

Introducción al Portal de conocimientos sobre la diabetes tipo 2

El portal es un punto de partida para la exploración de datos provenientes de estudios a gran escala en los que se han descubierto asociaciones genéticas entre diferentes variantes de secuencias y la diabetes tipo 2 (DT2) o rasgos relacionados. A fines de 2015, el portal contenía datos provenientes de 28 estudios; en el futuro se incorporarán datos de más estudios.

En este tutorial se brinda una breve introducción a las principales maneras de utilizar el portal:

- 1) Explorar datos...
 - de genes
 - de variantes de secuencias
- 2) Buscar variantes de interés
- 3) Ver los resultados de asociación de un fenotipo en el genoma completo

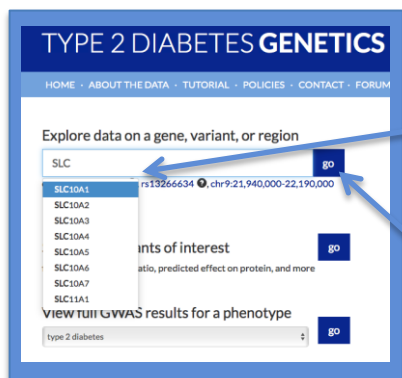
Si tiene preguntas o sugerencias, publíquelas en nuestro [foro](#) o escribanos a help@type2diabetesgenetics.org.

The screenshot shows the homepage of the 'TYPE 2 DIABETES GENETICS' portal, part of the 'ACCELERATING MEDICINES PARTNERSHIP (AMP)'. The header includes the title 'TYPE 2 DIABETES GENETICS beta' and language options 'En Español' and 'In English'. A navigation bar lists links: HOME, ABOUT THE DATA, TUTORIAL, POLICIES, CONTACT, FORUM, BLOG, and a 'GOOGLE LOG IN' button. The main content area has three primary search sections, each with a 'go' button: 'Explore data on a gene, variant, or region' (with examples like SLC30A8, rs13266634, and a chromosome region), 'Search for variants of interest' (with a filter by p-value, odds ratio, etc.), and 'View full GWAS results for a phenotype' (with 'type 2 diabetes' selected in the dropdown). To the right, an 'About the portal' section explains that it provides access to 28 large human genetic association studies. At the bottom, a row of logos represents funding and governance organizations: NIDDK, FNIH, Janssen, Lilly, Merck, Pfizer, Sanofi, JDRF, and the American Diabetes Association. Below these logos, it states 'Funding and guidance are also provided by: FUNDACIÓN Carlos Slim'.

Página principal: www.type2diabetesgenetics.org

Explorar datos de genes

Comience con un gen determinado y obtenga las asociaciones genéticas de las variantes de secuencias que están presentes en ese gen o cerca de él.



Escriba el nombre del gen en el campo de búsqueda de la página principal. Se mostrarán los nombres de los genes que coinciden con su búsqueda, y podrá seleccionar uno.

Al hacer clic en “ir” ingresará a una página en la que se mostrarán todos los datos relevantes para ese gen.

Buscar un gen desde la página principal



Página del gen SLC16A11

SLC16A11

CURATED SUMMARY

SLC16A11 is a member of the monocarboxylic acid transporter family of solute carriers. The gene is expressed in the human liver, and the encoded protein localizes to the endoplasmic reticulum. In 2013, a genome-wide association study conducted by SIGMA found a haplotype, present in half of samples from people of Native American ancestry, that changes four amino acids in SLC16A11 and is significantly associated with type 2 diabetes ($P = 3.9 \times 10^{-13}$; OR = 1.29). Subsequent experimental work suggested a role for SLC16A11 in triglyceride metabolism in the liver. (Serum levels of triglycerides have been reported as associated with T2D.)

[click to expand](#)

Uniprot Summary: Proton-linked monocarboxylate transporter. Catalyzes the rapid transport across the plasma membrane of many monocarboxylates (By similarity).

