

# Aplicaciones de la Genética a la Medicina de Precisión

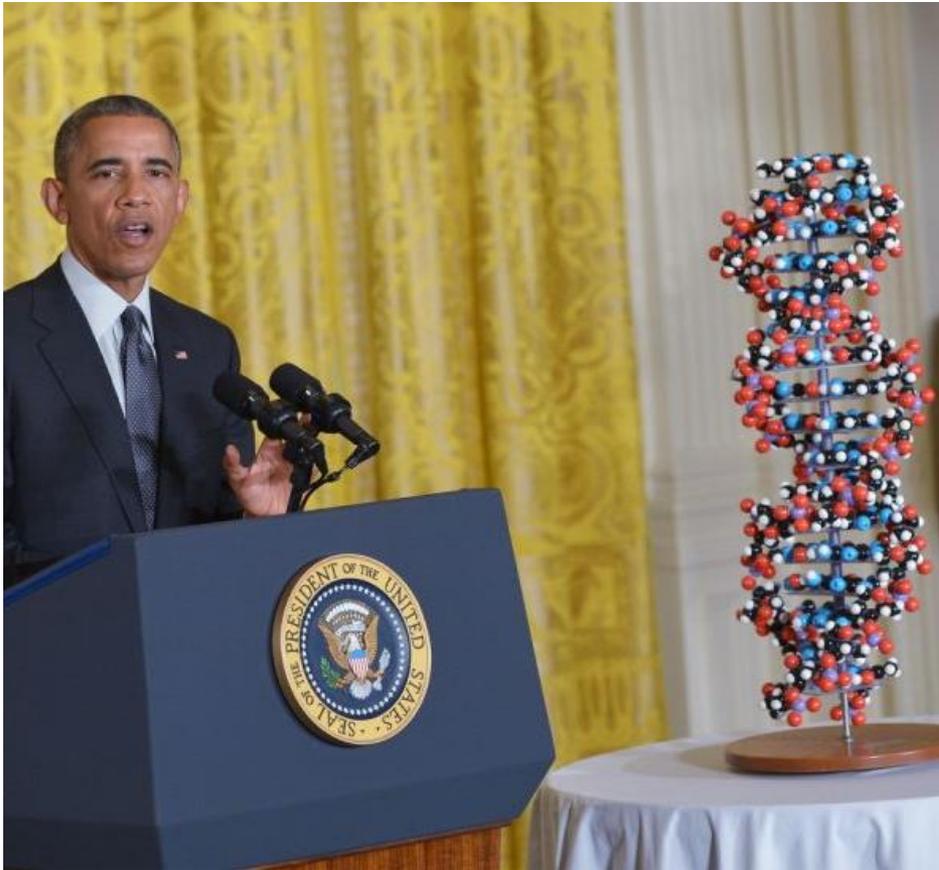
**M. Leonor Bustamante MD, PhD**  
Programa de Genética Humana-ICBM  
Y Departamento de Psiquiatría Norte  
Facultad de Medicina Universidad de Chile

**Curso de Genética Carrera de Medicina**

# Medicina de precisión

- La adaptación de la toma de decisiones clínicas al paciente individual, basándose en toda la información biológica disponible, especialmente genómica

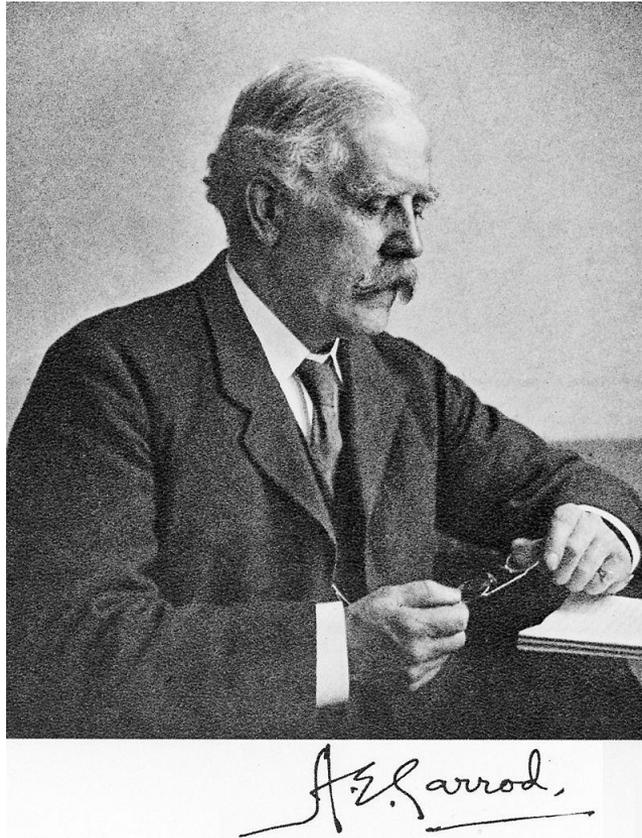
# Preguntas antiguas, nuevas soluciones



- “Los médicos saben desde hace tiempo que se puede elegir mejor un transplante para un paciente si se toma en cuenta su grupo sanguíneo....¿Se imaginan hacer lo mismo para tratar el cáncer?”

Encuentro para la Medicina de Precisión,  
Gobierno de EEUU, 2016

# Garrod y las leyes de la herencia en las enfermedades

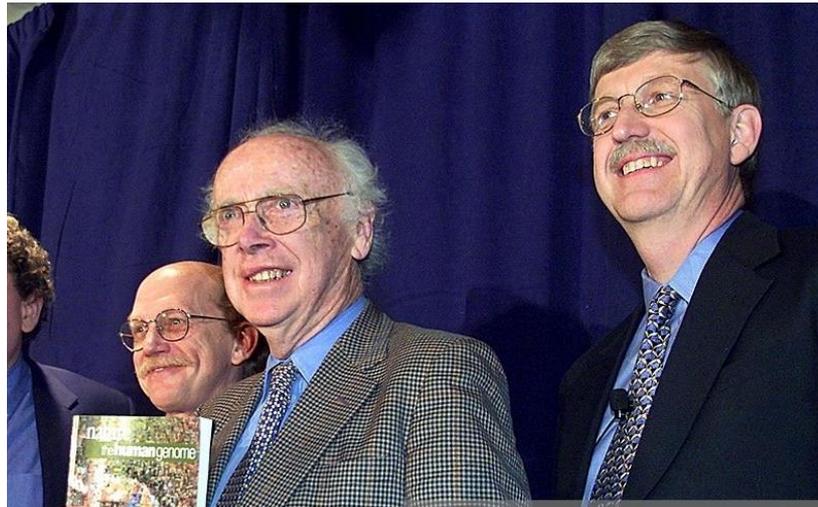


Sir Archibald Garrod, 1857-1936

# De la estructura del ADN a la secuencia del genoma humano



Rosalind Franklin, James Watson, Francis Crick, Maurice Wilkins



Directores del HGP: James Watson (1990-1993) y Francis Collins (1993-2003)

