**Métodos estadísticos alternativos para estudios de asociación en análisis de genética**

S Pineda1, R Milne1, N Malats1

1CNIO, Madrid

**Objetivo:** Para evaluar efectos principales en estudios de asociación genética, habitualmente se analiza cada polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) individualmente mediante regresión logística. No obstante, la combinación de varios efectos pertenecientes a múltiples loci probablemente estén asociados con enfermedades complejas como cáncer de vejiga (CV). Este tipo de datos genéticos tienen asociados algunos problemas como el hecho de que a la hora de analizar SNPs individualmente podemos perder potencia para detectar efectos muy pequeños, por ello están empezando a emerger métodos multivariantes de selección de variables como el LASSO. Este método alternativo puede lidiar con la gran cantidad de datos derivados del genotipado y además es capaz de manejar la alta correlación asociada a los mismos. Se realizó una aproximación tanto clásica como mediante LASSO para llevar a cabo un análisis de asociación entre variantes comunes en línea germinal en genes procedentes de la ruta P53 y riesgo de CV.

**Métodos:** Se genotiparon 1058 casos y 1138 controles del estudio SBC/EPICURO con la intención de investigar 184 tagSNPs en 18 genes. Para evaluar cada SNP individualmente se llevó a cabo un análisis clásico mediante regresión logística y para evaluar todos los SNPs simultáneamente un análisis de regresión penalizada vía LASSO. Se hizo corrección de test múltiples mediante un test de permutaciones y se obtuvo un porcentaje de reproducibilidad para obtener la robustez de cada SNP.

**Resultados:** No se encontró ninguna evidencia de asociación después de la corrección de test múltiples usando análisis clásicos con regresión logística (P≥0.4) o con LASSO (P≥0.3). No obstante, éste último método proporcionó una asociación débil para 4 SNPs en los genes *SERPINB5, TP63, BAK1* y *TP73* con un porcentaje de reproducibilidad de 90%, 88%, 84% y 81%, respectivamente.

**Conclusiones:** El análisis de estos datos sugiere que variaciones comunes en genes pertenecientes a la ruta p53 no están fuertemente asociadas con susceptibilidad en CV. Sin embargo, proponemos que mediante métodos multivariantes alternativos, pequeños efectos genéticos pueden ser detectados, siendo éstos buenos métodos para superar barreras como la gran cantidad de datos que provienen de los análisis de datos genéticos y sus características.