ratio versus H2: 530437140,978139

System:	Likelihood:	LR versus H2:
D3S1358	0,002107356328	24,3295665373587
D21S11	0,00106135425	4,42583732057416
D18S51	0,0008102440125	26,7722473604827
D7S820	5,037122916E-07	11189,4499975311
D16S539	0,000811482	0,899280575539568
CSF1PO	0,0130390037415	2,25229008488432
F13B	0,001423488512	5,88485536018151
LPL	0,0007365230775	1,37960642346607

Ejercicio S4

- a) $LR(\text{grand father/unrelated}) = 0.98$ para el marcador D3S1358.
- b) $LR(\text{grand father/unrelated}) = 0.0085$ para todos los marcadores.
- c) El que marcadores autosomicos y haplotipos del cromosoma Y o del ADN mitocondrial puedan ser combinados de forma “directa” es una cuestion compleja y para la cual todavia no se ha llegado a un consenso claro.

Ejercicio S5

- a) $W=20/(1+20)=0.952$
- b) $W=200/(1+200)=0.995$
- c) Mismos resultados que arriba.
- d) De nuevo, esta es una cuestion bastante compleja. La mayoria de sistemas judiciales, asi como los expertos, suelen decantarse por la LR . El gran problema del indice W es como tomar los aprioris.

Ejercicio S6

- a) $LR=10$. Comentario: La formula se obtiene como sigue

$$LR = \frac{P(\text{data} | H_1)}{P(\text{data} | H_2)} = \frac{P(\text{child} | AF, \text{mother})}{P(\text{data} | \text{mother})} = \frac{\frac{1}{4}}{\frac{1}{2} p_2} = \frac{1}{2 p_2}$$

Exactamente el mismo resultado se obtendria *en este caso particular* si se ignora la posibilidad de incesto.

- b) $LR(H1/H2)=10$, $LR(H1/H3)=1.905$. Se nos pide verificar que

$$LR = \frac{2}{1 + p_2} = \frac{2}{1 + 0.05} = 1.905 \text{ OK!}$$

- c) $P(H_1 | \text{data}) = 0.615$, $P(H_2 | \text{data}) = 0.0615$, $P(H_3 | \text{data}) = 0.323$

Ejercicio S7

La mayoria de las soluciones se muestran en el mismo enunciado del problema.

Con respecto al apartado f). We can add the following: If a model is unstable, allele frequencies change with generations. This adds some intuition as to why introducing an extra person, say a grandparent, typically changes results slightly for an unstable model.

Con respecto al apartado g). Consideremos el primer modelo de mutacion en **Familias** Probability decreasing with range (stable) que nos dio $LR=6.4E-03=0.0064$. Eliminemos alelos de modo que unicamente tengamos 14,15, 16,17 y un ‘Rest allele’. Entonces $LR=7.8E-03=0.0078$. Este cambio no tiene que ver con **Familias**: son dos modelos diferentes, uno con 8 alelos y otro con 5 alelos (en el que se reduce la posibilidad de mutaciones), por lo que diferentes modelos nos dan resultados diferentes.

Ejercicios a realizar con **Familias** (soluciones)

Ejercicio S8

a)

$$LR = \frac{P(data | H_1)}{P(data | H_2)} = \frac{P(data | H_1)}{4p_{16}p_{17}} \\ = \frac{p_{16}(m_{14,17} + m_{15,17}) + p_{17}(m_{14,16} + m_{15,16})}{4p_{16}p_{17}}$$

b) La formula en el Ejercicio S2 se obtiene tomando $m_{14,17} = m_{15,17} = m_{14,16} = m_{15,16} = m$ y el resultado numerico $LR=0.0029$ es inmediato a partir de estos valores.

c)

$$LR = \frac{P(data | H_1)}{P(data | H_2)} = \frac{p_{16}(kp_{17} + kp_{17}) + p_{17}(kp_{16} + kp_{16})}{4p_{16}p_{17}} = k \\ 1 - R = \sum_{i=1}^n p_i(1 - k(1 - p_i)) \Rightarrow k = \frac{R}{\sum_{i=1}^n p_i(1 - p_i)} = 0.0063$$

Ejercicio S9

- a) $LR(H1: father/H2: not father)=0$ (**Familias**).
- b) $LR=0$ para el PENTA_E, como puede verse en el informe que genera **Familias**.
- c) $LR= 4515433$
- d) Observar el archivo ExS9Brother.txt, que da como resultado $LR=1.4$.
- e) A discutir.

Ejercicio S10

- a) $LR=0.791/0.209=3.8$. Detalles acerca de la implementacion de valores en **Familias**, incluyendo la definicion de pedigrees, pueden verse leyendo el archivo ExS10.txt.
- b) A discutir.

Ejercicio S11

La LR vale 1.36

Resolucion:

Introducir el marcador genetico, indicando la frecuencia del alelo silente como 0.05.
Introducir la informacion de las personas y sus genotipos como en casos anteriores. Construir los pedigris correspondientes a cada hipotesis manualmente. Utilizar LR y Relative and Absolute values como en casos anteriores.

Una explicacion teorica, no requerida por el ejercicio, se muestra a continuacion: Sea $p_A = p_B = 0.1$ y $p_S = 0.05$. Segun <http://dna-view.com/patform.htm>,

Ejercicios a realizar con **Familias** (soluciones)

$$LR = \frac{p_s \cdot p_A + p_s^2}{p_B + 2p_s + p_s p_A} = \frac{0.05 \cdot 0.15}{0.15^2 \cdot 0.2 + 0.05 \cdot 0.1 \cdot 0.2} = 1.36,$$

que coincide con el resultado obtenido con **Familias**.

Ejercicio S12

Ver paginas 36-37 del [manual](#) de **Familias**.

Ejercicio S13

LR=0.0068

Ejercicio S14

Explicado en el enunciado del problema.