Estructura del genoma humano: perspectivas en biomedicina

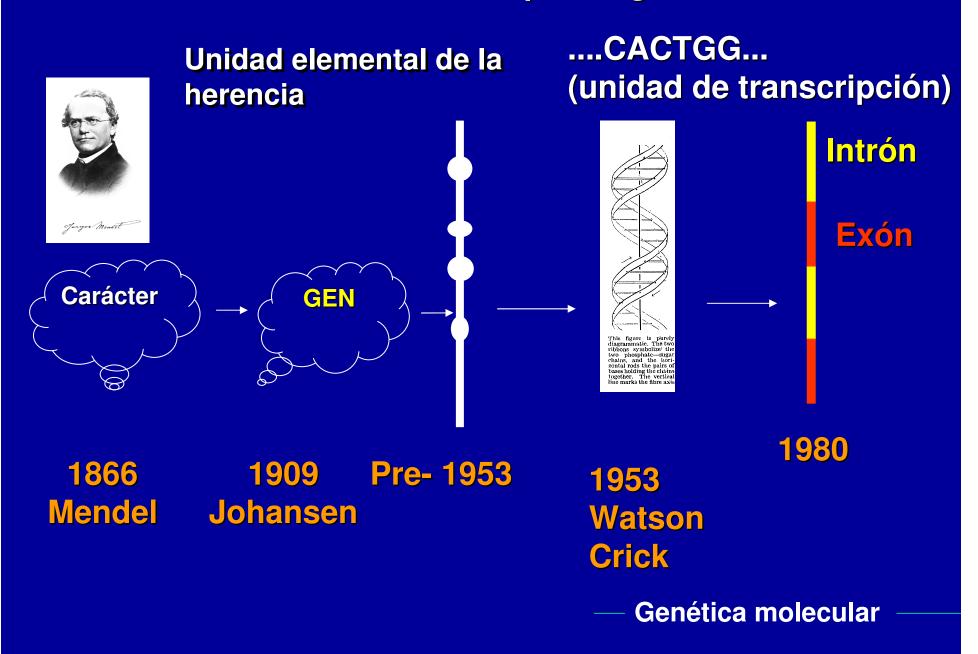
Julio Escribano
Facultad de Medicina
Universidad de Castilla-La Mancha





1- El proyecto Genoma Humano. 2- Estructura molecular del Genoma Humano. 3- Variación de la secuencia del genoma humano. 4- Papel de los genes en las enfermedades comunes.

Evolución del concepto de gen



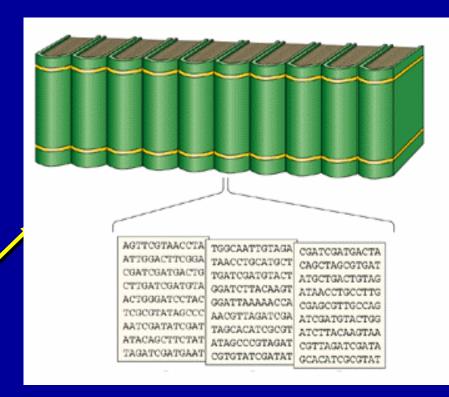
Algunas cifras sobre el genoma humano

El genoma humano contiene:

- 3x10⁹ pares de bases
- 25.000genes aprox.

La secuencia de nucleótidos del genoma humano ocupa:

- 3000 libros de unas 500 páginas cada uno
- una única línea de texto de unos 5000 km





Historia del proyecto Genoma Humano

Conferencia en Alta, Utha, EEUU (DOE)

El Congreso de EEUU aprueba el proyecto a 15 años

Se inicia la ejecución del proyecto

Nace "The Institute for Genomic Research" (TIGR)

Mapa genético

Mapa físico (ESTs)

Creación de Celera

Secuencia completa del primer cromosoma (22)

Borrador de la secuencia del genoma humano

Secuencia completa del genoma humano

1984

1988

1991

1992

1994

1996

199

1999

2000

2003

Objetivo del proyecto genoma humano

Determinar la secuencia completa del genoma humano

Objetivos técnicos y éticos

- Desarrollo de técnicas de secuenciación rápidas y automatizadas
- Desarrollo de bases de datos y programas informáticos para manejar y analizar el enorme volumen de información generado
- Discusión de aspectos éticos y legales relacionados con el genoma humano
- Desarrollo de políticas adecuadas para garantizar:
 - la privacidad de los datos genéticos
 - el respeto a la diversidad genética
 - la correcta utilización del diagnóstico genético

La secuenciación de los genomas se ha realizado en laboratorios tipo factoría



LA CARRERA HACIA EL GENOMA













EL PAIS

EDIDIÓN WADRID

DIARIO INDEPENDIENTE DE LA MAÑANA

MARTES 27 DE JUNIO DE 2000

Redacción, Administración y Talleres: Wiguel Yuste, 40 / 28007 Madrid / 🐯 91 307 82 00 / Año XXV. Núrrero 8 438 / Precio: 105 pasetas - 0,75 euros

Clinton y Blair protagonizan el histórico anuncio conjunto de los provectos público y privado

La lectura del genoma humano abre una nueva era en la lucha contra las enfermedades

sobre la Tierra, y nuestra generación es toria de la biología y la empresa privada la primera que dispone, desde ayer, de estadounidense Celera Genomica firmauna descripción precisa y esencialmente completa del l'Ibro de instrucciones que do un exito científico que inaugura una lo ha hecho posible: el genoma huma-

ron ayer las paces para anunciar al munnueva era del conocimiento y abre ini-

La especie humana lleva 100.000 años no. El meyor proyecto público de la his- maginables perspectivas en la lucha contra has enfermedades. Los presidentes de Estados Unidos y del Reino Unido, Bill Clinton y Tony Blair, respectivamente, asumieron el protagonismo politico del histórico anuncio en una cone-

zión via satélite entre la Casa Blanca y Downing Street. El solemne acto contò con la presencia en Washington de Francis Collina y Craig Venter, los máximos responsables de los proyectos público y

El 26 de junio ya es una fecha simbólica en la historia de la humortidad: el dia en que, al descifrar el genoma humano, se entreabrió el libro de la vida. Clinton aeudió a sus croencias religiosas nara expensar lo que va es él presente: "Estamos aprendiendo el lempuaje com el que Dios creó la vida". Las consecuencias futuras "cambiarán la medicina para siempre" y "otorgania un miero poder para curar^b

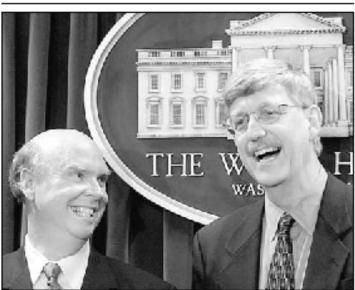
Un millar de científicos de 18 paises -- Idenales per EE UU, Reino Unido, Fomeia, Alemania, Japón y China- y organizados en los dos proyectos, público y privado, han conseguido descifrar y codenar integramente la parte relevante de las bases que forman las hileras del ADN, el moterial genético que, empaquetado en 23 paras de cromosomas, determina el decarrollo completo del ser humano y muchas de sus características fisicus, psicológicas e intelectuales. Ninguno de los dos proyectos cuantificó ayer el número de genes del ser humano.

Los investigadores aserturan que el hito alcangado no es más oue el firal del principio, en alunon al trabajo que ahora los espera. "Ya tenemos el orden de todos los elementos del código genético y altora se trata de averierar qué eigráfican", afirmó aver Craig Venter el científico que con sus heterodosos y fulminantes métodos bioinformáticos, ha savolucionado la investigación genómica.