# Tecnologías involucradas en el estudio del genoma y las enfermedades



Kary Mullis, Premio Nobel 1983, (PCR)



Fred Sanger, Premio Nobel 1980



Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna, Premio Nobel 2020 (CRISPR)

**PCR: Reacción en cadena de la polimerasa, amplifica un segmento definido de DNA (paso previo para poder ser analizado, secuenciado, modificado, etc)**

**Secuenciación de Sanger: Permite obtener la secuencia de nucleótidos de un segmento de DNA. Técnica muy precisa (hasta hoy gold-standard de las técnicas de secuenciación).**

**NGS: Secuenciación de última generación. Un conjunto de técnicas que permiten secuenciar de forma exponencialmente más eficiente el DNA (desde un segmento hasta genomas completos)**

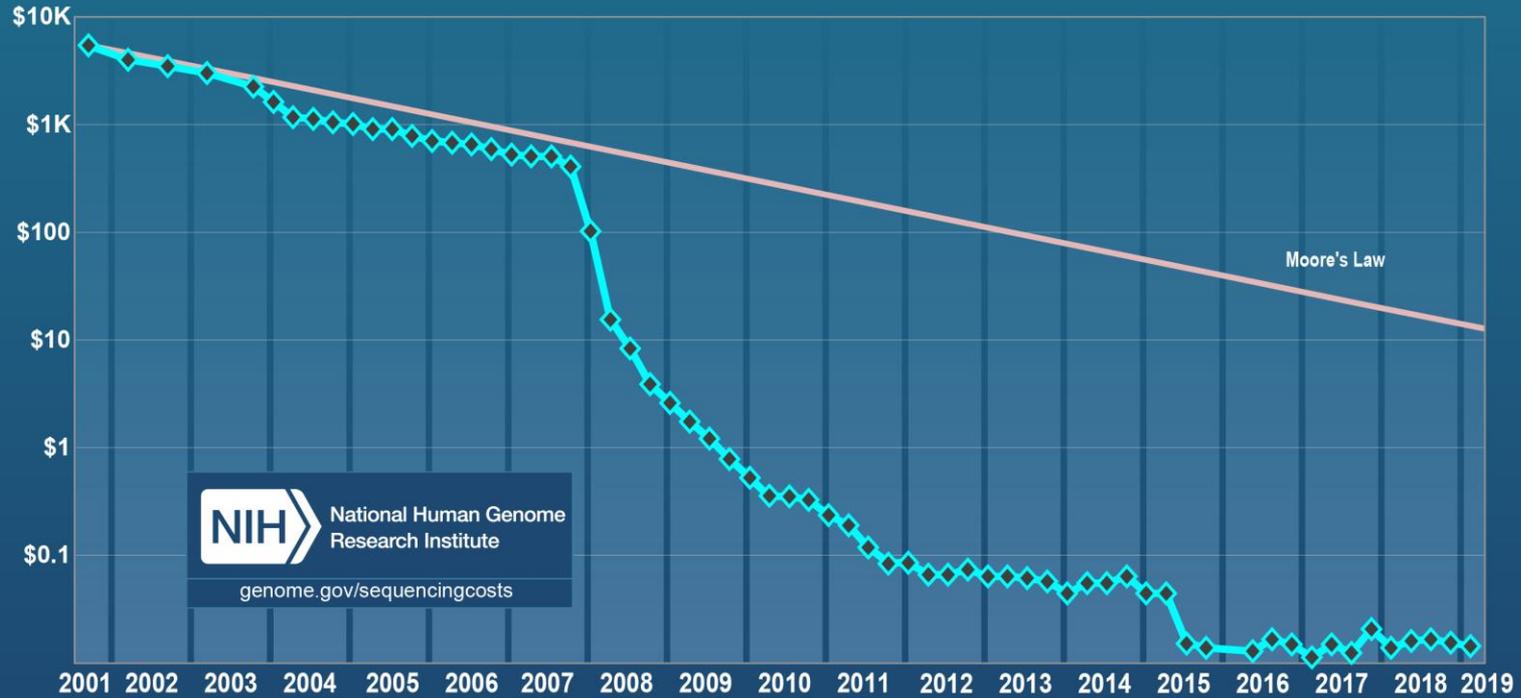
**CRISPR: “clustered regularly interspersed short palindromic repeats” o Edición génica, conjunto de técnicas que permiten modificar un segmento de DNA**

