

MALALTIES COMPLEXES I GENOMA HUMÀ

CONXI LÁZARO

Servei de Genètica, Hospital Clínic, Barcelona

INTRODUCCIÓ

En els darrers 20 anys hi ha hagut un avenç molt important en la comprensió de les bases genètiques de malalties causades per un sol gen (monogèniques). Tanmateix, encara existeix un gran desconeixement sobre les bases moleculars de les malalties comunes, on sembla evident la interacció entre diversos gens i factors ambientals. És per aquest motiu que l'anàlisi genètica de les malalties comunes (o complexes) és una de les àrees d'estudi més actuals en el camp de la genètica humana.

En un context genètic s'utilitza el terme malaltia complexa quan es vol referir a qualsevol fenotip on no es detecta una herència mendeliana, atribuïble a l'efecte d'un sol gen, és a dir, quan no és una herència monogènica. Aquestes malalties complexes acostumen a presentar una herència multifactorial on s'observa una interacció entre factors genètics i ambientals. Normalment són malalties força comunes (es calcula que poden afectar a un 60% de la població), que se solen presentar en la vida adulta i que constitueixen un important problema de salut pública. Aquestes malalties poden ésser tan freqüents com la hipertensió arterial, la diabetes mellitus, l'obesitat, l'asma, molts tipus de càncer i també moltes de les malalties psiquiàtriques, com la psicosi maníaco-depressiva o l'esquizofrènia.

De fet, el terme malaltia complexa podria estendre's a qualsevol tipus de malaltia genètica, ja que qualsevol malaltia monogènica pot esdevenir complexa quan s'estudia en profunditat. Un exemple clar podria ésser el de la fibrosi quística, malaltia hereditària autosòmica recessiva amb una incidència molt elevada a la població caucàsica (1 de cada 2500). El 1989 va ser clonat el gen responsable d'aquesta malaltia (CFTR) i actualment són quasi 600 les mutacions que s'han descrit en aquest gen. Si bé els pacients amb aquesta malaltia poden explicar-se degut a mutacions en aquest gen, s'ha observat que mutacions en

el mateix poden ésser responsables de malalties que, a priori, no tenen cap relació amb la fibrosi quística, com poden ser les bronquièctasis disseminades o l'agenèsia bilateral de vasos deferents, entre d'altres.

A més a més, l'estudi exhaustiu de les anomalies moleculars detectades en aquest gen ha evidenciat que certs polimorfismes descrits anteriorment com a neutres poden ser els causants de formes patològiques més lleus que la fibrosi quística. En altres malalties hereditàries monogèniques, com pot ser la neurofibromatosi de tipus 1, sembla clar que existiran altres factors que modularan l'efecte del producte del gen *NF1* per tal de presentar el fenotip final. Les manifestacions clíniques a la *NF1* són molt diferents, fins i tot entre els membres afectats, d'una mateixa genealogia, i, per tant, amb la mateixa mutació al gen *NF1*.

En general, la complexitat esdevé quan no existeix una correspondència simple entre genotip i fenotip, ja sigui perquè el mateix genotip pot donar lloc a diferents fenotips (com a resultat de l'atzar, l'ambient o bé la interacció entre altres gens) o bé perquè diferents genotips poden donar lloc al mateix fenotip. Són diversos els motius que dificulten l'estudi genètic de les malalties complexes com per exemple:

Penetració incompleta i fenocòpies

Alguns individus poden heretar un al·lel que predisposi a una determinada malaltia, però no manifestar-la (penetració incompleta), mentre que d'altres poden no heretar aquest al·lel de predisposició i manifestar la malaltia com a resultat de causes ambientals (fenocòpies). Així doncs, el genotip per a un locus determinat pot afectar la probabilitat de desenvolupar una malaltia però no determinar-ne de forma irrevocable l'aparició. Per exemple, el risc d'una dona de desenvolupar càncer de pit, si té una mutació en el gen *BRCA1*, oscil·la entre el 37 i 85% (depenent de l'edat), mentre que si no té una mutació en aquest gen aquest risc baixa fins a un 0,4–8%.