Celera amenció ayer que, tras la publicación del trabajo en otoño, ofrezerá gratis todos sus datos a los científicos, como bace el proyecto público. Páginas 29 a 42 Editorial on la pâgina 14

UN HITO PARA EL FUTURO DE LA ESPECIE HUMANA

Permitirá prevenir 6.000 enfermedades hereditarias ▶ Facilitará el tratamiento del cáncer > Desarrollará nuevas técnicas de diagnóstico y la creación de fármacos a medida ▶ Desentrañará los mecanismos del envejecimiento Los críticos denuncian riesgos de manipulación genética y de discriminación de los individuos en función de sus genes



Los inspectores confirman que el IRA ha iniciado la inmovilización de su arsenal

El finlandis Martti Abtissari y el surafricano Cyril Ramaphosa, los inspectores que coritolan la impovilización de las armas del IRA, informacon aver a Tony Blair del éxito de su misión y garantizacon que el IRA no podrá usar su ársmal sin que ellos lo sepan. Página 3 Editorial en la pâgina 14

SUMARIO

La huelga de los controladores franceses lleva el caos aéreo a toda Europa

Páginas 2 y 25

Socialistas v PP abandonan la Comisión de Derechos Humanos de Vitoria

La OCDE amenaza con sanciones a 35

11p15.4

.....TCTAAGTCACAGAGGCTTTTTGTTCCCCCAGACACTCTTGCAGATTAGTCCAGGCAGAAACAGTTAGATGTCCCCA TTTTGACTGCATTAAGAGGTCTCTAGTTTTTTATCTCTTGTTTCCCAAAACCTAATAAGTAACTAATGCACAGAGCACAT AATAAGGAGAAGATATGCTTAGAACCGAGGTAGAGTTTTCATCCATTCTGTCCTGTAAGTATTTTGCATATTCTGGAGA CGCAGGAAGAGATCCATCTACATATCCCAAAGCTGAATTATGGTAGACAAAACTCTTCCACTTTTAGTGCATCAACTTC TTATTTGTGTAATAAGAAAATTGGGAAAACGATCTTCAATATGCTTACCAAGCTGTGATTCCAAATATTACGTAAATACA AGGGTTTGAAGTCCAACTCCTAAGCCAGTGCCAGAAGAGCCAAGGACAGGTACGGCTGTCATCACTTAGACCTCACC GTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGACACAACTGTGTTCACTAGCAACCTCAAACAGACACCATGG TGCATCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGGATGAAGTTGGTGGTGAG GCCCTGGGCAGGTTGGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAAACTGGGCATGTGGAGACAGAGA AGACTCTTGGGTTTCTGATAGGCACTGACTCTCTCTGCCTATTGGTCTATTTTCCCACCCTTAGGCTGCTGGTGGTCTAC CCTTGGACCCAGAGGTTCTTTGAGTCCTTTGGGGATCTGTCCACTCCTGATGCTGTTATGGGCAACCCTAAGGTGAAG GCTCATGGCAAGAAGTGCTCGGTGCCTTTAGTGATGGCCTGGCTCACCTGGACAACCTCAAGGGCACCTTTGCCACA CTGAGTGAGCTGCACTGTGACAAGCTGCACGTGGATCCTGAGAACTTCAGGGTGAGTCTATGGGACGCTTGATGTTTT CTTTCCCCTTCTTTCTATGGTTAAGTTCATGTCATAGGAAGGGGATAAGTAACAGGGTACAGTTTAGAATGGGAAACA GACGAATGATTGCATCAGTGTGGAAGTCTCAGGATCGTTTTAGTTTCTTTTATTTGCTGTTCATAACAATTGTTTTCTTTT GTTTAATTCTTGCTTTCTTTTTTTTTCTCCGCAATTTTTACTATTATACTTAATGCCTTAACATTGTGTATAACAAAAG GAAATATCTCTGAGATACATTAAGTAACTTAAAAAAAAACTTTACACAGTCTGCCTAGTACATTACTATTTGGAATATAT GTGTGCTTATTTGCATATTCATAATCTCCCTACTTTATTTTCTTTTATTTTAATTGATACATAATCATTATACATATTTATG GGTTAAAGTGTAATGTTTTAATATGTGTACACATATTGACCAAATCAGGGTAATTTTGCATTTGTAATTTTAAAAAAATGC TGTATCATGCCTCTTTGCACCATTCTAAAGAATAACAGTGATAATTTCTGGGTTAAGGCAATAGCAATATCTCTGCATAT AAATATTTCTGCATATAAATTGTAACTGATGTAAGAGGTTTCATATTGCTAATAGCAGCTACAATCCAGCTACCATTCTG CTTTTATTTTATGGTTGGGATAAGGCTGGATTATTCTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTTGCTAATCATGTTCATACCTCTT ATCTTCCTCCCACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTCTGTGTGCTGGCCCATCACTTTGGCAAAGAATTCACCCCACCA GTGCAGGCTGCCTATCAGAAAGTGGTGGCTGGTGTGGCTAATGCCCTGGCCCACAAGTATCACTAAGCTCGCTTTCTT GCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCCTTTGTTCCCTAAGTCCAACTACTAAACTGGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAG CATCTGGATT.....

