

Ajuste o tamanho da imagem para a sua tela

Use as setas no teclado para avançar ou retroceder na apresentação

Aplicação das Redes Bayesianas em Determinação de Paternidade

LABORATÓRIO

O GENE – Núcleo de Genética Médica está oferecendo um serviço de consultoria estatística em casos complexos de determinação de paternidade pelo uso de Redes Bayesianas.

Isto permite que laboratórios que não têm especialização em genética formal possam emitir laudos em casos de difícil análise contando com a segurança de um tratamento estatístico de altíssima confiabilidade.

**O objetivo desta breve
apresentação é oferecer uma
simples explicação da poderosa
metodologia das Redes
Bayesianas e dos serviços que
estão sendo disponibilizados
pelo GENE.**

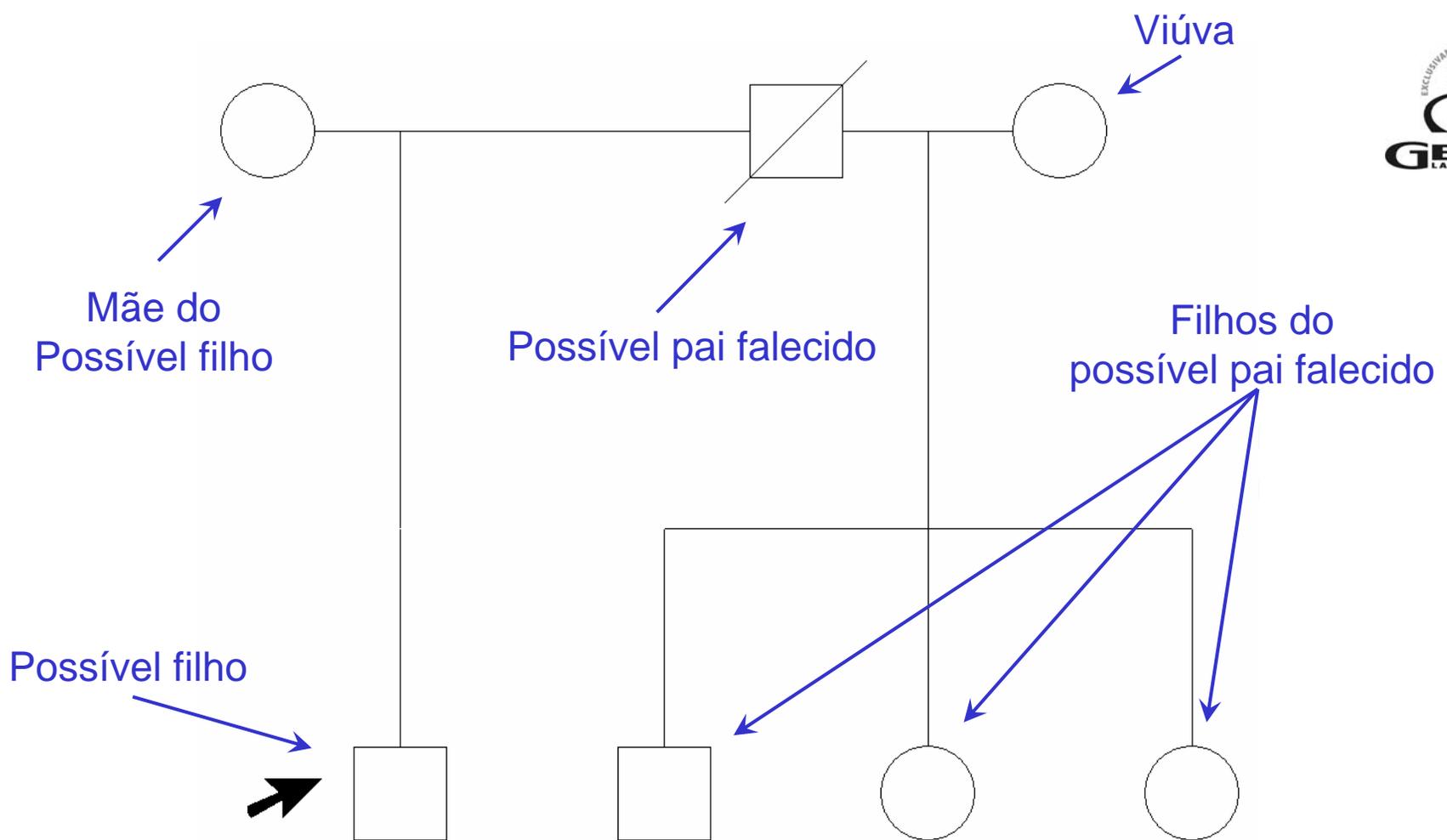
LABORATÓRIO

Casos complexos em Determinação de Paternidade

- **Frequentemente aparecem questões relacionadas à paternidade após a morte do possível pai.**
- **Estes casos são muito importantes e podem envolver heranças vultosas.**
- **A metodologia básica usada é fazer a reconstituição do perfil genético do possível pai, já falecido, a partir dos familiares vivos.**

Alguns casos de determinação de paternidade após a morte do possível pai permitem uma resolução direta.

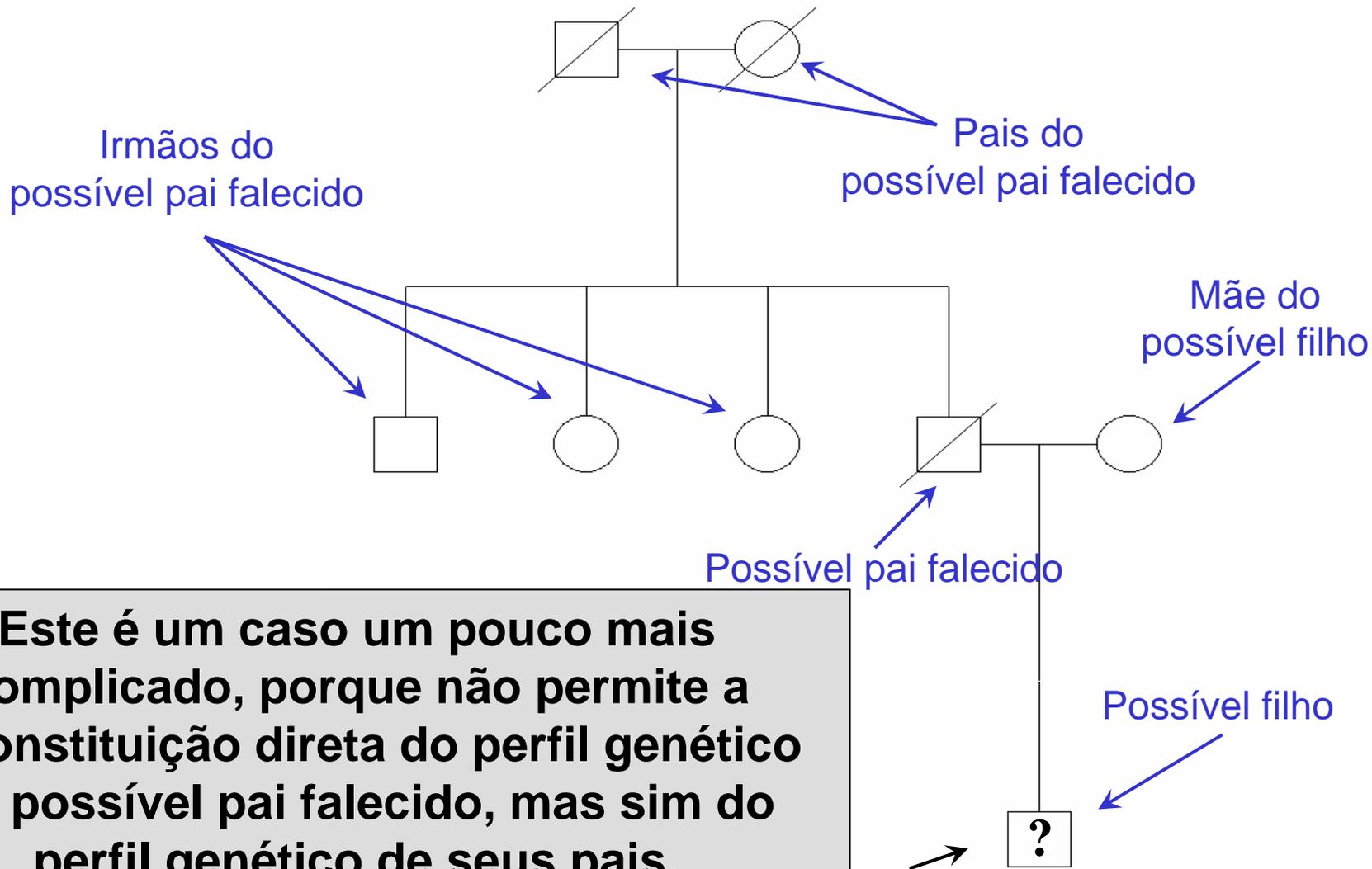
Por exemplo, casos em que há um ou mais filhos reconhecidos do falecido disponíveis para testes genéticos podem ser solucionados algebricamente pela aplicação direta de princípios de probabilidade e de genética mendeliana, especialmente se as mães também puderem ser estudadas.