Heterogeneïtat genètica

Mutacions en diferents gens poden donar lloc a un fenotip molt similar (fenocòpies). Fins que aquests gens no s'hagin localitzat i les seves mutacions hagin estat caracteritzades, resulta difícil conèixer si dos individus amb una expressió clínica semblant presenten la mateixa anomalia genètica. Alguns exemples d'heterogeneïtat genètica els troben en la poliquistosi renal, la malaltia d'Alzheimer, la retinitis pigmentosa, i d'altres.

Herència poligènica

Algunes malalties requereixen la presència simultània de mutacions en alguns gens. Els trets poligènics poden classificar-se en trets discrets mesurats

per l'aparició d'una característica concreta (per exemple la diabetes de tipus I, la mort per infart de miocardi, etc.) o poden ser trets quantitativament mesurats per una variable contínua (per exemple la pressió arterial, nivells d'immunoglobulina E, etc.).

Factors ambientals

En moltes malalties complexes s'ha descrit una interacció entre gens i factors ambientals. Amb freqüència, aquests factors poden ser els desencadenants d'una determinada malaltia. Per exemple, alguns tipus d'asma només es desenvolupen si s'entra en contacte amb un determinat al·lergen.

EPIDEMIOLOGIA GENÈTICA I DEFINICIÓ DE LES MALALTIES

Abans d'iniciar qualsevol estudi a nivell genèticomolecular és important un coneixement exhaustiu de les bases genètiques de la malaltia a estudiar com la seva incidència (tant a nivell familiar com poblacional), el seu grau d'heretabilitat, la influència de factors ambientals, etc. Alguns estudis epidemiològics claus per assolir aquest coneixement són els estudis de bessons, el càlcul del risc relatiu i les anàlisis de segregació. Els estudis de bessons monozigòtics (MZ) són de gran utilitat per estimar la penetració d'una malaltia en un ambient determinat. El risc relatiu (λ_R) és un dels paràmetres epidemiològics més importants i es defineix com el risc de recurrència d'un parent d'una persona afectada dividit pel risc a la població general. El subíndex R denota el tipus de relació; així, λ_O és el risc relatiu a la descendència (*offspring*), mentre que λ_S és el risc relatiu entre germans (*siblings*). La magnitud de λ_R dona una idea del grau d'heretabilitat que existeix en el tret en qüestió, és a dir, reflecteix la importància del component genètic per a aquesta malaltia. Evidentment, el mapatge genètic per a una malaltia concreta serà molt més fàcil, com més elevat sigui el valor de λ_R . Com a exemple il·lustratiu dels diferents valors que pot adoptar aquest paràmetre, se sap que a la fibrosi quística λ_S és aproximadament de 500, a la diabetis de tipus I és de 15, a l'esquizofrènia és de 8,6 i a la diabetis de tipus II és de 3,5. Finalment, les anàlisis de segregació es basen en tractar de trobar un model general d'herència per a un tret determinat en una genealogia. El coneixement de tots aquests paràmetres ens permetrà escollir la forma més adequada d'estudi de cadascuna de les diferents patologies.

Per tal que l'abordatge de les malalties complexes sigui més fàcil, cal que la definició de la malaltia a estudiar sigui el més acurada i precisa possible. Com més estricta sigui la definició de la malaltia el model d'estudi s'aproximarà més a un model mendelià, ja que ens augmentarà més el risc relatiu. Alguns

dels criteris per aconseguir aquest propòsit són la restricció del fenotip clínic, l'edat d'aparició, la presència d'antecedents familiars i la severitat de la malaltia. Una altra forma de millorar les perspectives de dissecció genètica d'una malaltia concreta és la de centrar-se en l'estudi de grups ètnics específics, ja que l'homogeneïtat genètica i al·lèlica és més elevada en comunitats aïllades que en poblacions molt barrejades.

DISSECCIÓ GENÈTICA: DIFERENTS APROXIMACIONS D'ESTUDI

Actualment és possible analitzar tot el genoma humà gràcies al desenvolupament de milers de marcadors genètics altament polimòrfics (marcadors microsatèl·lits), distribuïts de forma més o menys uniforme per tots els cromosomes humans. Aquests marcadors són una eina molt poderosa per al cribratge de tot genoma i són útils per a qualsevol dels mètodes d'anàlisi genètica disponibles en l'actualitat i que bàsicament, es poden dividir en quatre grups: anàlisi de lligament genètic, mètodes de compartició d'al·lèls (*allele-sharing methods*), estudis d'associació, i anàlisi genètica d'encreuaments experimentals en models animals, com el ratolí i la rata.