# PARTE 2

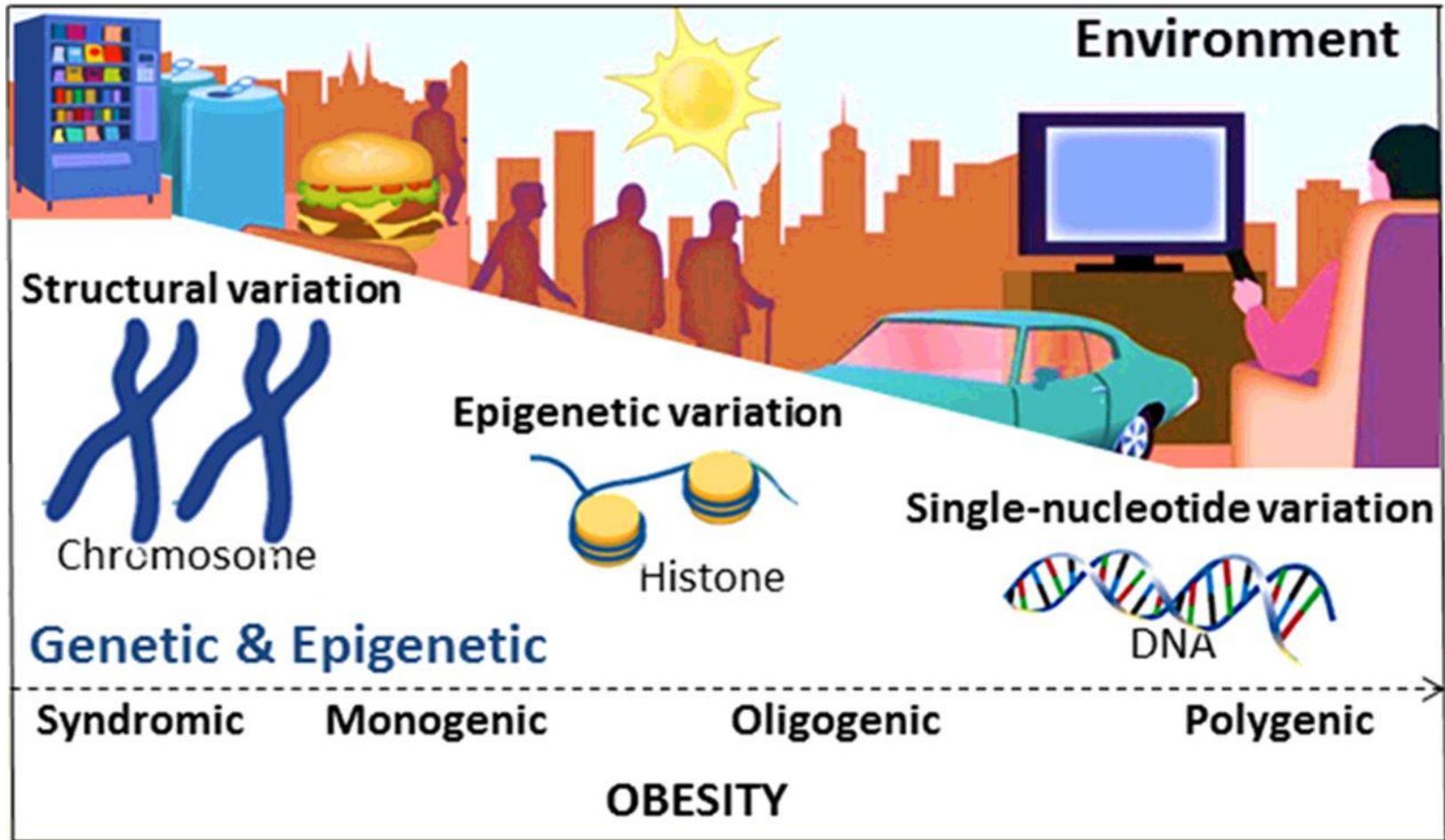
Diagnóstico en enfermedades monogénicas

# EVOLUCIÓN DEL COSTO DE SECUENCIACIÓN DEL DNA

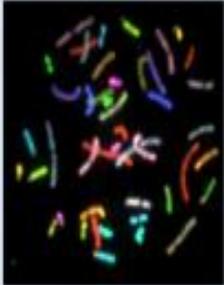
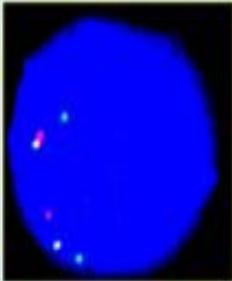
## Cost per Raw Megabase of DNA Sequence



# Variación genética y riesgo de enfermar

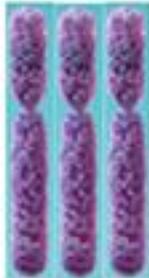


van der Klaauw y Farooqi, (2015)Cell

	Karyotyping	FISH	Microarray	Sequencing
				
Resolution	>3 Mb	>1 Mb	>15 kb	>1 bp
Type of variation detected	Aneuploidy Translocations Large inversions	Microdeletions Microduplications Translocations Inversions	CNV	SNV
	\$33.240 – 53.180*	\$53.420 – 85.470*	\$500.000 \$600.000	\$200.000 Panel \$900.000 Exoma

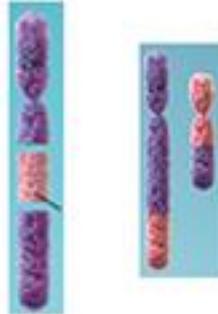
# TIPOS DE VARIACIÓN GENÉTICA

**Numerical**  
( $<1$ /person)



50–100 Mb size

**Structural**  
( $<1$ /person)



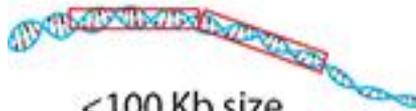
2–10 Mb size

**Large Copy Number Variant (CNV)**  
( $<1$ /person)



$>500$  Kb size

**Small CNV**  
( $\sim 800$ /person)



$<100$  Kb size

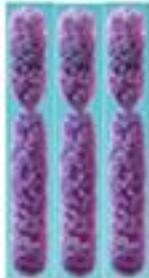
**Single Nucleotide Variant (SNV)**  
(3.7 M/person)



Source: Jeanette J. McCarthy, Bryce A. Mendelsohn: *Precision Medicine: A Guide to Genomics in Clinical Practice*  
[www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)  
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