Este é um caso que permite uma boa reconstituição do perfil genético do possível pai falecido. O cálculo do Índice de Paternidade pode ser feito por aplicação de princípios mendelianos.

Casos nos quais há irmãos do falecido disponíveis para testes genéticos podem igualmente ser solucionados algebricamente pela aplicação de princípios de probabilidade e de genética mendeliana, mas são mais complicados, pois a reconstituição será dos pais do falecido suposto pai (possíveis avós).

GENE
LABORATÓRIO

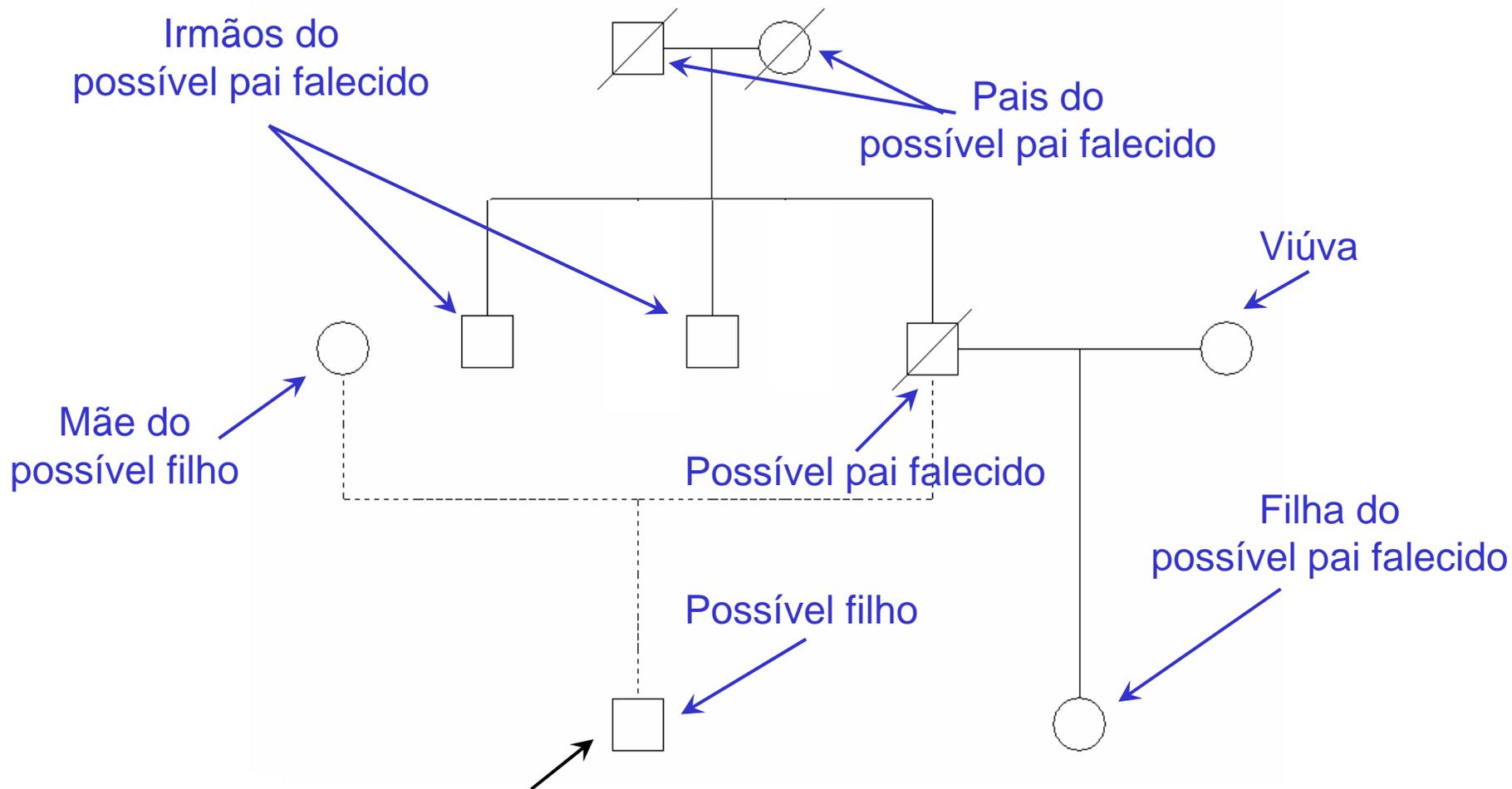


Este é um caso um pouco mais complicado, porque não permite a reconstituição direta do perfil genético do possível pai falecido, mas sim do perfil genético de seus pais. O cálculo do Índice de Paternidade ainda pode ser feito por aplicação direta de princípios mendelianos.