- › Variants and associations
- › GWAS Results Summary
- › Explore significant variants with IGV
- › Variation across continental ancestry groups
- › Run a burden test
- › Find out more

Para aquellos genes que presentan una fuerte asociación a la DT2 se ofrece un resumen seleccionado en el que se describe el papel biológico del producto del gen y las pruebas de su asociación a la DT2.

Puede mostrar u ocultar diferentes secciones de la página del gen haciendo clic en los encabezados correspondientes.

La tabla de **Variantes y asociaciones** de la página del gen le permite buscar las variantes de las secuencias cercanas al gen que presentan una asociación significativa con cualquiera de los 25 fenotipos. Haga clic en el número de variantes de cualquier categoría para ver más detalles sobre ese conjunto de variantes.

- 1 Seleccione un fenotipo para ver las variantes que están asociadas a él. En la tabla se muestra el número de variantes asociadas a ese fenotipo con diferentes grados de confiabilidad. Solo los conjuntos de datos que incluyen datos del fenotipo seleccionado figuran en la tabla.

- 2 Paso opcional: para agregar una nueva columna en la que se muestre el número de variantes asociadas al fenotipo con un grado diferente de confiabilidad, haga clic en el botón “Editar columnas”. Esto le permitirá seleccionar su propio valor de p para las variantes, que figurarán en la nueva columna. También puede desmarcar las columnas para eliminarlas. Haga clic en “Volver a crear la tabla” para implementar sus selecciones.

Variants and associations
Explore variants within 100kb of SLC16A11
Click on a number below to generate a table of variants associated with type 2 diabetes in the following categories:

Change phenotype choice: type 2 diabetes

data type	sample size	total variants	nominal significant variants <small>P < 0.05</small>	locus-wide significant variants <small>P < 5x10⁻⁸</small>	genome-wide significant variants <small>P < 5x10⁻⁸</small>
SIGMA exome chip analysis	9172	8	3	3	3
82k exome chip analysis	75670	5	1	0	0
17K exome sequence analysis	16857	35	1	1	1
17K exome sequence analysis: African-Americans					
17K exome sequence analysis: East Asians					
17K exome sequence analysis: Europeans					
17K exome sequence analysis: Latinos					
17K exome sequence analysis: South Asians					
DIAGRAM GWAS	110452	192	10	0	0
GWAS SIGMA	15172	727	197	46	27

Variants and Associations table modifier

Add / hide column
Column title (optional): my favorite threshold
P-value: 0.005
☐ total variants (p < 1)
☒ nominal (p < 0.05)
☒ locus-wide (p < 0.00005)
☒ genome-wide (p < 0.00000005)
 Rebuild table Cancel

- 3 El triángulo que se encuentra a la izquierda del nombre del conjunto de datos indica que dicho conjunto contiene subconjuntos. Haga clic en el triángulo para mostrar u ocultar la lista. Haga clic en los recuadros para seleccionar o eliminar conjuntos de datos.

- 4 Si seleccionó o eliminó conjuntos de datos en el paso 3, utilice el botón “Editar filas” para implementar sus selecciones.

En la sección **Resumen de resultados de GWAS** de la página del gen se muestran, mediante una gráfica, todos los resultados de estudios de asociación en el genoma completo (GWAS) para las variantes que se encuentran en la región que rodea al gen y que están asociadas a los 25 rasgos. Puede colocar el cursor sobre la gráfica y girar la rueda del ratón para ampliar o reducir la vista.

Las barras indican la posición de las variantes de la secuencia; los colores indican la dirección; el grosor indica el grado de significancia.



Coloque el cursor sobre una barra para ver el nombre y otros detalles de la variante.

En la sección **Explorar las variantes significativas con el visualizador genómico IGV** de la página del gen se muestran las variantes significativas que se encuentran en la región cercana al gen, cuya ubicación en el genoma ha sido trazada mediante el visualizador genómico integrativo (IGV, por sus siglas en inglés).