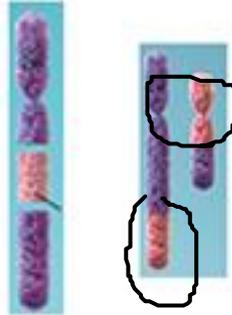
# TIPOS DE VARIACIÓN GENÉTICA

**Numerical**  
( $<1$ /person)



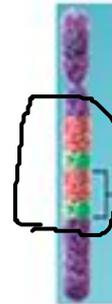
50–100 Mb size

**Structural**  
( $<1$ /person)



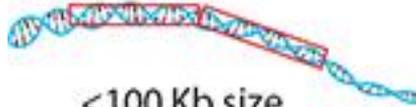
2–10 Mb size

**Large Copy Number Variant (CNV)**  
( $<1$ /person)



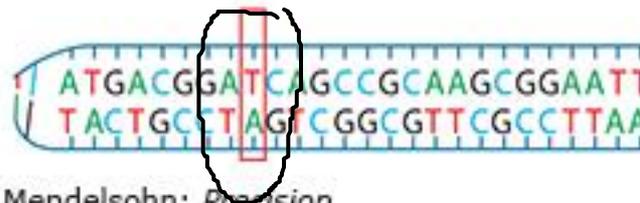
$>500$  Kb size

**Small CNV**  
( $\sim 800$ /person)



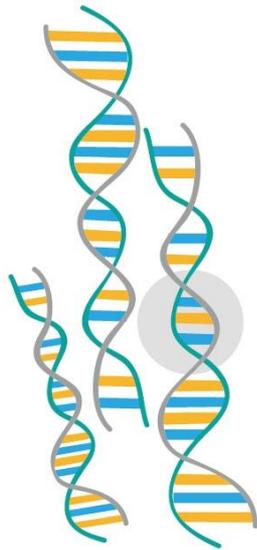
$<100$  Kb size

**Single Nucleotide Variant (SNV)**  
( $3.7$  M/person)

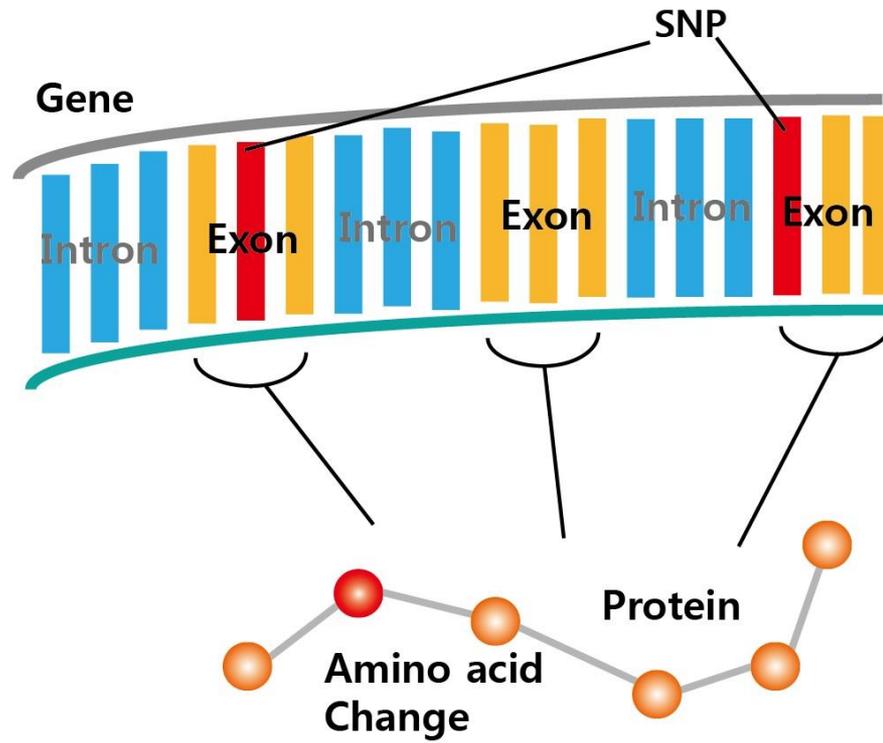


Source: Jeanette J. McCarthy, Bryce A. Mendelsohn: *Precision Medicine: A Guide to Genomics in Clinical Practice*  
[www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)  
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

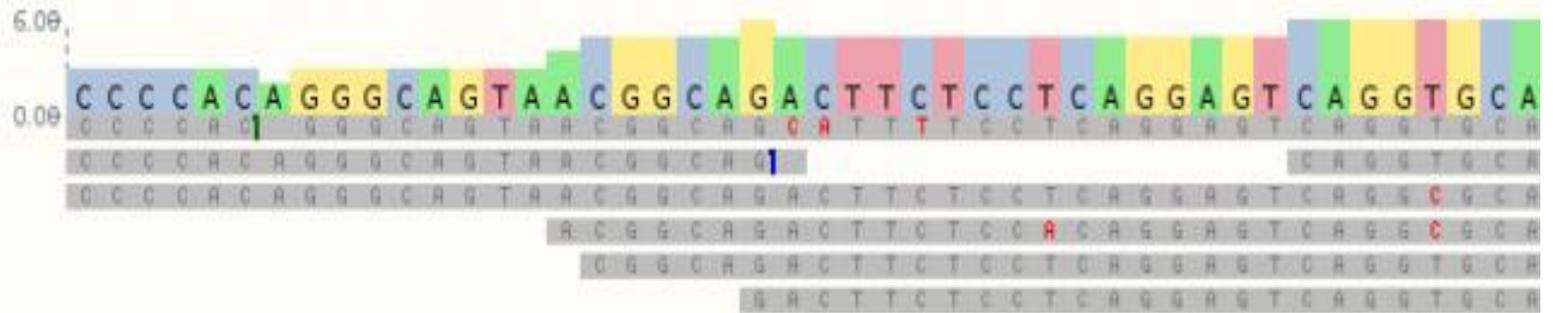
Tecnología	Tipo de mutación	Aplicación clínica
Cariotipo (cariograma)	Aneuploidías Translocaciones Inversiones (grandes)	Sospecha de aneuploidía (Sd. de trisomía 21, Sd. de Turner, Infertilidad)
FISH (Hibridación in situ con fluorescencia)	Microdeleciones o microduplicaciones (>1Mb) Translocaciones Inversiones	Sospecha de microdelección o microduplicación específica
Array de Hibridación genómica comparativa (CGH)	Variantes de número de copia (>15kb)	De elección en estudio de malformaciones congénitas, discapacidad intelectual o autismo
Exoma completo o exoma clínico (WES o CES)	Variantes de nucleótido único	Varias enfermedades de herencia mendeliana



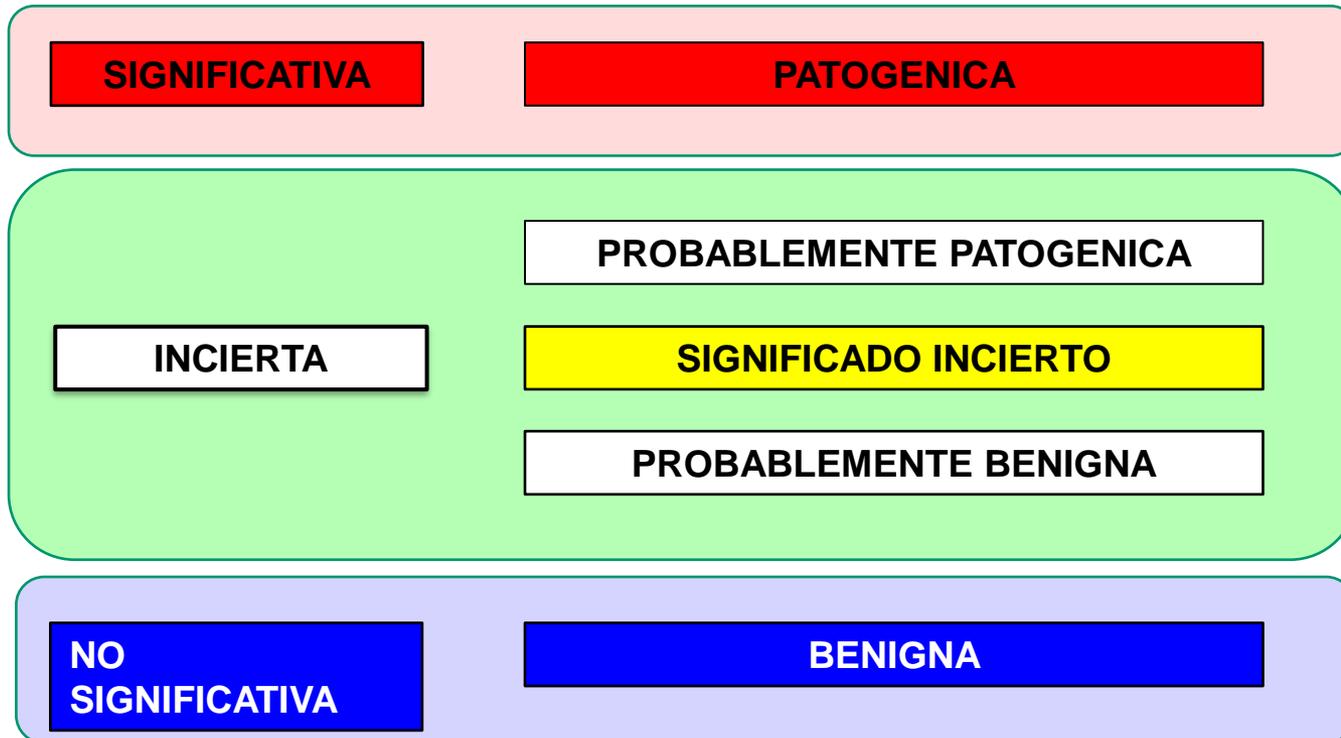
DNA



-NA19909



## Clasificación de variantes



## CRITERIOS



Tipo de mutación

Frecuencia poblacional (/patrón de herencia)