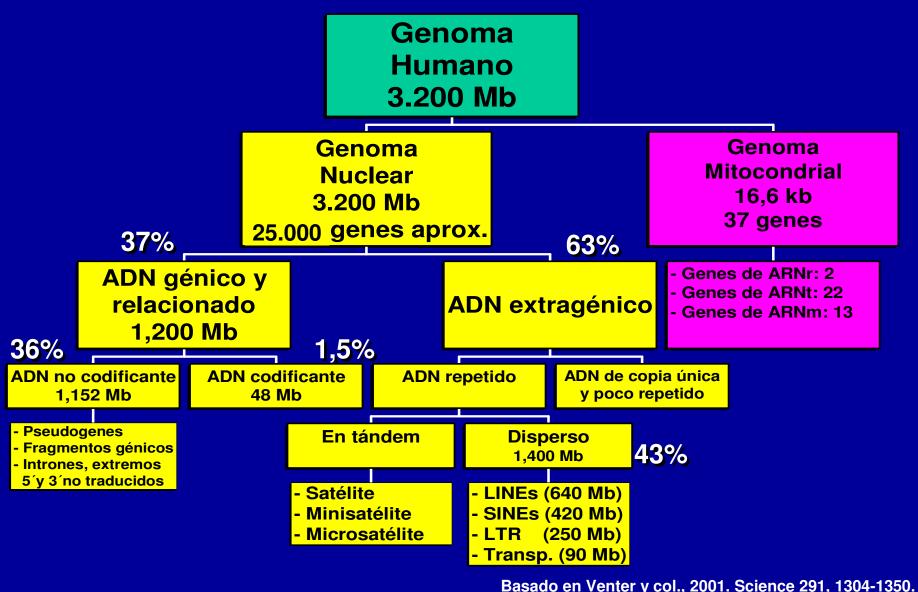
11p15.4 beta-globina

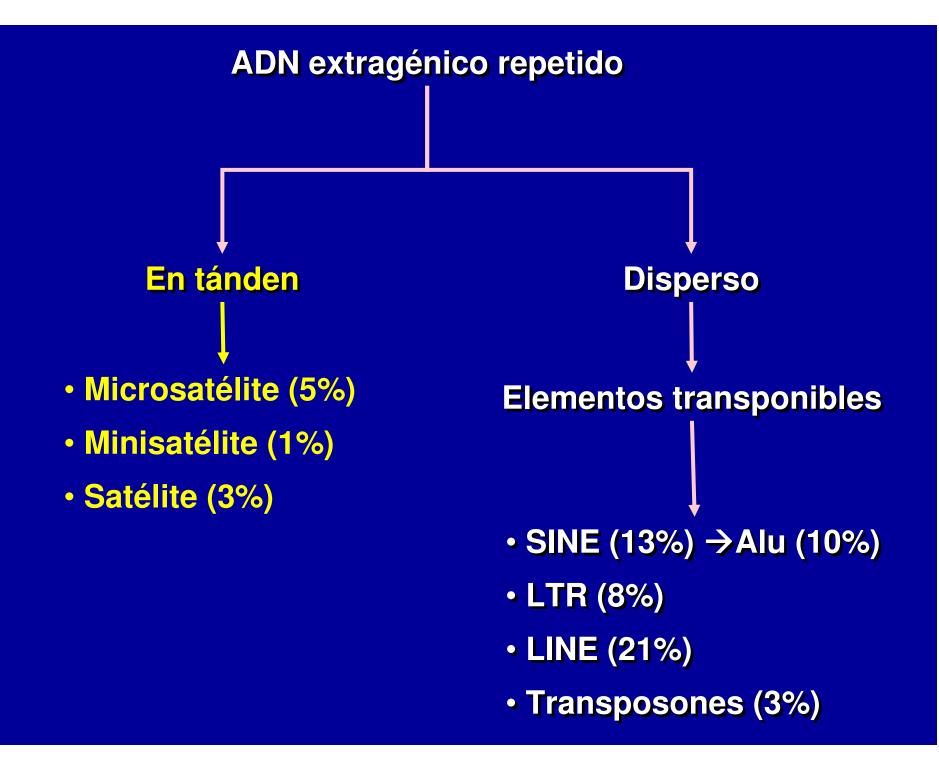
......tctaagtcacagaggctttttgttcccccagacactcttgcagattagtccaggcagaaacagttagatgtccccagttaacctcctatttgacaccactga tatgtatgtgtgtatatatatacacacatatatatattttttcttttcttaccagaaggttttaatccaaataaggagaagatatgcttagaaccgaggtagagttttcat ccattctgtcctgtaagtattttgcatattctggagacgcaggaagagatccatctacatatcccaaagctgaattatggtagacaaaactcttccacttttagtgcat caacttcttatttgtgtaataagaaaattgggaaaacgatcttcaatatgcttaccaagctgtgattccaaatattacgtaaatacacttgcaaaggaggatgtttttag taaaagtcagggcagagccatctattgcttacatttgcttctgacacaactgtgttcactagcaacctcaaacagacaccatggtgcatctgactcctgaggaga agtctgccgttactgccctgtggggcaaggtgAACGTGGATGAAGTTGGTGGTGAGGCCCTGGGCAGgttggtatcaaggttacaagaca **GCTGCTGGTGGTCTACCCTTGGACCCAGAGGTTCTTTGAGTCCTTTTGGGGGATCTGTCCACTCCTGATGCTGTTATG** GGCAACCCTAAGGTGAAGGCTCATGGCAAGAAAGTGCTCGGTGCCTTTAGTGATGGCCTGGCTCACCTGGACAAC CTCAAGGGCACCTTTGCCACACTGAGTGAGCTGCACTGTGACAAGCTGCACGTGGATCCTGAGAACTTCAGGgtga gtctatgggacgcttgatgttttctttccccttcttttctatggttaagttcatgtcataggaaggggataagtaacagggtacagtttagaatgggaaacagacgaat atatgtgtgcttatttgcatattcataatctccctactttattttcttttatttttaattgatacataatcattatacatatttatgggttaaagtgtaatgttttaatatgtgtacac ataatgatacaatgtatcatgcctctttgcaccattctaaagaataacagtgataatttctgggttaaggcaatagcaatatctctgcatataaatatttctgcatataa attgtaactgatgtaagaggtttcatattgctaatagcagctacaatccagctaccattctgcttttattttatggttgggataaggctggattattctgagtccaagcta ggcccttttgctaatcatgttcatacctcttatcttcctccacagCTCCTGGGCAACGTGCTGGTCTGTGTGCCGCCCATCACTTTGGC AAAGAATTCACCCCACCAGTGCAGGCTGCCTATCAGAAAGTGGTGGCTGGTGTGGCTAATGCCCTGGCCCACAAG TATCACTAAGCTCGCTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCCTTTGTTCCCTAAGTCCAACTACTAAACTGGG GGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATT.....



¿Cómo es el material hereditario a escala molecular?

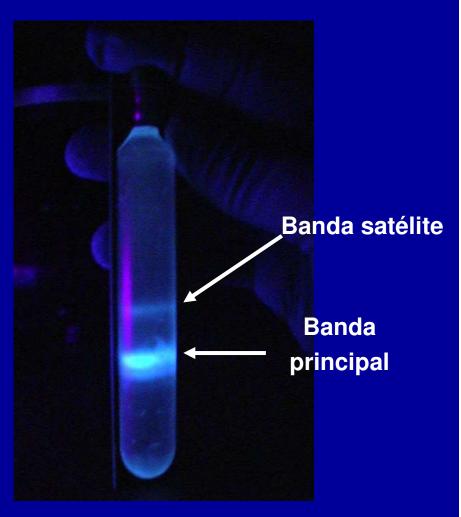
Organización molecular del genoma humano