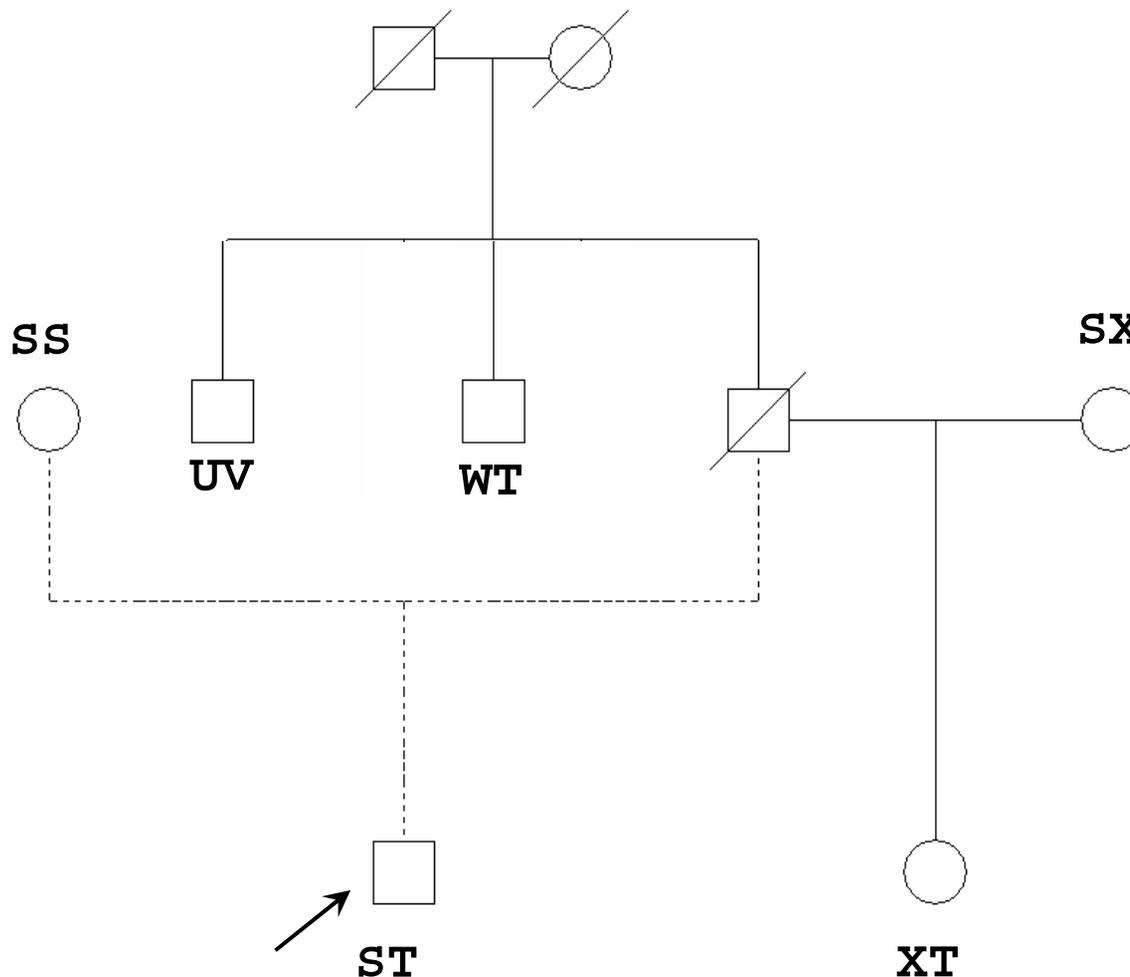
Analisemos agora casos em que há um ou mais filhos do falecido e simultaneamente um ou mais irmãos disponíveis para testes genéticos emerge o problema de como combinar as duas linhas de informação. A regra da multiplicação não pode ser aplicada porque as duas evidências não são independentes.

Este é um dos tipos de casos em que há necessidade de analisar as verossimilhanças do heredograma como um todo, o que só pode ser feito pelas redes Bayesianas.

Vejam um heredograma ...



Observe que neste caso foram testados dois irmãos e uma filha do falecido. Embora possamos calcular Índices de Paternidade separados para cada uma destas categorias, o cálculo de um índice de paternidade combinado final é muito trabalhoso. Nestes casos as Redes Bayesianas nos permitem combinar a informação de uma maneira eficiente e à prova de erros. Vamos ver o exemplo concreto de tipagem em um loco específico...



Frequências alélicas	
S	= 0,272
T	= 0,071
U	= 0,043
V	= 0,090
W	= 0,144
X	= 0,380

O alelo paterno obrigatório é T, pois a filha é XT e herdou o alelo X da mãe

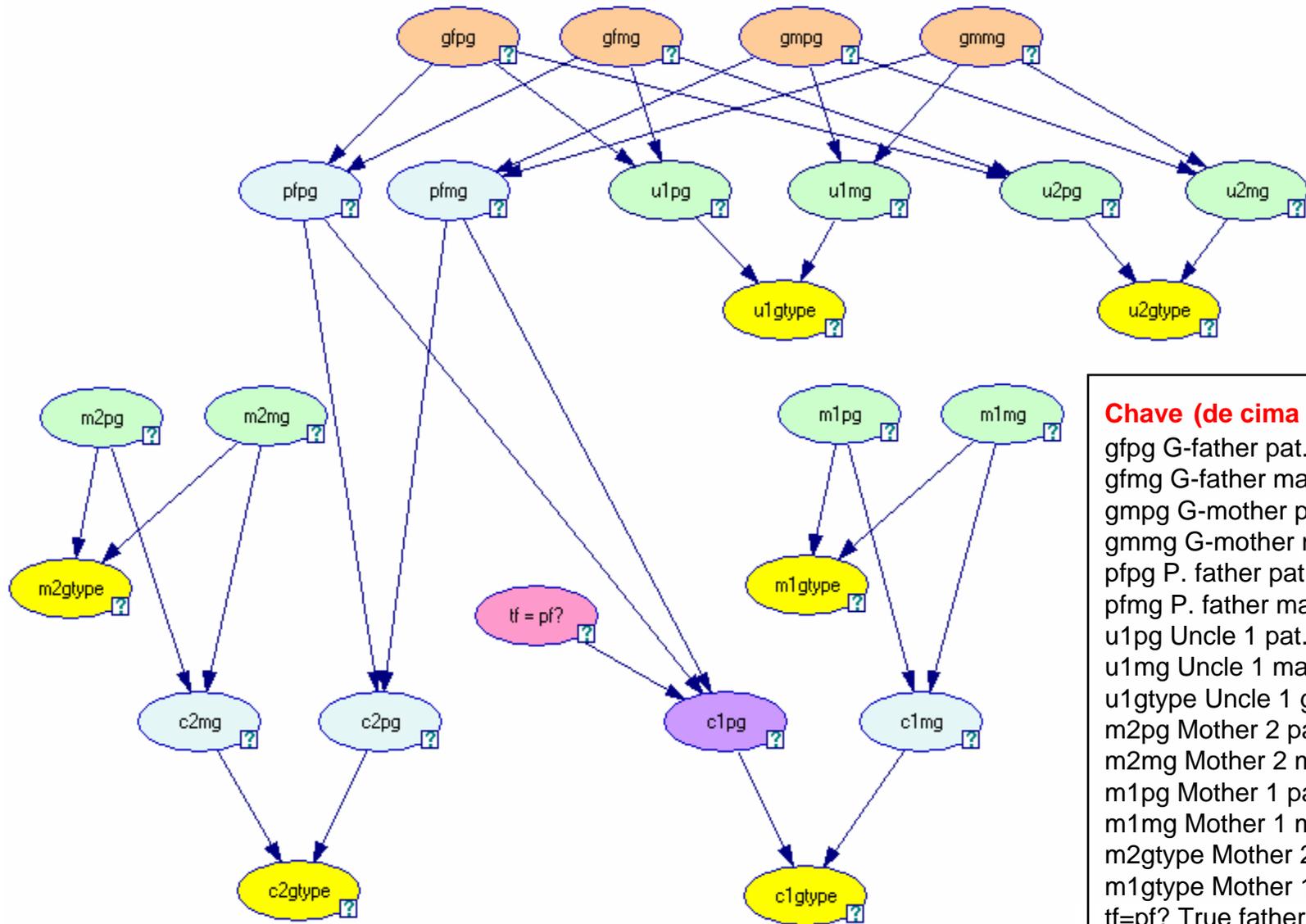
Se fizermos cálculos algébricos e considerarmos apenas a filha reconhecida do possível pai falecido, o Índice de Paternidade é $L = 7,542$

Se fizermos cálculos algébricos e considerarmos apenas os irmãos do possível pai falecido, o Índice de Paternidade é $L = 3,521$.

Qual será o Índice de Paternidade Combinado?

Não podemos usar a regra da multiplicação porque os eventos não são independentes.

Vamos usar as Redes Bayesianas para responder à esta pergunta.



