

Tema 2

El Genoma Humano

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

1. El Genoma Humano
2. Variabilidad Genética Humana
3. Genética vs. Ambiente
4. Genética de las enfermedades complejas

Parte 1

El Genoma Humano

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

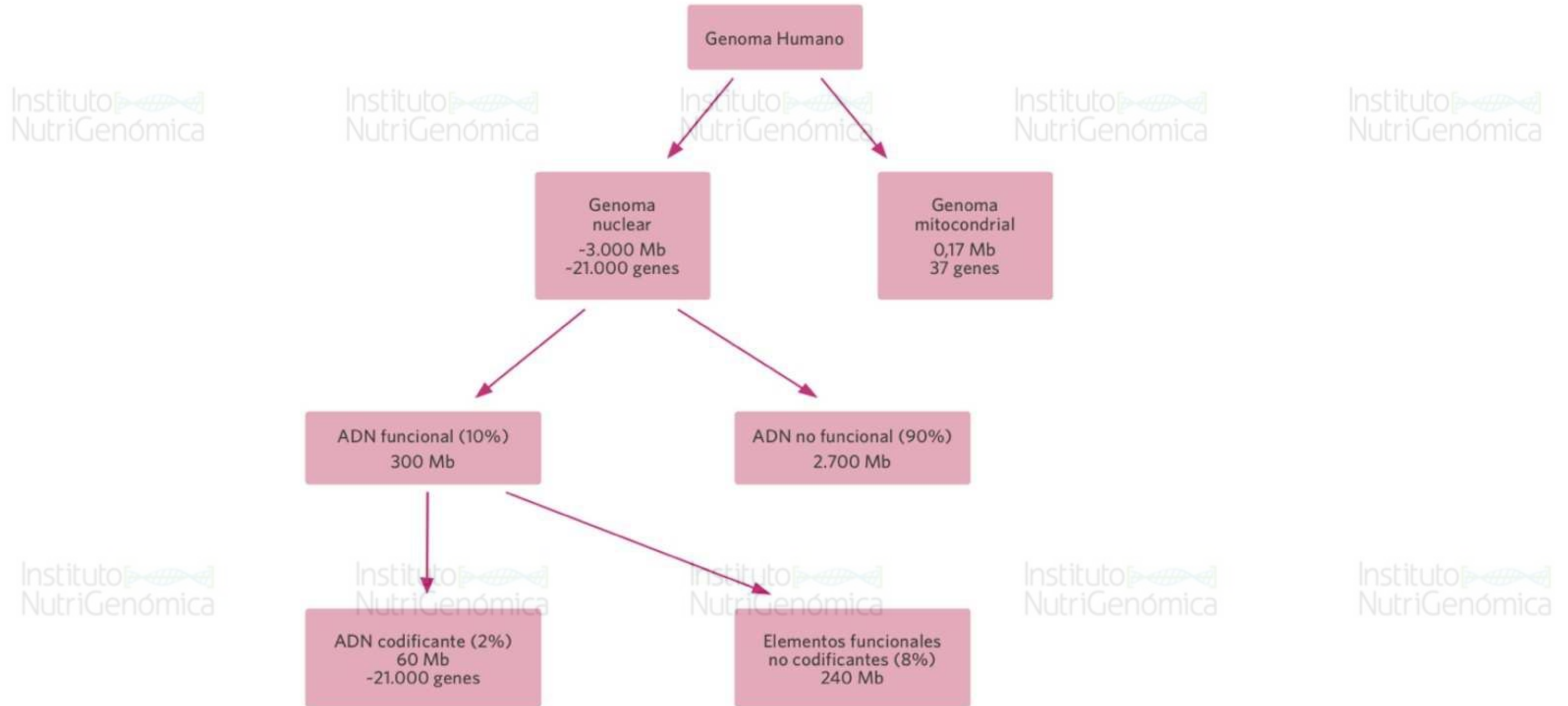
Instituto 
NutriGenómica

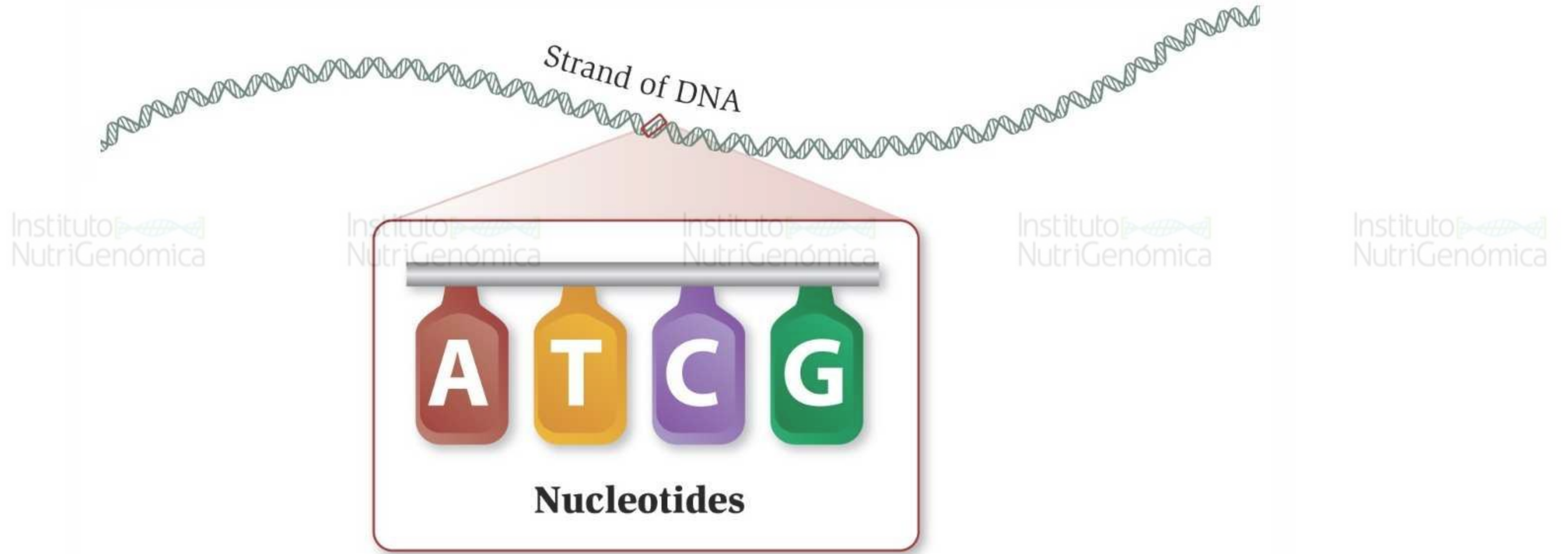
Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

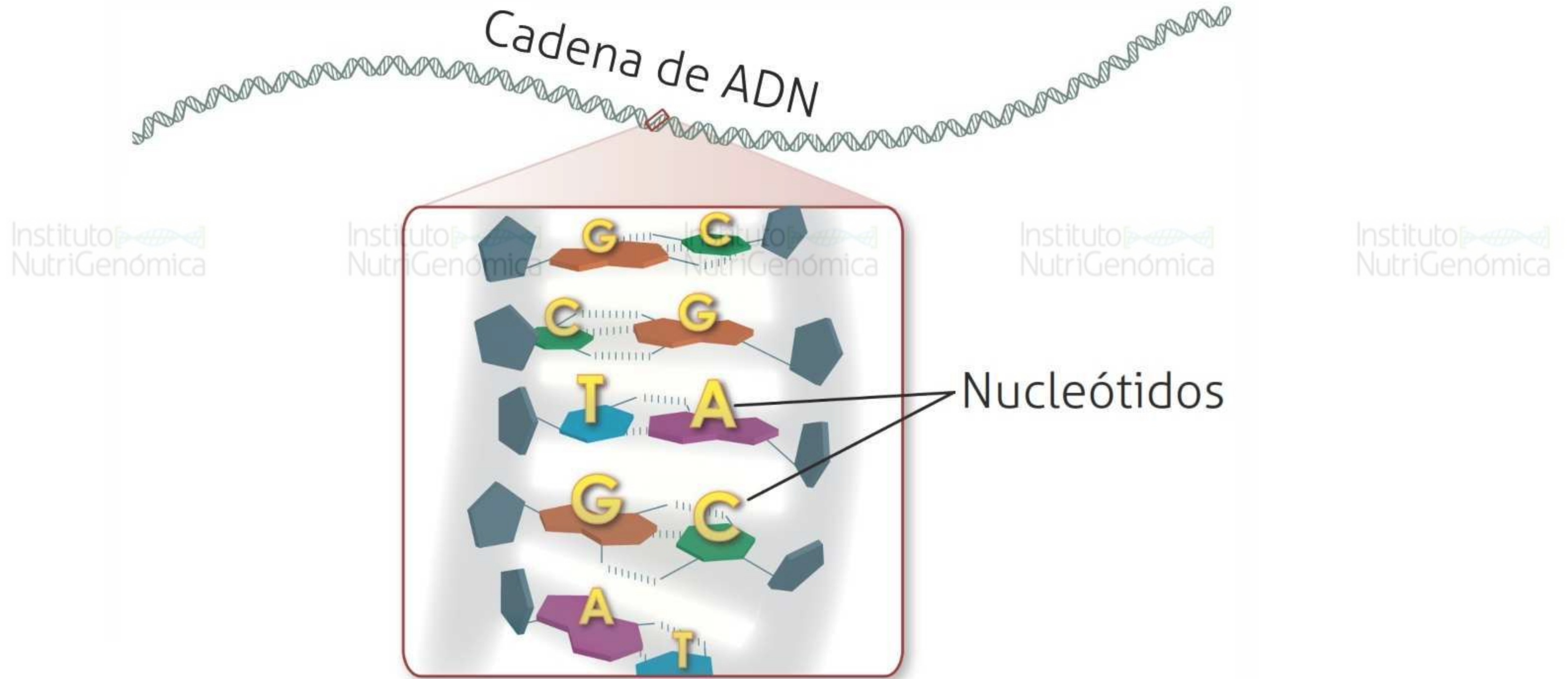
Instituto 
NutriGenómica

- ▶ ≈ 3.000 millones de nucleótidos (3×10^9)





Hay 4 tipos principales de "unidades" (nucleótidos) en el ADN:
Adenina, Timina, Citosina y Guanina



El ADN consiste en una doble cadena (dos secuencias de nucleótidos, complementarias), unidas por puentes de hidrógeno enlazando parejas de estos cuatro nucleótidos (A-T y G-C)

- ▶ ≈ 3.000 millones de nucleótidos (3×10^9)
- ▶ 24 cromosomas diferentes (22 autosomas y 2 croms. sexuales)

- ▶ ≈ 3.000 millones de nucleótidos (3×10^9)
- ▶ 24 cromosomas diferentes (22 autosomas y 2 croms. sexuales)
- ▶ Alrededor del 3% codificante y del 10% funcional

- ▶ ≈ 3.000 millones de nucleótidos (3×10^9)
- ▶ 24 cromosomas diferentes (22 autosomas y 2 croms. sexuales)
- ▶ Alrededor del 3% codificante y del 10% funcional
- ▶ Unos 20.000 genes, con una longitud media de 3000 bases, aunque con una elevada variación (el gen de la distrofina tiene 2,4 millones de nucleótidos)

- ▶ ≈ 3.000 millones de nucleótidos (3×10^9)
- ▶ 24 cromosomas diferentes (22 autosomas y 2 croms. sexuales)
- ▶ Alrededor del 3% codificante y del 10% funcional
- ▶ Unos 20.000 genes, con una longitud media de 3000 bases, aunque con una elevada variación (el gen de la distrofina tiene 2,4 millones de nucleótidos)
- ▶ El 99,9% de los nucleótidos son exactamente los mismos en todas las personas

Parte 2

Variabilidad Genética Humana

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

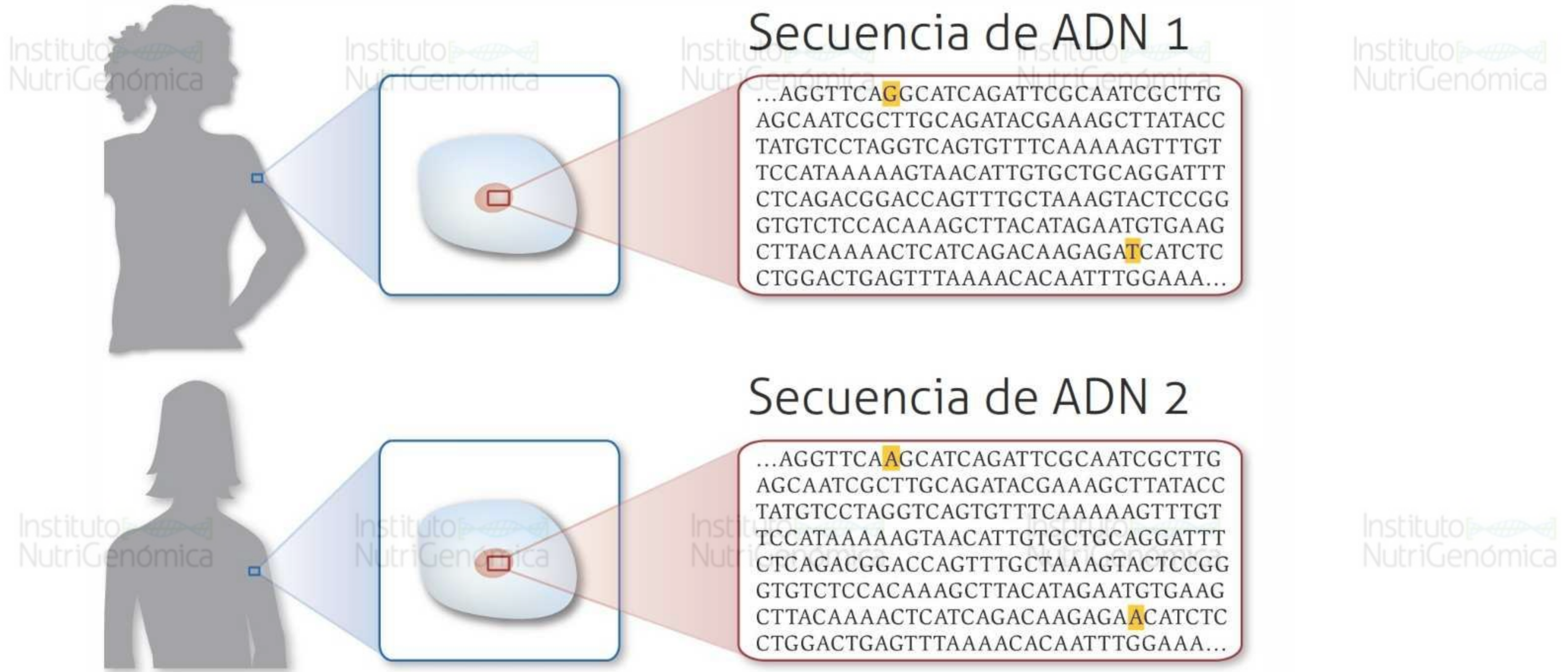
Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

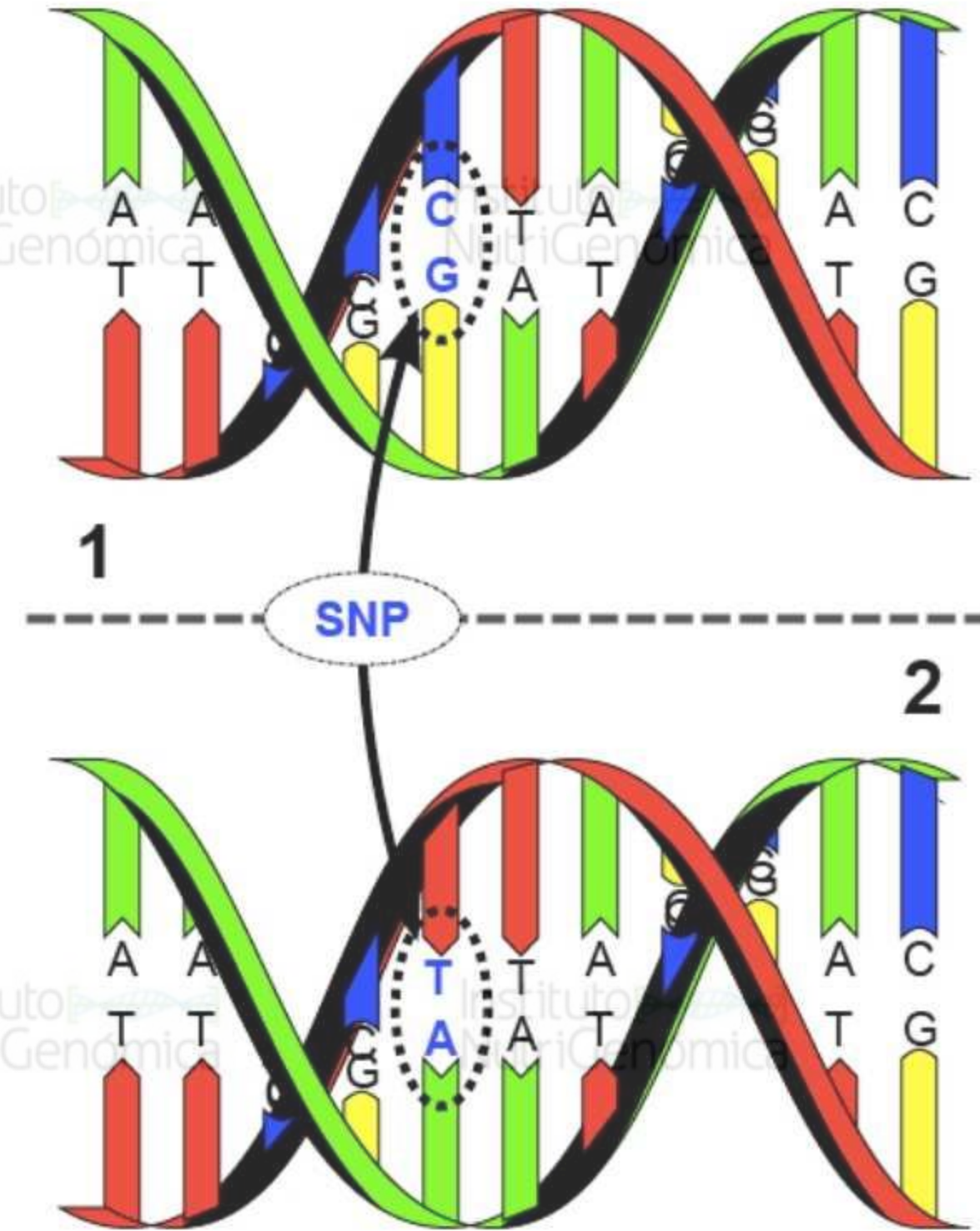
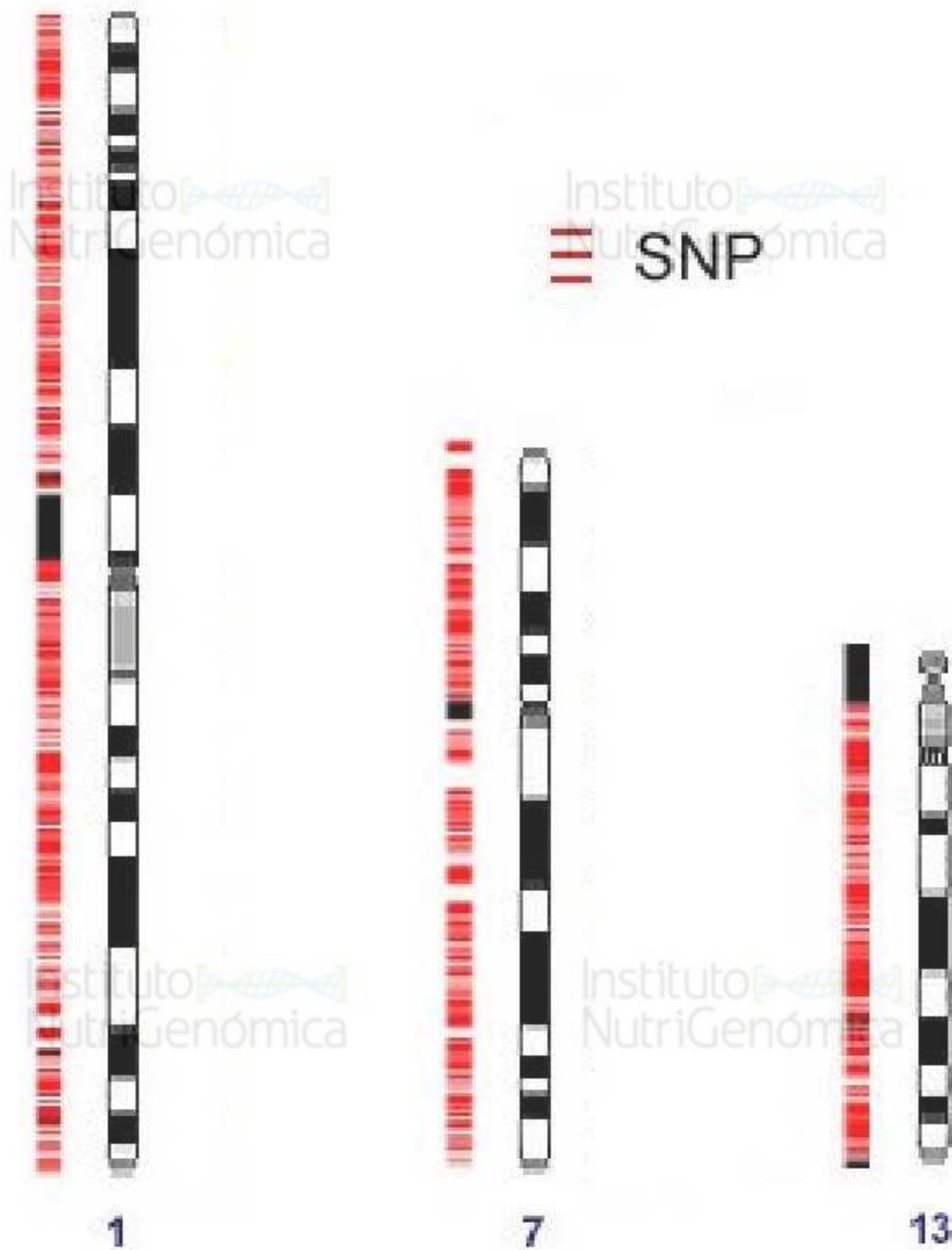
Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