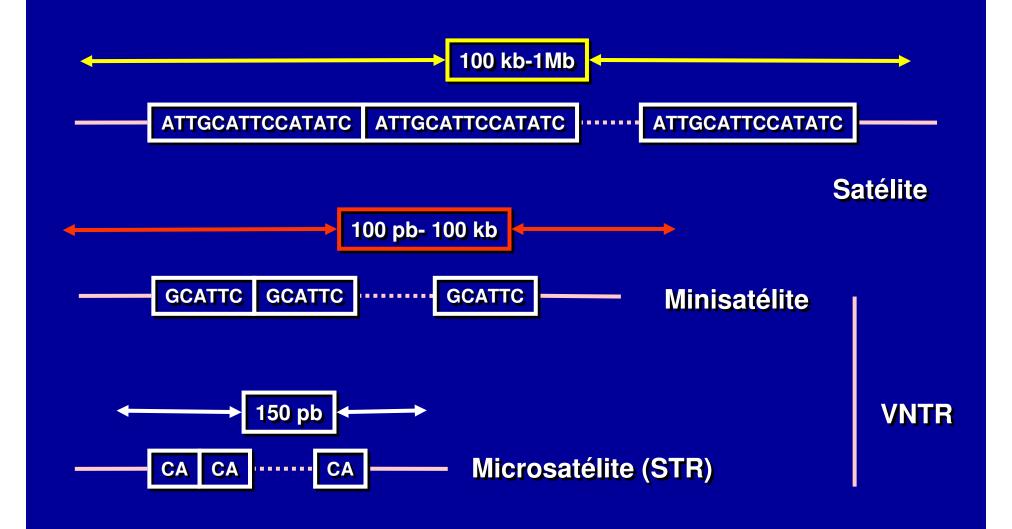




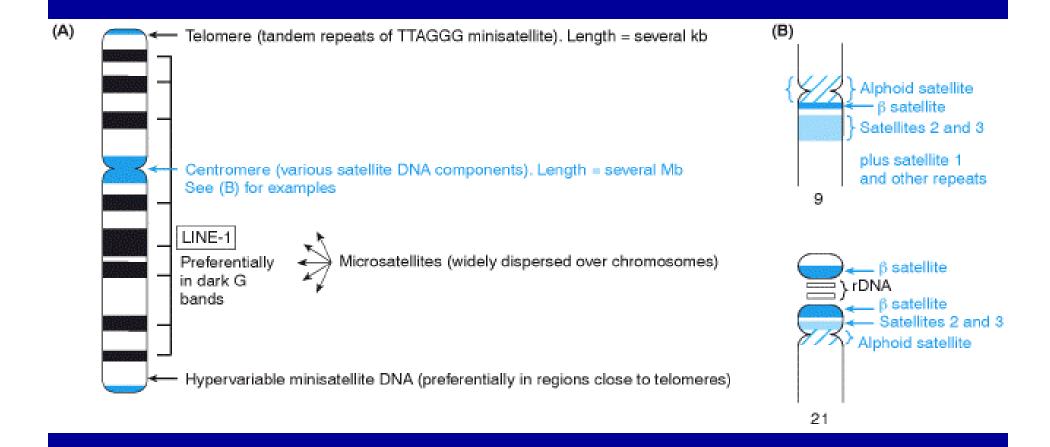
El ADN satélite se separa mediante centrifugación del resto del ADN genómico

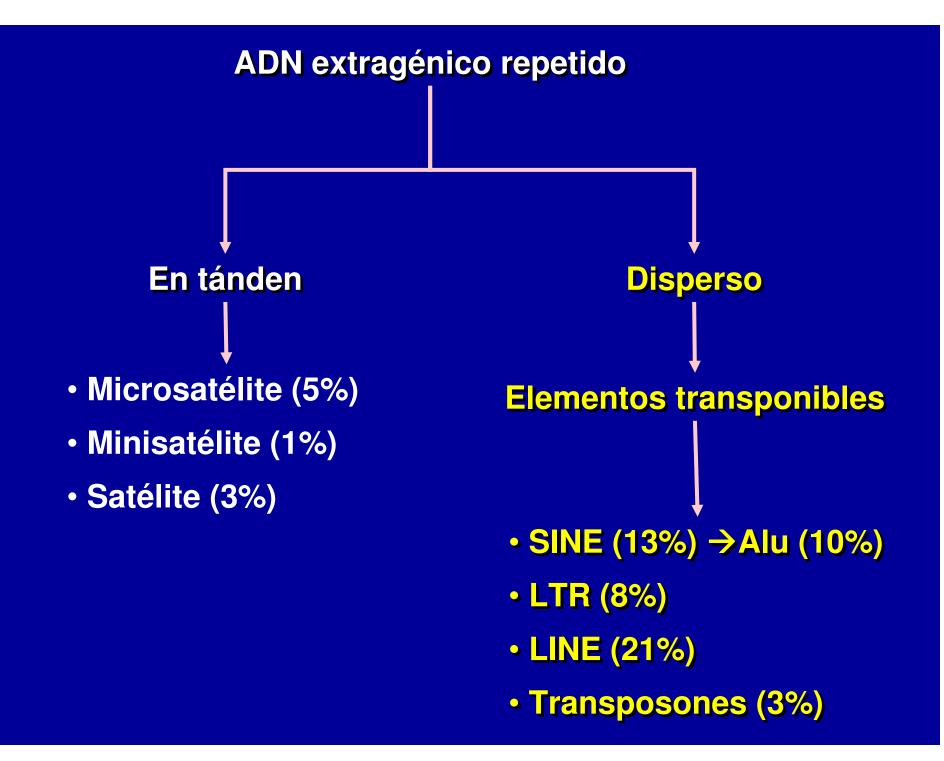




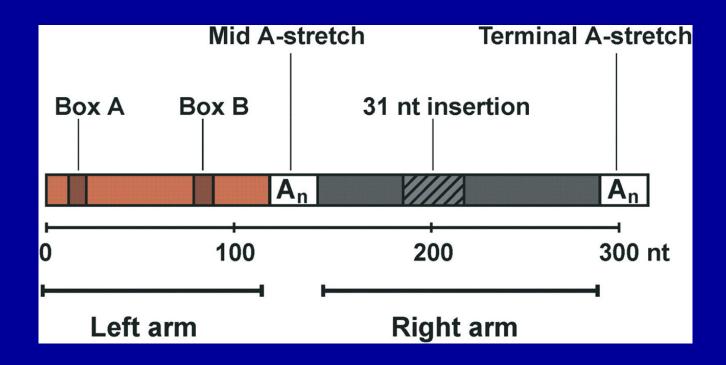


Localización cromosómica de las principales clases de ADN repetitivo



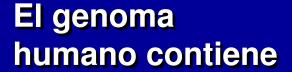


Estructura de los elementos Alu



- Originadas a partir de RNA 7SL
- Funciones reguladoras de la expresión génica
- Inductoras en recombinación no alélica que originando deleciones e inserciones

Genes



→ • 20,000-25,000 genes

Codifican

100,000-200,000 proteínas



Un gen

Una enzima (Una proteína)

(Un polipéptido)

Un gen

Varias proteínas

(Varios polipétidos)

Distribución de los genes en los cromosomas humanos

Cromosoma	Tamaño	Predicción del	Densidad de genes
	(Mpb)	nº de genes	(genes/Mpb)
1	220	2,453	11
2	240	1,816	7
3	200	1,611	8
4	186	1,145	6
5	182	1,366	7
6	172	1,467	8
7	146	1,219	8
8	146	940	6
9	113	1,018	8
10	130	1,027	7
11	132	1,586	12
12	134	1,342	10
13	99	582	5
14	87	873	10
15	80	804	10
16	75	995	12
<u> 17</u>	78	1,210	<u> 15</u>
18	79	472	6
19	58	1,409	23
20	61	697	11
21	33	286	8
22	36	641	17
Χ	128	992	7
Υ	19	104	5
Localización	75		
desconocida			
Total	2907		
Media	116	1,047	9







Venter y col. Science. 2001 291, 1304-1351.

Tamaño de los genes

28 kb (Tamaño medio de los genes)

beta-globina 1,5 kb

Factor VIII 150 kb

NF1

350 kb

Distrofina (DMD)



2500 kb (79 exones)

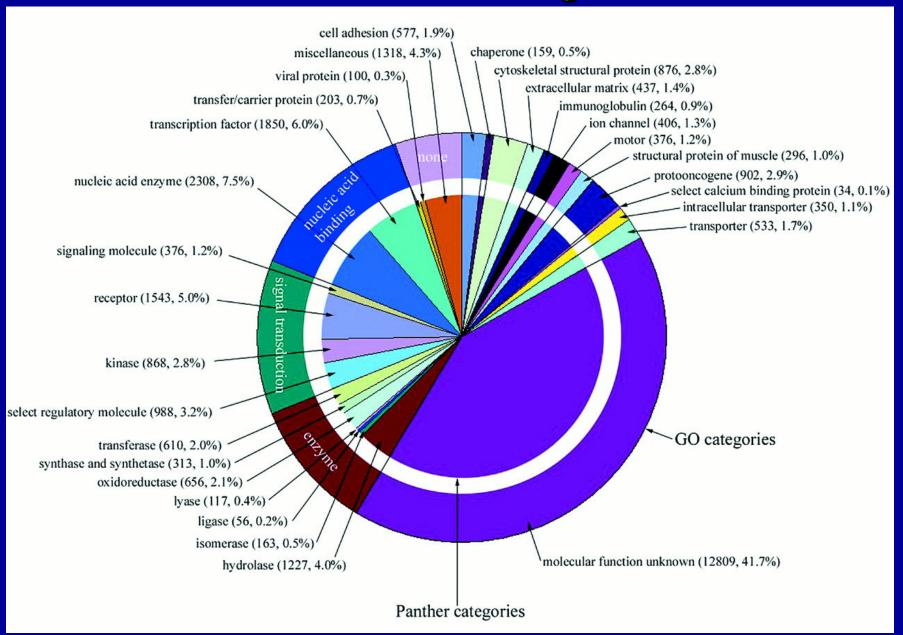




Distrofia muscular de Duchenne

¿Qué funciones desempeñan los genes (de clase II)?