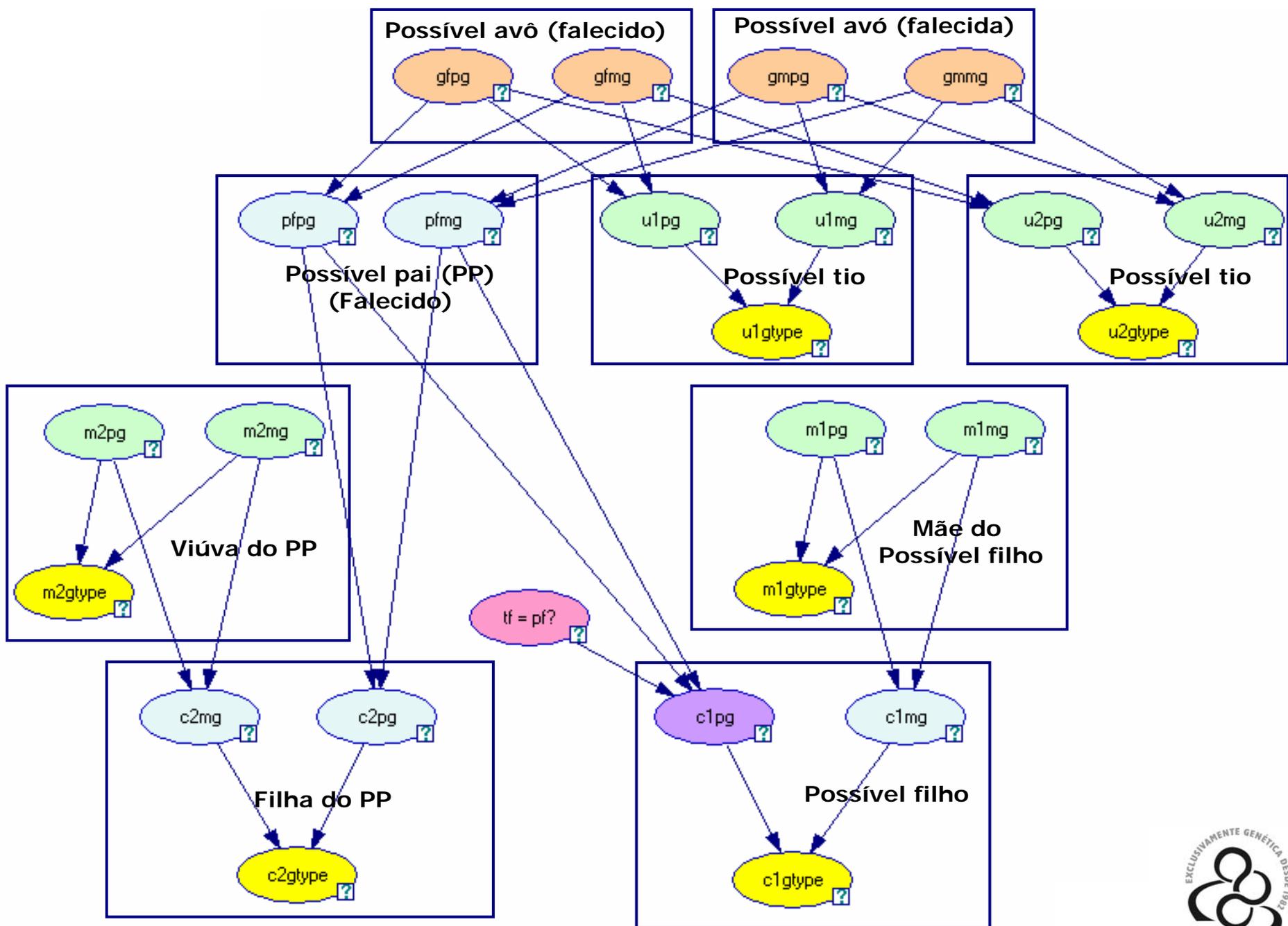
Chave (de cima para baixo)

g1pg G-father pat. gene
 g1mg G-father mat. gene
 g2pg G-mother pat. gene
 g2mg G-mother mat. gene
 p1pg P. father pat. gene
 p1mg P. father mat. gene
 u1pg Uncle 1 pat. gene
 u1mg Uncle 1 mat. gene
 u1gtype Uncle 1 genotype
 m2pg Mother 2 pat. gene
 m2mg Mother 2 mat. gene
 m1pg Mother 1 pat. gene
 m1mg Mother 1 mat. gene
 m2gtype Mother 2 genotype
 m1gtype Mother 1 genotype
 tf=pf? True father = possible father?
 c2pg Child 2 pat. gene
 c2mg Child 2 mat. gene
 c1pg Child 1 pat. gene
 c1mg Child 1 mat. gene
 c2gtype Child 2 genotype
 c1gtype Child 1 genotype

Esta é a rede Bayesiana correspondente ao heredograma mostrado no slide anterior. Os ícones representam gametas e estão conectados por relações mendelianas.

Para ilustrar, mostramos na próxima figura como os indivíduos (obviamente sendo cada um o produto da união de dois gametas) estão dispostos nesta Rede Bayesiana.

Observe como o heredograma genético encaixa-se naturalmente no arcabouço da Rede Bayesiana.



Podemos usar esta rede Bayesiana para calcular as verossimilhanças de todo o heredograma nas duas situações teoricamente possíveis:

- 1) o possível pai é o pai biológico**
- 2) um indivíduo randômico é o pai biológico.**

Assim podemos calcular o Índice de Paternidade Combinado com precisão.

O Índice de Paternidade Combinado calculado pela técnica das Redes Bayesianas foi

$$L = 7,042.$$

Observe que este índice é menor do que o obtido apenas com a análise da filha reconhecida!

Para saber em detalhe porque isto aconteceu, veja o próximo slide.

GENE
LABORATÓRIO

Explicação

Vamos chamar o alelo paterno obrigatório de **T** e vamos agrupar todos os outros alelos na categoria **U**. Em última análise, o que queremos estimar é a verossimilhança do possível pai ter fornecido um espermatozóide contendo o alelo **T**. Esta verossimilhança vai ser dividida pela verossimilhança de um indivíduo qualquer ter contribuído o alelo **T** observado no possível filho (que é a frequência alélica 0,071) para produzir o Índice de Paternidade.

A verossimilhança do possível pai ter fornecido um espermatozóide contendo o alelo **T** vai ser estabelecida pelo genótipo do possível pai, que pode ter sido **TT** (probabilidade de transmissão = 1), **TU** (probabilidade de transmissão = 0,5) ou **UU** (probabilidade de transmissão = 0). Como não podemos testar o possível pai, já falecido, usamos familiares para estimar as probabilidades relativas do possível pai ter sido do genótipo **TT**, **TU** ou **UU**.

