

Algunas aplicaciones de VC en genómica humana



lucia@pasteur.edu.uy
csimoes@pasteur.edu.uy

Genómica poblacional



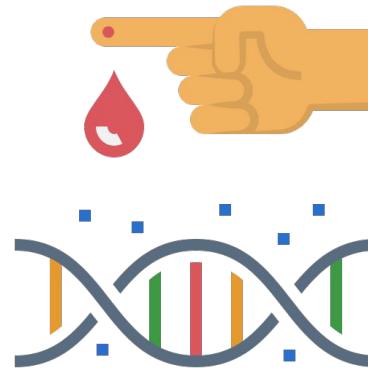
- Estimar diversidad genética y estructura poblacional
- Inferir historia demográfica y eventos de mezcla (*admixture*)
- Identificar señales de selección natural
- Construir paneles de referencia para imputación

Genómica poblacional



- Estimar diversidad genética y estructura poblacional
- Inferir historia demográfica y eventos de mezcla (*admixture*)
- Identificar señales de selección natural
- Construir paneles de referencia para imputación

Genómica médica

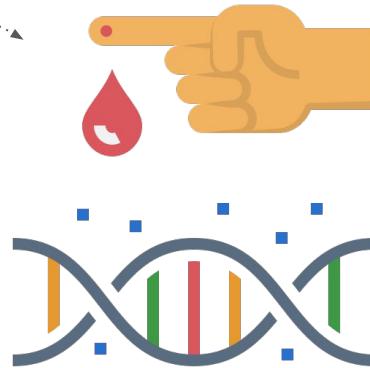


- Identificar variantes patogénicas asociadas a ER
- Identificar factores de riesgo para enfermedades complejas
- Scores poligénicos para predicción individual y poblacional
- Guiar decisiones clínicas mediante medicina personalizada

Genómica poblacional



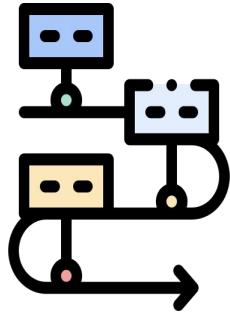
Genómica médica



- Estimar diversidad genética y estructura poblacional
- Inferir historia demográfica y eventos de mezcla (*admixture*)
- Identificar señales de selección natural
- Construir paneles de referencia para imputación

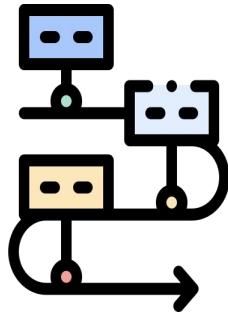
- Identificar variantes patogénicas asociadas a ER
- Identificar factores de riesgo para enfermedades complejas
- Scores poligénicos para predicción individual y poblacional
- Guiar decisiones clínicas mediante medicina personalizada

URUGENOMES desde 2015

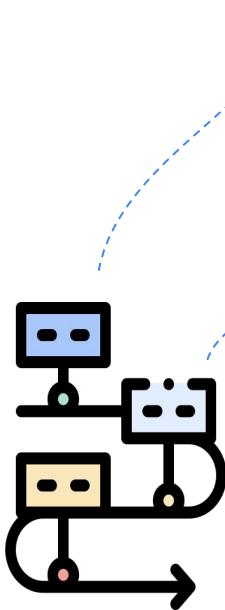


URUGENOMES desde 2015

20 WGS de ancestrías específicas



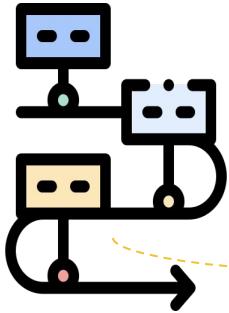
URUGENOMES desde 2015



20 WGS de ancestrías específicas

30 WGS de la población general

URUGENOMES desde 2015



30 WGS de pacientes con ER



- Existe ancestría Charrúa en los Uruguayos?



- Existe ancestría Charrúa en los Uruguayos?
- A qué otros grupos se parecen los Charrúas?

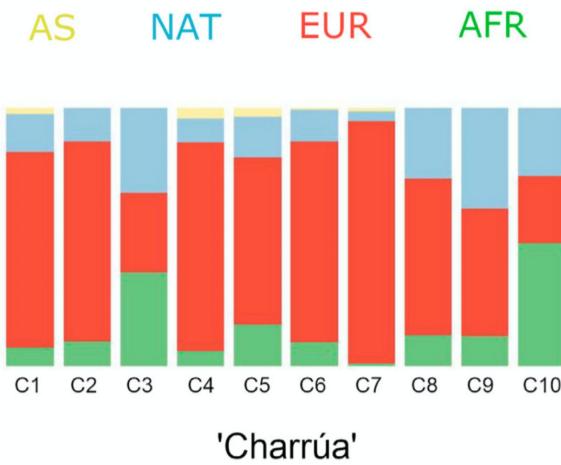


- Existe ancestría Charrúa en los Uruguayos?
- A qué otros grupos se parecen los Charrúas?
- Podemos obtener información sobre los genomas Charrúas?