Añada categorías para mostrar variantes asociadas a diferentes fenotipos.

Para ver una parte diferente del genoma, ingrese el nombre de un gen o de una variante, o sus coordenadas genómicas.



Amplíe o reduzca la vista.

Elimine o seleccione sus propias categorías.

Haga clic en una variante para ver más detalles.

En la tabla **Variación en grupos con la misma ascendencia continental** se muestra el número de las variantes que están presentes en el gen seleccionado o cerca de él y que se han hallado, con diferentes frecuencias, en grupos de determinada ascendencia.

Variation across continental ancestry groups

Click on a number to view variants.

ancestry	data type	participants	total variants	common > 5%	low-frequency 0.05% - 5%	rare < 0.05%
<div>17K exome sequence analysis</div> <div> <div>17K exome sequence analysis: African-Americans</div> <div>17K exome sequence analysis: East Asians</div> <div>17K exome sequence analysis: Europeans</div> <div>17K exome sequence analysis: Latinos</div> <div>17K exome sequence analysis: South Asians</div> </div>	ExSeq	16857	89	6	13	70
82k exome chip analysis	ExChip	75670	5	0	4	1
SIGMA exome chip analysis	ExChip	9172	8	3	1	4
GIANT GWAS	GWAS	253288	2	0	2	0
GWAS SIGMA	GWAS	15172	8	7	1	0

Revise rows

La funcionalidad de esta tabla es similar a la de la tabla de **Variantes y asociaciones**. Marque o desmarque los conjuntos de datos que desea ver para seleccionarlos. Los triángulos indican que los conjuntos de datos contienen subconjuntos que se pueden mostrar u ocultar. Después de seleccionar los conjuntos de datos que desea ver o eliminar, haga clic en el botón “Editar filas” para actualizar la tabla. El número de variantes que aparece en cada columna tiene un hipervínculo que conduce a una tabla en la que se brindan más detalles sobre esas variantes.

La herramienta **Hacer una prueba de carga genética (burden test)** le permite evaluar la significancia de diferentes conjuntos de variantes presentes en el gen en cuestión. Los menús desplegables le permiten seleccionar determinados rasgos y limitar la búsqueda a tipos específicos de variantes, por ejemplo, aquellas que se prevé que pueden truncar la proteína. También se puede establecer un límite máximo para la menor frecuencia alélica, y decidir si aplicar ese límite a todas las muestras o a cada ascendencia.

Run a burden test

Preparing to run a burden test based on the variants in gene SLC16A11.

Available traits:

Available variant filter:

Type 2 Diabetes Risk

Select a filter

Minor Allele Frequency:

Apply MAF across:

MAF < value

☐ All samples
☒ Each ancestry

Run burden test

Selecione un rasgo relacionado con la diabetes.

Selecione la menor frecuencia alélica.

Limite la prueba a las variantes con efectos específicos en la proteína codificada.

Explorar datos de variantes de secuencias

Ingresa el identificador de la variante que le interesa en el campo de búsqueda de la página principal, o haga clic en el hipervínculo del identificador de cualquier variante, para dirigirse a la página de la variante.

rs13266634
This missense variant lies in the gene *SLC30A8*. Among datasets available on this portal, its strongest association with T2D has a p-value of 2.700e-20 in GWAS.

> **Is rs13266634 associated with T2D?**

DIAGRAM GWAS
p = 2.70e-20
genome wide significant
OR = 0.877

exome chip
p = 2.73e-18
genome wide significant
OR = 0.878

exome sequence
p = 7.66e-8
genome wide significant
OR = 0.869

[Click here](#) to see a table of p-values for this variant across 25 traits studied in GWAS meta-analyses.