Estudio In silico

genómica comparada;

predicción proteína

Cosegregación

De Novo

Bases de datos clínicas

Estudios Funcionales

# Problemas en el estudio de enfermedades mendelianas

- Revelación de resultados desfavorables
- Diagnóstico de individuos presintomáticos
- Hallazgos incidentales
- Consentimiento/asentimiento en niños
- Seguridad y confidencialidad de los datos
- \*\* mejor evolución del proceso diagnóstico asociada a asesoramiento genético

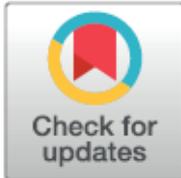
RESEARCH ARTICLE

# Whole exome sequencing in neurogenetic odysseys: An effective, cost- and time-saving diagnostic approach

Marta Córdoba<sup>1,2</sup>, Sergio Alejandro Rodríguez-Quiroga<sup>1</sup>, Patricia Analía Vega<sup>1</sup>, Valeria Salinas<sup>1,2</sup>, Josefina Perez-Maturo<sup>1,2</sup>, Hernán Amartino<sup>3</sup>, Cecilia Vásquez-Dusefante<sup>1</sup>, Nancy Medina<sup>1</sup>, Dolores González-Morón<sup>1</sup>, Marcelo Andrés Kauffman<sup>1,2\*</sup>

1 Consultorio de Neurogenética, Centro Universitario de Neurología y División Neurología, Hospital J.M. Ramos Mejía, Facultad de Medicina, UBA, Buenos Aires, Argentina, 2 Programa de Medicina de Precisión y Genómica Clínica, Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral-CONICET, Buenos Aires, Argentina, 3 Servicio de Neurología Infantil, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

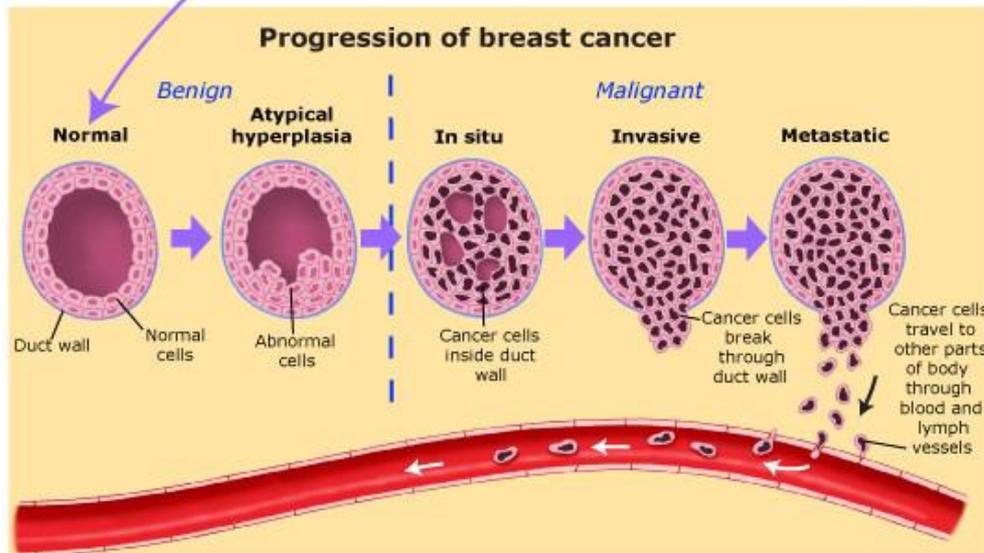
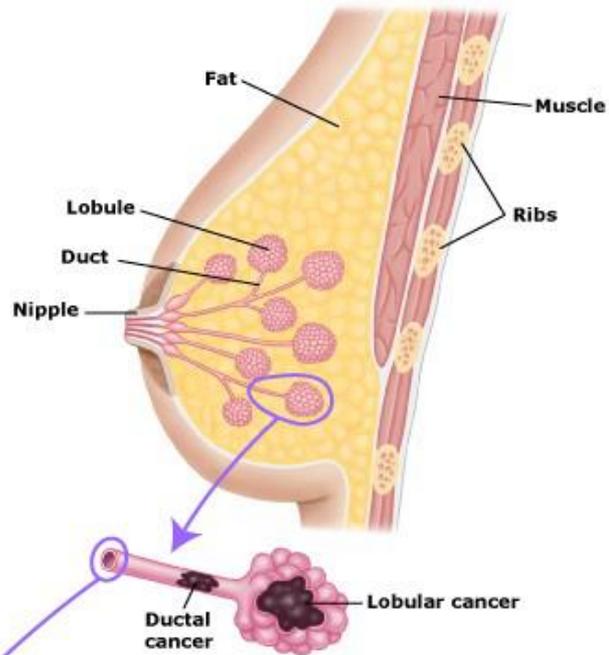
\* [marcelokauffman@gmail.com](mailto:marcelokauffman@gmail.com)