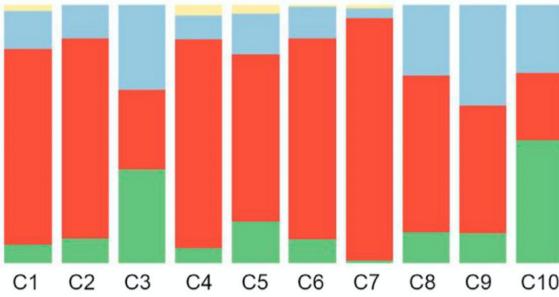
- Existe ancestría Charrúa en los Uruguayos?
- A qué otros grupos se parecen los Charrúas?
- Podemos obtener información sobre los genomas Charrúas?
- Podemos datar los mestizajes con los Europeos?

Ancestría global



Ancestría global

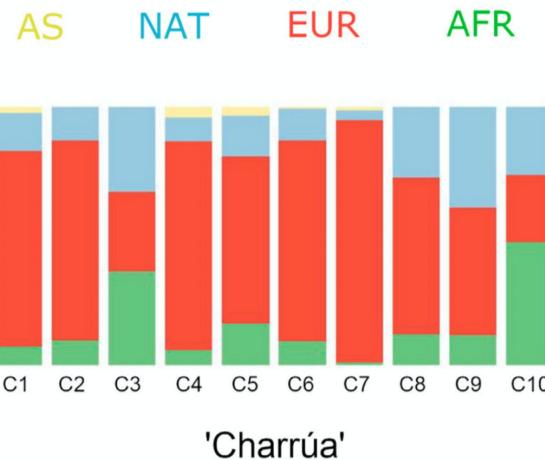
AS NAT EUR AFR



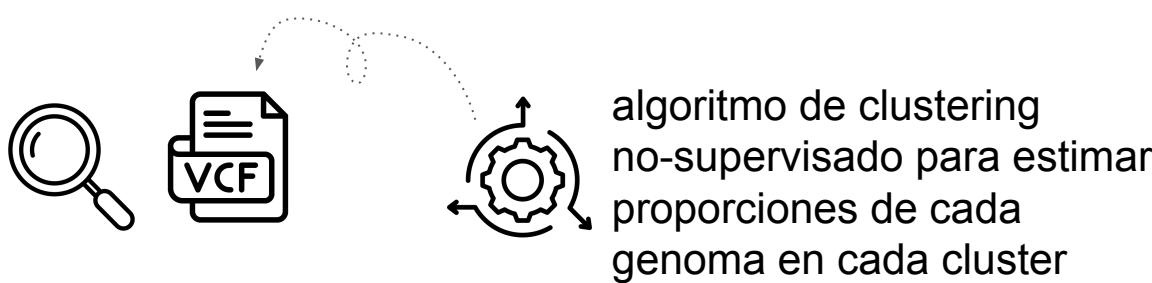
'Charrúa'