> **Association statistics across 25 traits**

> **Test for association with quantitative traits in the exome sequencing data**

> **Is variant frequency different for patients with disease?**

> **How common is rs13266634?**

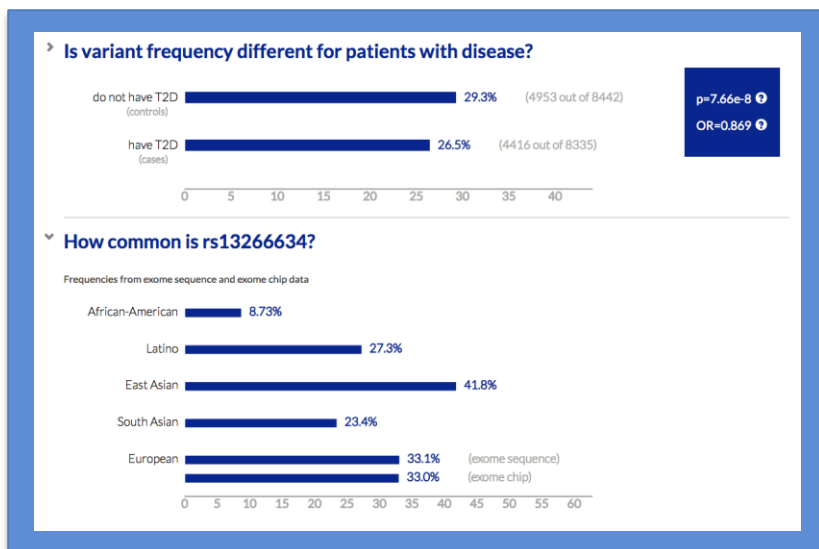
> **How many carriers are observed in the data set?**

> **What effect does rs13266634 have on the encoded protein?**

> **Explore the sequence surrounding rs13266634 with IGV.**

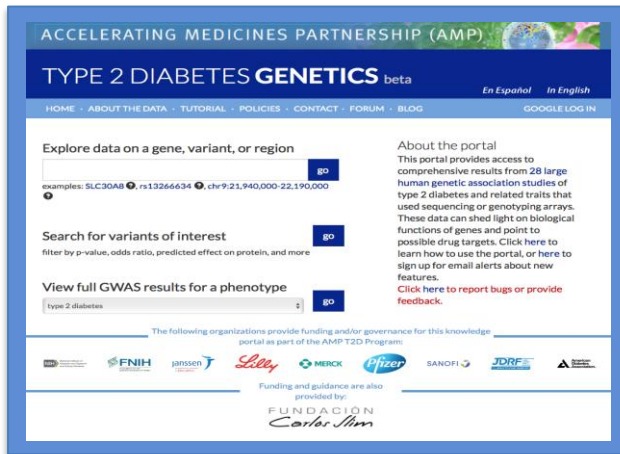
> **Find out more**

En la página de la variante verá a simple vista si la variante está presente con diferente frecuencia en personas con DT2 y en personas que no tienen la enfermedad. También podrá ver su frecuencia en grupos de diferente ascendencia. Otras secciones de la página de la variante muestran su asociación a diferentes rasgos y sus efectos previstos en la proteína codificada, si los hay.