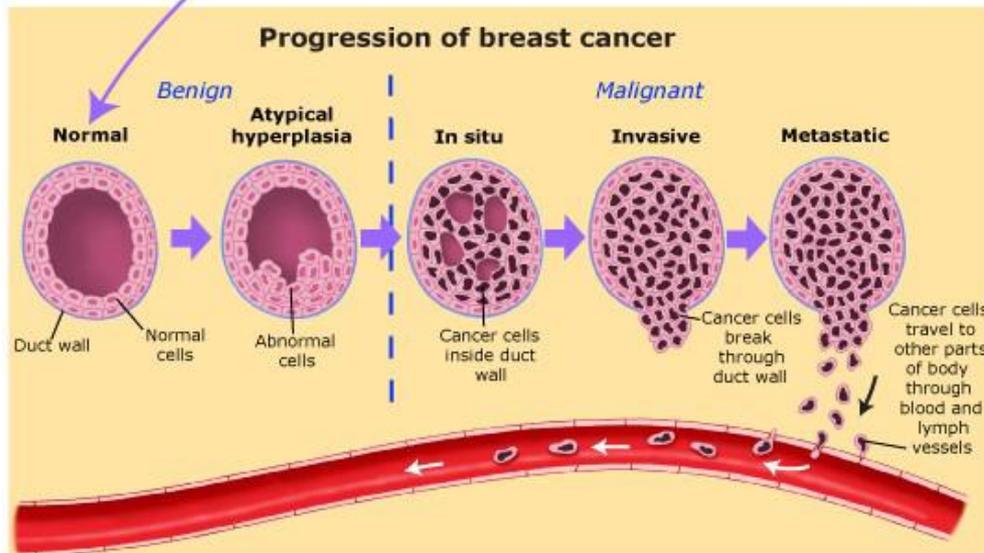
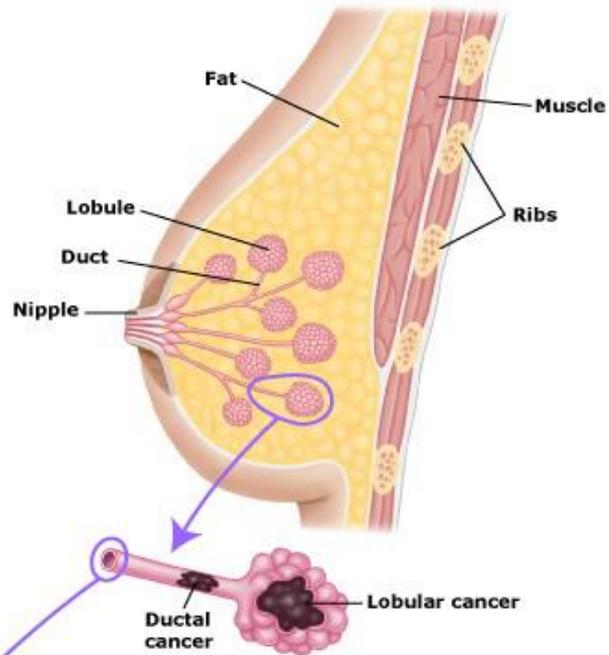


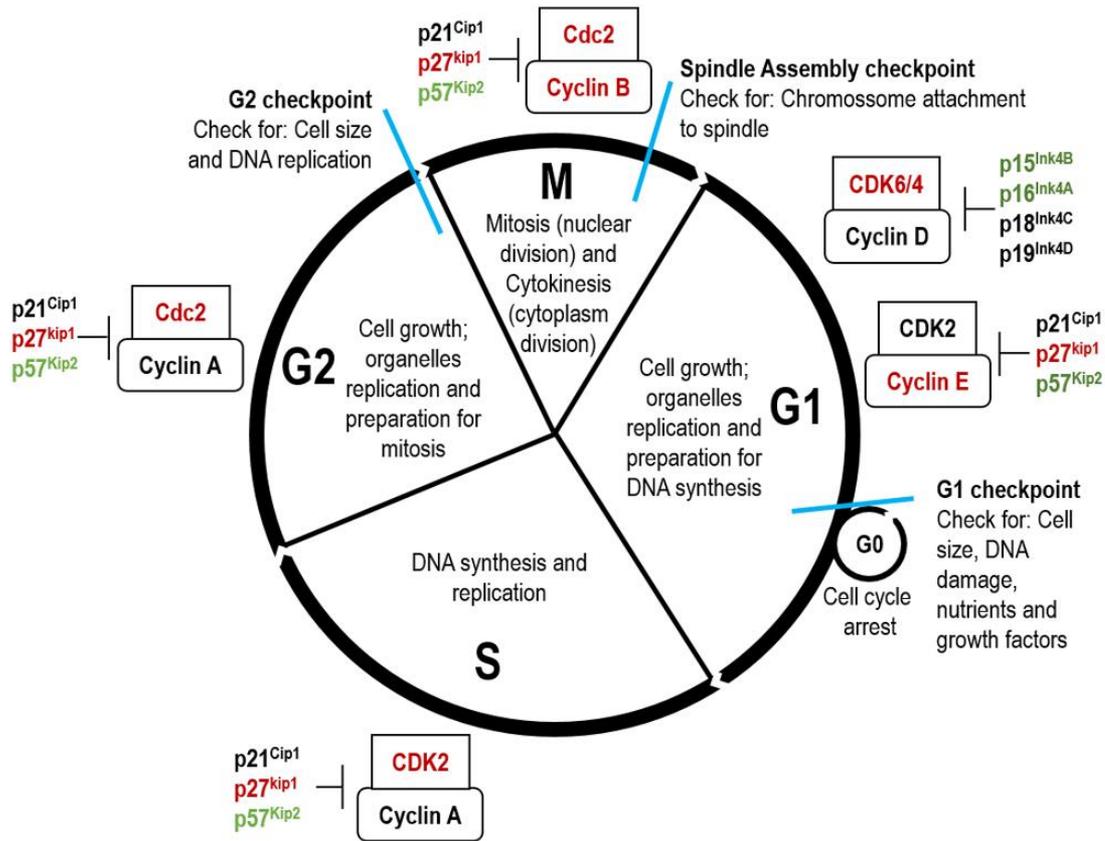
- 
- 
-

# Parte 3

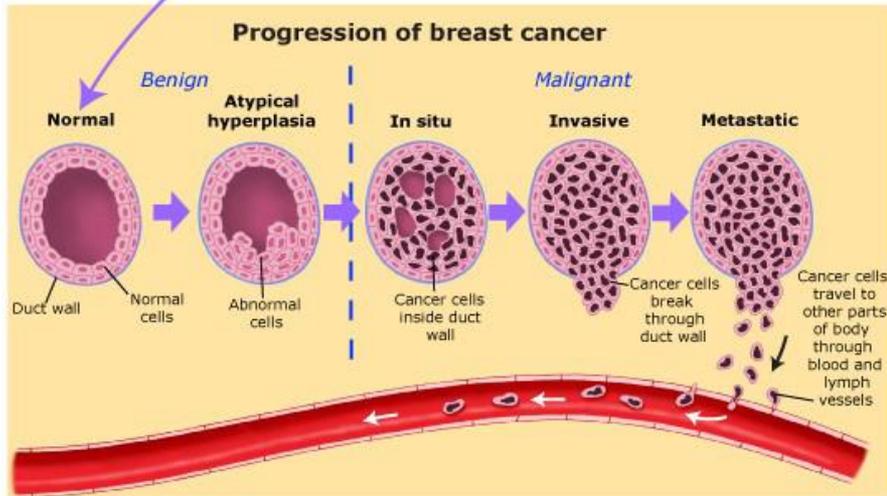
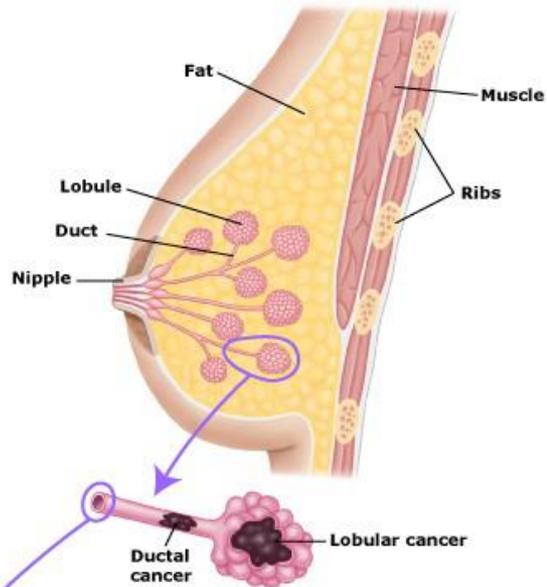
Medicina de Precisión en cáncer