Anàlisi de lligament genètic

Aquest és el mètode que s'ha emprat tradicionalment per a la localització de gran part dels gens responsables de malalties monogèniques i de fet són més de 500 els gens identificats emprant aquesta aproximació. Per a la utilització d'aquest mètode cal disposar de famílies el més extenses possible amb la malaltia a estudiar i cal disposar de material genètic tant d'individus sans com afectats.

També és important la construcció d'un model de transmissió de la malaltia, el grau de penetració, i les freqüències al·lèliques i de recombinació dels marcadors a estudiar. Aquest és el mètode que s'utilitza per a l'estudi de trets que presenten una herència mendeliana simple. No obstant, l'aplicació d'aquest mètode per a malalties complexes esdevé més difícil, ja que en la majoria de casos és impossible definir un model precís que es pugui adequar a l'herència observada. Per utilitzar aquest mètode cal disposar de genealogies grans on s'analitzen diferents marcadors polimòrfics i s'avalua la probabilitat de lligament genètic marcador/malaltia contra la probabilitat de no lligament (segregació independent).

Mètodes de compartició d'al·lèls («allele-sharing methods»)

Els mètodes d'anàlisi de compartició d'al·lèls consisteixen en l'anàlisi molecular de parelles d'afectats de la mateixa família (germà/germà, oncle/

nebot, avi/nét...). L'estudi consisteix en l'observació de si aquestes parelles d'afectats comparteixen regions genòmiques idèntiques per descendent (IBD) de forma més freqüent a l'esperada, és a dir es tracta de trobar regions comunes en el genoma dels individus afectats i que tendeixen a diferir entre afectats i no afectats. El cas més conegut és el d'anàlisi de parelles de germans afectats (*affected sib-pair*) on la presència d'un gen causant d'una determinada característica es detecta perquè en aquella regió genòmica els germans comparteixen més del 50% dels al·lels IBD. Aquest mètode s'ha emprat per algunes malalties com la diabetes tipus I, la hipertensió i els nivells d'IgE. Aquest és un mètode no paramètric, ja que no s'ha d'assumir cap patró d'herència concret i per tant s'eviten els problemes de penetració incompleta, presència de fenocòpies i heterogeneïtat genètica, però no és un mètode tan poderós com el de lligament genètic.

Un subapartat d'aquest mètode seria el mapatge per homozigositat, que pressuposa que, en una població força tancada o endogàmica, una malaltia pot haver estat introduïda per un únic individu fundador. Si es tracta d'una malaltia genètica d'herència recessiva, s'esperarà detectar un excés d'homozigositat a les regions properes al gen en qüestió. Aquest mètode s'ha emprat per assignar regions candidates per a diverses malalties genètiques (sordesa, obesitat, etc.).

Estudis d'associació

Els estudis d'associació no necessiten la definició de cap patró d'herència concret. Es basen en la comparació de casos no relacionats de pacients afectats i no afectats (*case-control*) pertanyents a una mateixa població. Un al·lel A d'un gen en qüestió es diu que està associat a un tret determinat si es presenta en una freqüència significativament superior entre els pacients que entre els individus control. Un dels problemes més importants d'aquest mètode és la definició d'un bon grup control. Tot i que aquest estudi es pot realitzar per a qualsevol polimorfisme genòmic, normalment s'ha utilitzat en l'estudi de gens on s'havia descrit una relació biològica clara amb la malaltia d'estudi. Aquests estudis han estat de gran importància en la implicació del complex HLA en l'etiologia de malalties autoimmunitàries; per exemple, l'al·lel HLA-B27 està present en un 90% dels pacients amb espondilitis anquilosant, mentre que solament ho està en un 9% de la població general. Altres estudis d'associació realitzats darrerament són entre el gen de l'apolipoproteïna E i la malaltia d'Alzheimer d'aparició tardana, o la relació entre l'enzim convertidor d'angiotensina i l'infart de miocardi. El problema principal, quan es detecta una associació, és la seva interpretació, ja que les associacions poden evidenciar-se per tres raons: (i) perquè l'al·lel A en qüestió sigui en realitat la causa de la malaltia; (ii) perquè l'al·lel A estigui en desequilibri de lligament amb la causa