Funciones moleculares de los genes humanos



ENCODE: Encyclopedia of DNA Elements

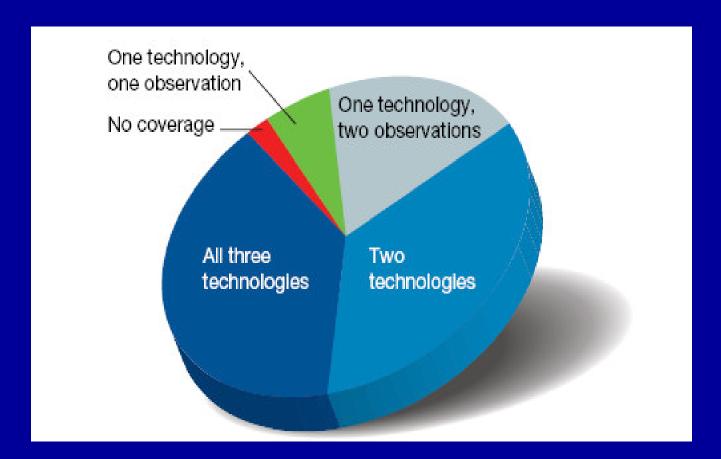
- Objetivo: identificar todos los elementos funcionales del genoma humano.
- Estudio inicial de diferentes regiones cromosómicas (1%).
- Consorcio de laboratorios.



ENCODE Project



La mayor parte del genoma se transcribe

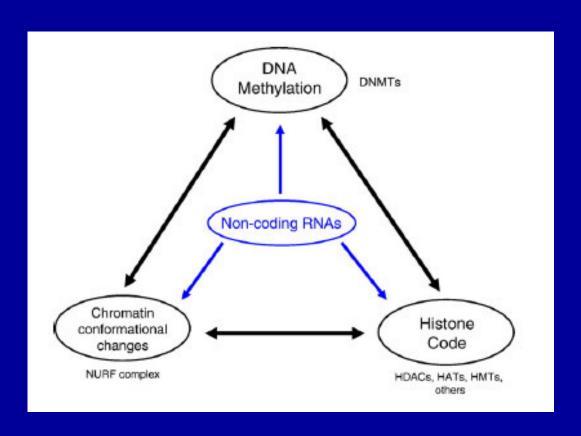


% de regiones genómicas de ENCODE presentes en transcritos

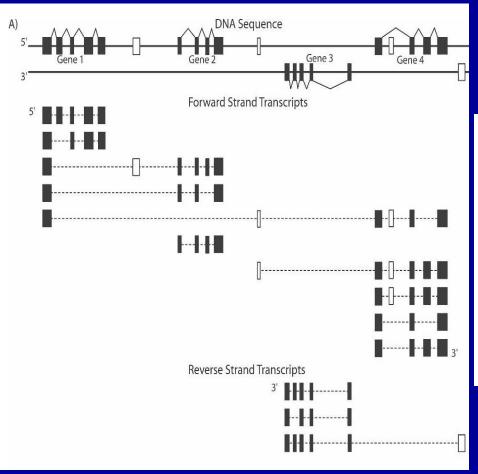
Funciones de los RNAs no codificantes (ncRNAs)

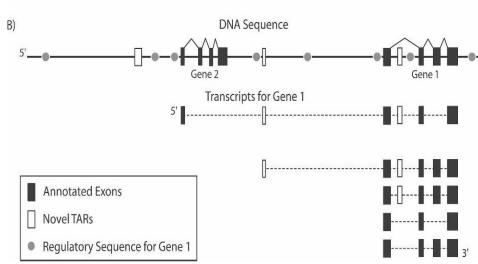
- Síntesis de proteínas (tRNAs y rRNAs).
- Procesamiento del RNA (snoRNAs, snRNAs)
- Regulación de la expresión génica (miRNAs).
- Epigenética.
- Sin función propia.

Algunos de los RNAs no codificantes intervienen fenómenos epigenéticos



La organización génica es compleja





Otras conclusiones de ENCODE

 Se han identificado numerosos sitios de inicio de la transcripción (aprox. 10 veces superior al número de genes conocidos).

 Una fracción importante de los elementos funcionales tienen un comportamiento evolutivo neutro.

¿Qué es un gen?

Una secuencia genómica (unidad de transcripción) que codifica un producto funcional: proteína o RNA

El número de genes no permite explicar la complejidad de los organismos vivos

25.000 25.000 13.338 18.266 6.144 25.706

C. elegans

D. melanogaster

S. cerevisiae

H. sapiens P. troglodites

A. thaliana

Variación de la secuencia del genoma humano

 La mayor parte de las variaciones en la secuencia del genoma humano son debidas a cambios de un solo nucleótido o SNP (Single Nucleotide Polimorphism).

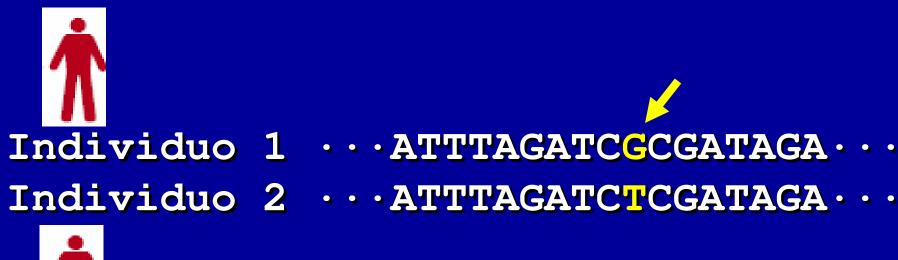
 Otras variaciones son debidas a inserciones, deleciones e inversiones de pocos nucleótidos y a diferencias en la longitud de secuencias repetidas.

Variación de la secuencia del genoma humano

Las variaciones en la secuencia de nucleótidos originan cambios fenotípicos que determinan:

- variaciones fenotípicas normales.
- el riesgo de padecer enfermedades
- la respuesta a factores ambientales (fármacos p. ej.)

Un SNP es un cambio de secuencia que afecta a un solo nucleótido, con una frecuencia >1%.