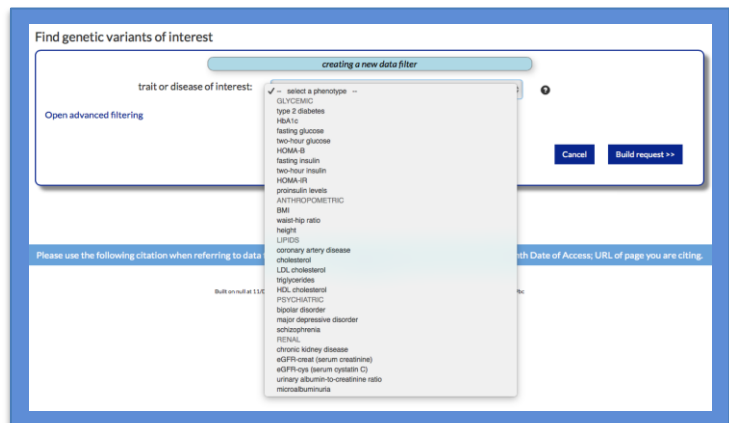


Búsqueda avanzada de variantes

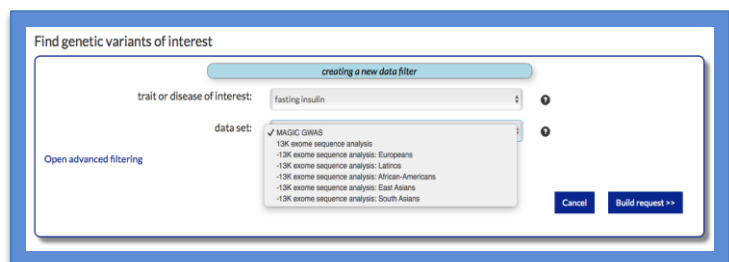
Este versátil creador de búsquedas le permite especificar múltiples filtros para obtener un conjunto de variantes de secuencias.



Para comenzar, seleccione un fenotipo del menú desplegable.



A continuación se mostrará una variedad de conjuntos de datos que contienen datos sobre el fenotipo seleccionado. Haga clic en el menú desplegable de "conjunto de datos" y seleccione un conjunto del menú.



Find genetic variants of interest

creating a new data filter

trait or disease of interest:

data set:

p-value:

effect size (beta):

minor allele count:

Close advanced filtering

Gene:

Region:

all effects ☐

protein-truncating ☐

missense ☐

PolyPhen-2 prediction:

SIFT prediction:

CONDEL prediction: ☒ deleterious ☐ benign ☐ no effect (synonymous cd) ☐ no effect (non-coding)

Cancel Build request >>

Una vez seleccionado el conjunto de datos se mostrará una serie de opciones para especificar los valores relevantes al conjunto de datos seleccionado. Deberá ingresar un valor de p, con el formato "0.0005" o "5.0E-4". Los demás valores son opcionales.

Las opciones de filtro avanzado le permiten especificar un gen o una región cromosómica y seleccionar los efectos previstos de la variante en la(s) proteína(s) codificada(s). Si selecciona "mutación con cambio de sentido", se mostrarán más opciones que le permitirán filtrar los resultados según las predicciones de tres algoritmos diferentes.

Después de especificar los filtros, haga clic en el botón "Crear la solicitud".

Detalles de los filtros especificados

Find genetic variants of interest

Fasting insulin|13K exome sequence analysis: Latinos|P-value<5.0E-4

Submit search request

trait or disease of interest:

Open advanced filtering

Cancel Build request >>

Edite o elimine filtros.

Envíe la solicitud de búsqueda.

Añada filtros a la búsqueda.

Resultados de la búsqueda

Showing variants that meet the following criteria:

- Fasting insulin|13K exome sequence analysis: Latinos|P-value<5.0E-4

[Click here to refine your results](#)

For variants that do not reach significance, odds ratios may be unreliable.

							fasting insulin	+	
							+	13K exome sequence analysis: Latinos	+
variant ID	nearest gene	dbSNP ID	protein change	consequence	chromosome	position	p-value	effect size (beta)	
14:105410471	AHNAK2	rs146965608	p.V3773I	missense variant	14	105410471	0.00000453	-1.43	
14:105409903	AHNAK2	rs115776887	p.T3962M	missense variant	14	105409903	0.00000453	-1.43	
6:26392917	BTN2A2	rs114760306	p.S432T	missense variant	6	26392917	0.00000558	-1.16	
11:93141472	CCDC67	rs76382603	p.R468*	stop gained	11	93141472	0.0000149	1.75	
6:43414234	ABCC10	rs1214747		intron variant	6	43414234	0.0000192	0.171	
15:86697675	AGBL1	rs150261781	p.R47W	missense variant	15	86697675	0.0000203	-0.339	
2:217279768	SMARCA1	rs11555797	p.R114H	missense variant	2	217279768	0.0000225	-0.324	
1:203186093	CHIT1	rs1065761	p.A442V	missense variant	1	203186093	0.0000274	-0.201	
2:36970212	VIT	rs146426374		intron variant	2	36970212	0.0000329	0.566	

Edite la búsqueda.