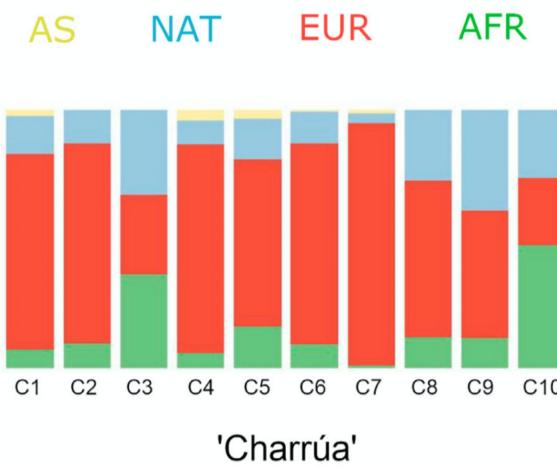
Ancestría global



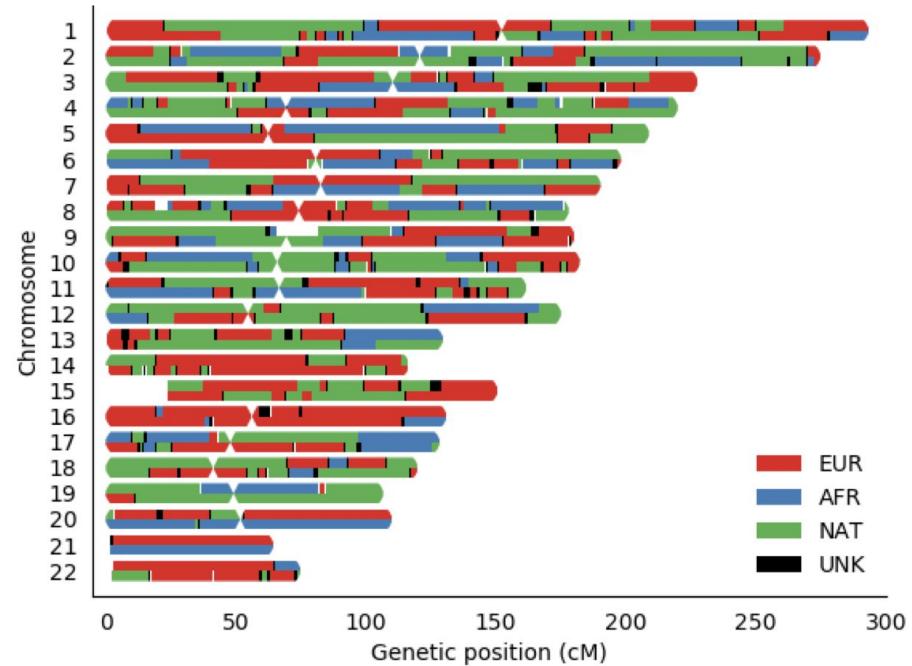
'Charrúa'