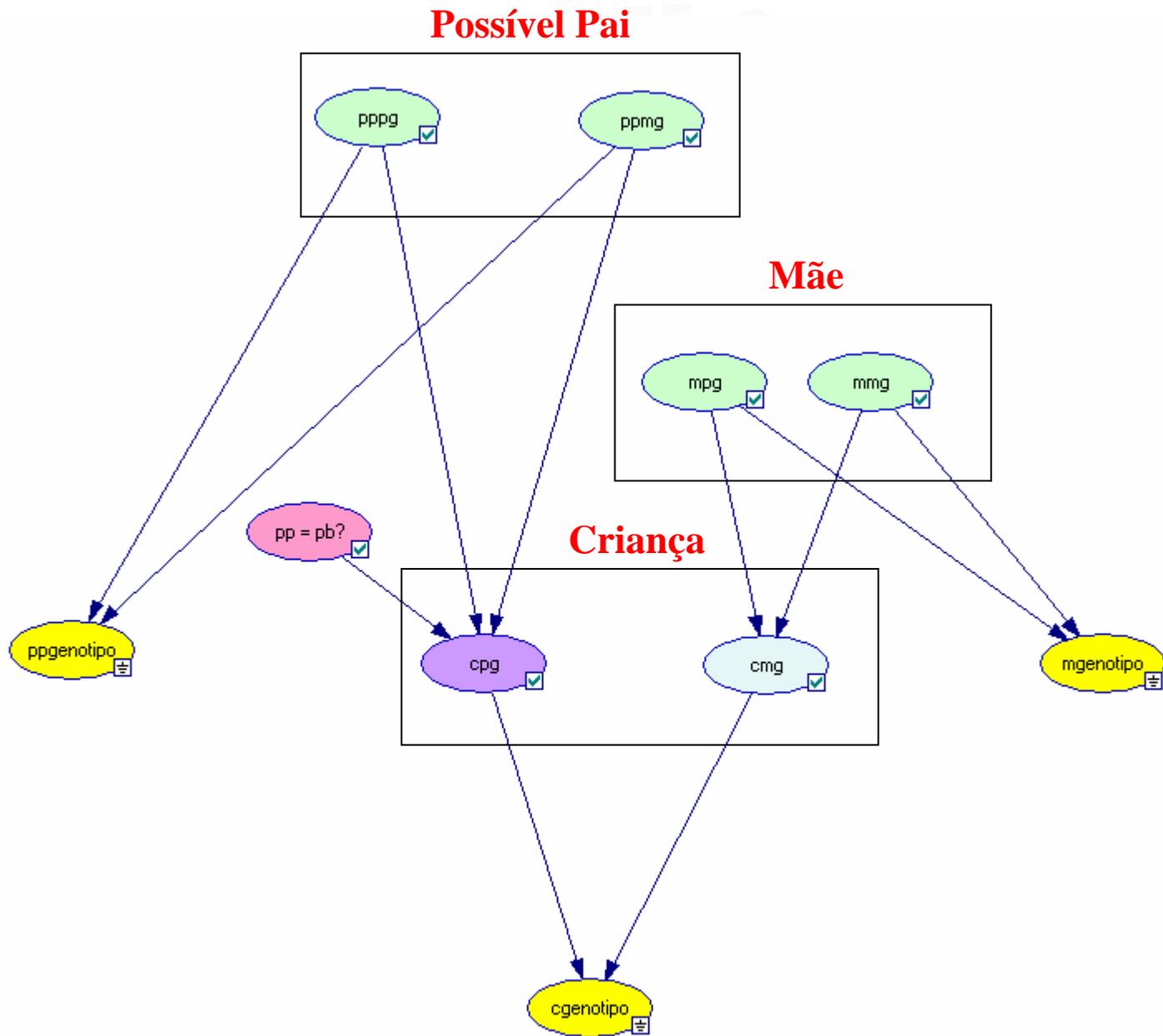
Como no nosso caso a filha reconhecida tem o alelo paterno obrigatório **T**, sabemos que o possível pai falecido tinha pelo menos uma cópia deste alelo, ou seja, ele era **TT** ou **TU**. Se ele fosse sabidamente **TU**, o Índice de Paternidade seria $0,5 / 0,071 = 7,042$ (lembre-se que 0,071 é a frequência populacional do alelo T). Mas nós não temos nenhuma informação sobre o outro alelo do possível pai, que tinha uma probabilidade de 0,071 (ou seja, a frequência populacional do alelo T) de também ser **T**. Assim, o Índice de Paternidade é maior e pode ser calculado pela fórmula $L = [0,5 + (0,071 \times 0,5)] / 0,071 = 7,542$.

Como pudemos, através dos irmãos do falecido, reconstituir os quatro alelos dos seus pais, e observamos apenas uma cópia do alelo T, a probabilidade do possível pai ser **TT** caiu então para zero e passamos a saber com certeza que ele era **TU**.

O Índice de Paternidade passou então a ser 7,042!

Para melhor entendimento de como funciona a estrutura de uma Rede Bayesiana, vamos analisar, a título de exemplo, um caso de determinação de paternidade de um TRIO (mãe, filho(a) e possível pai) em que todas as pessoas foram testadas.

A utilização da Rede Bayesiana neste exemplo serve para ilustrar a complexidade das informações por trás de uma fórmula aparentemente simples. Ocorre que pela simples aplicação de uma fórmula e sem um perfeito entendimento de como se fazem os cálculos de paternidade é virtualmente impossível analisar corretamente casos que fogem do padrão.

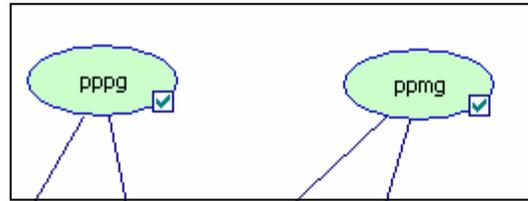


Esta é a Rede Bayesiana do trio

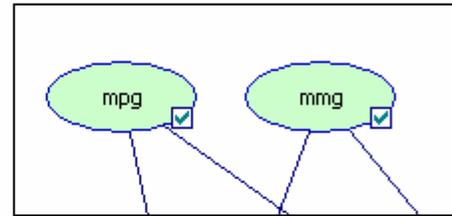
**E aqui estão os resultados da
tipagem em um loco de
microsatélites...**

GENE
LABORATÓRIO

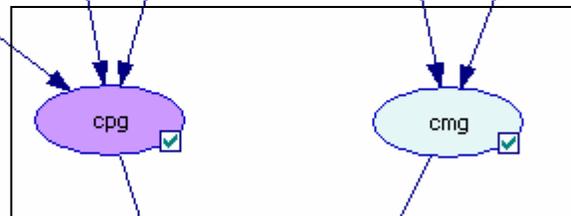
Possível Pai: U V



Mãe: S T



Criança: T U



pp = pb?

ppgenotipo

mgenotipo

cgenotipo

**O alelo paterno obrigatório é U,
com uma frequência
populacional de 0,124.**

**Podemos calcular que o Índice de
Paternidade neste loco é
 $L = 0,5 / 0,124 = 4,032.$**

**Se usarmos a Rede Bayesiana
vamos entender bem este
resultado...**

Começamos atribuindo a todos os gametas frequências *a priori* iguais às da população geral.