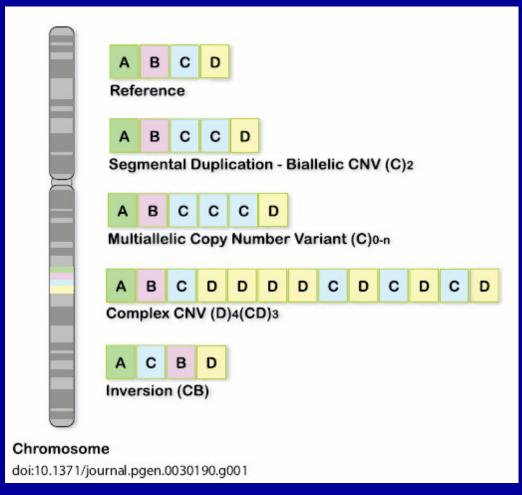




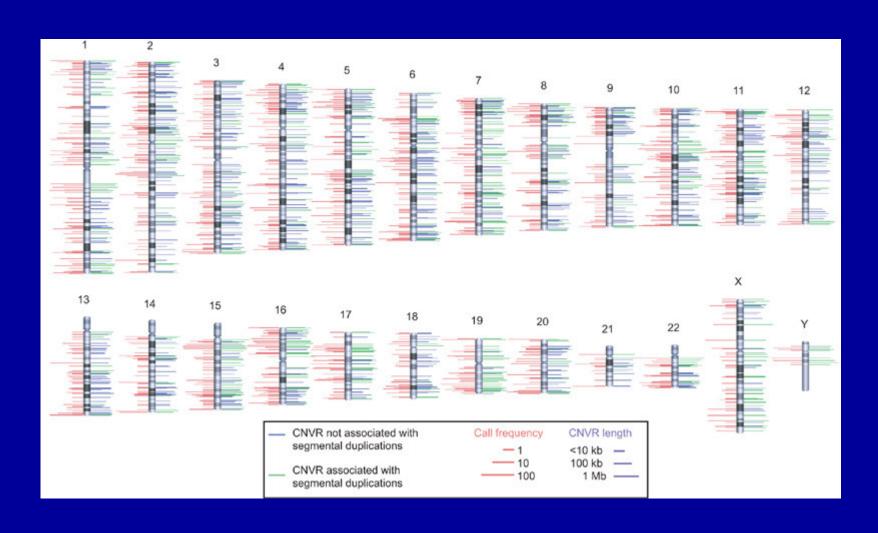
Dos individuos como promedio se diferencian en 1,5-3 millones de SNPs (0,1%)

Variantes estructurales del genoma: variación en el número de copias (CNV)

Segmentos >1 kb



Localización de 1447 regiones cromosómicas con CNVs



${\mathcal D}$ atabase of Genomic ${\mathcal V}$ ariants

Total entries: 29289 (hg18)

CNVs: 11784

Inversions: 182

InDels (100bp-1Kb): 17323

Total CNV loci: 4878

AGTTCGTAACCTA TGGCAATTGTAGA CGATCGATGACTA ATTGGACTTCGGA TAACCTGCATGCT CAGCTAGCGTGAT CGATCGATGACTG TGATCGATGTACT ATGCTGACTGTAG CTTGATCGATGTA GGATCTTACAAGT ATAACCTGCCTTG ACTGGGGATCCTAC **Individuo 1** GGATTAAAAAACCA CGAGCGTTGCCAG TCGCGTATAGCCC AACGTTAGATCGA ATCGATGTACTGG AATCGATATCGAT TAGCACATCGCGT ATCTTACAAGTAA ATACAGCTTCTAT ATAGCCCGTAGAT CGTTAGATCGATA TAGATCGATGAAT CGTGTATCGATAT GCACATCGCGTAT GCYCYLCGCCGLYI MIMBOTATOTEO **EMBATCOATGAN** ATACAGCTTC TAT TADO DATADOTAA **Individuo 2** TCGCGTATL GCCC ACTOOGRY CTAC MIN ACCTROCETTS ATOTAGOTAGETC CONTRODATOR CTO GCINGCGTGAT ALTOGACTTCO-SA ATDABLABOTAGO MITCOTAACCIA AGTTCGTAACCTA TGGCAATTGTAGA CGATCGATGACTA COLOCGATGACTA ATTGGACTTCGGA TAACCTGCATGCT CAGCTAGCGTGAT CAGCTAGCGTGAT CGATCGATGACTG TGATCGATGTACT ATGCTGACTGTAG ATGCTGACTGTAG CTTGATCGATGTA **GGATCTTACAAGT** ATAACCTGCCTTC **Individuo 3** ATAACCTGCCTTG ACTGGGATCCTAC GGATTAAAAACCA CGAGCGTTGCCA CGAGCGTTGCCAG TCGCGTATAGCCC AACGTTAGATCGA ATCGATGTACTG ATCGATGTACTGG AATCGATATCGAT TAGCACATCGCGT ATCTTACAAGTAA ATCTTACAAGTAA ATACAGCTTCTAT ATAGCCCGTAGAT CGTTAGATCGATA CGTTAGATCGATA TAGATCGATGAAT CGTGTATCGATAT GCACATCGCGTAT GCACATCGCGTAT AGTTCGTAACCTA rggcaattgtaga[CUNTCGATGACTA ATTGGACTTCGCA CAGCTAGCGTGAT CGATCGATGA/TG ATGC GACTGTAG CTTGATCGAT STA ATAAC CTGCCTTG Individuo 4 ACTGGGATCC TAC CGAGC STTGCCAG

TCGCGTATAG CCC

AATCGATATCG AT

ATACAGCTTCTA

TAGATCGATGAAT

ONTGTATOGATA

ATCG ATGTACTGG

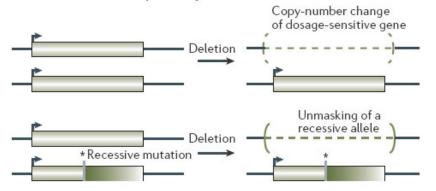
ATC: TACAAGTAA

CATTAGATCGATA

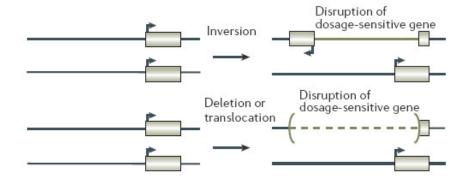
GCACATCGCGTAT

Influencia de las variantes estructurales en el fenotipo

a Genes that are encompassed by a structural variant



b Genes that overlap a structural variant



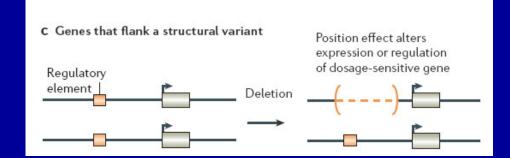


Table 3. Summary of Common Disorders for Which Associations to CNVs Have Been Reported