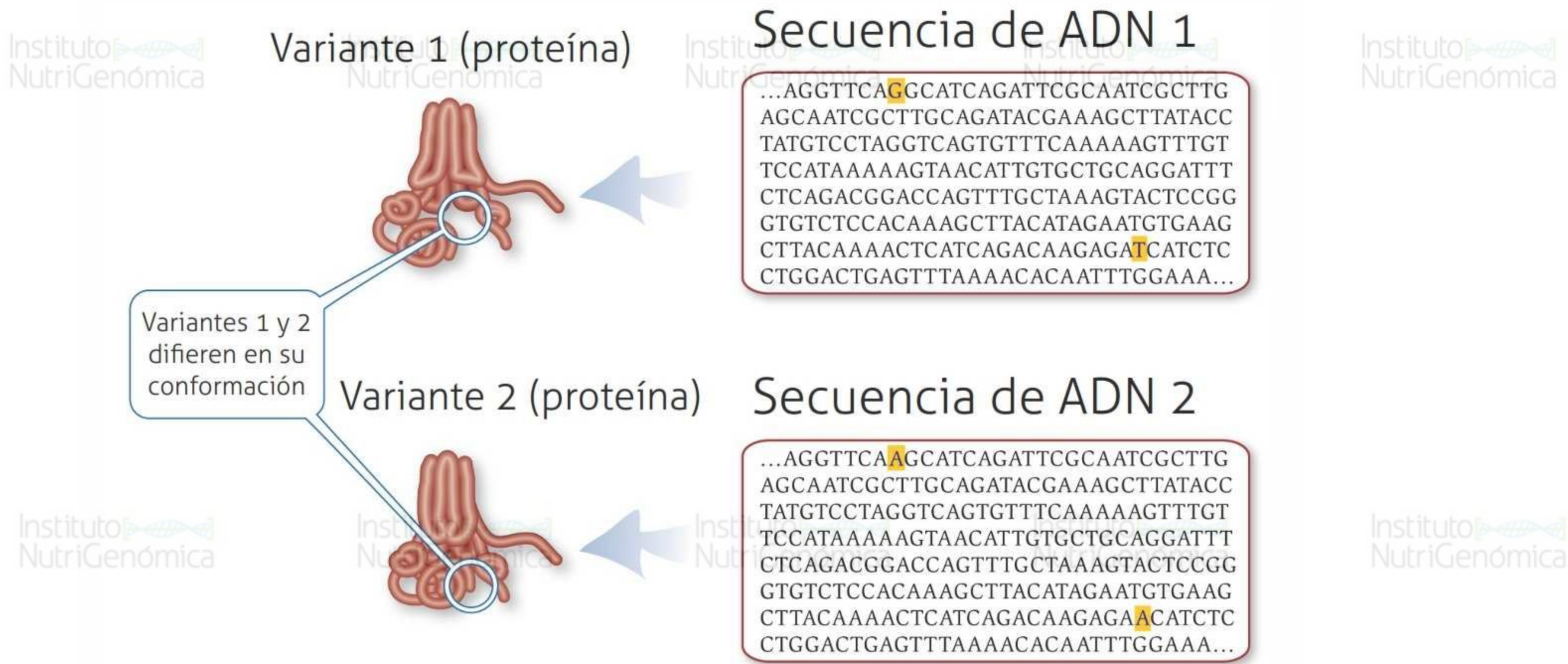
1‰ cambios en la secuencia entre individuos
(≈ 3 millones de diferencias en total)



Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs, ó SNVs)

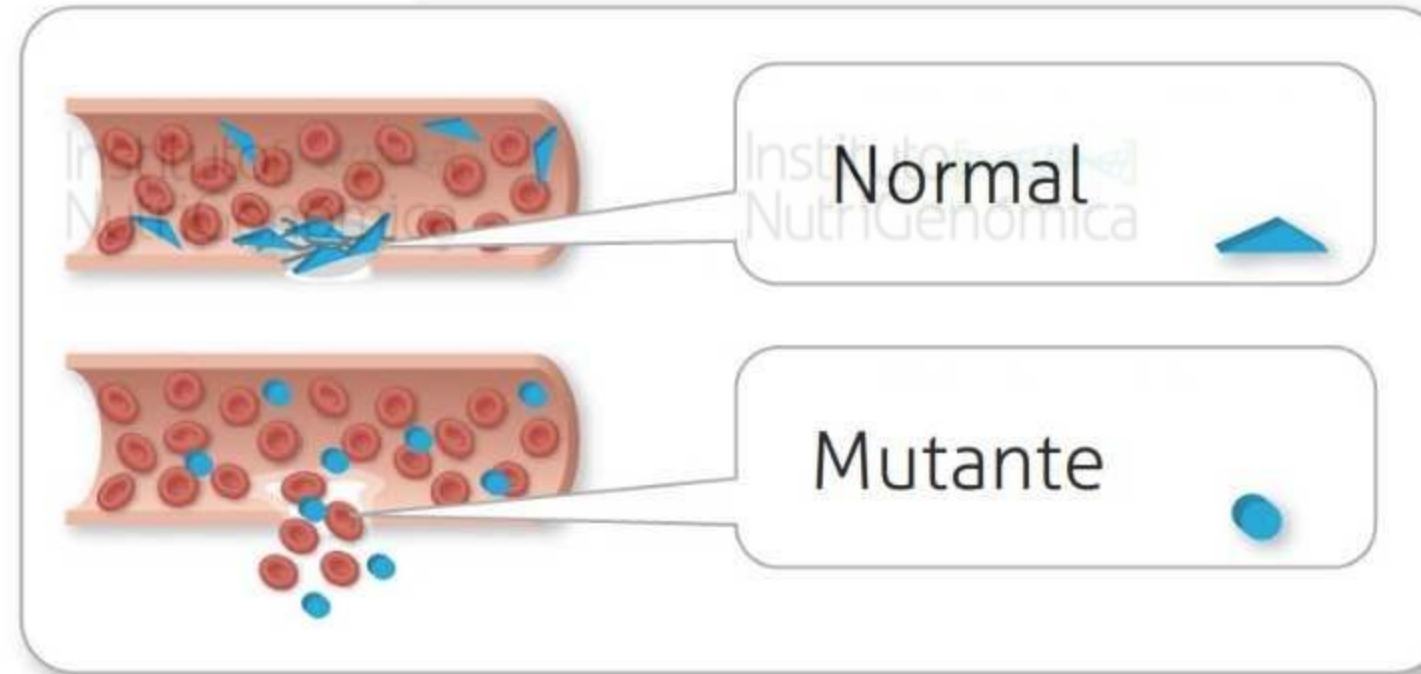


Diferencias en la secuencia de ADN codifican implica diferencias en la función de la proteína

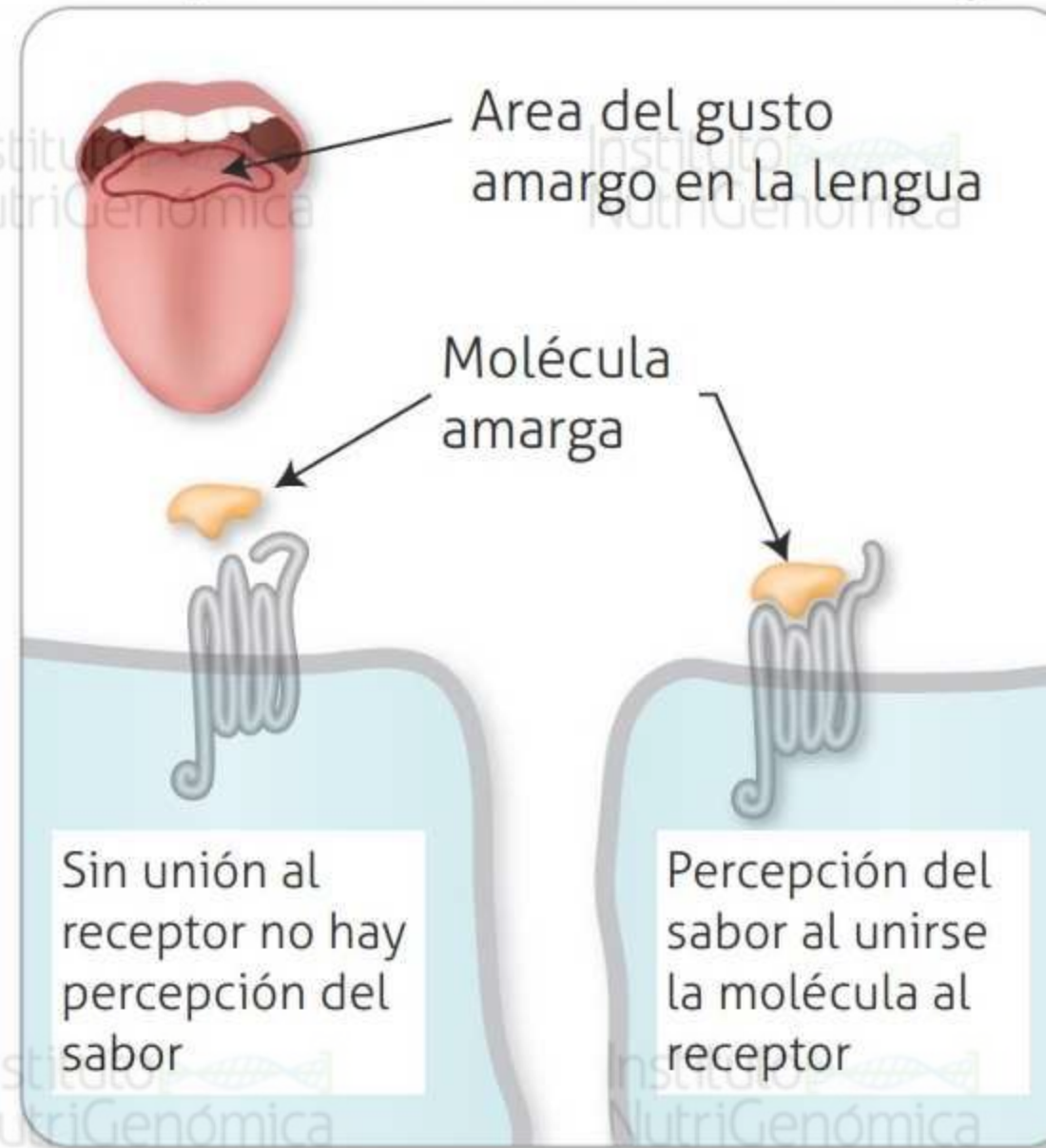


Algunas características genéticas están determinadas por un solo gen...

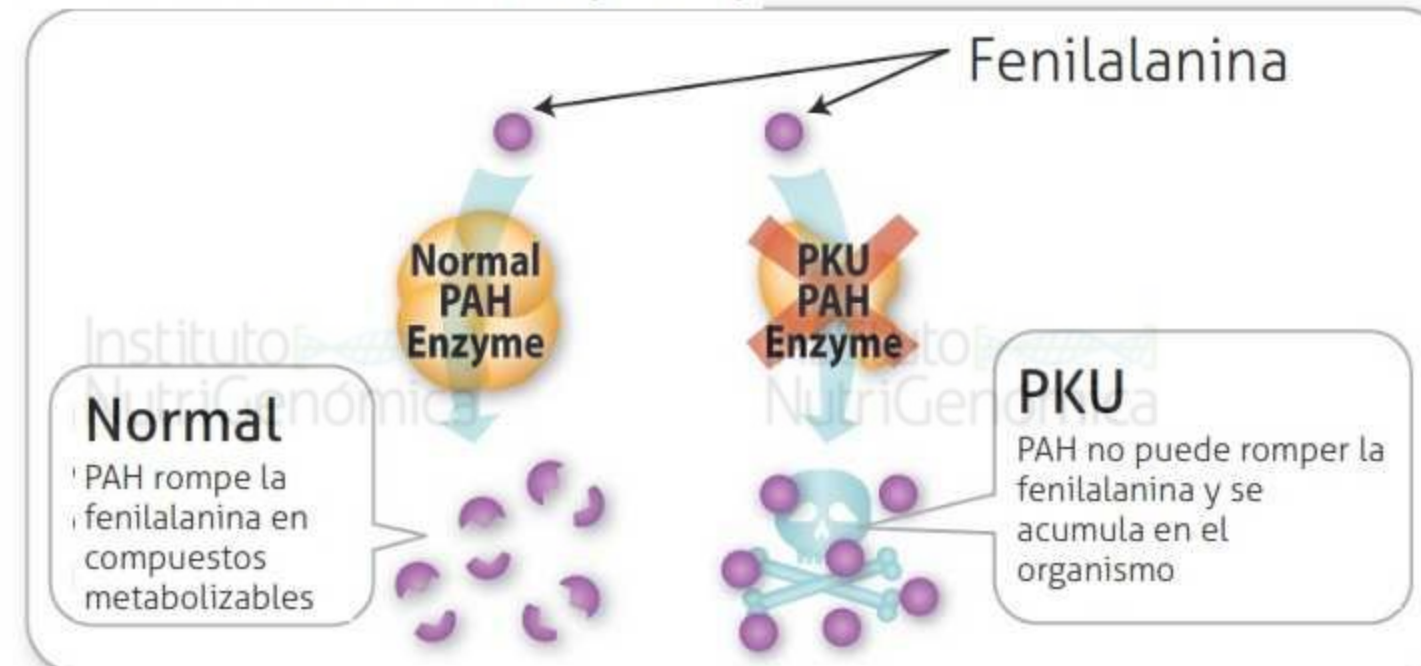
1- Hemofilia



2- Capacidad de detección del gusto amargo

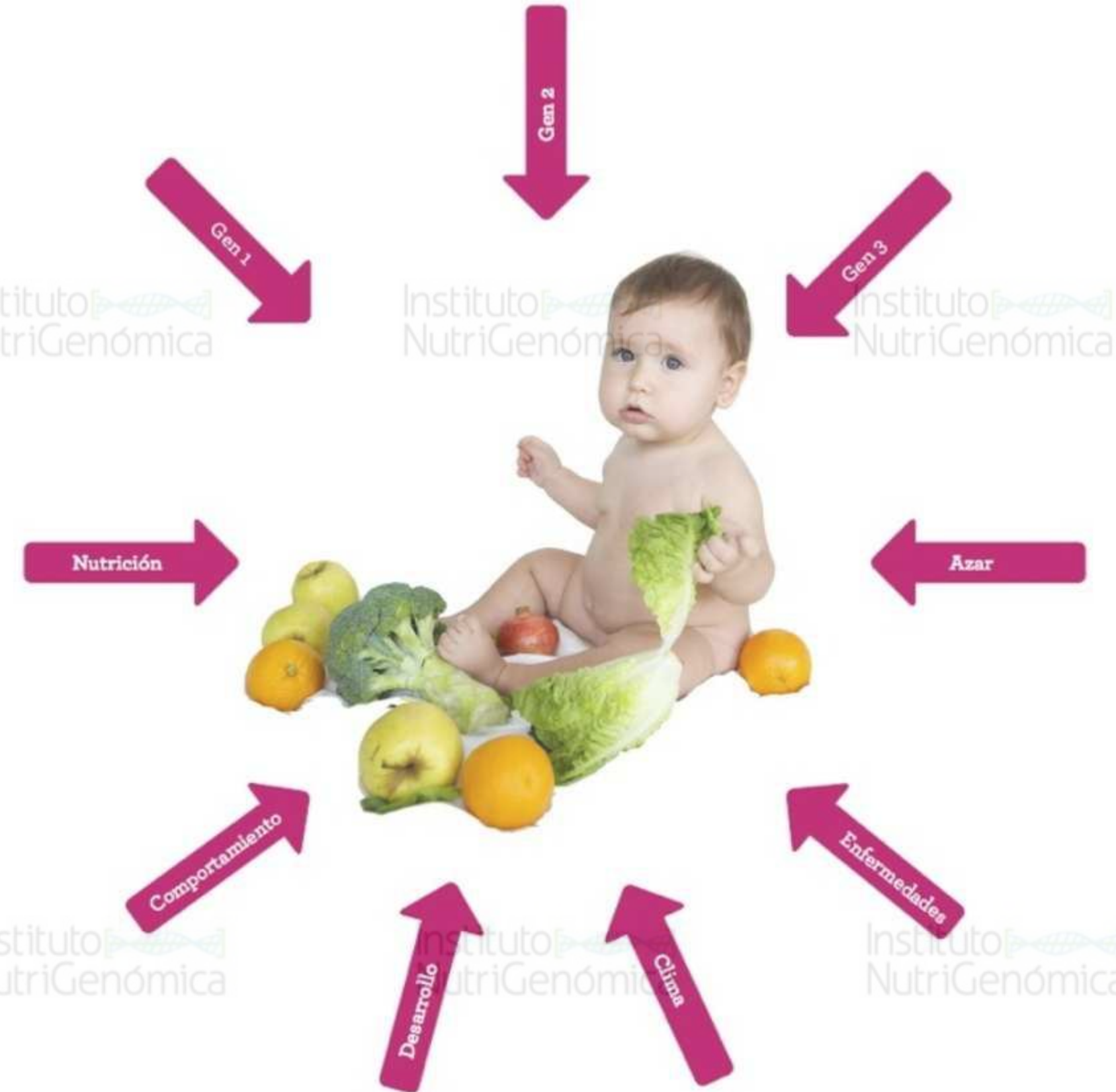


3- Fenilcetonuria (PKU)