de la malaltia, és a dir, aquest al·lel A tendeix a presentar-se juntament amb la mutació causant del defecte; i (iii) perquè és un artefacte degut a un problema de barreja de la població. Per tal d'evitar aquest últim cas, abans d'iniciar un estudi d'associació cal tenir en compte algunes consideracions: (i) si són possibles els estudis d'associació s'han de realitzar en poblacions relativament homogènies; (ii) degut a la dificultat d'escollir un bon grup control, cal utilitzar un control intern per tal d'establir les freqüències al·lèliques (per exemple estudiar una població d'individus afectats i els seus pares; els al·lèls presents en el pares i no en els fills afectats poden ésser utilitzats com a control intern); i per últim, (iii) un cop s'ha detectat una associació, cal intentar replicar-la en altres poblacions.

Els estudis d'associació buscant a tot el genoma no es poden realitzar en poblacions velles, grans i molt barrejades, ja que el desequilibri de lligament abraça distàncies molt curtes a poblacions d'aquest tipus i caldria l'ús de milers de marcadors per tal de detectar associació. Aquests estudis s'han de restringir a poblacions joves i genèticament aïllades, o s'han de centrar en marcadors de gens candidats.

Encreuaments experimentals

La tasca d'identificar gens de susceptibilitat per a determinades malalties humanes complexes pot veure's facilitada pel mapatge de gens de susceptibilitat en espècies experimentals (com la rata i el ratolí), extrapolant aquestes dades als humans.

L'estudi d'encreuaments d'animals experimentals permet l'anàlisi de centenars de meiosis a partir d'una sola parella de pares i s'evita el problema d'heterogeneïtat genètica. Aquests experiments han estat d'utilitat en l'estudi de l'epilèpsia, de la hipertensió, etc.

Anàlisi de gens candidats (Positional or Functional Cloning)

Degut al gran avenç en la detecció de seqüències codificadores (*EST: expressed sequence tags*) l'estratègia de recerca de gens implicats en malalties genètiques està canviant de forma molt ràpida. Les seqüències que s'obtenen a diferents laboratoris són introduïdes de forma immediata en bases de dades per tal de conèixer les seves homologies i detectar-ne diferents dominis funcionals. Amb aquesta informació es pot seguir una estratègia basada en l'estudi de la fisiopatologia de la malaltia en qüestió i en la predicció de la proteïna que podria estar implicada en aquest transtorn. Així doncs, es poden analitzar de forma discriminada aquells gens que per la seva seqüència o per la seva localització física, siguin candidats a estar implicats en una malaltia determinada. L'obtenció d'un mapa el més ampli possible de seqüències *EST* és un dels principals objectius del Projecte Genoma Humà.

BASES GENÈTIQUES D'ALGUNES MALALTIES COMPLEXES

Psoriasi

La psoriasi és una malaltia inflammatòria i hiperproliferativa de la pell que afecta aproximadament un 2% de la població general, essent més de tres vegades superior en familiars de pacients amb psoriasi. Estudis de famílies amb psoriasi donen suport a una herència multifactorial, estimant una heretabilitat d'entre el 65 al 82%, però també s'ha proposat una herència autosòmica dominant amb una penetració baixa. S'han descrit associacions entre psoriasi i certs antígens humans leucocitaris (HLA), abonant la hipòtesi que la psoriasi és una malaltia autoimmunitària mediada per cèl·lules T. L'estudi de 61 parelles de bessons va demostrar un 73% de concordança entre bessons monozigòtics i un 20% entre bessons dizigòtics. Recentment s'ha descrit lligament genètic al braç llarg del cromosoma 17. Els autors d'aquest treball van realitzar un estudi de tot el genoma emprant marcadors microsatèl·lit analitzant 8 famílies amb múltiples membres afectes de psoriasi i on semblava existir un patró d'herència autosòmic dominant. Fins al moment, però, no s'han descrit replicacions del mateix estudi en individus afectats d'altres famílies.