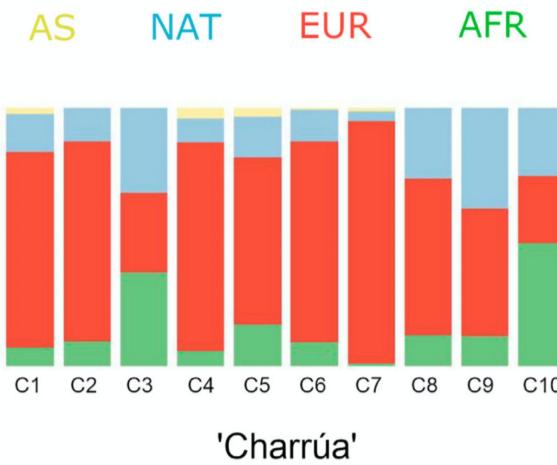
Ancestría global



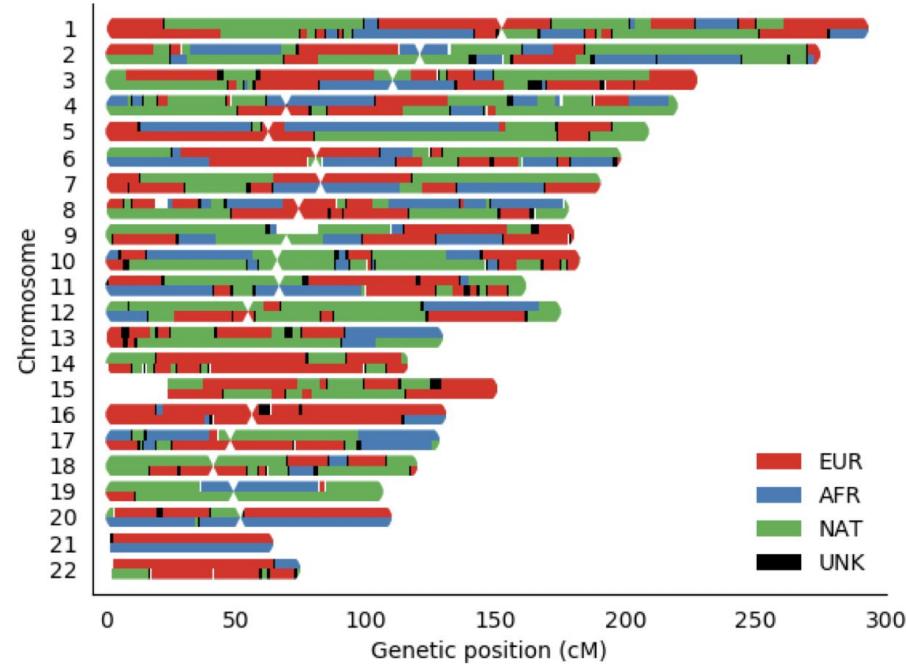
Ancestría local



Ancestría global



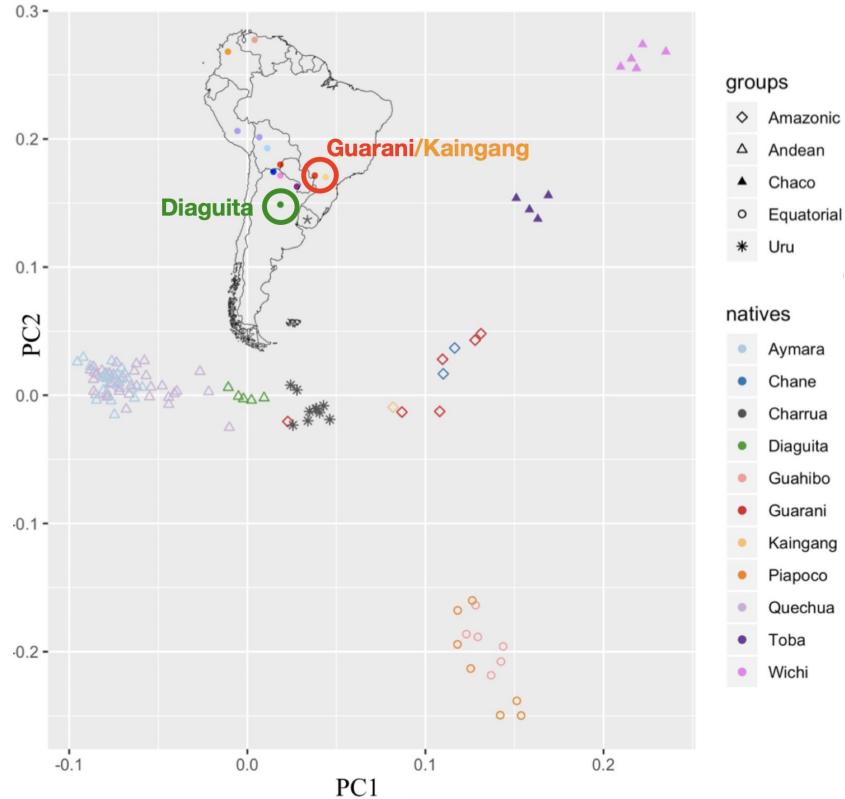
Ancestría local



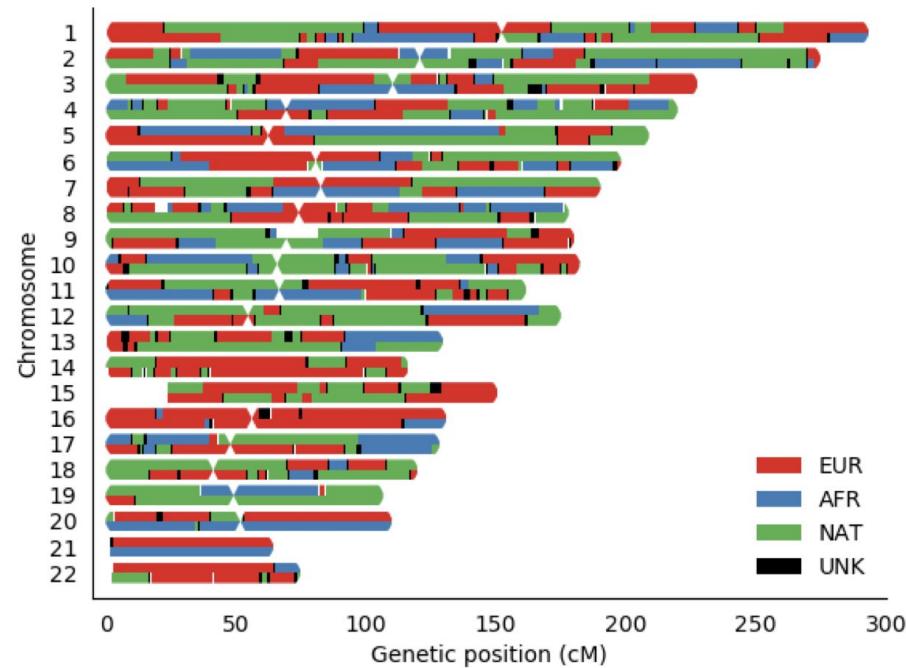
algoritmo
supervisado para
estimar para cada
SNP a que población
de referencia
pertenece