Também estabelecemos que a probabilidade *a priori* de paternidade é de 0,5

LABORATÓRIO

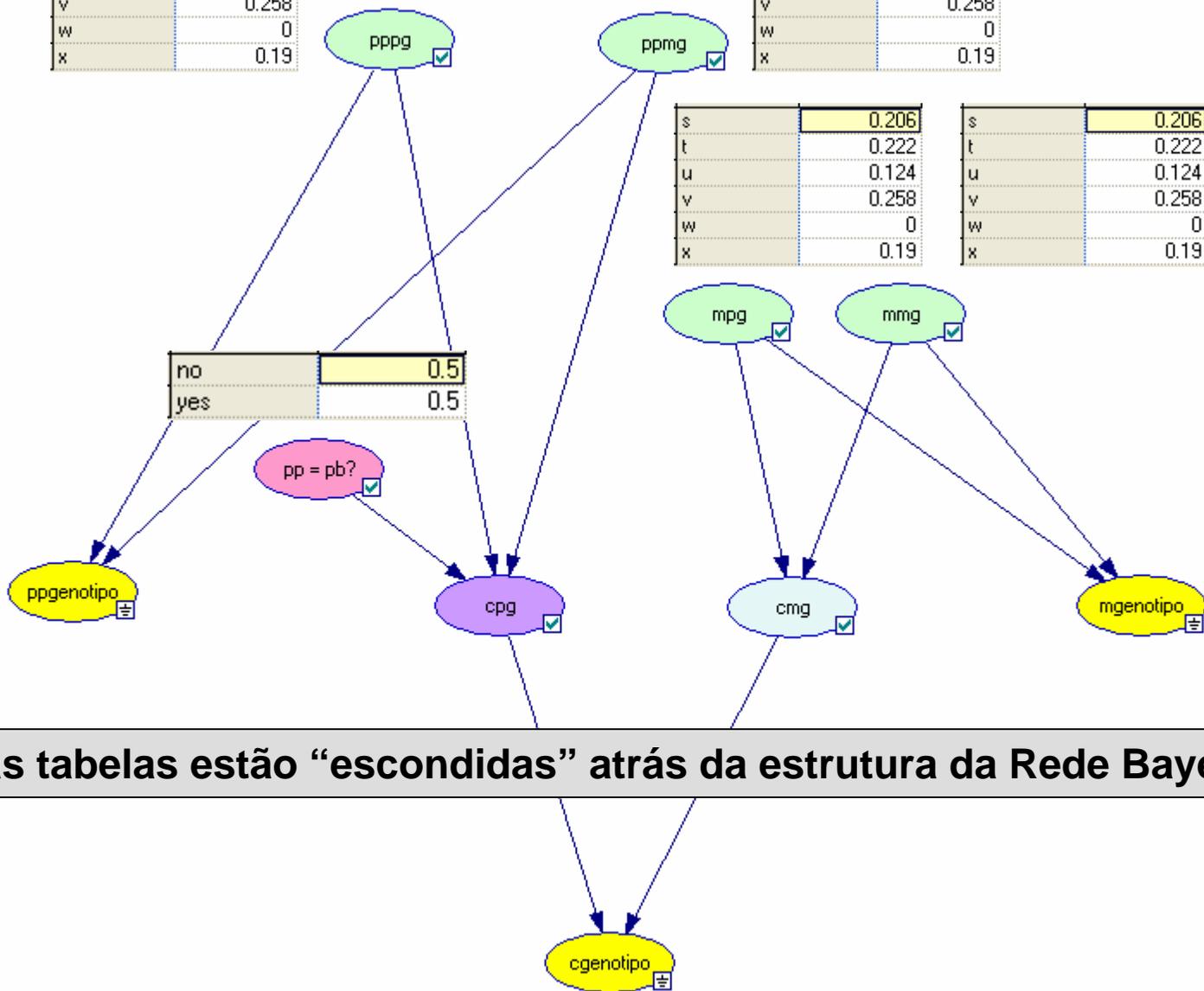
s	0.206
t	0.222
u	0.124
v	0.258
w	0
x	0.19

s	0.206
t	0.222
u	0.124
v	0.258
w	0
x	0.19

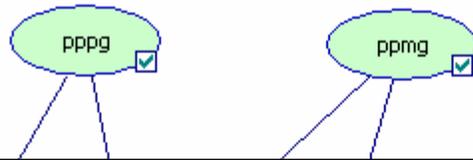
s	0.206
t	0.222
u	0.124
v	0.258
w	0
x	0.19

s	0.206
t	0.222
u	0.124
v	0.258
w	0
x	0.19

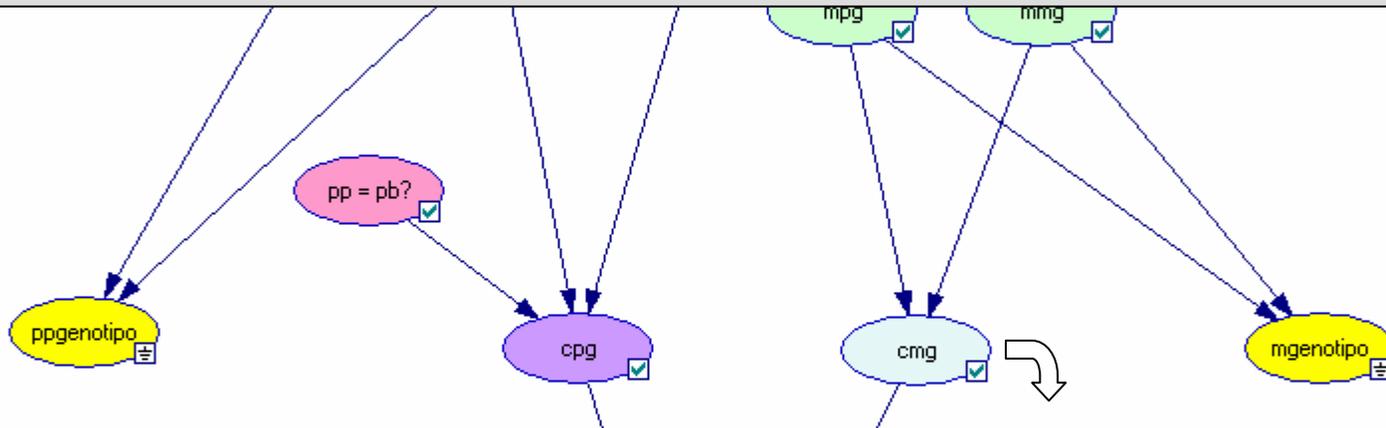
no	0.5
yes	0.5



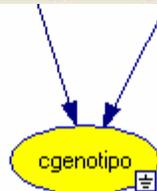
Estas tabelas estão “escondidas” atrás da estrutura da Rede Bayesiana.



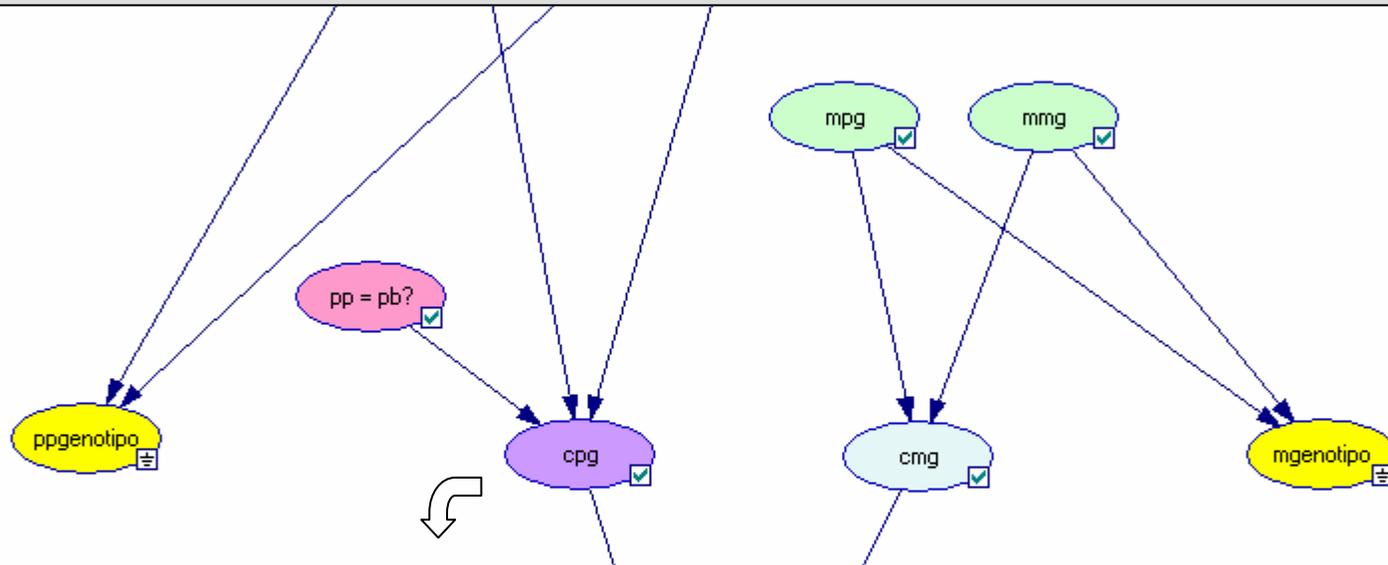
Esta tabela apresenta as probabilidades condicionais de transmissão dos alelos com base no genótipo do indivíduo. Ela também fica “escondida” atrás da estrutura da Rede Bayesiana.