CNIV	cn	CND-8	C	F \$\$ +	Diele Accesioned	Charles Tomas	C:::::	Deference
CNV	30	SINPS	Gene	Ептест	RISK ASSOCIATED	Study Type	Significance	Reference
Common	Yes	No	CCL3L1	Dosage	Low CNV	Case control	Varies in	[63]
Common	Yes	No	CCL3L1	Dosage	High CNV	Case control	OR = 1.34;	[64]
							p = 0.009	
Common	Yes	No	FCGR3B	Dosage	Low CNV	Case control	p <0.001	[65,66]
Common	Yes	No	C4A/C4B	Dosage	Low CNV	Case control	OR = 6.5; p < 0.00002	[67]
Common	Yes	No	DEFB4	Dosage	Low CNV	Case control	OR = 3.6 p < 0.008	[71]
Common	No	Poor	GSK3B	Positional	High copy number	Case control	p = 0.002	[72]
Rare	No	Yes	SNCA	Dosage	Duplication/triplication	Familial	NA	[55,56,57]
Rare	No	Yes	APP	Dosage	Duplication	Familial	NA	[59,60]
Rare	Yes	Poor	PRSS 1	Dosage	Triplication	Familial	NA	[61]
Common	NA	Vary	Multiple	Unknown	Higher "de novo" CNVs; multiple CNVs	Familial	NA	[78,79]
Common	No	Yes	MTUS1 (exon 4)	Positional	Exon deletion confers lower risk	Familial	OR = 0.41; $p < 0.003$	[73]
	Common Common Common Common Rare Rare Rare Common	Common Yes Common Yes Common Yes Common Yes Common Yes Common No Rare No Rare No Rare Yes Common NA	Common Yes No Common No Poor Rare No Yes Rare No Yes Rare Yes Poor Common NA Vary	Common Yes No CCL3L1 Common Yes No CCL3L1 Common Yes No FCGR3B Common Yes No C4A/C4B Common Yes No DEFB4 Common No Poor GSK3B Rare No Yes SNCA Rare No Yes APP Rare Yes Poor PRSS1 Common NA Vary Multiple Common No Yes MTUS1	Common Yes No CCL3L1 Dosage Common Yes No CCL3L1 Dosage Common Yes No FCGR3B Dosage Common Yes No C4A/C4B Dosage Common Yes No DEFB4 Dosage Common No Poor GSK3B Positional Rare No Yes SNCA Dosage Rare No Yes APP Dosage Rare Yes Poor PRSS1 Dosage Common NA Vary Multiple Unknown Common No Yes MTUS1 Positional	Common Yes No CCL3L1 Dosage Low CNV Common Yes No CCL3L1 Dosage High CNV Common Yes No FCGR3B Dosage Low CNV Common Yes No C4A/C4B Dosage Low CNV Common Yes No DEFB4 Dosage Low CNV Common No Poor GSK3B Positional High copy number Rare No Yes SNCA Dosage Duplication/triplication Rare No Yes APP Dosage Duplication Rare Yes Poor PRSS1 Dosage Triplication Common NA Vary Multiple Unknown Higher "de novo" CNVs; multiple CNVs Common No Yes MTUS1 Positional Exon deletion	Common Yes No CCL3L1 Dosage Low CNV Case control Common Yes No CCL3L1 Dosage High CNV Case control Common Yes No FCGR3B Dosage Low CNV Case control Common Yes No C4A/C4B Dosage Low CNV Case control Common Yes No DEFB4 Dosage Low CNV Case control Common No Poor GSK3B Positional High copy number Case control Rare No Yes SNCA Dosage Duplication/triplication Familial Rare No Yes APP Dosage Duplication Familial Rare Yes Poor PRSS1 Dosage Triplication Familial Common NA Vary Multiple Unknown Higher "de novo" CNVs; Familial Common NO Yes MTUS1 Positional Exon deletion Familial	CommonYesNo $CCL3L1$ DosageLow CNVCase controlVaries in populationsCommonYesNo $CCL3L1$ DosageHigh CNVCase control $OR = 1.34$; $p = 0.009$ CommonYesNo $FCGR3B$ DosageLow CNVCase control $P < 0.0001$ CommonYesNo $C4A/C4B$ DosageLow CNVCase control $OR = 6.5$; $P < 0.00002$ CommonYesNo $DEFB4$ DosageLow CNVCase control $OR = 3.6$ $P < 0.008$ CommonNoPoor $GSK3B$ PositionalHigh copy numberCase control $P = 0.002$ RareNoYes $SNCA$ DosageDuplication/triplicationFamilialNARareYesPoor $PRSS1$ DosageDuplicationFamilialNARareYesPoor $PRSS1$ DosageTriplicationFamilialNACommonNAVaryMultipleUnknownHigher "de novo" CNVs; FamilialNACommonNoYes $MTUS1$ PositionalExon deletionFamilial $OR = 0.41$;

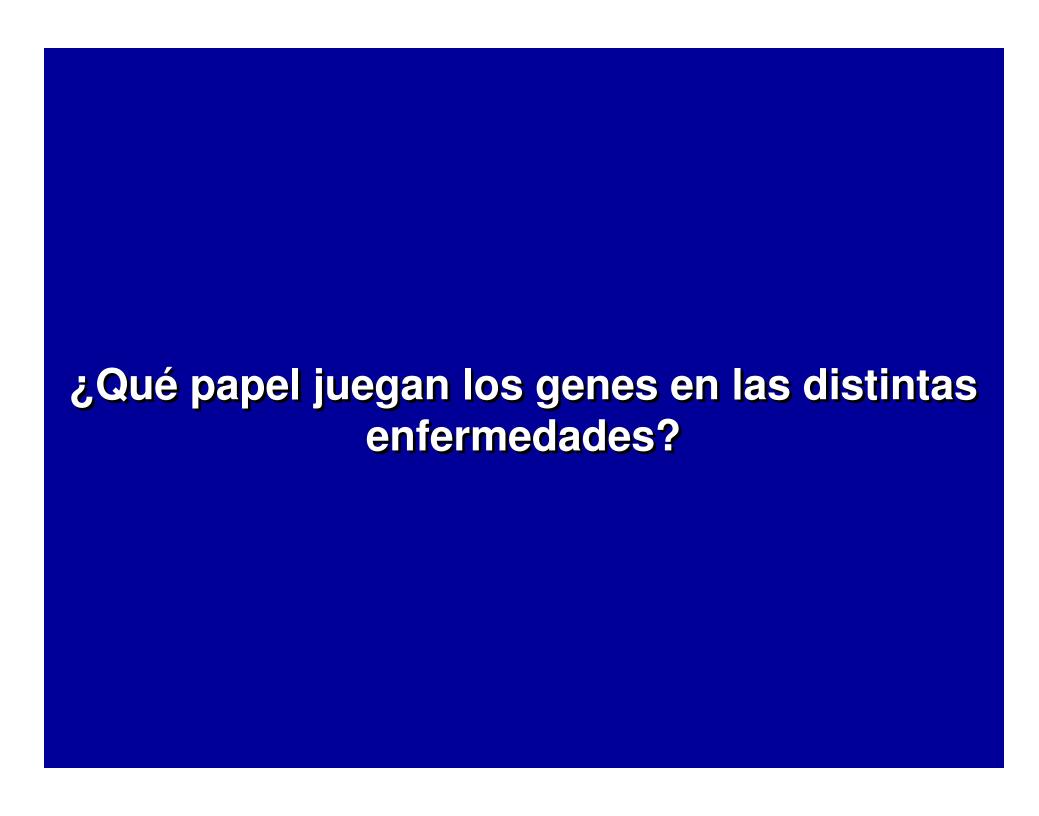
^aSNP coverage in the Affymetrix and Illumina panels used in GWASs and HapMap genotyped SNPs. No, absence of SNPs; Yes, presence of SNPs; Poor, partial coverage; Vary, several regions with different types of coverage.