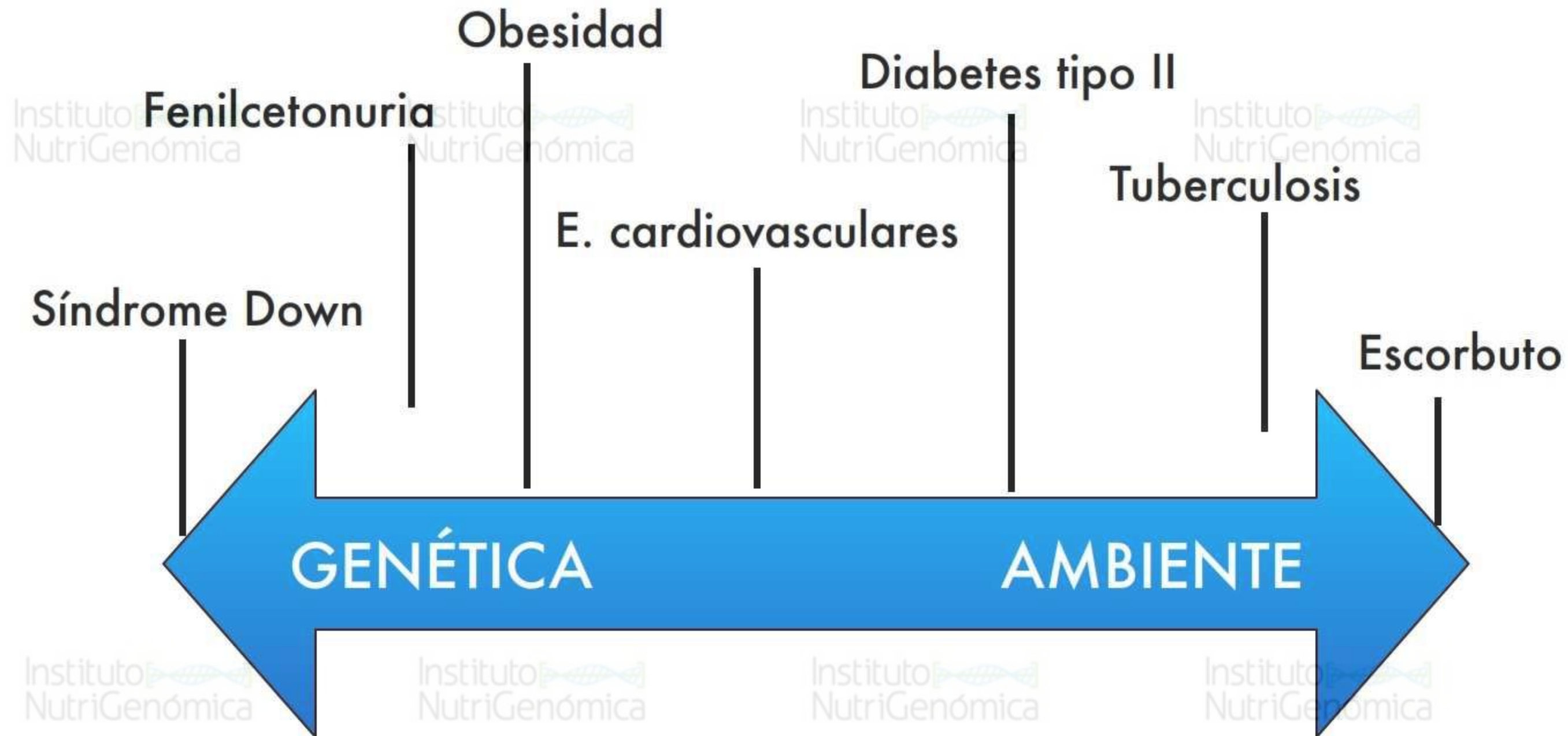


● **Single-gene traits are rare**

Pero la mayoría están determinadas por un conjunto de factores, tanto genéticos como ambientales



Genética vs. Ambiente



El conocimiento de los factores ambientales de riesgo (p.ej. nutricionales) abre la puerta a la **prevención** de la enfermedad

¿Qué debo hacer para evitar la diabetes?

El conocimiento de los factores ambientales de riesgo (p.ej. nutricionales) abre la puerta a la **prevención** de la enfermedad

¿Qué debo hacer para evitar la diabetes?

El conocimiento de los factores genéticos de riesgo abren la puerta a la **predicción** y el **tratamiento** de una determinada enfermedad:

¿Seré diabético?

¿Responderá mi diabetes al tratamiento con insulina?

Parte 3

Genética vs. Ambiente

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

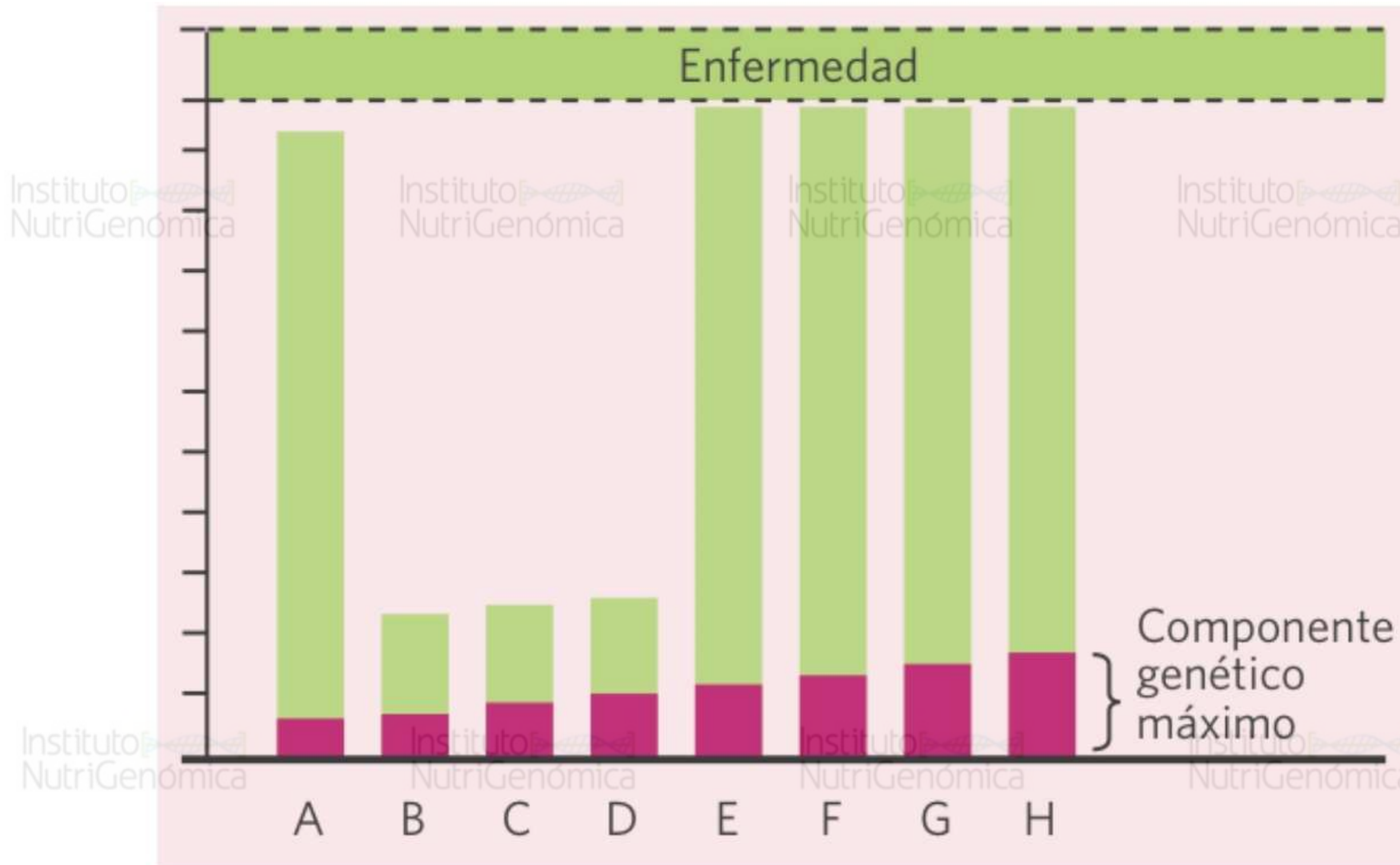
Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

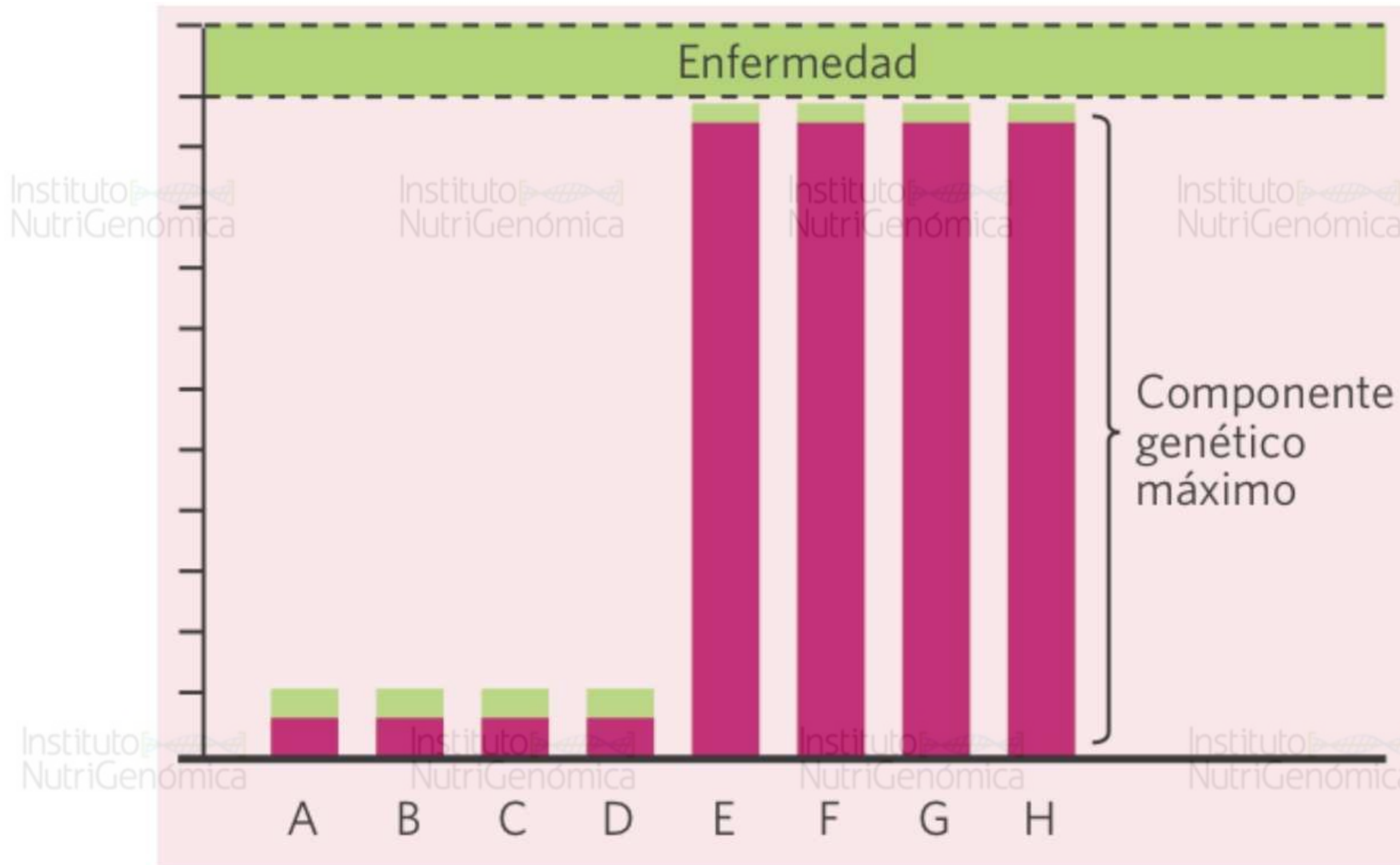
Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

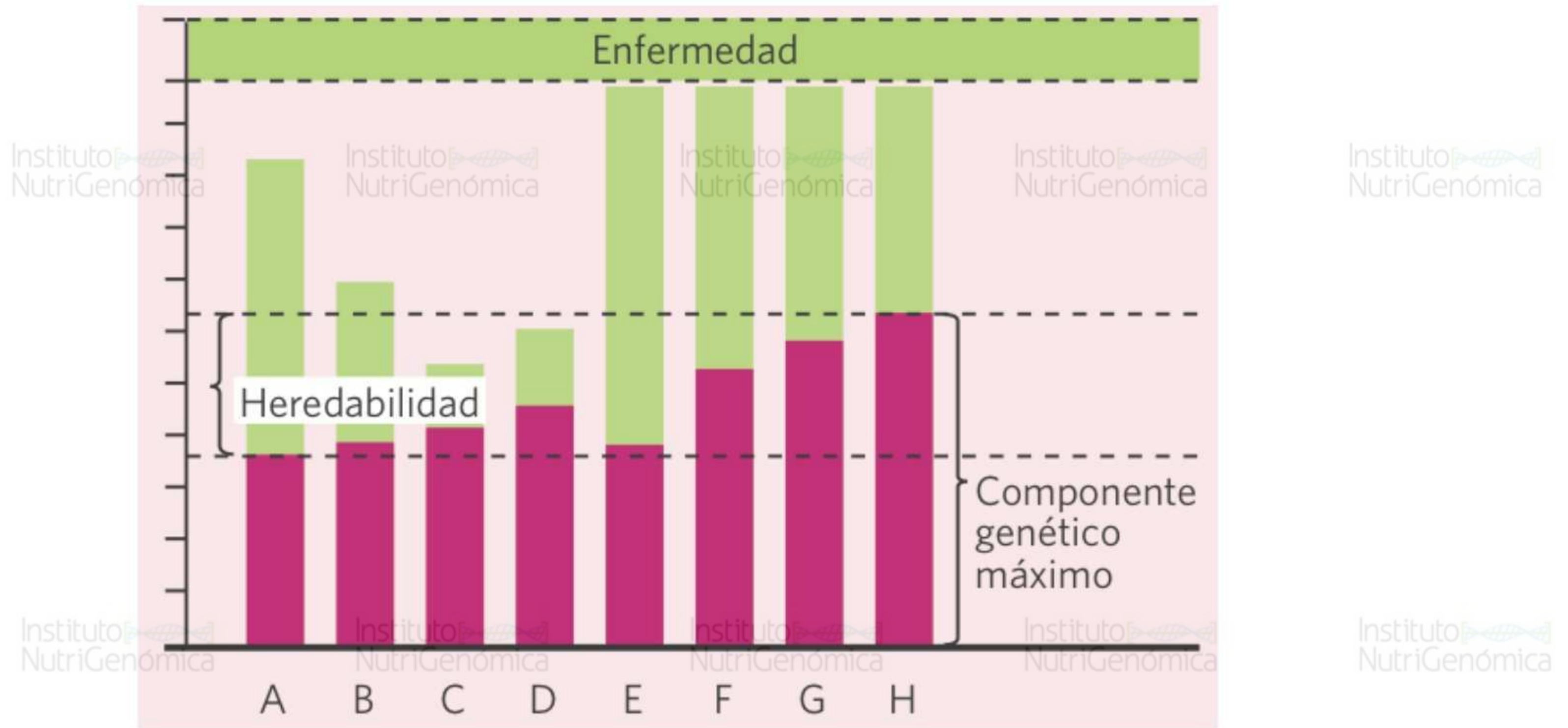
Genética vs. Ambiente: Heredabilidad



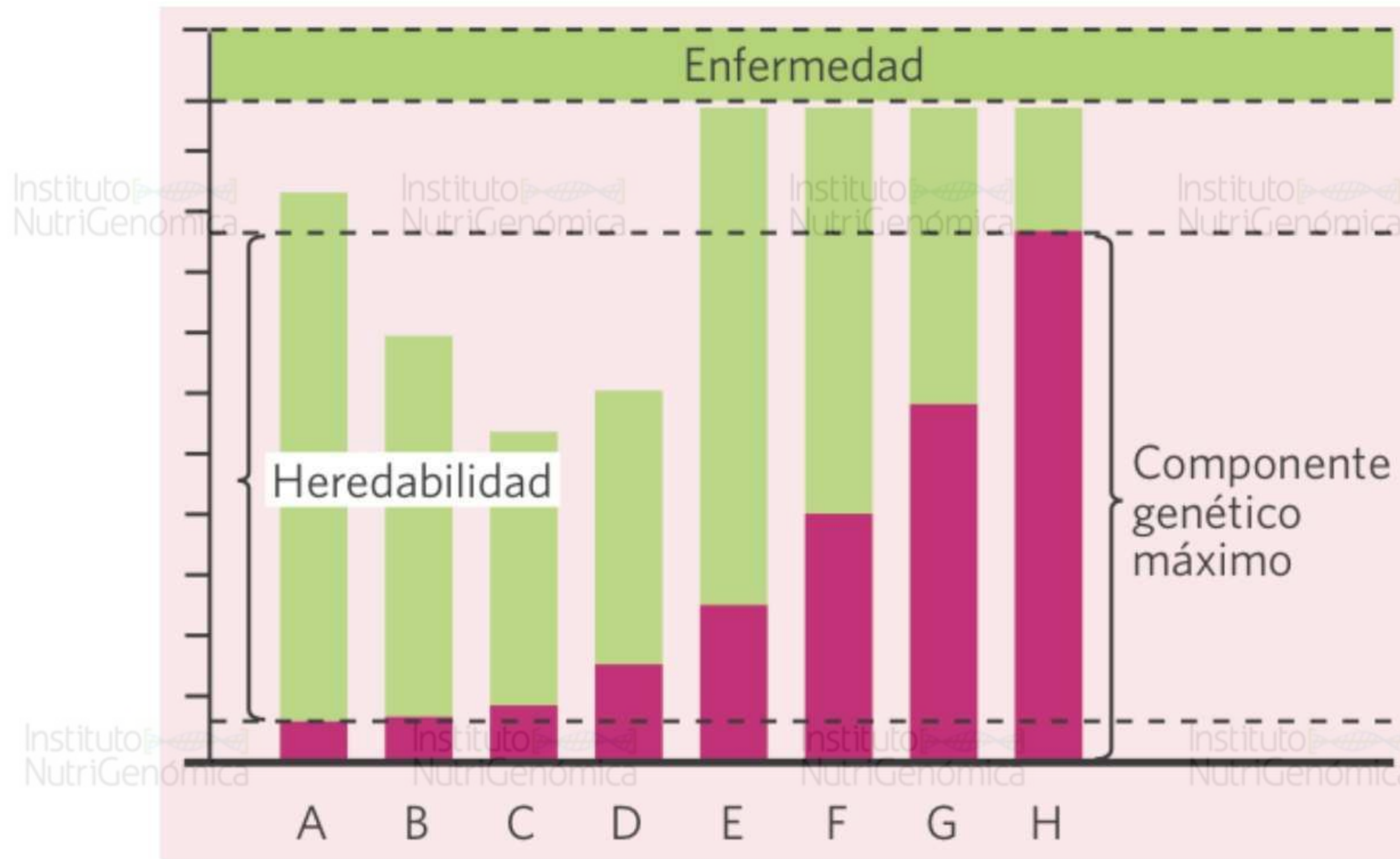
Genética vs. Ambiente: Heredabilidad



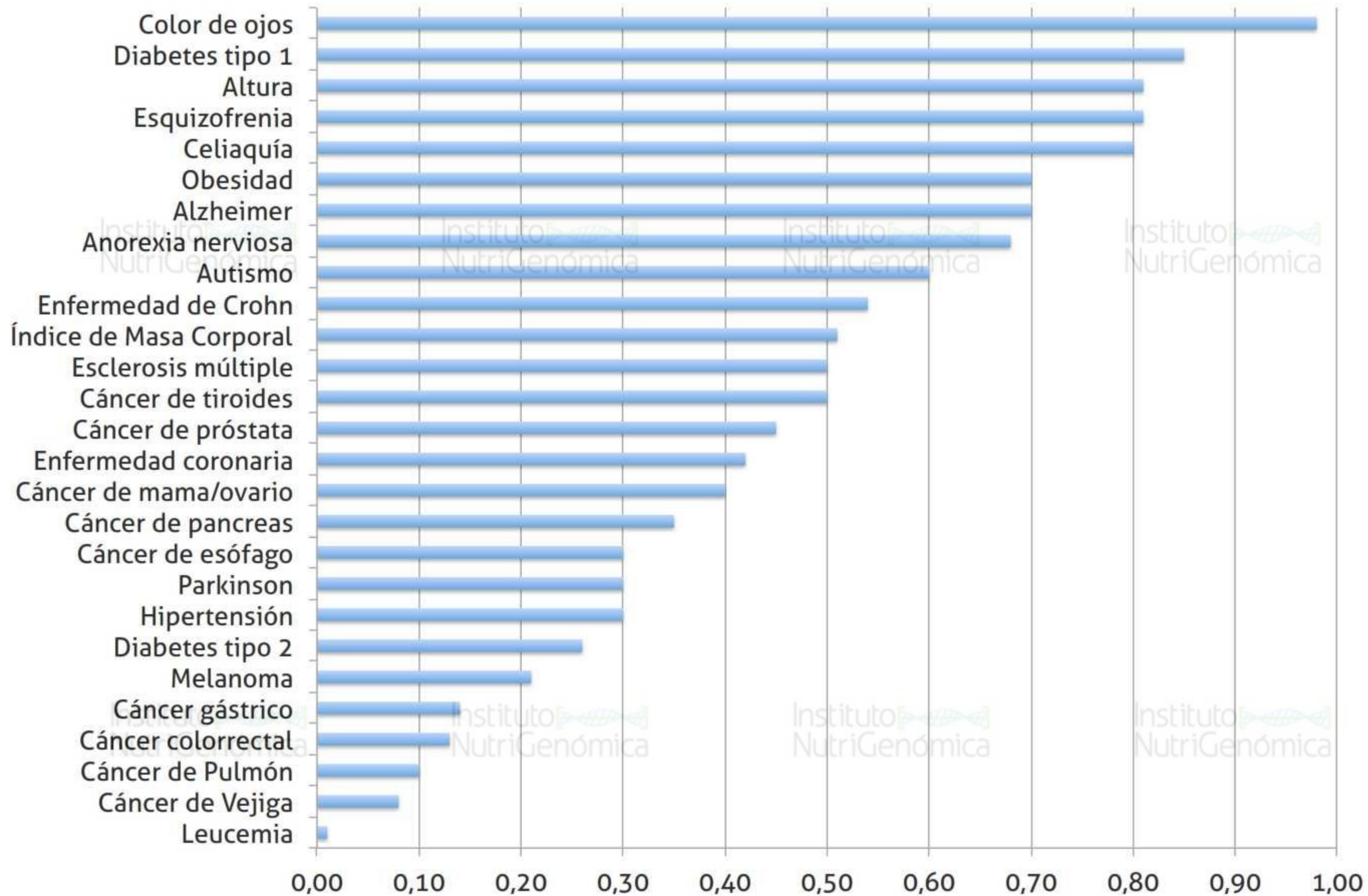
Genética vs. Ambiente: Heredabilidad



Genética vs. Ambiente: Heredabilidad



Genética vs. Ambiente: Heredabilidad



Parte 4

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Genética de las enfermedades complejas