mpg	s							t							u						
mmg	s	t	u	v	w	x		s	t	u	v	w	x		s	t	u	v	w		
s	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0	0	0	0	0	0	0.5	0	0	0	0		
t	0	0.5	0	0	0	0	0	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0	0	0.5	0	0	0		
u	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0.5	0	0	0	0	0.5	0.5	1	0.5	0		
v	0	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0.5		
w	0	0	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0		
x	0	0	0	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0		

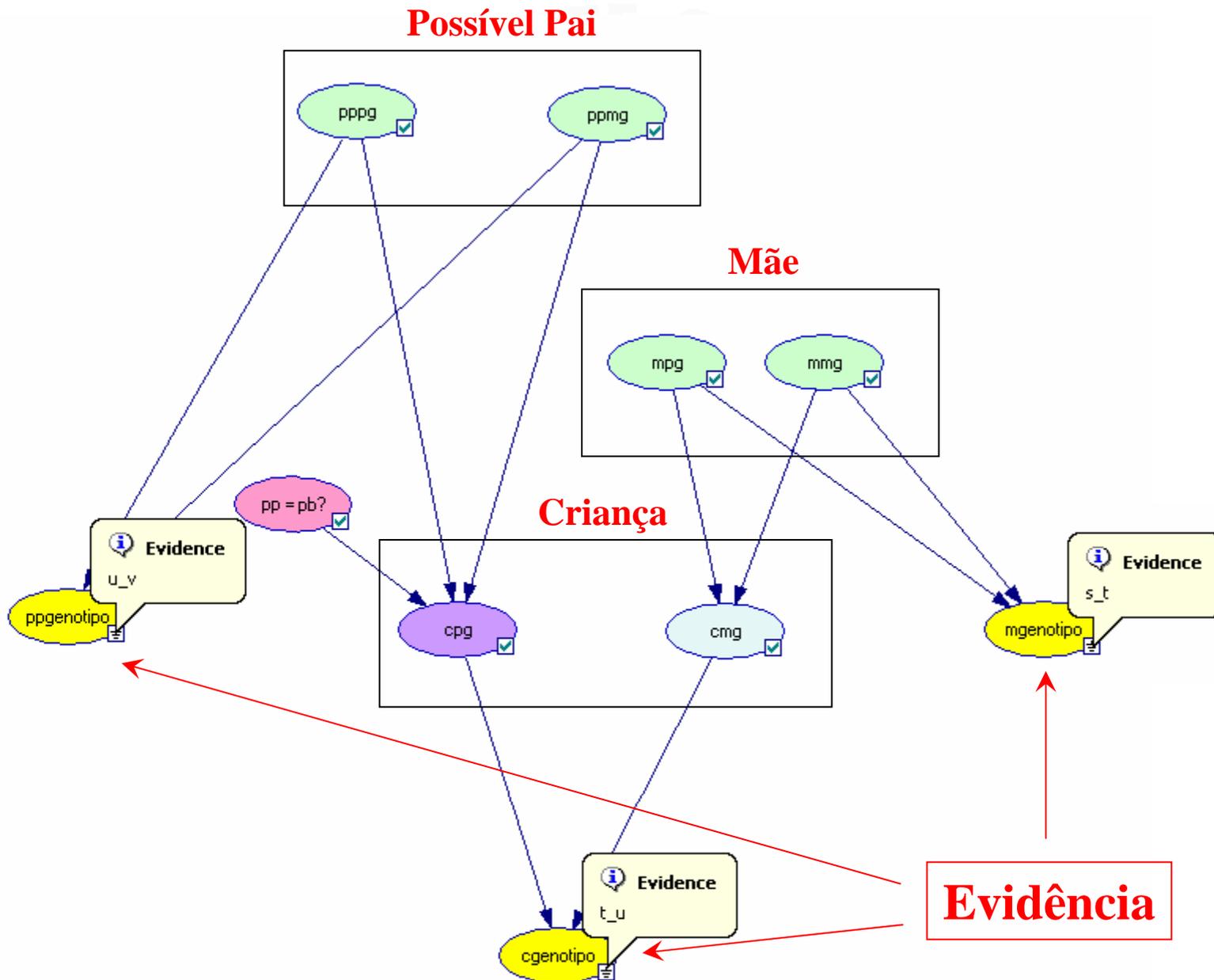


Esta tabela apresenta as probabilidades condicionais de transmissão dos alelos do possível pai, com base no genótipo dele, sob as duas possibilidades contrastantes dele ser ou não ser o pai biológico. Ela também fica “escondida” atrás da estrutura da Rede Bayesiana.



pp = pb?	No							Yes						
	s	t	u	v	w	x	s	t	u	v	w	x		
pppg														
ppmg														
s	0.206	0.206	0.206	0.206	0.206	0.206	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	
t	0.222	0.222	0.222	0.222	0.222	0.222	0	0.5	0	0	0	0	0	
u	0.124	0.124	0.124	0.124	0.124	0.124	0	0	0.5	0	0	0	0	
v	0.258	0.258	0.258	0.258	0.258	0.258	0	0	0	0.5	0	0	0	
w	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0	0	
x	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0	0	0	0	0	0	0.5	