Asma/Atòpia

L'asma és una malaltia inflammatòria crònica de la mucosa i submucosa bronquial que comporta canvis anatòmics irreversibles en els bronquis que provoquen un deteriorament de les funcions pulmonars. És una malaltia molt freqüent amb una prevalença estimada al voltant d'un 5% de la població general. Estudis familiars proposen una forma d'herència multifactorial i estudis de bessons han estimat una heretabilitat d'entre un 30 a un 60%. L'atòpia es caracteritza per un nivell elevat d'immunoglobulina E específica al sèrum, la producció de la qual està controlada genèticament. S'ha descrit lligament genètic entre atòpia i la regió cromosòmica 11q en estudis de famílies grans amb la malaltia. Tanmateix, també s'han descrit resultats contradictoris. Recentment s'ha descrit la presència d'una substitució d'un aminoàcid (Ile181Leu) en el gen de la subunitat β del receptor d'alta afinitat d'IgE (localitzat a 11q13) i s'ha associat amb atòpia en dues poblacions diferents.

També s'ha intentat relacionar la producció d'IgE amb el cromosoma 5q31.1, en aquesta regió es troba el gen de la interleucina 4, a més d'altres gens que podrien ésser candidats en la hiperreactivitat bronquial. També s'ha descrit la relació amb l'asma i determinats haplotips del complex d'histocompatibilitat (HLA) situat al cromosoma 6. S'han realitzat estudis d'associacions al·lèliques en parelles de germans amb asma i els gens dels complexos α i β dels receptors de les cèl·lules T (TCR), que varen detectar un

excés de compartició d'al·lels dels progenitors en els germans afectats, significativament superior a l'esperat.

Malaltia d'Alzheimer

La malaltia d'Alzheimer és la causa més important de demència amb aparició a partir dels 40 anys. Actualment són 4 els gens que s'han descrit implicats en la predisposició a patir aquesta malaltia. Els gens presenilin I i II als cromosomes 14 i 1, respectivament, són els principals responsables dels casos primerencs de malaltia d'Alzheimer, representant un nombre inferior al 5% del total dels pacients amb la malaltia. La forma més comuna d'Alzheimer, la d'aparició tardana, va demostrar lligament genètic amb el cromosoma 19 (tant utilitzant estudis de lligament genètic com amb mètodes no paramètrics). El gen *APOE* (apolipoproteïna E) mapa la regió en qüestió i semblava un bon candidat per estar implicat en aquesta malaltia. Existeixen tres al·lels majoritaris d'aquest locus que donen diferents proteïnes i s'ha observat que un d'aquests al·lels (*APOE**4) està altament associat amb la malaltia, tot incrementant-ne el risc i disminuint-ne l'edat de presentació. A més a més, existeix el gen *APP* al cromosoma 21 que sembla ser el responsable de menys de 1,1% dels casos de la malaltia, tot presentant un patró d'herència autosòmic dominant. Tanmateix, amb la informació de què disposem actualment ens queden per explicar aproximadament el 50% dels casos d'aquesta malaltia, que probablement s'entendran degut a l'efecte d'un gran nombre de gens i de la seva interacció mútua i amb determinats factors ambientals.

Diabetes Mellitus Insulinodependent (IDDM)

Fins ara són dotze les regions genòmiques que s'han implicat en el desenvolupament de la diabetes de tipus 1 (insulinodependent). El locus major implicat en aquesta malaltia s'ha anomenat *IDDM1*, en el complex major d'histocompatibilitat (MHC), al cromosoma 6p21. Aquest locus està implicat en el 35% de les famílies amb aquesta malaltia. El locus *IDDM2* està localitzat a 11p15 i consisteix en el nombre variable de repeticions en tàndem (VNTR) localitzades a la regió genòmica on es troba el gen de la insulina (*INS*). S'ha demostrat l'existència de diferents haplotips de protecció/predisposició a la diabetis i s'ha observat una diferència important de la quantitat de RNA del gen de la insulina dependent d'aquest haplotip.