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas

Diabetes

Control

ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN
Se buscan marcadores genéticos a diferentes frecuencias en personas enfermas (casos) vs sanas (controles)

	Diabetes	Control
HLA-DR4	17	7
No HLA-DR4	20	30
	37	37

Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas

	Diabetes	Control	
HLA-DR4	17	7	24
No HLA-DR4	20	30	50
	37	37	

Proporción (Odds) presencia/ausencia del HLA-DR4 en casos = $17/20$

Proporción (Odds) presencia/ausencia del HLA-DR4 en controles = $7/30$

Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas

	Diabetes	Control	
HLA-DR4	17	7	24
No HLA-DR4	20	30	50
	37	37	

Proporción (Odds) presencia/ausencia del HLA-DR4 en casos = $17/20$

Proporción (Odds) presencia/ausencia del HLA-DR4 en controles = $7/30$

Es evidente que hay una mayor presencia del alelo DR4 del HLA en casos que en controles, pero... ¿cuánto más?

Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas

	Diabetes	Control	
HLA-DR4	17	7	24
No HLA-DR4	20	30	50
	37	37	

Proporción (Odds) presencia/ausencia del HLA-DR4 en casos = 17/20

Proporción (Odds) presencia/ausencia del HLA-DR4 en controles = 7/30

Es evidente que hay una mayor presencia del alelo DR4 del HLA en casos que en controles, pero... ¿cuánto más? Para cuantificar esta magnitud, se calcula la razón entre ambas proporciones, casos vs controles, definiéndose así la **ODDS-RATIO**.

$$\text{ODDS-RATIO (OR)} = (17/20) / (7/30) = 0,8 / 0,2 = 3,7$$

Odds-Ratio de ≈ 4 debemos leerlo como 4:1

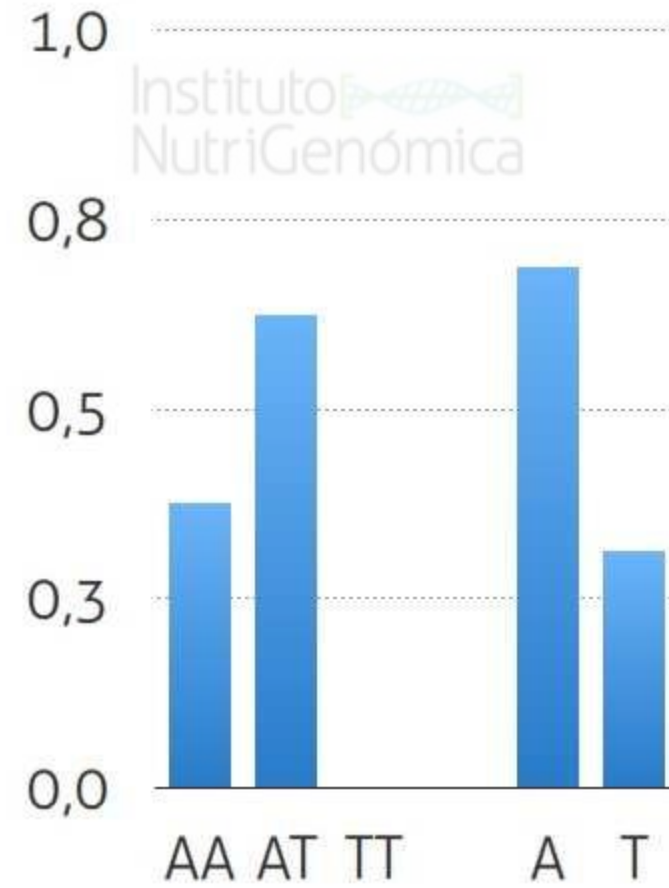
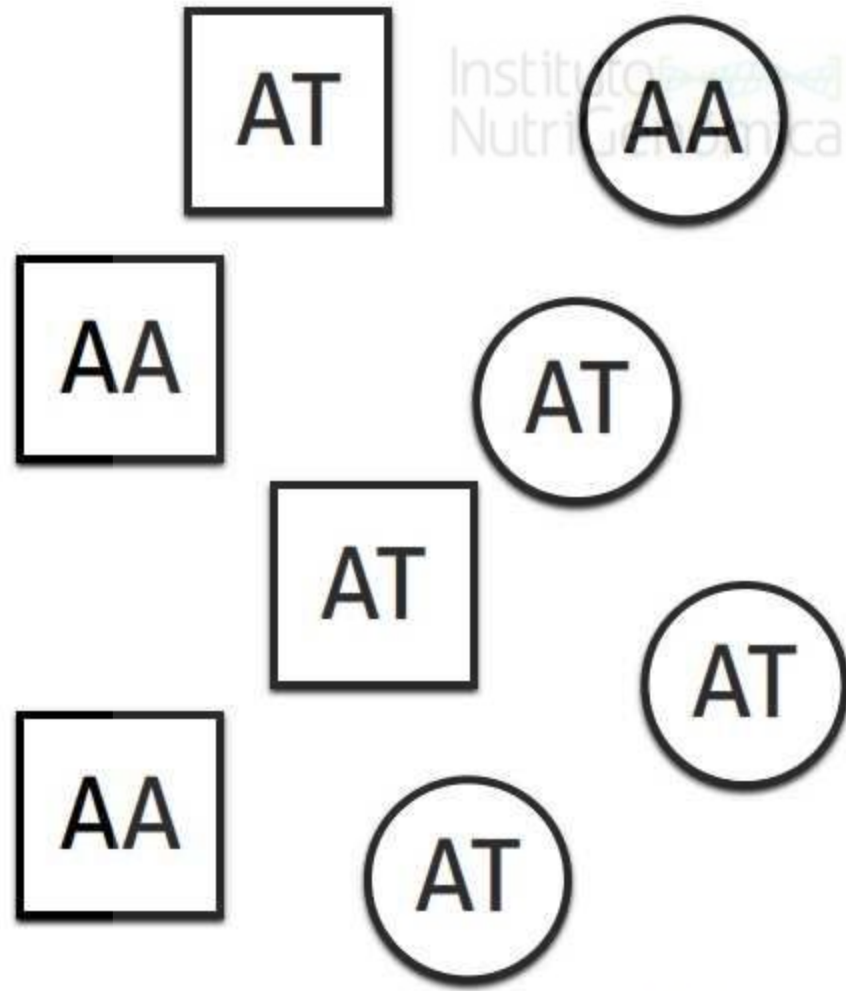
Es decir, la diabetes aparece ≈ 4 veces más en presencia del genotipo HLA-DR4 que en su ausencia.

Para saber si esta razón difiere de 1:1, se realiza un test estadístico (básicamente una chi-2). En nuestro ejemplo, el valor de chi-2 difiere significativamente de 1 y por tanto la odds-ratio difiere significativamente del valor 1:1 (no diferencias en las proporciones entre casos y controles).

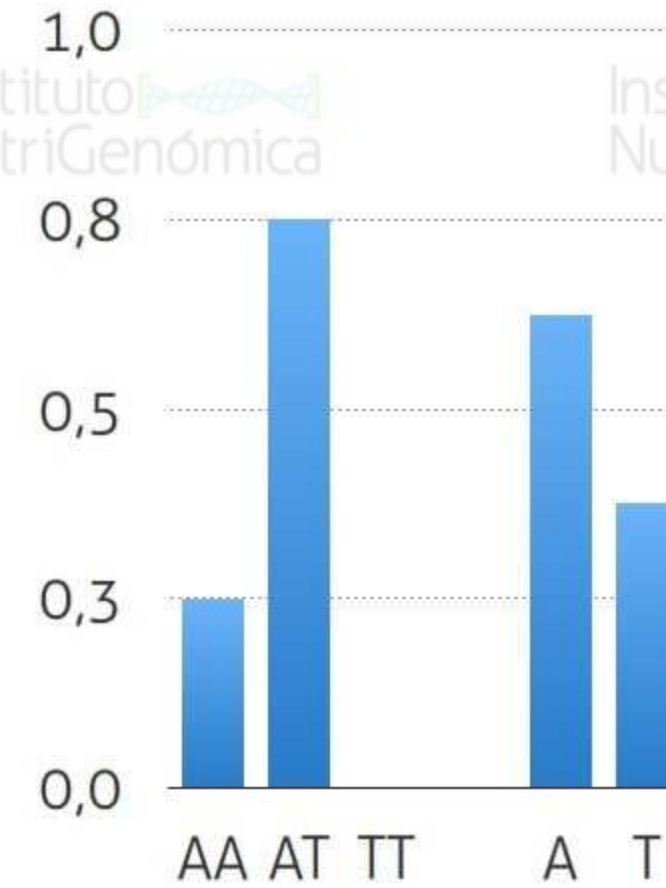
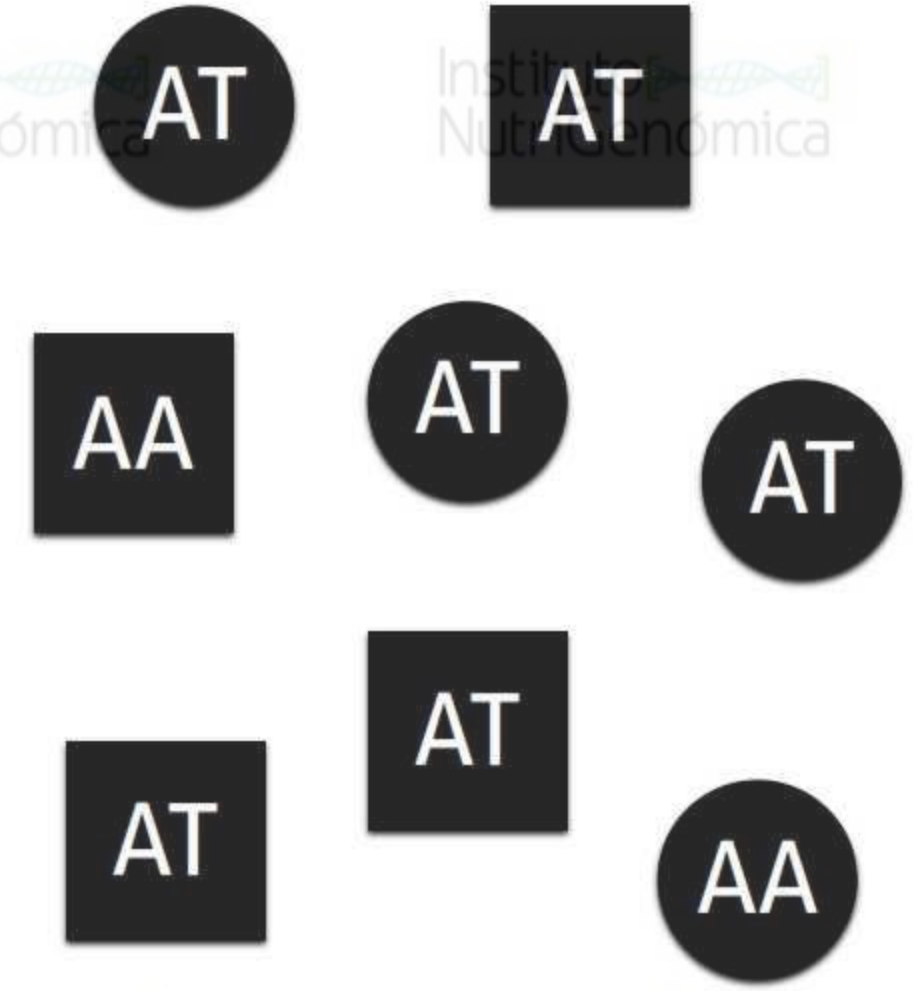
En nuestro caso implica que los individuos con diabetes es más probable que presenten el alelo DR4 - ASOCIACIÓN SIGNIFICATIVA (que no causalidad)

Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas

Controles



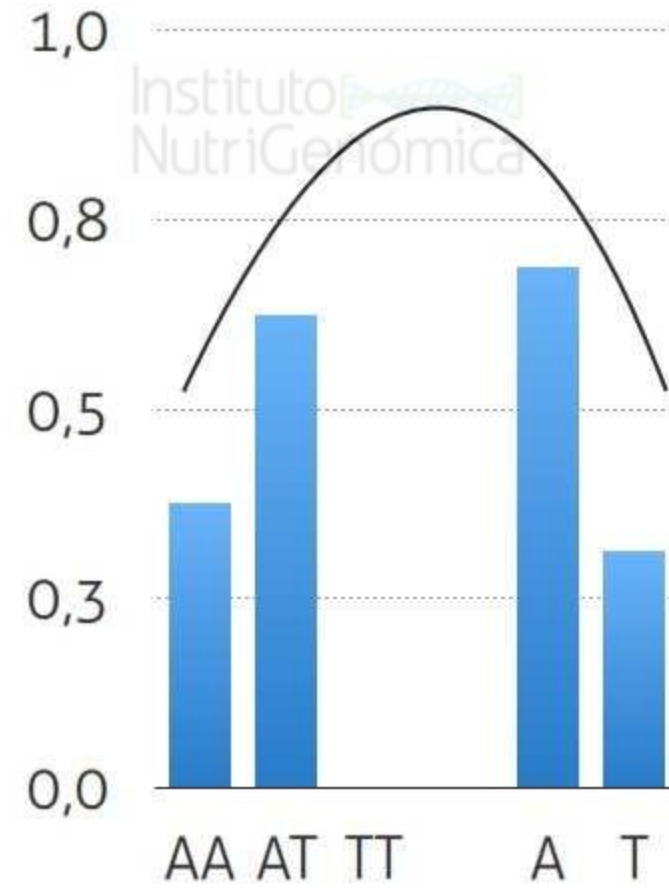
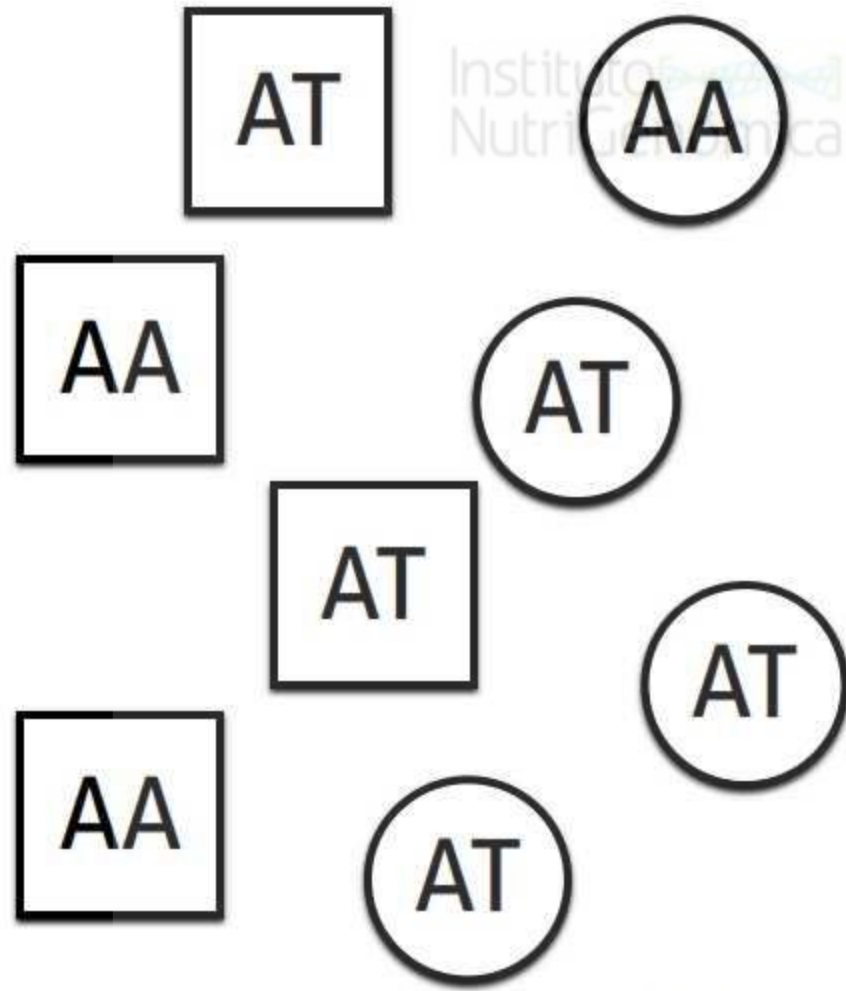
Casos