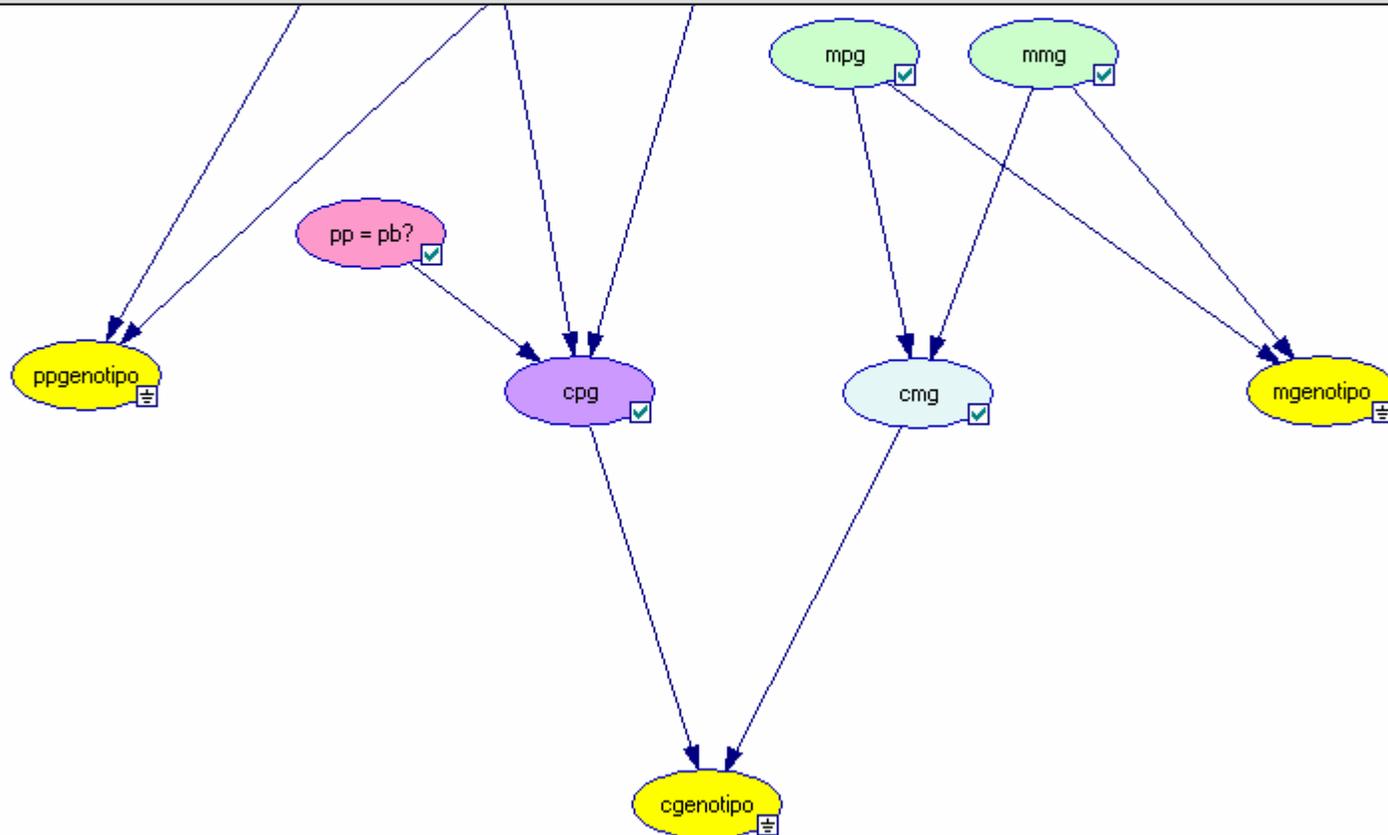
cgenotipo

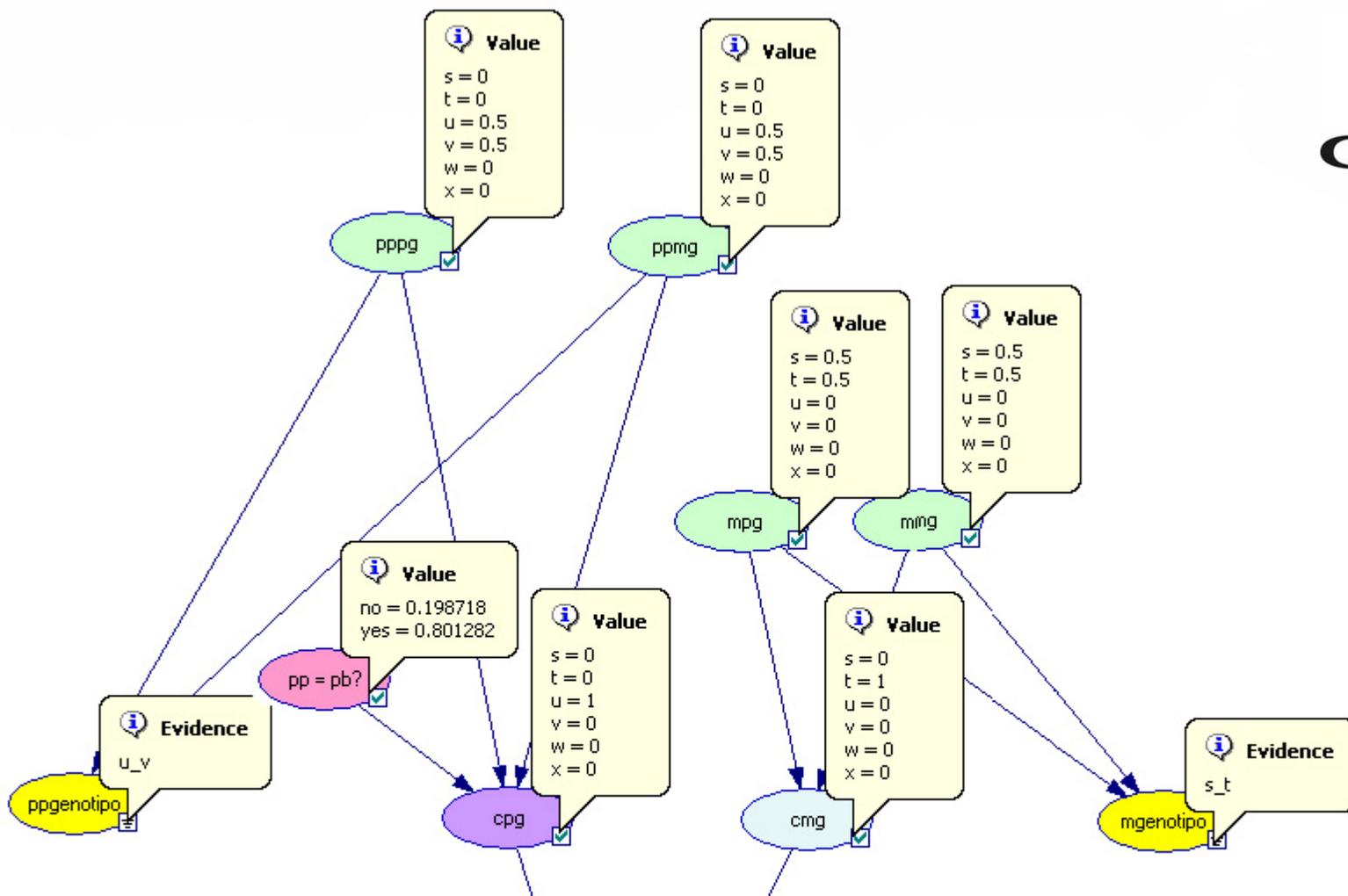


Agora nós entramos com os resultados das tipagens, ou seja, os genótipos da mãe, filho(a) e possível pai.

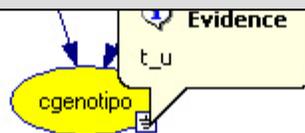


A Rede Bayesiana é “propagada” para incorporar a evidência, isto é, os genótipos da mãe, filho(a) e possível pai, às probabilidades *a priori* e às probabilidades condicionais que já estavam embutidas na rede.





Aqui estão as probabilidades *a posteriori* para os vários nós da Rede Bayesiana. Agora podemos ler no nó cor-de-rosa o resultado do Índice de Paternidade diretamente. Dividindo 0,801282 por 0,198718 obtemos o resultado 4,032, o mesmo obtido pela fórmula $L = 0,5 / 0,124!$



Deve ser destacado que mesmo nos casos em que é possível a análise algébrica, as redes Bayesianas nos proporcionam maior confiabilidade e segurança no estudo de qualquer caso complexo de determinação de paternidade.

GENE
LABORATÓRIO

As redes Bayesianas sempre nos permitem calcular com segurança as probabilidades relativas nas situações em que há mais de um possível pai na mesma família, mesmo que eles sejam falecidos.

GENE
LABORATÓRIO

Adicionalmente, as Redes Bayesianas nos permitem analisar com sucesso casos em que a evidência disponível é bastante indireta. Por exemplo, recentemente no GENE foi solucionado um caso onde apenas dois sobrinhos vivos do falecido estavam disponíveis para os testes genéticos (neste caso foi necessário estudar 50 locos de microssatélites).

LABORATÓRIO

Laboratórios interessados nos serviços de consultoria em Redes Bayesianas do GENE podem contactar-nos para apresentar o seu caso específico e obter uma estimativa do preço da consultoria:

**GENE – Núcleo de Genética Médica
Consultoria em Redes Bayesianas**

E mail: admin@GENE-PATER.com

www.GENE-PATER.com

EXCLUSIVAMENTE GENÉTICA DESDE 1982

FIM

GENE
LABORATÓRIO