- Ej. Cáncer de mama familiar
- 5-10% de todos los casos
- Presentación: edad temprana; recurrencia; historia familiar
- Mutaciones en *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*



Etapificación TNM

T: Tumor

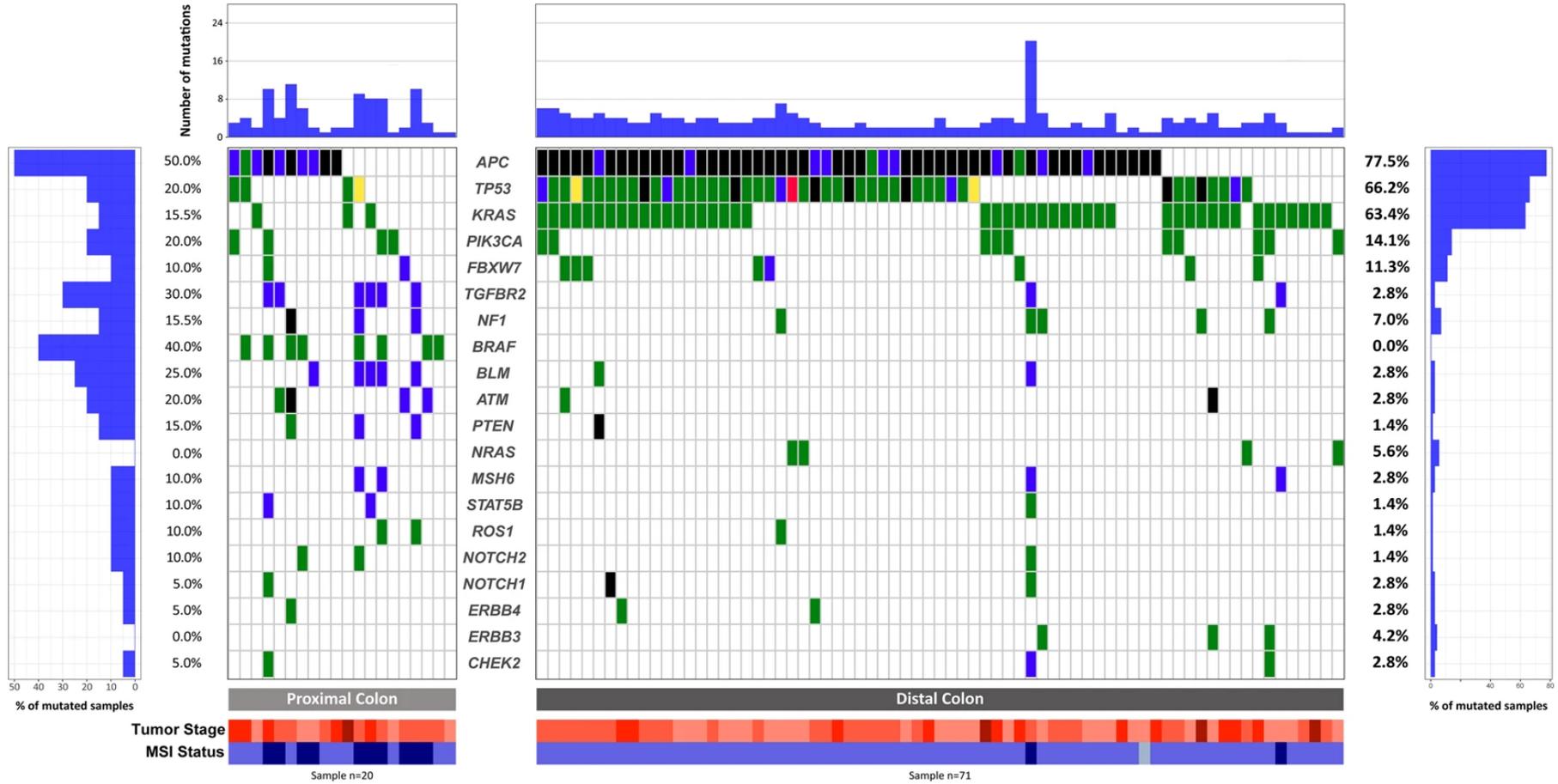
N: Linfonodos

M: Metástasis

Tipo histológico

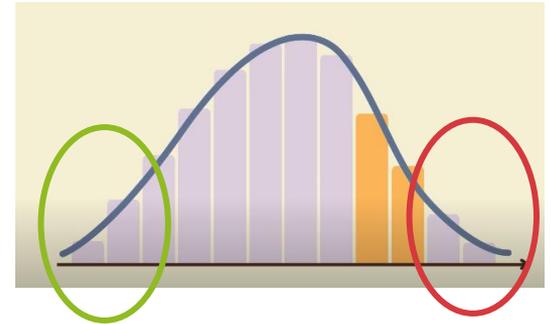
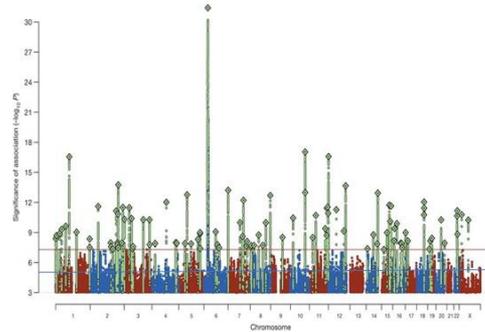
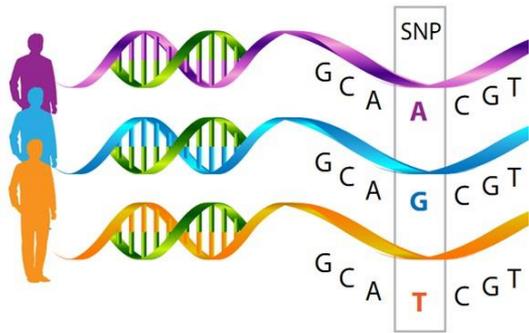
Expresión de receptores hormonales

Perfil de mutaciones



# Parte 4

Riesgo en enfermedades complejas



- Enfermedades complejas **no** son monogénicas.
- Existen SNPs que varían de persona a persona, y pueden tener efecto aditivo en estas patologías (alelos de riesgo)
- Se evalúa la presencia de estos en la población y se construye una curva.