SD, segmental duplication; NA, not applicable; OR, odds ratio; *p*, *p*-value; doi:10.1371/journal.pgen.0030190.t003

Gene Dosage Affects Symptoms

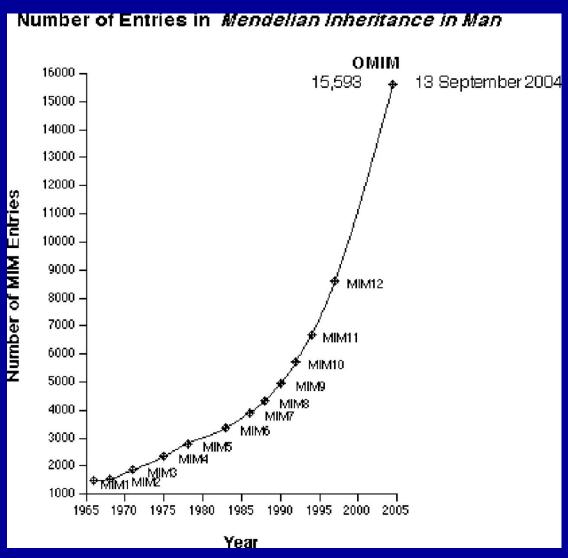
	GENE COPIES	PHENOTYPE
	2	Normal
()()	3	CMT1A
— <u>() </u>	1	HNPP
	4	Severe CMT1A
 	3	Mild CMT1A HNPP features





Las principales causas de mortalidad tienen factores genéticos

- Enfermedades cardiacas (31.0% de las muertes en 1998)
- 2. Cáncer (23.2%)
- 3. Accidentes cerebro-vasculares (6.8%)
- 4. Diabetes (2.8%)





PubMed Nucleotide Protein Genome Structure

OMIM Statistics for January 22, 2008

Number of Entries

	Autosomal	X-Linked	Y-Linked	Mitochondrial	Total
* Gene with known sequence	11432	<u>527</u>	<u>48</u>	<u>37</u>	12044
+ Gene with known sequence and phenotype	<u>356</u>	<u>30</u>	0	0	<u>386</u>
# Phenotype description, molecular basis known	2020	<u>187</u>	<u>2</u>	<u>26</u>	2235
% Mendelian phenotype or locus, molecular basis unknown	<u>1471</u>	129	4	0	<u>1604</u>
Other, mainly phenotypes with suspected mendelian basis	<u>1964</u>	142	2	0	2108
Total	<u>17243</u>	<u>1015</u>	<u>56</u>	<u>63</u>	<u>18377</u>

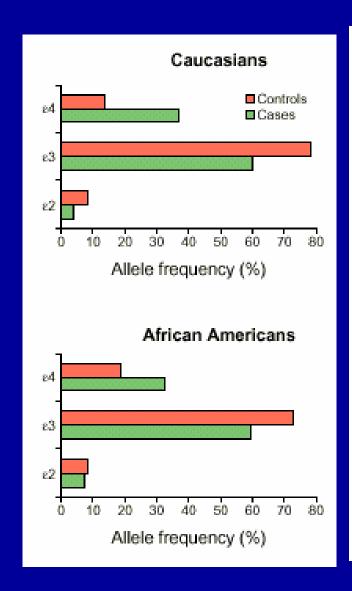
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html

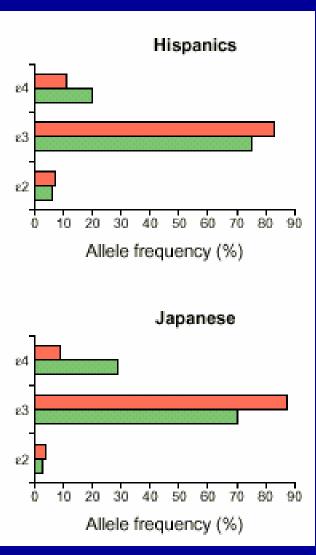
Se han identificado unos 2000 genes genes responsables de enfermedades humanas (aprox. 10 % del total).

Genes asociados con la enfermedad de Alzheimer

Comienzo de	Producto génico	Asociación con la	Cromosoma
la enfermedad		enfermedad	
Temprano			
	Proteína precursora de amiloide	++	21
	(APP)		
	Presenilina 1 (PS1)	++	14
	Presenilina 2 (PS2)	++	1
Tardio			
	Apolipoproteína E	++	19
	Alfa2-macroglobulina (a2M)	+	12
	FE65	+	11
	Producto génico del cromosoma	+	12
	12 distinto de LRP y a2M		

Frecuencia de alelos de *APOE* en enfermos de Alzheimer y en controles

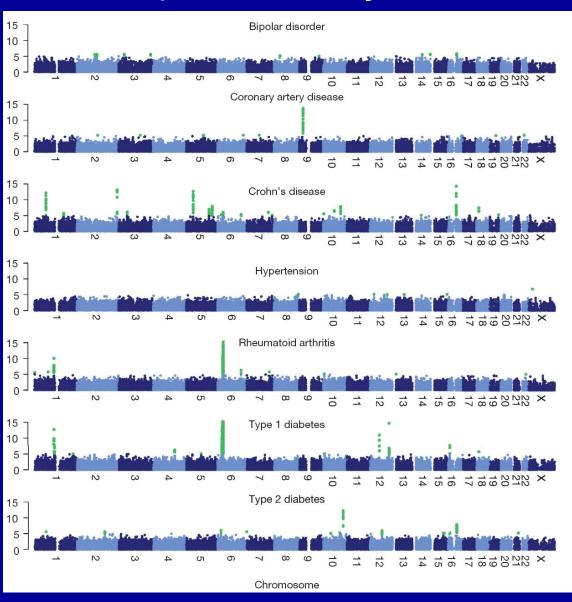




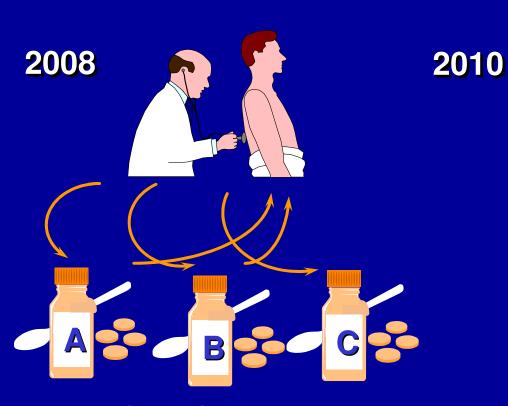
Estudios genómicos de asociación

Selected Genome-Wide Scan Results					
DISEASE	PUBLICATION DATE	SAMPLE SIZE*	GENES OR VARIANTS FOUND	APPROXIMATE INCREASED RISK FOR HOMOZYGOTES [†]	
Macular degeneration	2005	1700	1 new gene	400% to 600%	
Inflammatory bowel disease	2006	4500	1 new gene	120%	
Prostate cancer	2007	17,500	2 variants in same region (1 new)	123%	
Obesity	2007	38,700	1 new gene	67%	
Type 2 diabetes	2007	32,500	9 variants (3 new)	80%	
Heart disease	2007	41,600	1 new variant	25% to 40%	
* Cases and controls including replicates.			[†] For highest risk variant.		

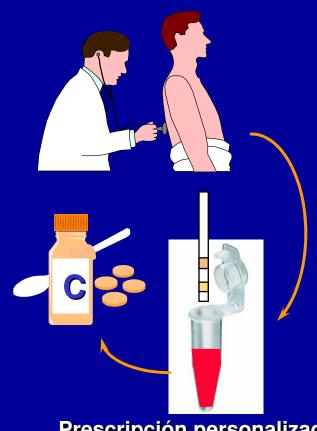
Estudio de asociación genómica de 7 enfermedades comunes (14000 casos y 3000 controles)



2010 – ¿Medicina personalizada?



Prescripción empírica= tiempo y dinero



Prescripción personalizada (farmocogenómica)=mayor eficacia