PCA

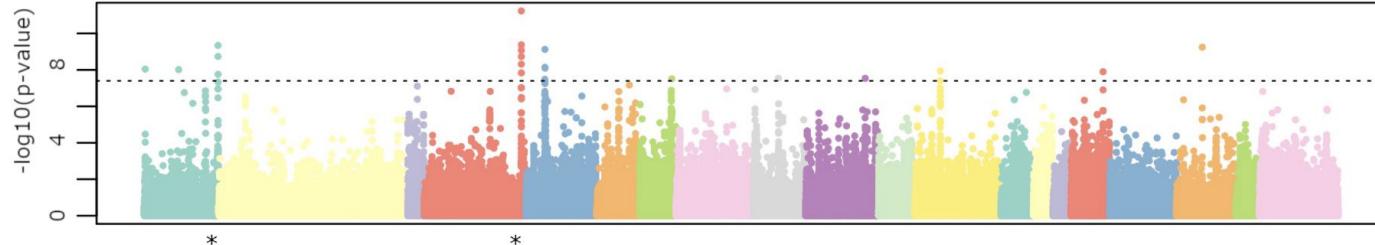


Ancestría local



A

Señales de selección



B

chr1**chr4**other
natives

Charrúa

236.9Mb 236.912.839
focal

237.2Mb



ACTN2



MTR

177.1Mb 177.227.738
focal

ASB5

177.3Mb

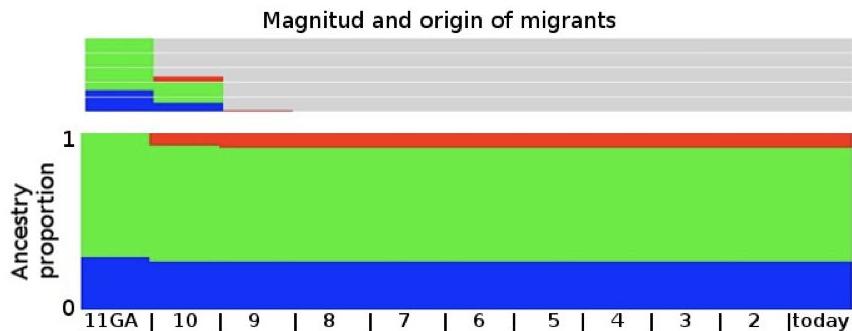
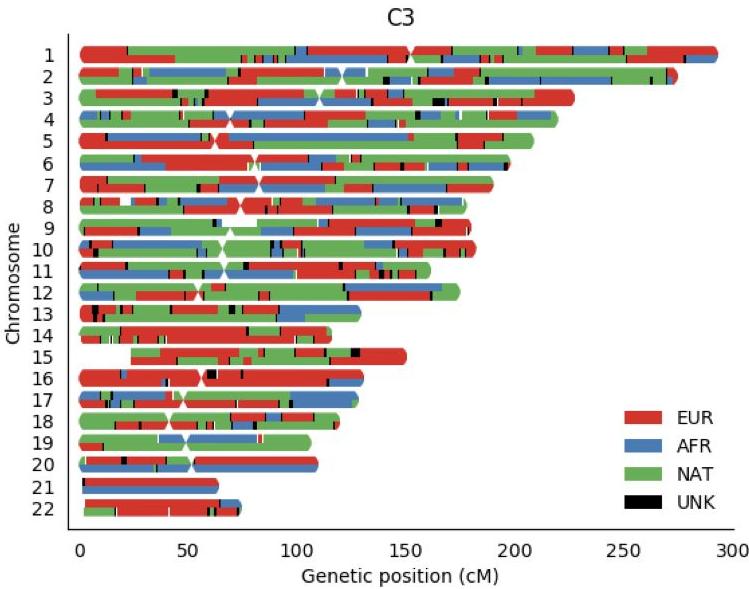
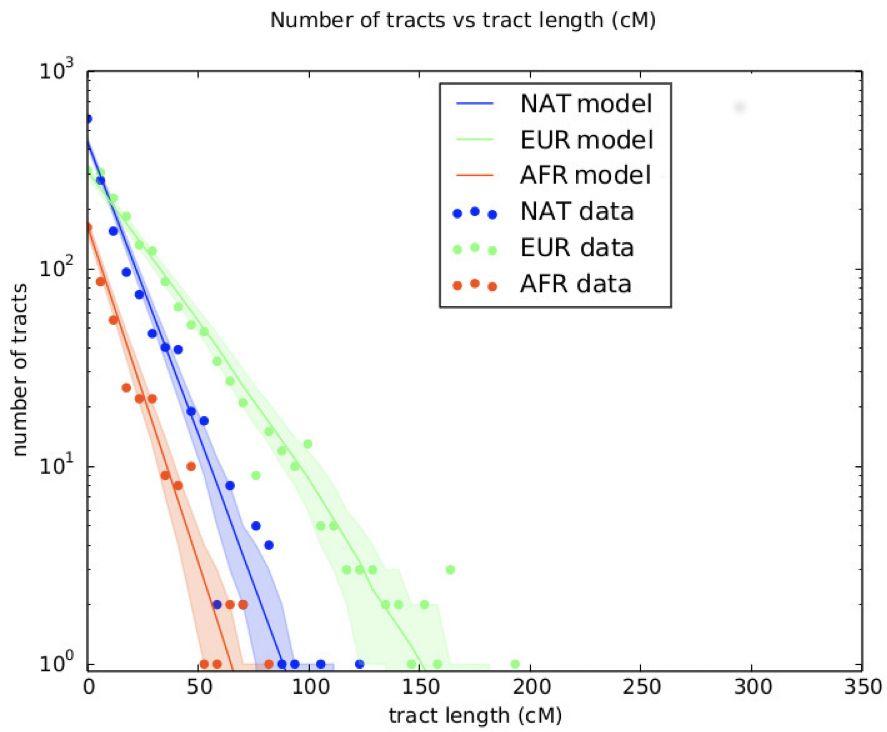


