

# Una aproximación de Monte-Carlo a la hipótesis nula para la asociación de genoma completo mediante ventanas de varianza.

*D. López-Carbonell<sup>1,2,\*</sup>, M. Ramírez<sup>1,2</sup>, J. Altarriba<sup>1</sup>, H. Srihi<sup>1</sup> and L. Varona<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>*Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2), Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza, Calle Miguel Servet, 177, 50013, Zaragoza, Spain.*

<sup>2</sup>*Los dos primeros autores han contribuido por igual.*

*\*767339@unizar.*

## Resumen

El desarrollo de técnicas de obtención de información genómica de manera masiva, mediante chips de ADN, ha convertido los análisis de asociación de genoma completo (GWAS) en una herramienta de gran interés ya que permite determinar y localizar regiones genómicas asociadas a la varianza genética aditiva (QTL). Algunos autores han propuesto utilizar ventanas genómicas en lugar de realizar test específicos para cada marcador con el objetivo de aumentar la cantidad de información obtenida por región. Sin embargo, se han identificado posibles asociaciones espurias asociadas a la densidad de marcadores de cada región genómica. Como posibles soluciones a este problema se ha propuesto el empleo de regiones genómicas con mismo número de marcadores y/o el uso de tests específicos para cada una de las regiones analizadas. En el presente estudio se emplea una aproximación mediante un método de Montecarlo para determinar y esclarecer posibles asociaciones espurias.

La metodología propuesta consiste en la generación de la distribución de estimadores bajo una hipótesis nula mediante la simulación estadística de los fenotipos manteniendo la misma estructura de pedigree y de datos, así como de varianzas aditivas y residuales (heredabilidad). Esta simulación no considera la información genómica y, por lo tanto, asume que el valor genético aditivo de cada individuo se distribuye de manera homogénea a lo largo del genoma. Esta simulación se realiza en 1000 ocasiones y para cada una de ellas se lleva a cabo un weighted single step GWAS (wssGWAS) usando la información genómica disponible. Así para cada posición del genoma se genera una distribución del porcentaje de varianza explicada bajo la hipótesis nula (homogeneidad de la varianza aditiva a lo largo del genoma) que se compara con el resultado de un wssGWAS realizado con los datos del carácter analizado. El procedimiento se probado con 16,320 datos de anchura de la pelvis de la raza Pirenaica y se ha dispuesto del genotipado de 31,509 marcadores SNP procedentes de 775 individuos y de una genealogía de 35,161 individuos. Los resultados de los wssGWAS con los datos simulados ofrecieron unos resultados heterogéneos a lo largo del genoma confirmando la presencia de posibles sesgos en la detección de QTL como consecuencia de la estructura del chip de genotipado. Además, cuando se aplicó la corrección a los resultados obtenidos con los datos reales se pudo comprobar como alguna de las regiones inicialmente detectadas eran consecuencia de asociaciones espurias. Por el contrario, otras regiones que no fueron identificadas inicialmente resultaron de interés.

*Palabras Clave: GWAS, asociaciones espurias, Montecarlo*