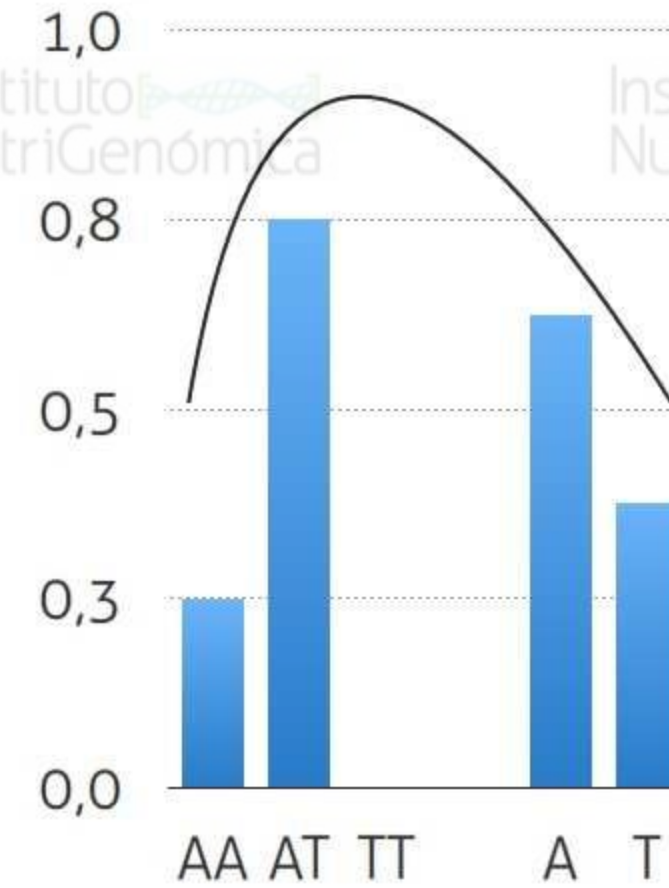
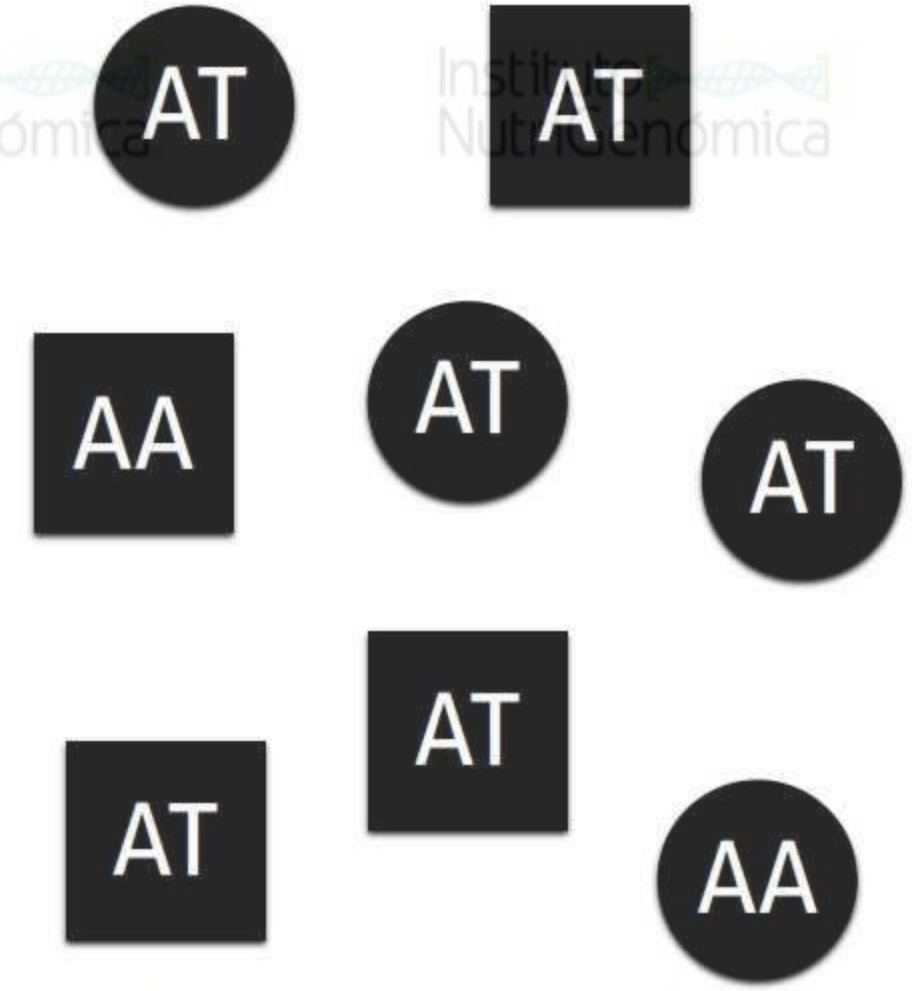
Buscamos marcadores genéticos a diferentes frecuencias en personas sanas (controles) vs pacientes (casos)

Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas

Controles



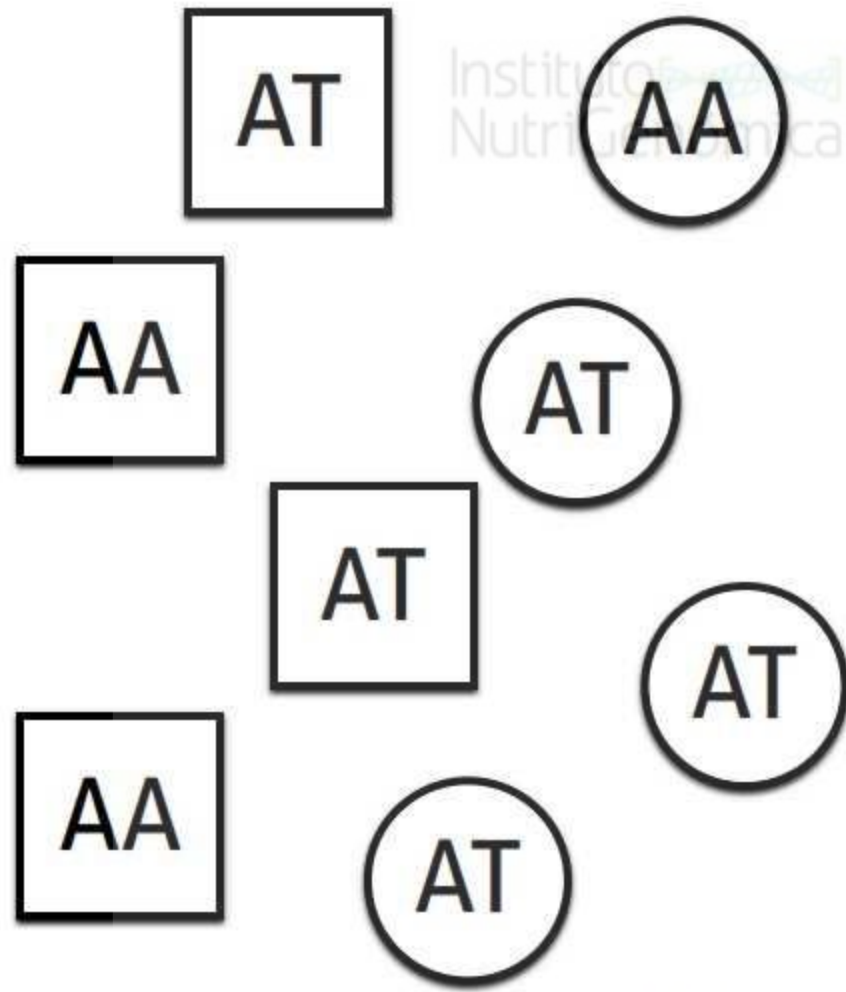
Casos



Buscamos marcadores genéticos a diferentes frecuencias en personas sanas (controles) vs pacientes (casos)

Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas

Controles



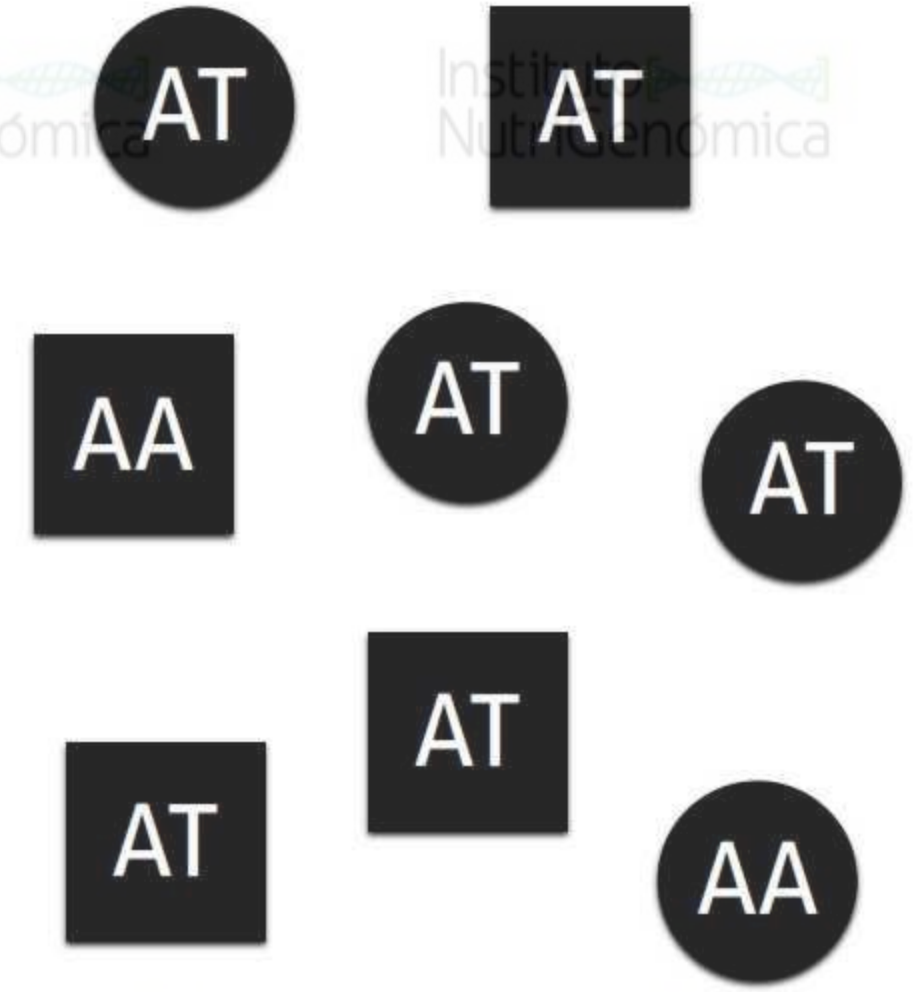
Número de A

11

Frecuencia de A

$$11/16 = 69\%$$

Casos



Número de A

10

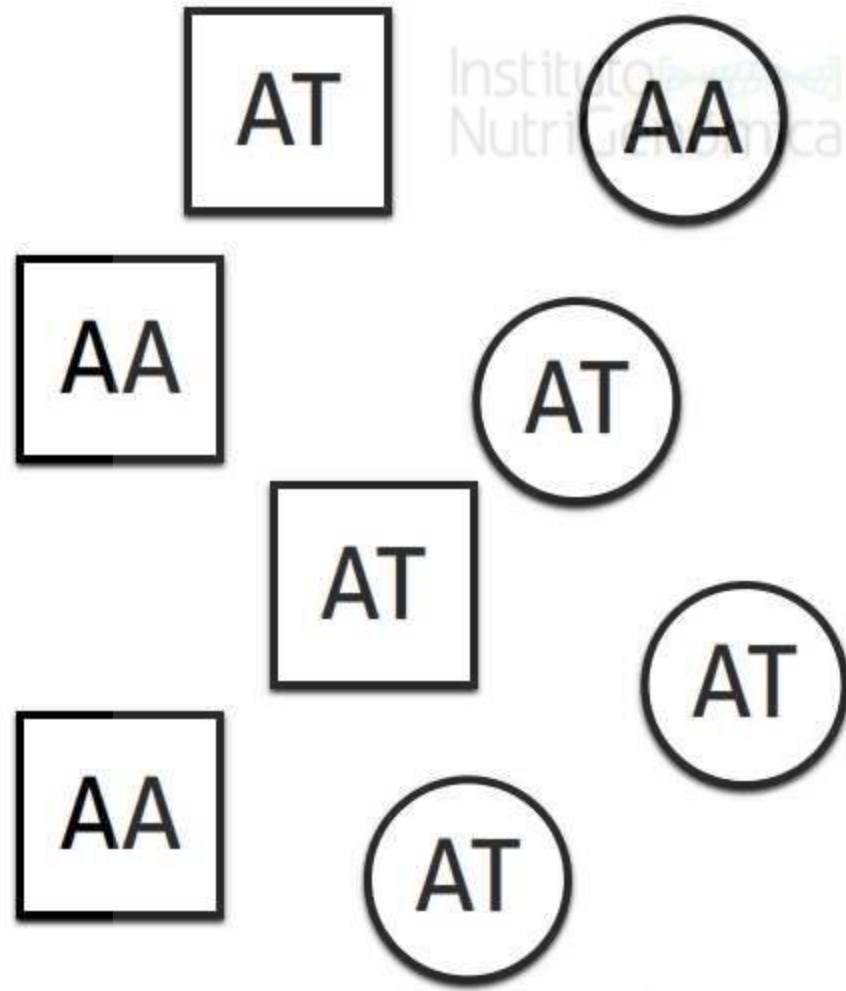
Frecuencia de A

$$10/16 = 63\%$$

Buscamos marcadores genéticos a diferentes frecuencias en personas sanas (controles) vs pacientes (casos)

Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas

Controles



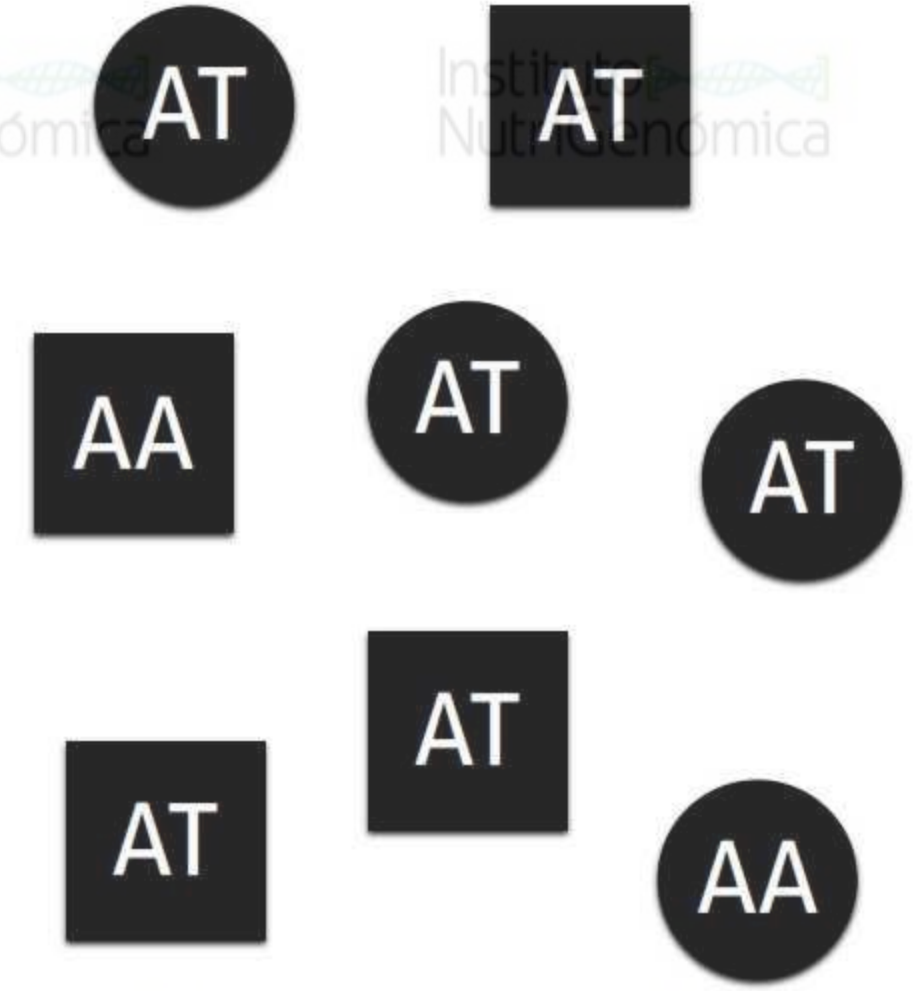
Número de A

11

Frecuencia de A

$$11/16 = 69\%$$

Casos



Número de A

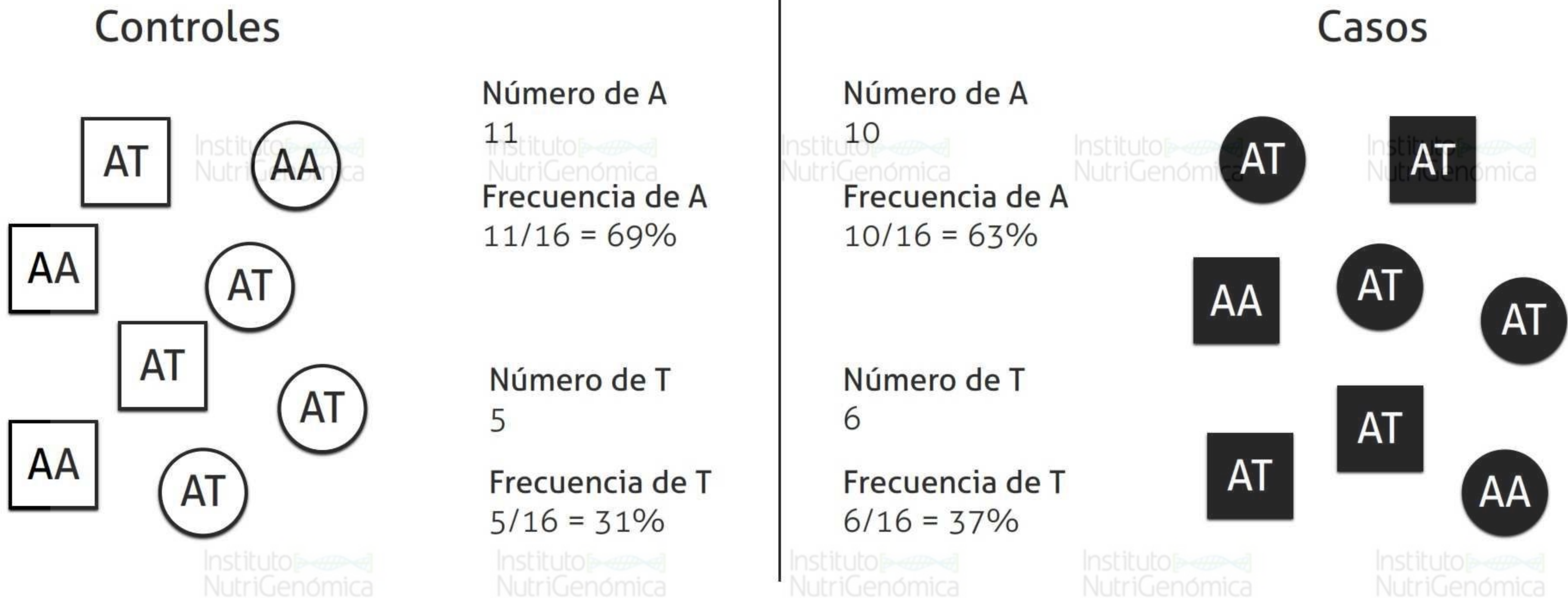
10

Frecuencia de A

$$10/16 = 63\%$$

Buscamos marcadores genéticos a diferentes frecuencias en personas sanas (controles) vs pacientes (casos)

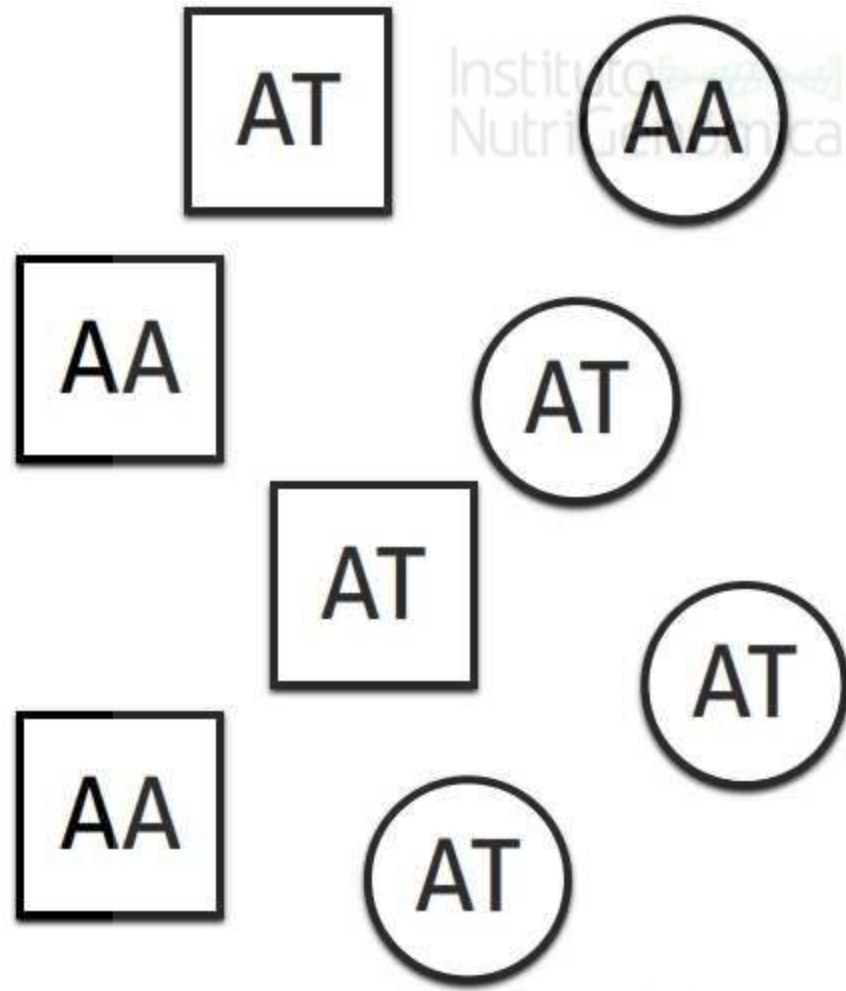
Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas



Buscamos marcadores genéticos a diferentes frecuencias en personas sanas (controles) vs pacientes (casos)

Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas

Controles



Número de A

11

Frecuencia de A

$$11/16 = 69\%$$

Número de T

5

Frecuencia de T

$$5/16 = 31\%$$

Número de A

10

Frecuencia de A

$$10/16 = 63\%$$

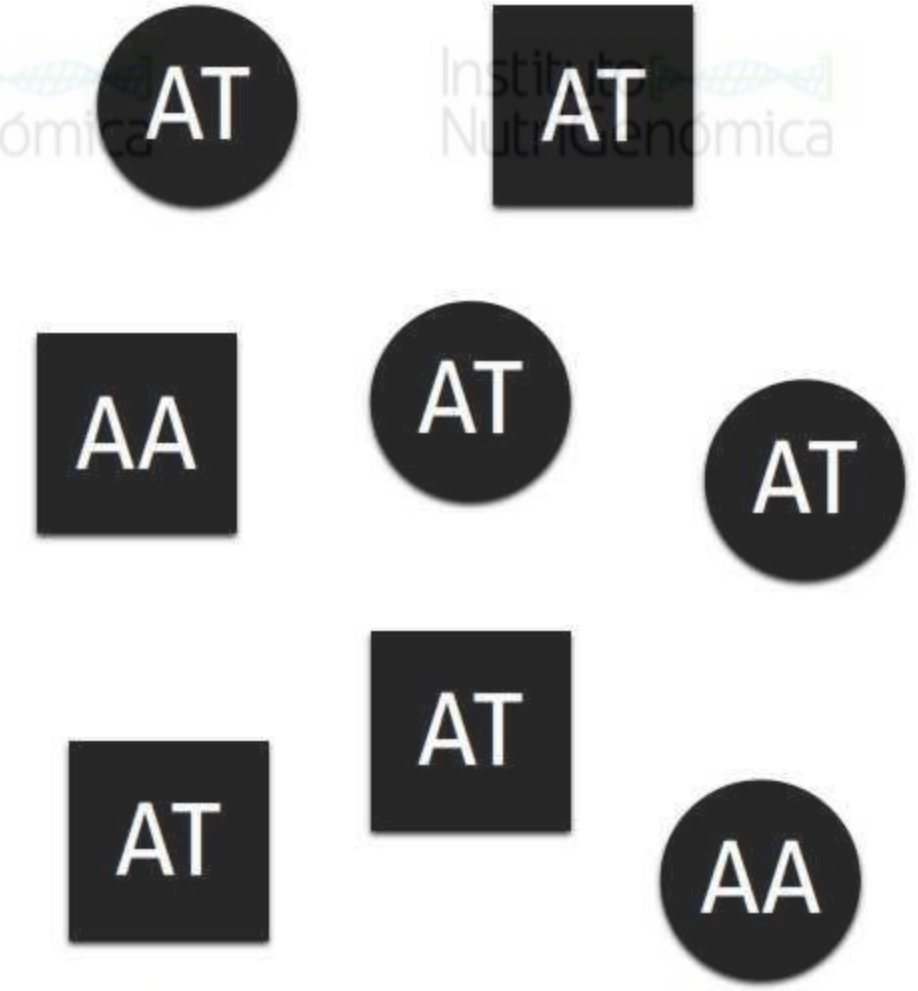
Número de T

6

Frecuencia de T

$$6/16 = 37\%$$

Casos



Buscamos marcadores genéticos a diferentes frecuencias en personas sanas (controles) vs pacientes (casos)

Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas

	Casos	Controles	
A	10	11	21
T	6	5	11
	16	16	

Odds (en casos) = $10/6$ proporción A/T en casos

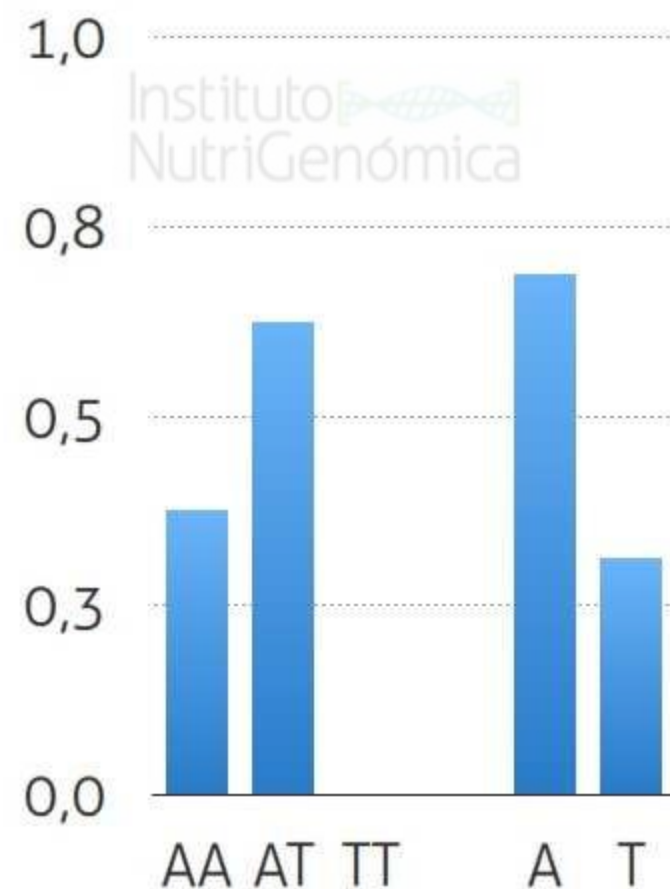
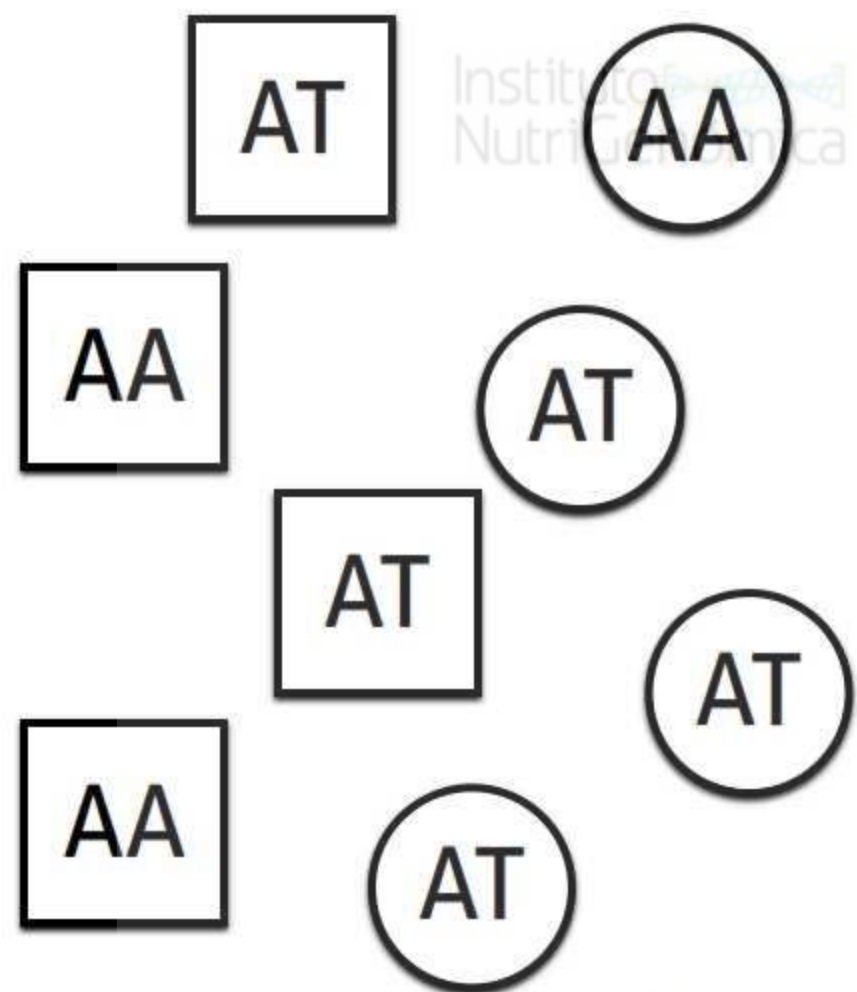
Odds (en controles) = $11/5$ proporción A/T en controles

ODDS-RATIO (OR) = $(10/6) / (11/5) = 1,7 / 2,2 = 0,8$ (prob no significativa) y por tanto $\approx 1:1$

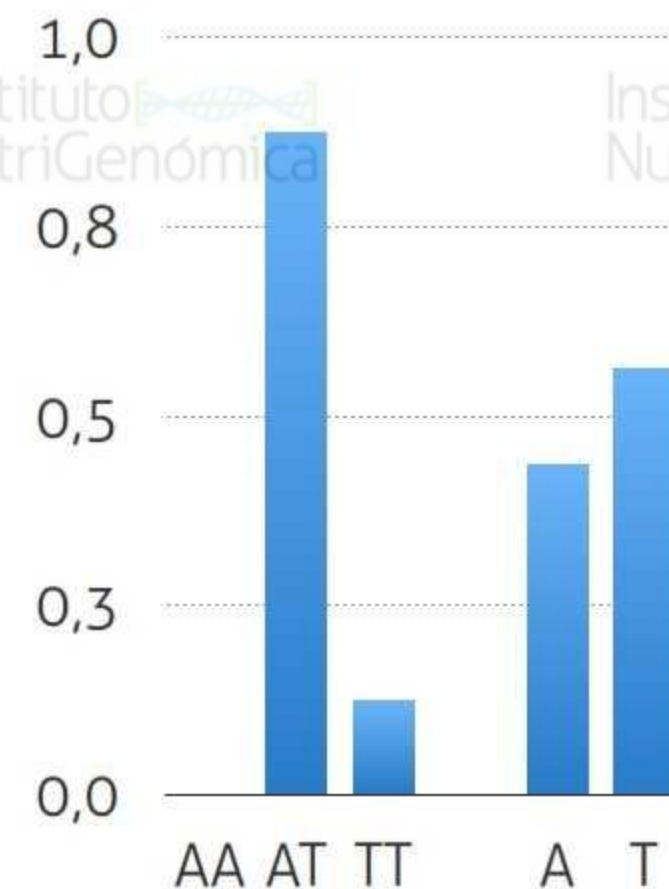
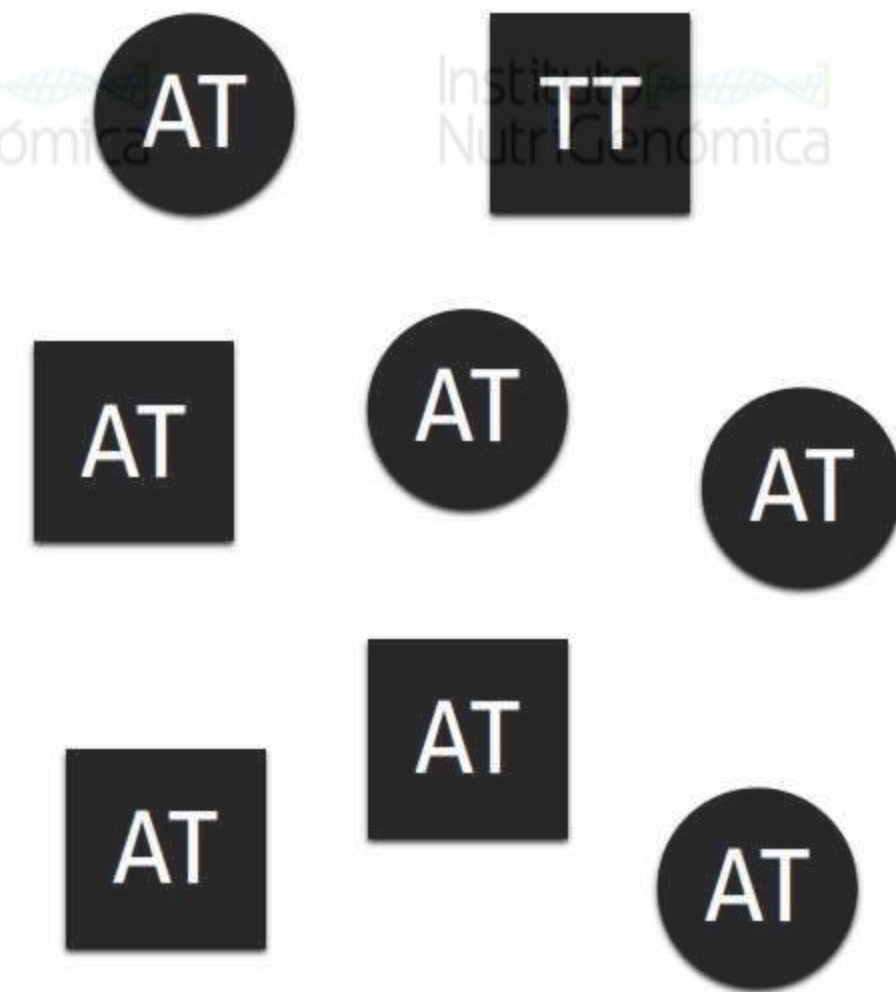
Los casos y controles presentan la misma proporción de A y T (ASOCIACIÓN NO SIGNIFICATIVA)

Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas

Controles



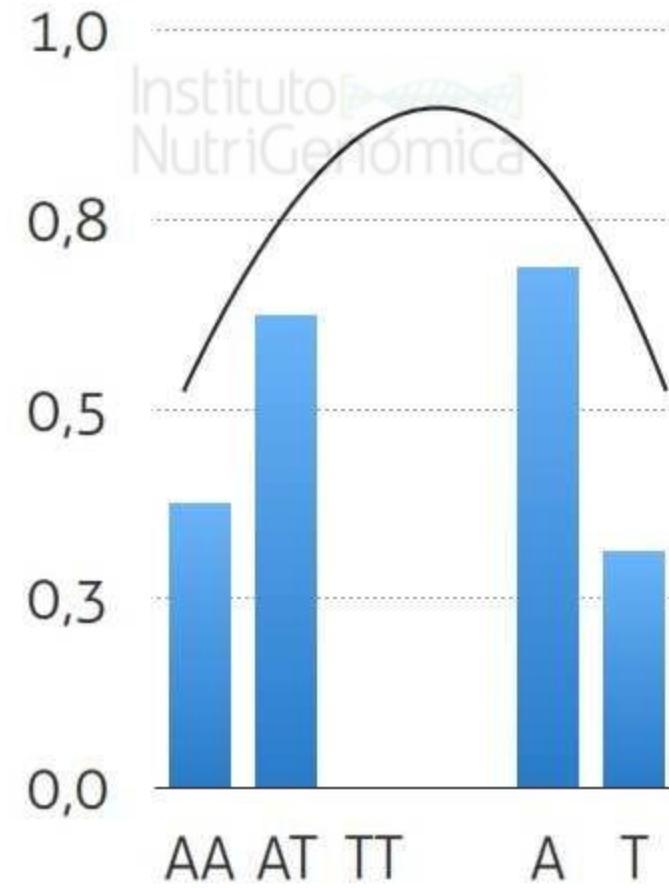
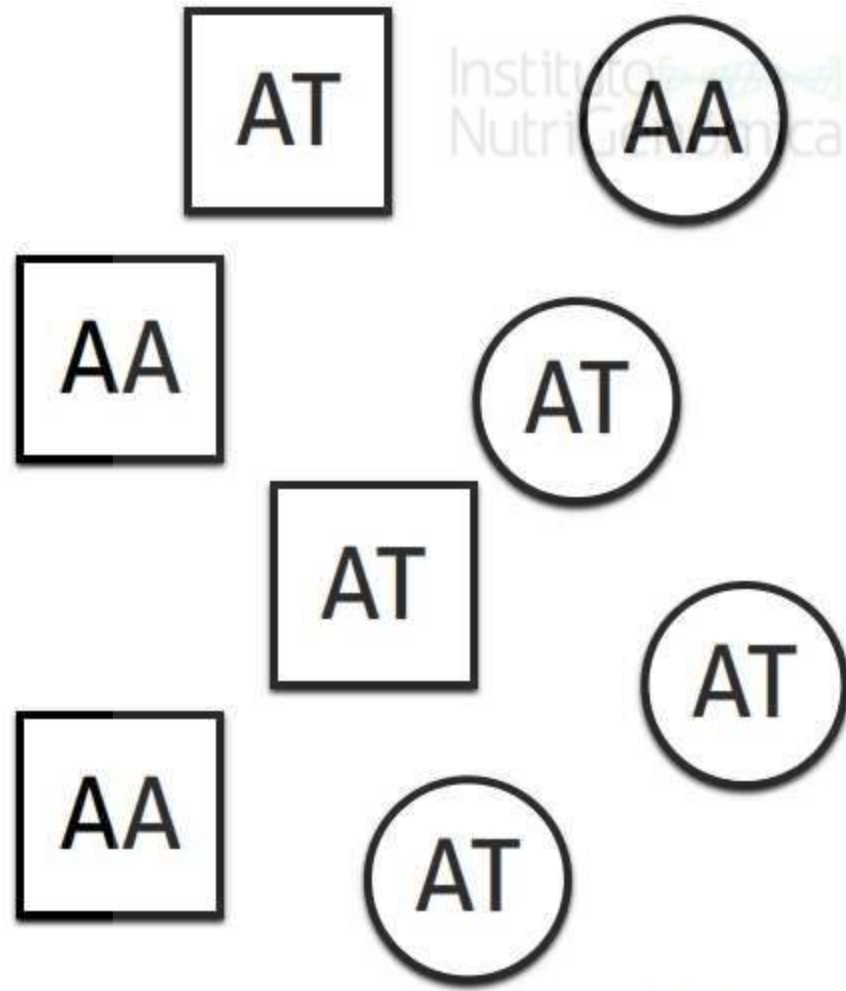
Casos