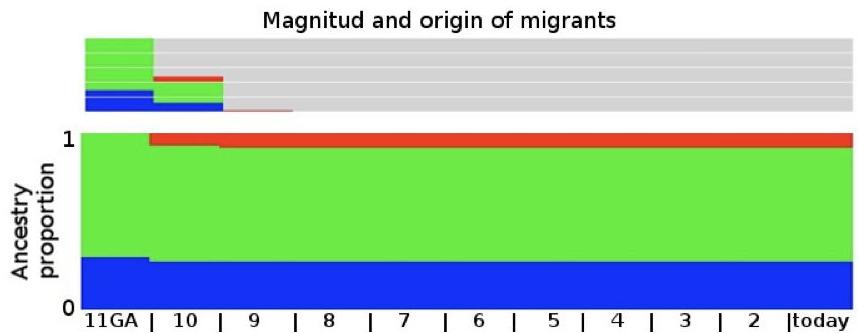
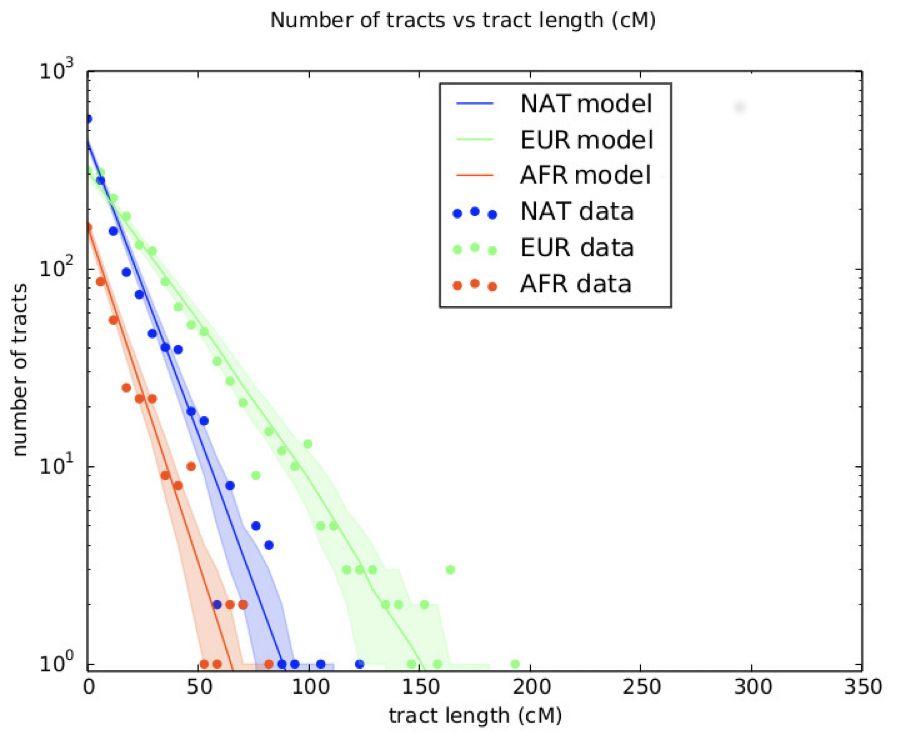
SPCS3

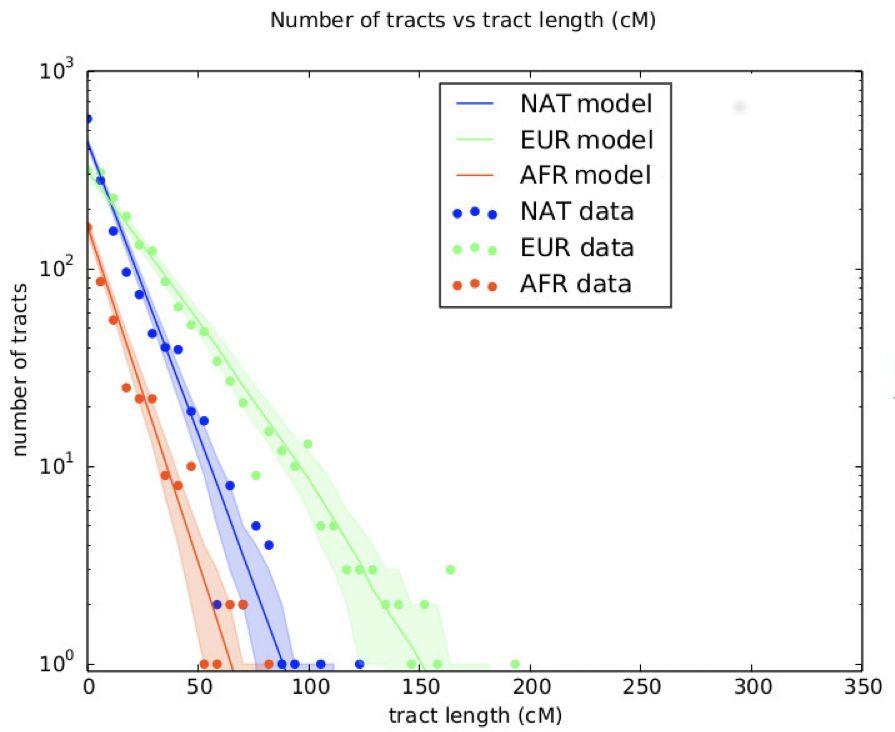
Methionine Biosynthesis and Folate metabolism