Esquizofrènia

L'esquizofrènia és una malaltia psiquiàtrica multifactorial amb un patró d'herència complex. S'han realitzat diversos estudis genètics en famílies amb aquesta malaltia. Recentment s'han publicat diversos articles en els quals s'ha

analitzat tot el genoma en la recerca de gens que predisposin a aquesta greu malaltia. En alguns cromosomes s'ha descrit lligament genètic (6, 9, 20 i 22), però de moment els estudis només s'han pogut replicar en el cromosoma 6.

* * *

En resum, actualment estem en una situació en la qual, gràcies a la descripció de mapes genètics molt densos (tant pel que fa a marcadors genètics, com a seqüències codificadores), es pot abordar l'anàlisi genètica de malalties complexes per tal d'intentar comprendre-les millor i poder desenvolupar nous tractaments per a malalties greus que afecten un elevat nombre de pacients. Aquesta tasca necessita de l'estreta col·laboració entre clínics i centres de genètica altament especialitzats, a més de programes de recerca que potenciïn l'anàlisi d'aquestes malalties des del vessant genètic.

BIBLIOGRAFIA

- Cordell, H. J., Todd, J. A. (1995). Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends in Genetics* **11**, 499–504.
- Davies, J. L., Kawaguchi, Y., Bennett, S. T., Copeman, J. B., Cordell, H. J., Pritchard, L. E., Reed, P. W., Gough, S. C. L., Jenkins, S. C., Palmer, S. M., Balfour, K. M., Rowe, B. R., Farrall, M., Barnett, A. H., Bain, S. C., Todd, J. A. (1994). A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Science* **371**, 130–136.
- Houwen, R. H. J., Baharloo, S., Blankenship, K., Raeymaekers, P., Juyn, J., Sandkuijl, L. A., Freimer, N. B. (1994). Genome screening by searching for shared segments: mapping a gene for benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Nature Genetics* **8**, 380–386.
- Lander, E., Kruglyak, L. (1995). Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nature Genetics* **11**, 241–247.
- Lander, E., Schork, N. (1994). Genetic dissection of complex traits. *Science* **265**, 2037–2048.
- Marxh, D. G., Neely, J. D., Breazeale, D. R., Ghosh, B., Freidhoff, L. R., Ehrlich-Kautzky, E., Schou, C., Krishnaswamy, G., Beaty, T. (1994). Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers ant total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* **264**, 1152–1155.
- Moffatt, M. F., Hill, M. R., Cornélis, F., Schou, C., Faux, J. A., Young, R. P., James, A. L., Ryan, G., Soeuf, P., Musk, A. W., Hopkin, J. M., Cookson, W. O. C. M. (1994). Genetic linkage of T-cell receptor α/β complet to specific IgE responses. *The Lancet* **343**, 1597–1600.
- Moises, H. W., Yang, L., Kristbjarnarson, H., Wiese, C., Byerkey, W., Macciardi, F., Arolt, V., Blackwood, D., Liu, X., Sjögren, B., Aschauer, H. N., Hwu, H. G., Jang, K., Livesley, W. J., Kennedy, J. L., Zoega, T., Ivarsson, O., Bui, M. T., Yu, M. H., Havsteen, B., Commenges, D., Weissenbach, J., Schwinger, E., Gottesman, I. I., Pakstis, A. J., Wetterberg, L., Kidd, K. K., Helgason, T. (1995). An international two-stage genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes. *Nature Genetics* **11**, 321–324.

- Pericak-Vance, M., Haines, J. L. (1995). Genetic susceptibility to Alzheimer disease. *Trends in Genetics* **11**, 504–508.
- Postma, D. S., Bleecker, E. R., Amelung, P. J., Holroyd, K. J., Xu, J., Panhuysen, P. I. M., Meyers, D. A., Levitt, R. C. (1995). Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *The New England Journal of Medicine* **333**, 894–900.
- Shrikawa, T., Li, A., Dubowitz, M., Dekker, J. W., Shaw, A. E., Faux, J. A., Ra, C., Cookson, W. O. C. M., Hopkin, J. M. (1994). Association between atopy and variants of the b subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Nature Genetics* **7**, 125–130.
- Tomfohrde, J., Silverman, A., Barnes, R., Fernández-Vina, M. A., Young, M., Lory, D., Morris, L., Wuepper, K. D., Stastny, P., Menter, A., Bowcock, A. (1994). Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science* **264**, 1141–1145.