El signo "+" le permite seleccionar más tipos de datos para que aparezcan en la tabla.

Ver todos los resultados de GWAS para un fenotipo

Esta herramienta le permite seleccionar uno de los 25 fenotipos de la lista y ver una gráfica (un “diagrama Manhattan”) de las variantes asociadas a ese fenotipo en todos los cromosomas.

Explore data on a gene, variant, or region

go

examples: SLC30A8 rs13266634 chr9:21,940,000-22,190,000

Search for variants of interest

go

filter by p-value, odds ratio, predicted effect on protein, and more

View full GWAS results for a phenotype

go

GLYCEMIC

type 2 diabetes

HbA1c

✓fasting glucose

two-hour glucose

HOMA-B

fasting insulin

two-hour insulin

HOMA-IR

proinsulin levels

ANTHROPOMETRIC

BMI

waist-hip ratio

height

LIPIDS

coronary artery disease

cholesterol

LDL cholesterol

triglycerides

HDL cholesterol

PSYCHIATRIC

bipolar disorder

major depressive disorder

schizophrenia

RENAL

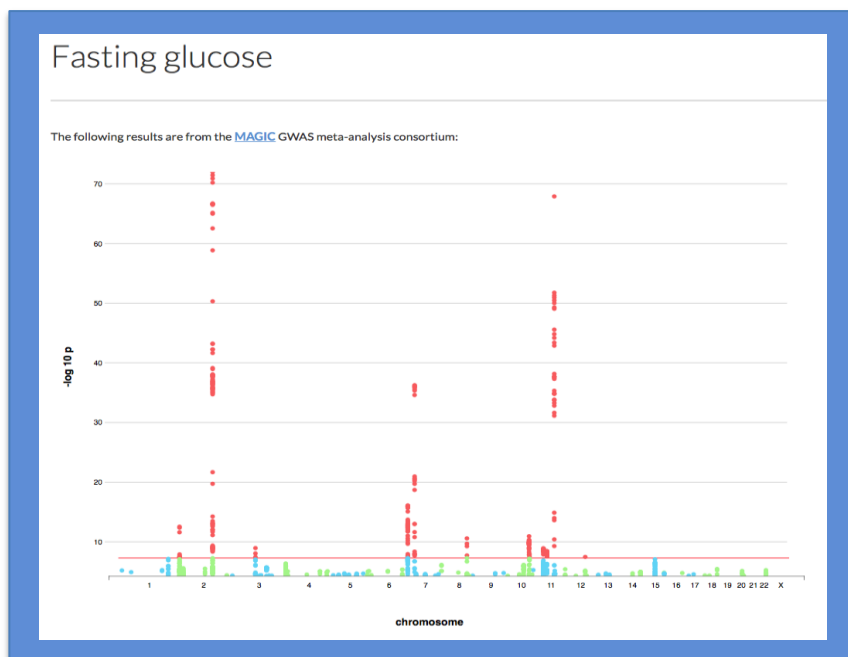
chronic kidney disease

eGFR-creat (serum creatinine)

eGFR-cys (serum cystatin C)

urinary albumin-to-creatinine ratio

microalbuminuria



Desplácese sobre la gráfica para ampliar o reducir la imagen. Coloque el cursor sobre una variante para ver más detalles, o haga clic para ver una página con información sobre la variante. Las variantes se detallan en una tabla debajo del diagrama.