Viral mRNA Translation
and Gene expression.
Virion production
of flaviviruses

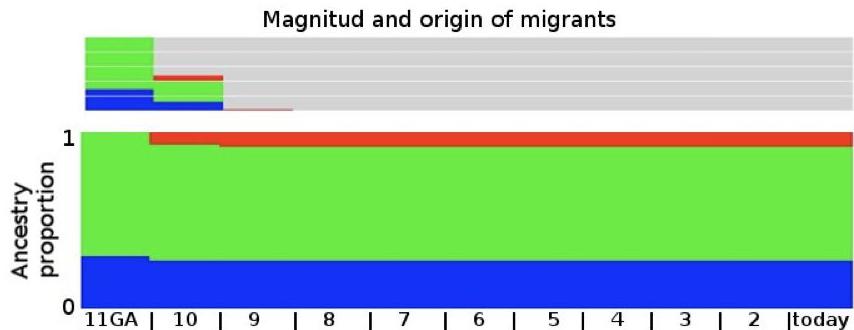
Innate Immune System and Class
I MHC mediated antigen
processing and presentation

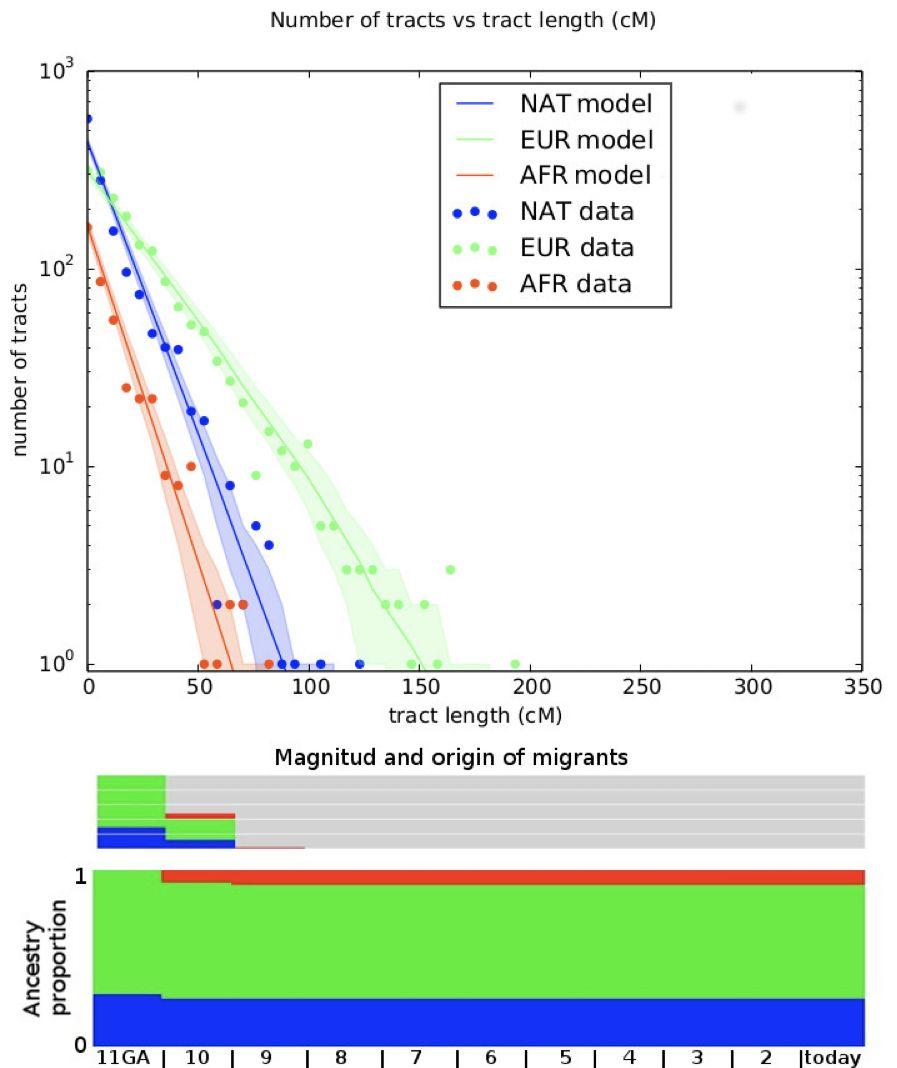


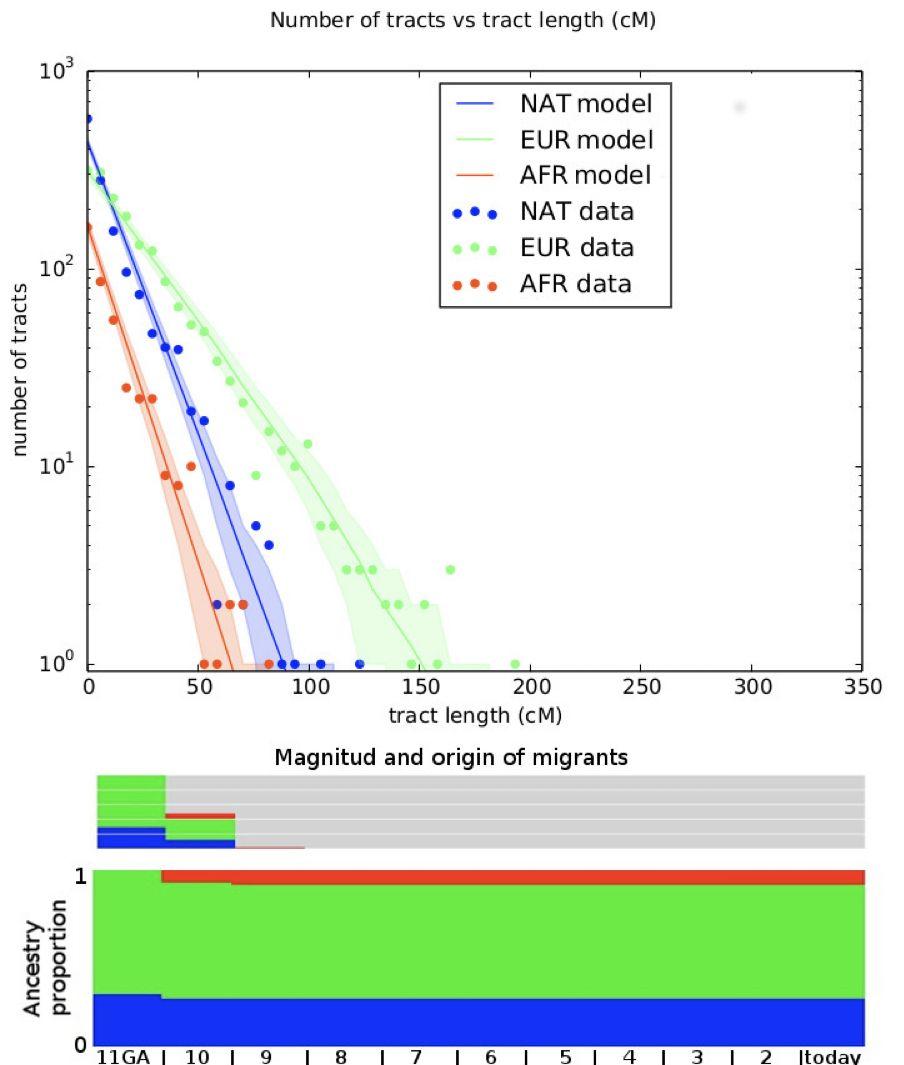




Franciscan mission (Santo Domingo de Soriano)
founded in 1662-1664







URUGENOMES 2+ desde 2023



941 individuos



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Institut Pasteur
de Montevideo



INSTITUT
PASTEUR



FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



URUGENOMES 2+ desde 2023