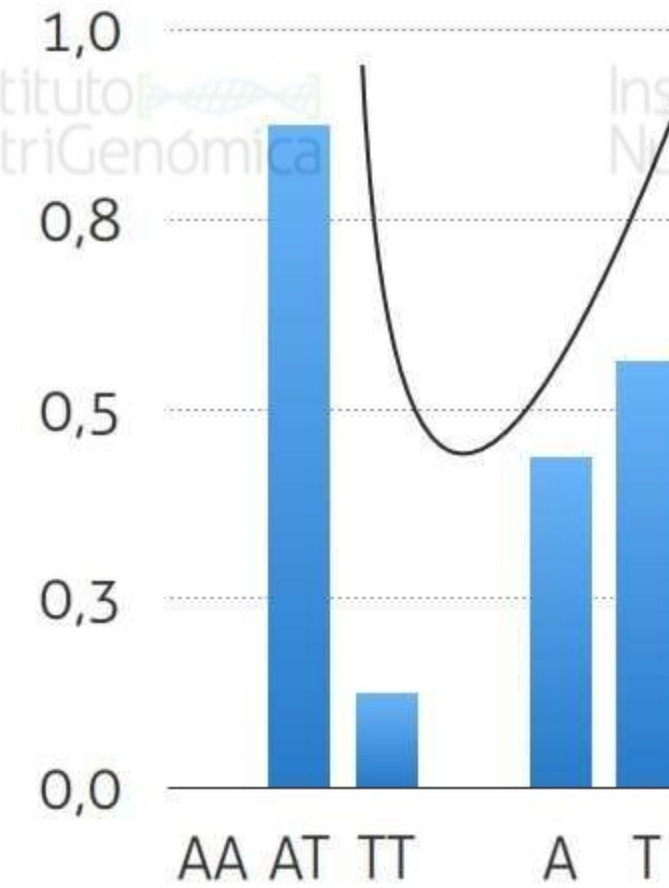
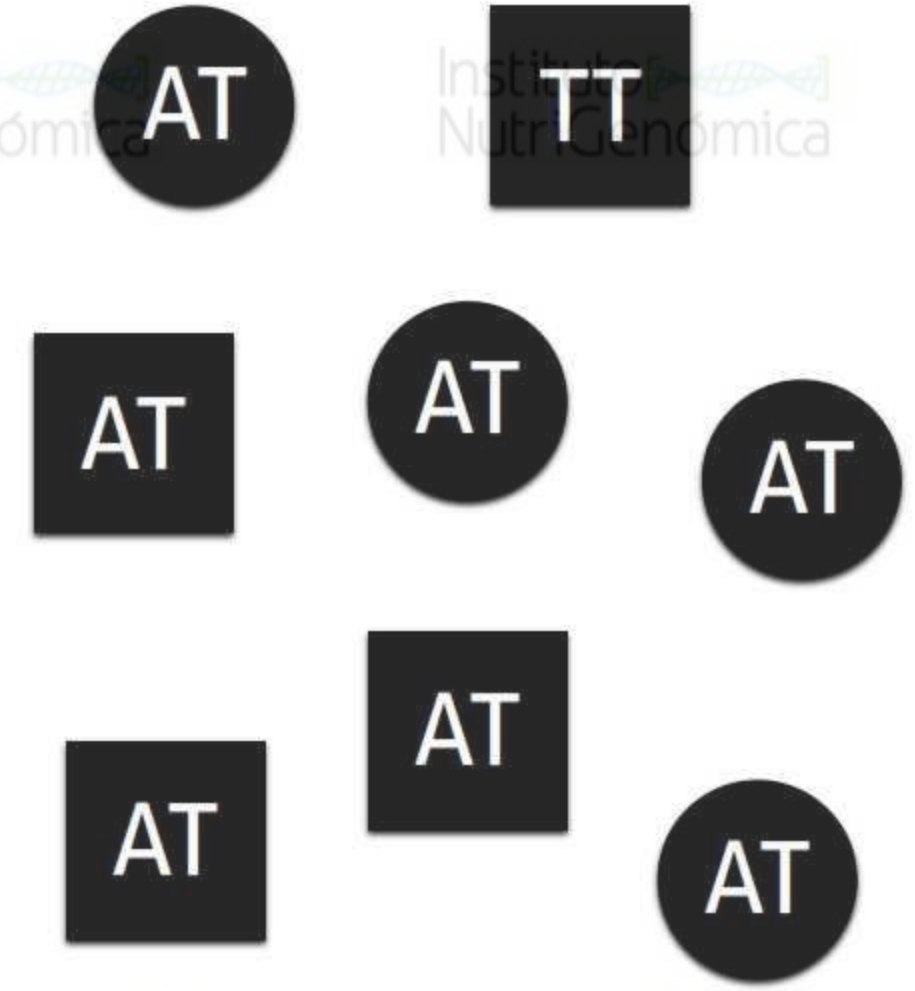
Buscamos marcadores genéticos a diferentes frecuencias en personas sanas (controles) vs pacientes (casos)

Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas

Controles



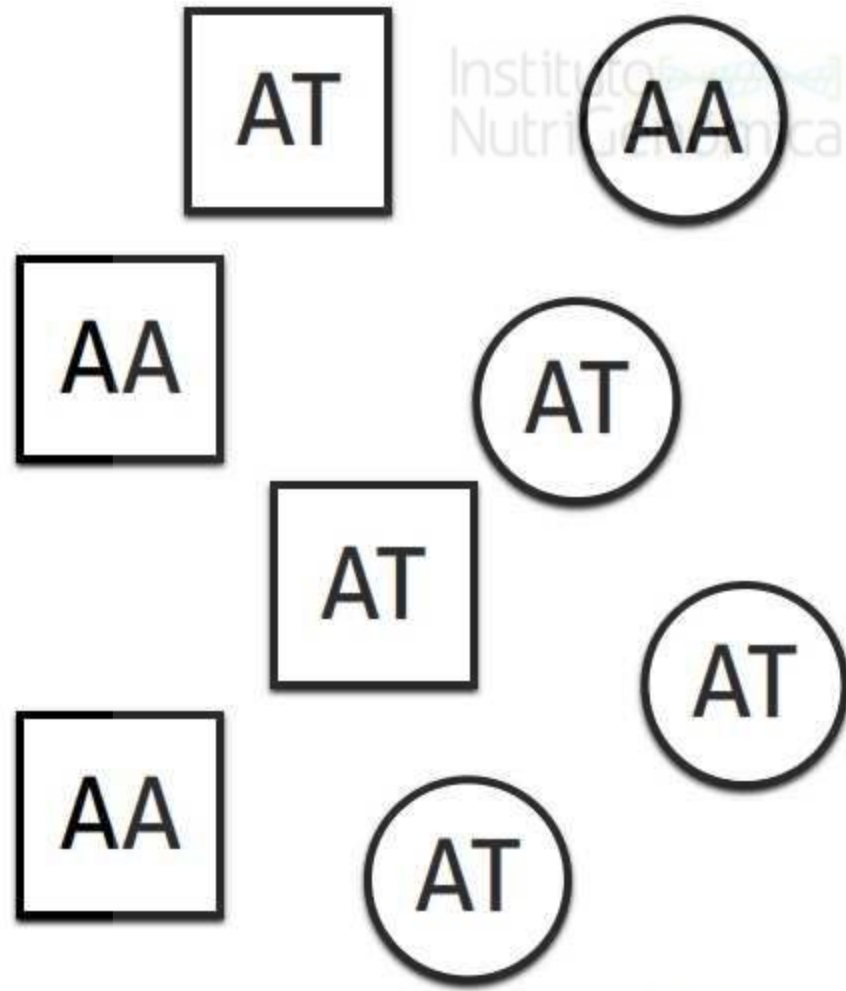
Casos



Buscamos marcadores genéticos a diferentes frecuencias en personas sanas (controles) vs pacientes (casos)

Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas

Controles



Número de A

11

Frecuencia de A

$$11/16 = 69\%$$

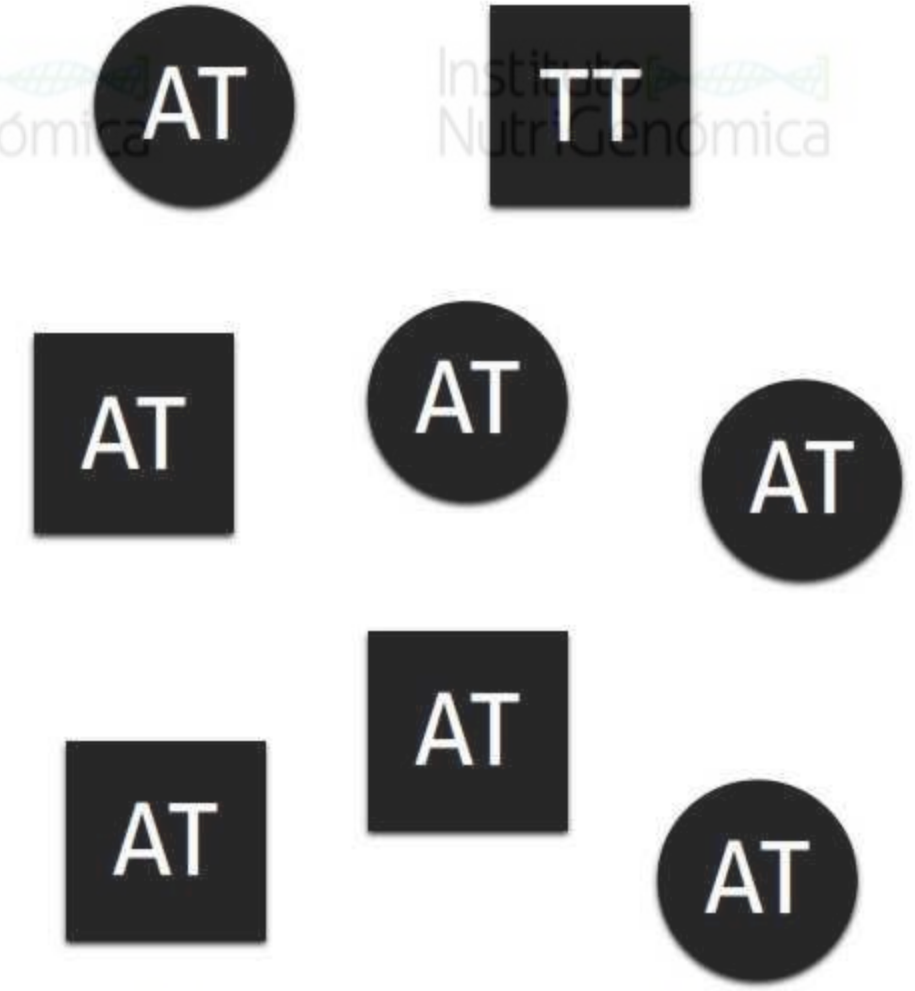
Casos

Número de A

7

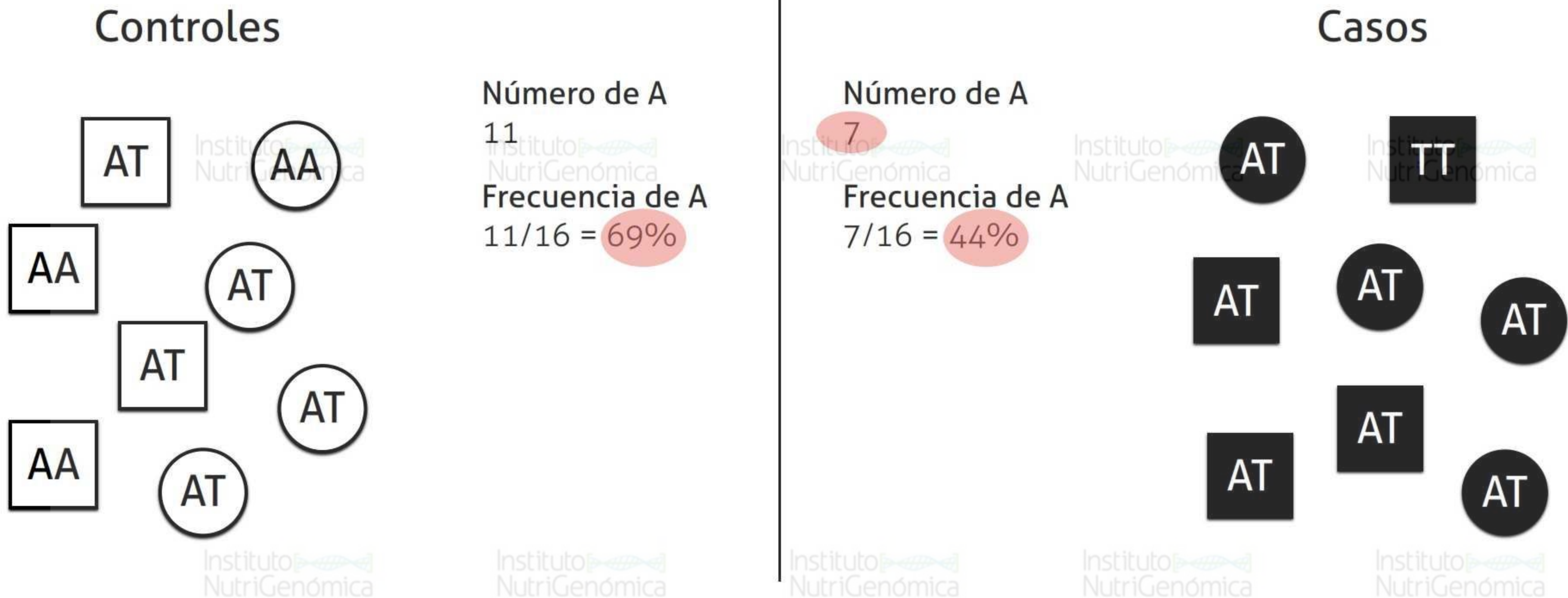
Frecuencia de A

$$7/16 = 44\%$$



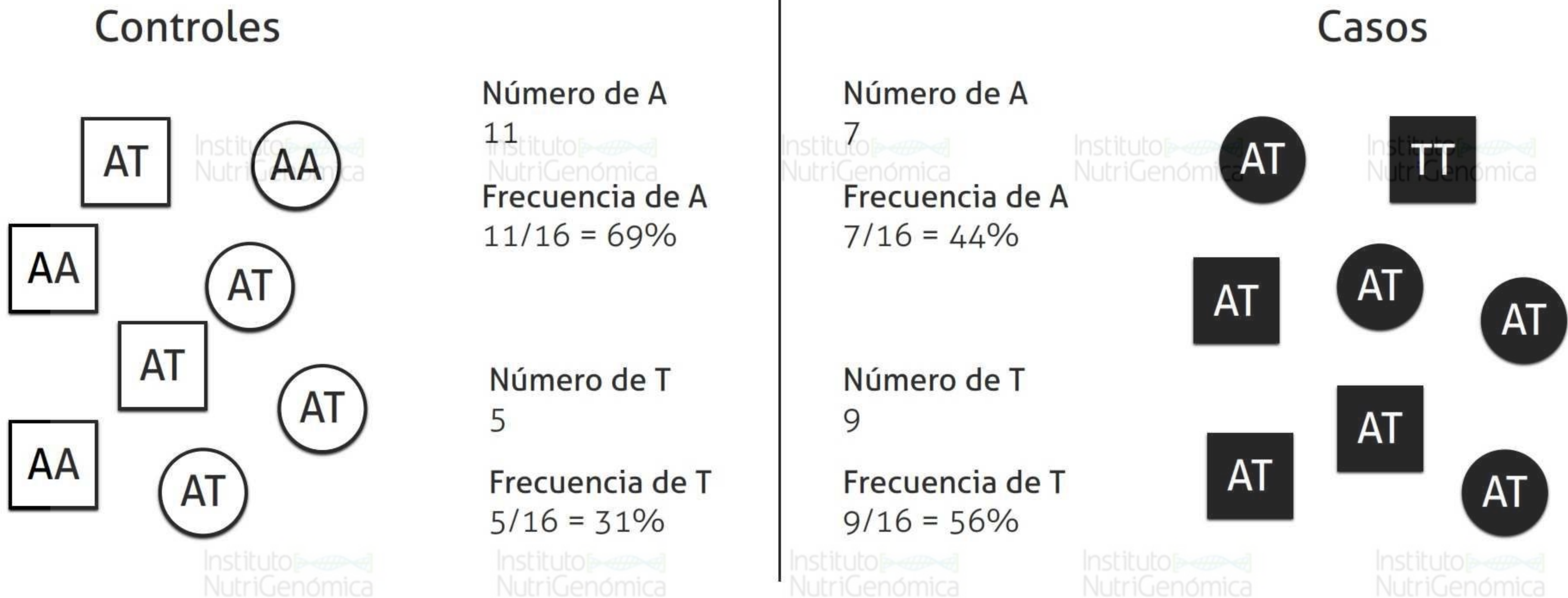
Buscamos marcadores genéticos a diferentes frecuencias en personas sanas (controles) vs pacientes (casos)

Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas



Buscamos marcadores genéticos a diferentes frecuencias en personas sanas (controles) vs pacientes (casos)

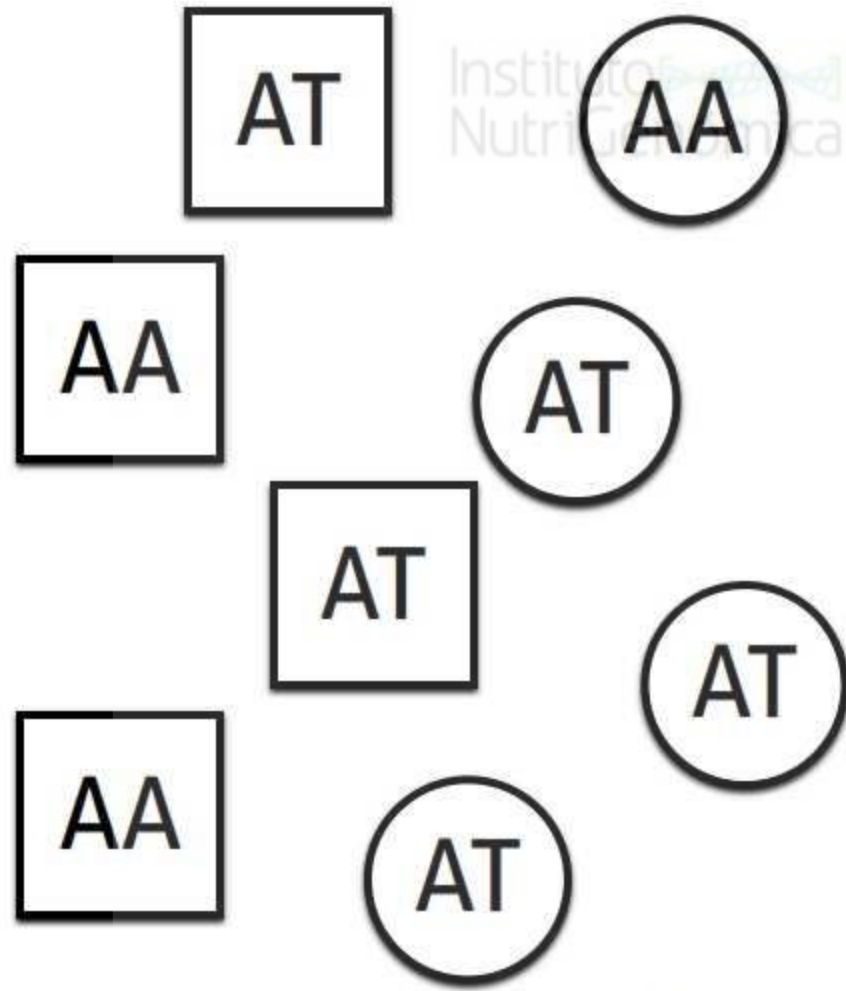
Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas



Buscamos marcadores genéticos a diferentes frecuencias en personas sanas (controles) vs pacientes (casos)

Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas

Controles



Número de A

11

Frecuencia de A

$$11/16 = 69\%$$

Número de T

5

Frecuencia de T

$$5/16 = 31\%$$

Número de A

7

Frecuencia de A

$$7/16 = 44\%$$

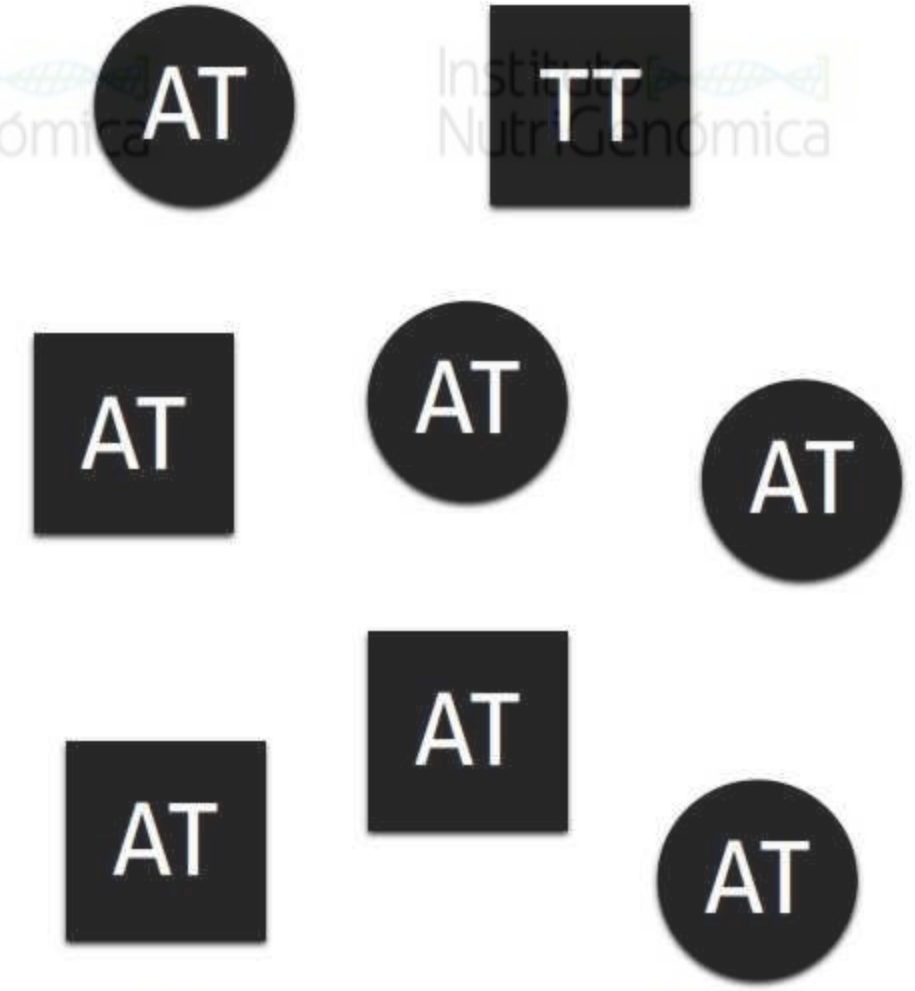
Número de T

9

Frecuencia de T

$$9/16 = 56\%$$

Casos



Buscamos marcadores genéticos a diferentes frecuencias en personas sanas (controles) vs pacientes (casos)

Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas

	Casos	Controles	
A	7 (10)	11	21
T	9 (6)	5	11
	16	16	

Odds (en casos) = $7/9$ proporción A/T en casos

Odds (en controles) = $11/5$ proporción A/T en controles

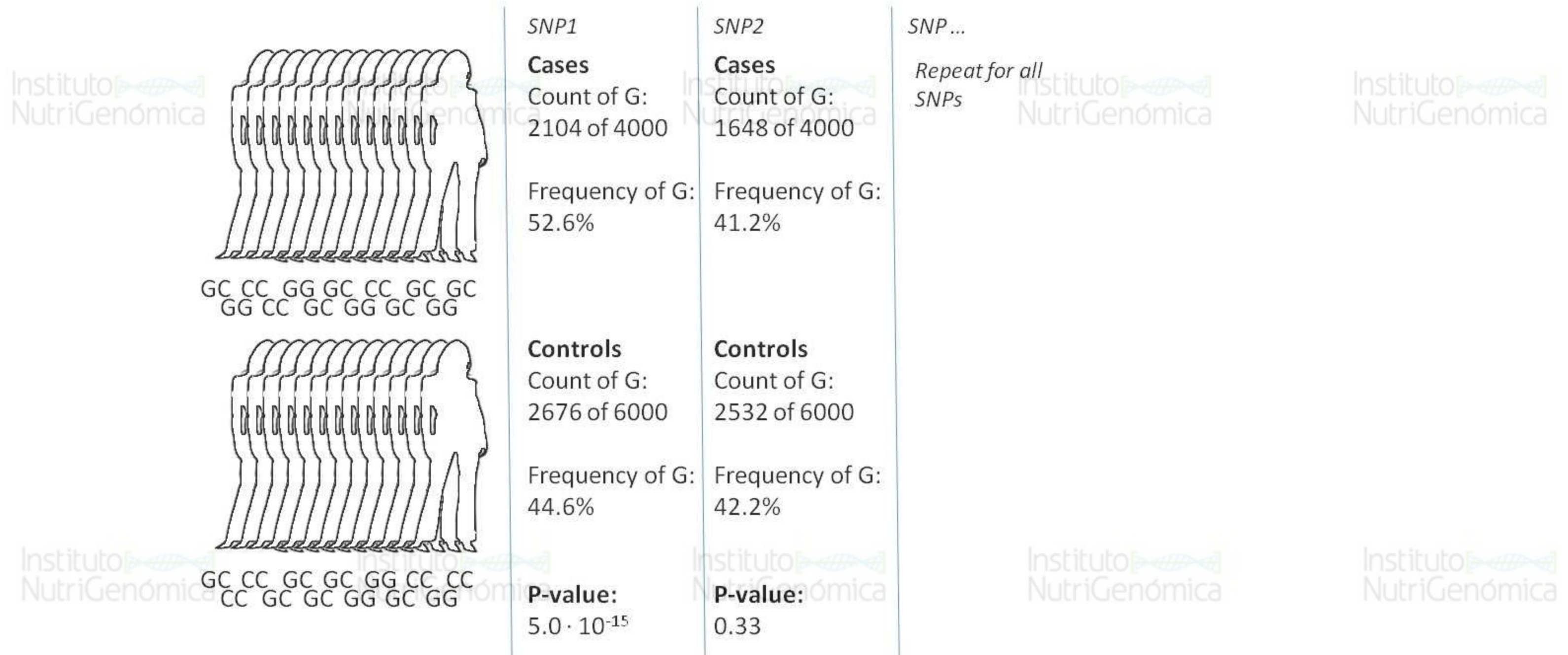
ODDS-RATIO (OR) = $(7/9) / (11/5) = 0,8 / 2,2 = 0,4$ (prob significativa) y por tanto $\neq 1:1$

Los casos es más probable que presenten el nucleótido T que los controles (ASOCIACIÓN SIGNIFICATIVA entre el alelo T y la enfermedad, pero que no implica causalidad)

Dos tipos de estudios de asociación principales

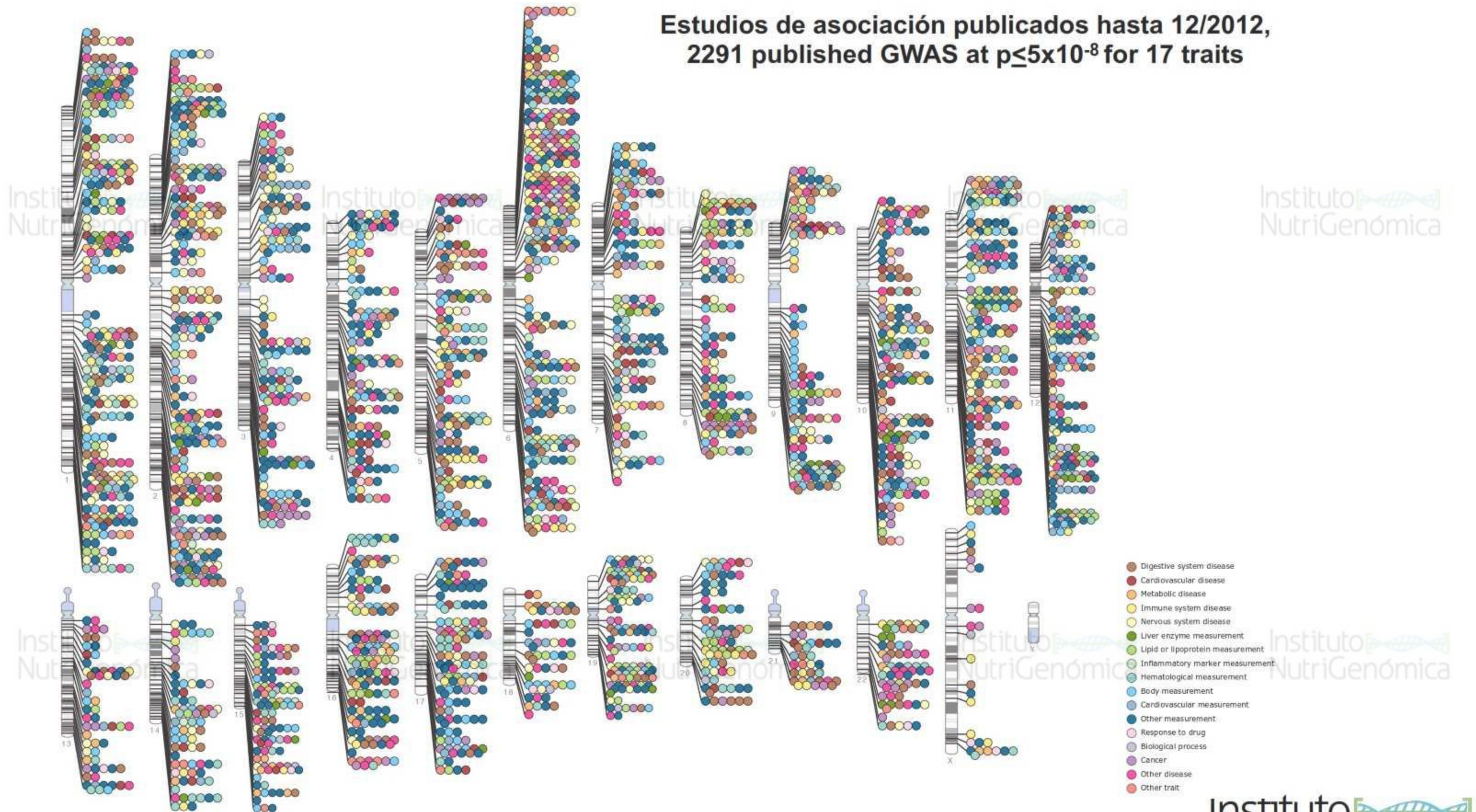
- **Estudios de Genes Candidatos**
 - analizan directamente los efectos de variantes genéticas situadas en genes que codifican para una proteína con posibilidades razonables de estar involucrada en la enfermedad.
- **Estudios de Genoma Completo (principalmente GWAS)**
 - Examinan simultáneamente las frecuencias de millones de variantes genéticas comunes (distribuidas por todo el genoma) en dos grupos casos-contróles. Si un alelo del polimorfismo es más frecuente en las personas con la enfermedad, el SNP se dice que está "asociado" con la enfermedad, aunque no se puede especificar si es una relación causal o de otro tipo.

Estudios de Asociación Genética a Genoma Completo

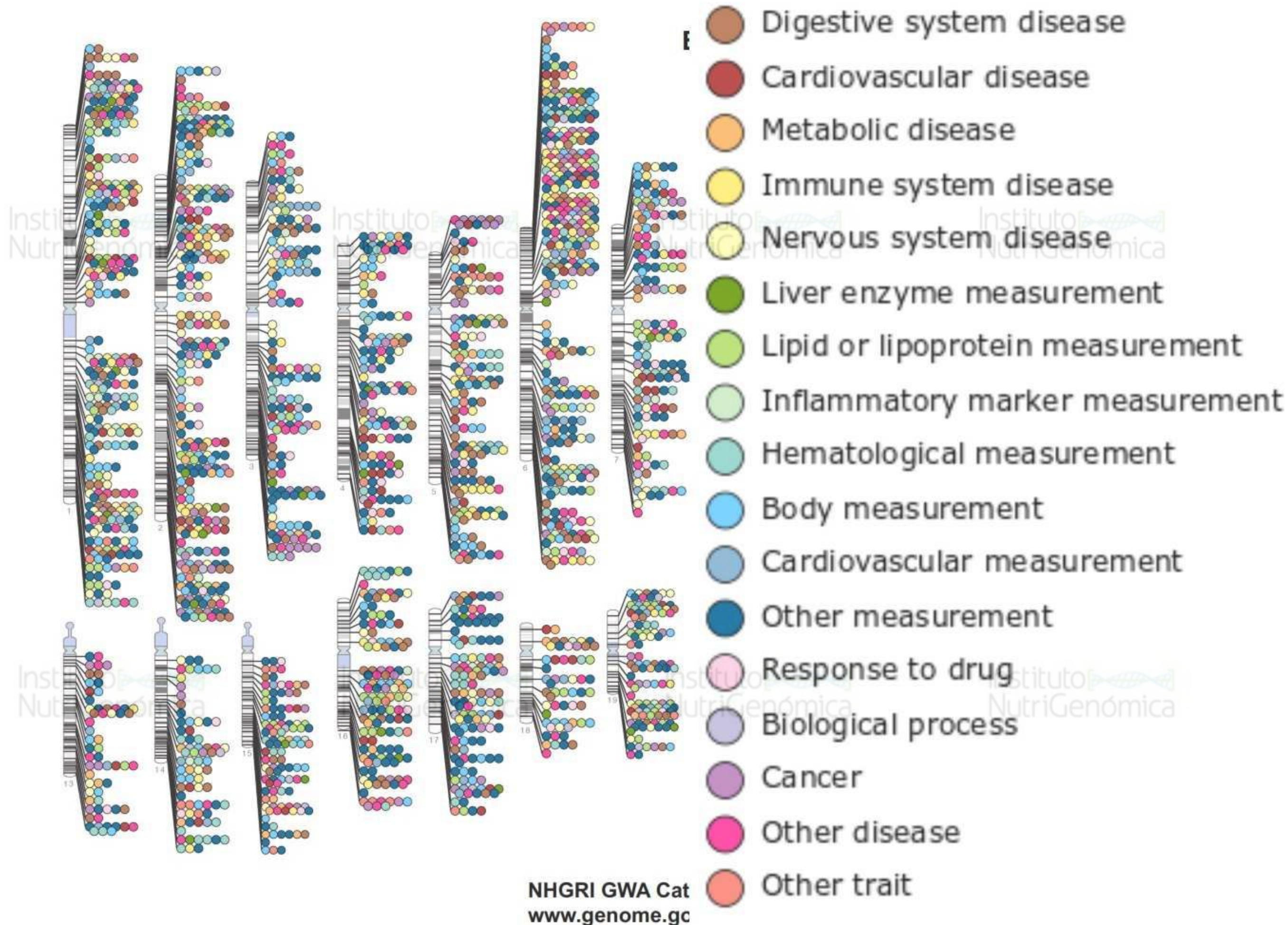


Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas

Estudios de asociación publicados hasta 12/2012,
2291 published GWAS at $p \leq 5 \times 10^{-8}$ for 17 traits

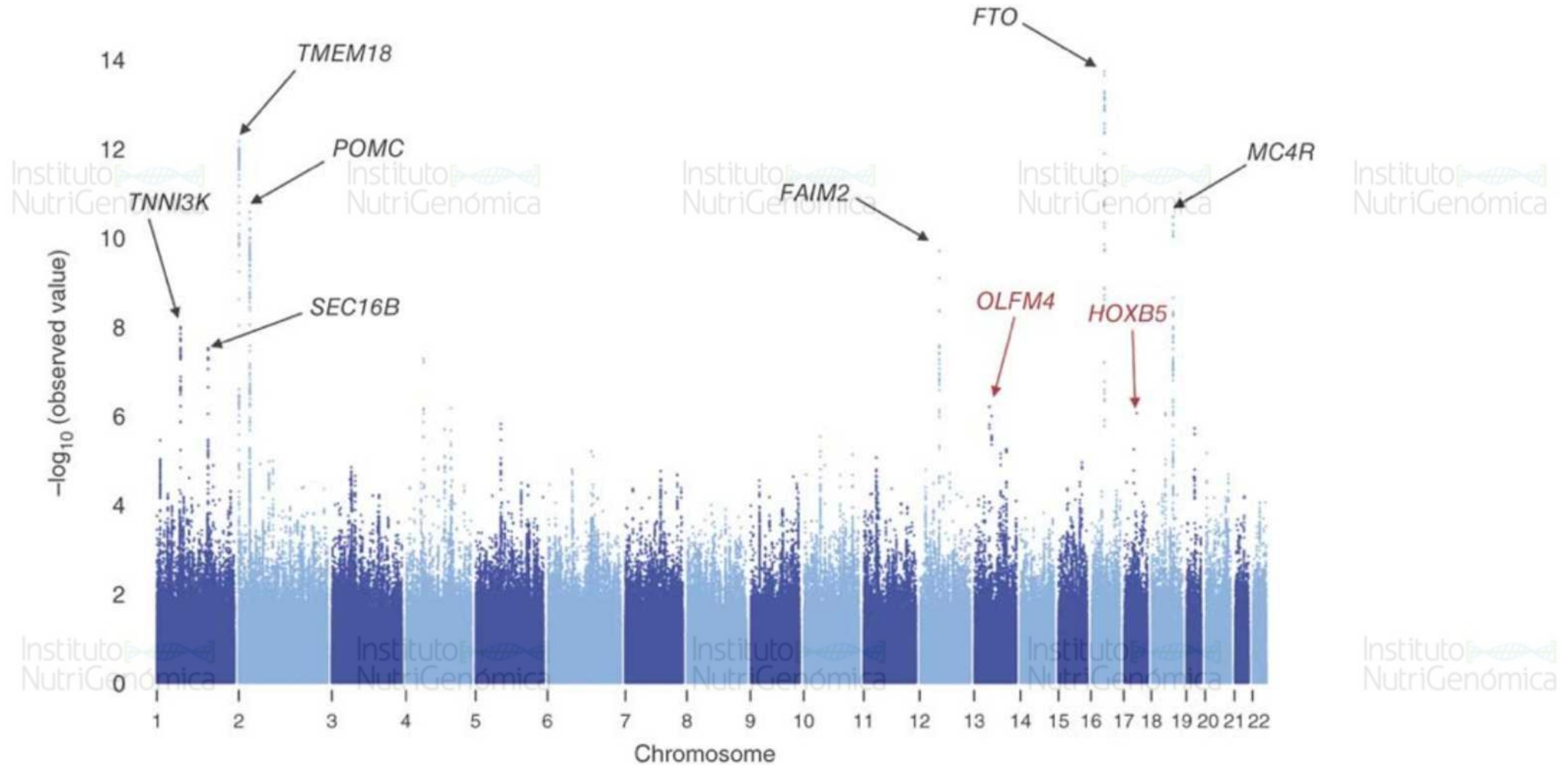


Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas



Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas

Estudios de Asociación Genética: Obesidad



A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. JP Bradfield et al. (2012)

Estudio de las bases genéticas en enfermedades complejas



012013's Genetic Risk

32.5%

012013's risk of developing Venous Thromboembolism between the ages specified



12.3%

Chance that the average person will develop Venous Thromboembolism

What is my risk based on?

- Age** 0 - 79
- Sex** Men
- Pop** European ancestry
- SNP** 3 genetic markers
rs6025 (F5), i3002432 (F2), rs505922 (ABO)

Ejemplo extraído de la empresa de estudios genéticos 23andMe

1. Las enfermedades complejas están causadas en parte por nuestra genética y en parte por el ambiente.

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

1. Las enfermedades complejas están causadas en parte por nuestra genética y en parte por el ambiente.
2. La contribución de la genética a la variación inter-individual en el riesgo a padecer estas enfermedades se mide a través del parámetro *heredabilidad*.

1. Las enfermedades complejas están causadas en parte por nuestra genética y en parte por el ambiente.
2. La contribución de la genética a la variación inter-individual en el riesgo a padecer estas enfermedades se mide a través del parámetro *heredabilidad*.
3. El estudio del genoma ha permitido conocer mejor, a través de estudios de asociación, las bases genéticas de estas enfermedades.

1. Las enfermedades complejas están causadas en parte por nuestra genética y en parte por el ambiente.
2. La contribución de la genética a la variación inter-individual en el riesgo a padecer estas enfermedades se mide a través del parámetro *heredabilidad*.
3. El estudio del genoma ha permitido conocer mejor, a través de estudios de asociación, las bases genéticas de estas enfermedades.
4. La variación genética sólo proporciona una predisposición a la enfermedad. En muchos casos una inadecuada nutrición puede ser el desencadenante de la enfermedad.

1. Las enfermedades complejas están causadas en parte por nuestra genética y en parte por el ambiente.
2. La contribución de la genética a la variación inter-individual en el riesgo a padecer estas enfermedades se mide a través del parámetro *heredabilidad*.
3. El estudio del genoma ha permitido conocer mejor, a través de estudios de asociación, las bases genéticas de estas enfermedades.
4. La variación genética sólo proporciona una predisposición a la enfermedad. En muchos casos una inadecuada nutrición puede ser el desencadenante de la enfermedad.
5. Sin embargo, el termino “una inadecuada nutrición” puede ser diferente según el entorno genético que posee una persona en su genoma.