Importante a  
considerar

## El rendimiento de un PRS depende de tres cosas

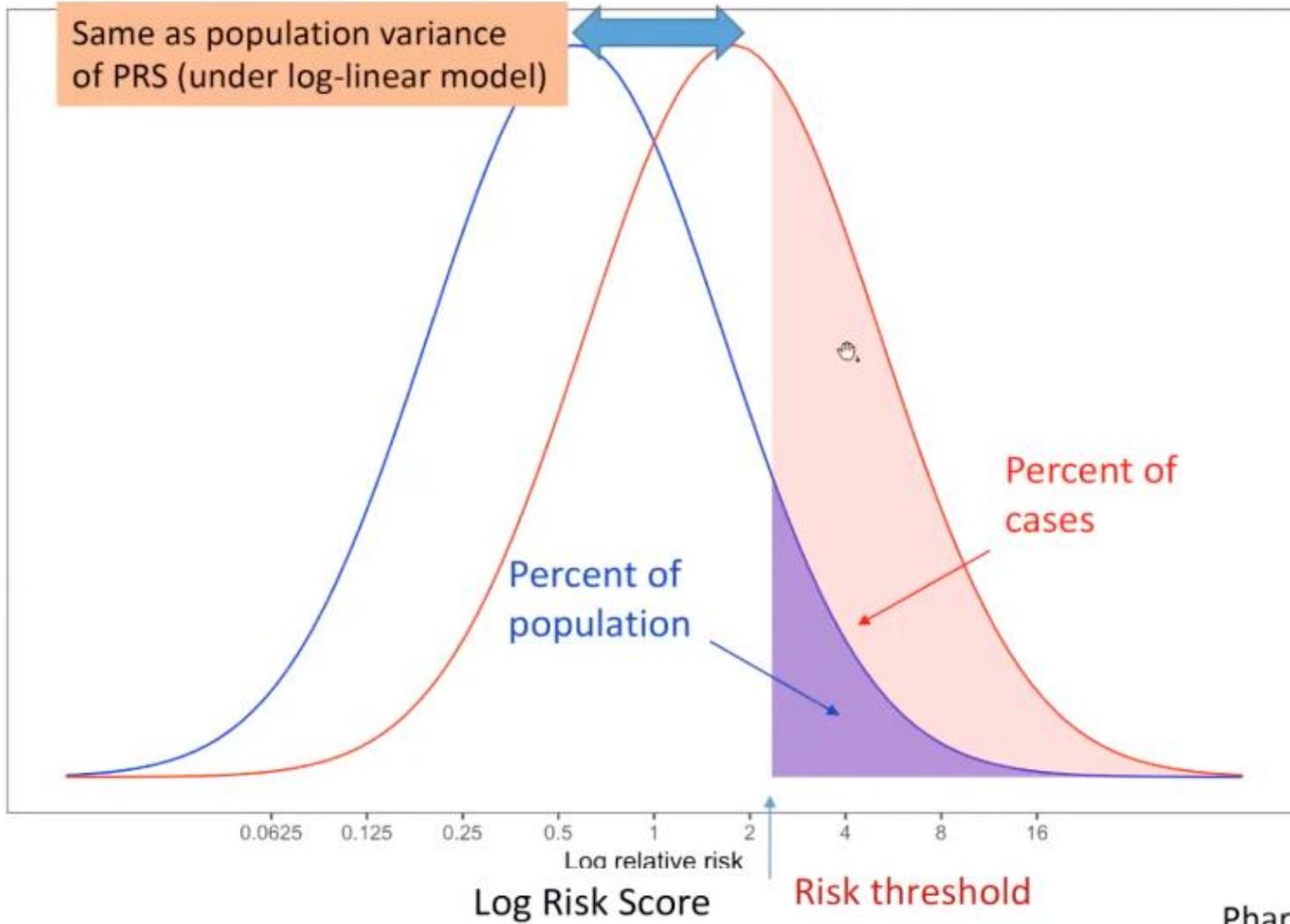
### 1. *Heritability*

- La heritability de un fenotipo asociado a un set de SNPs se define por la varianza de la curva "PRS perfecta" y por lo tanto permite estimar el máximo rendimiento al que podemos llegar

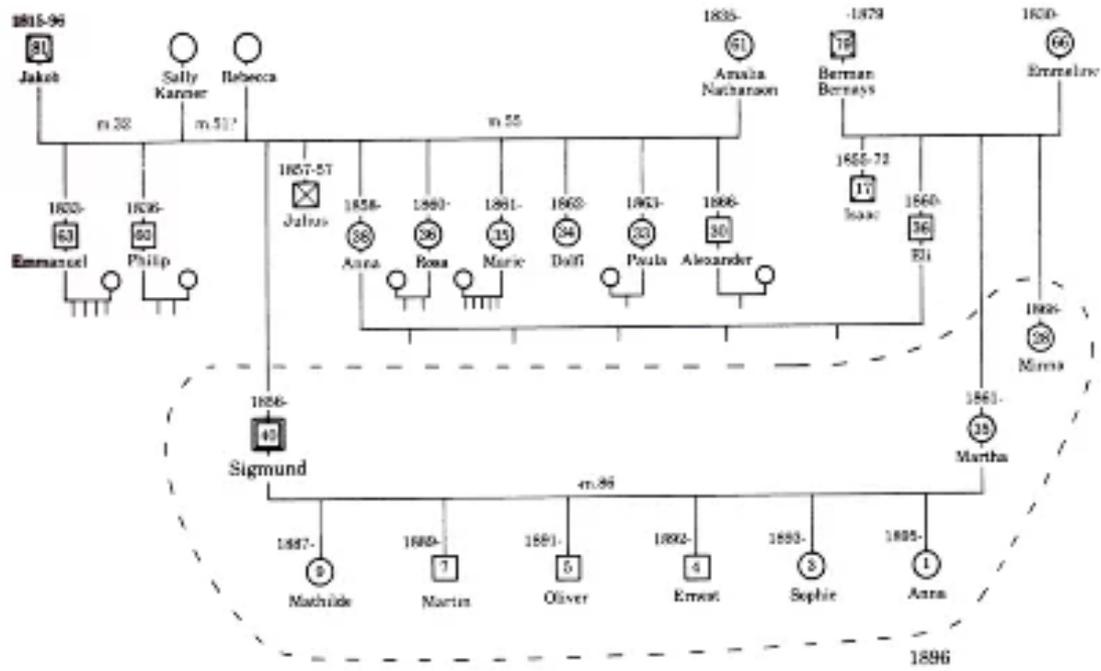
### 2. *Effect-size*

- La distribución del effect size permite saber que tan rápido podemos llegar al límite puesto por la heredabilidad. (a medida que aumentamos el tamaño muestral)

### 3. Tamaño de muestra



Pharaoh et al, 2002



La familia inmediata de Freud