Representativo



941 individuos



URUGENOMES 2+ desde 2023



Representativo



941 individuos



LPS

URUGENOMES 2+ desde 2023



Representativo



941 individuos



LPS



URUGENOMES 2+ desde 2023



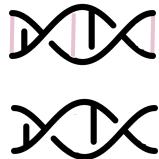
Representativo



941 individuos



LPS



URUGENOMES 2+ desde 2023



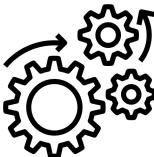
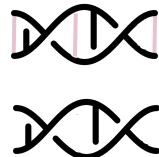
Representativo



941 individuos



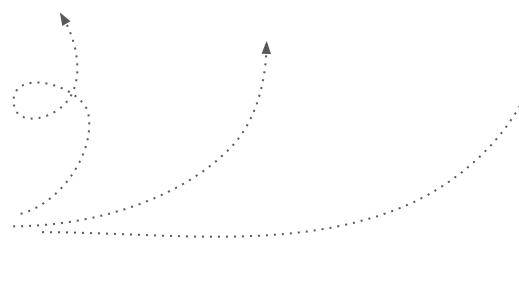
LPS



EUR

AFR

AMR



URUGENOMES 2+ desde 2023



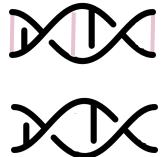
Representativo



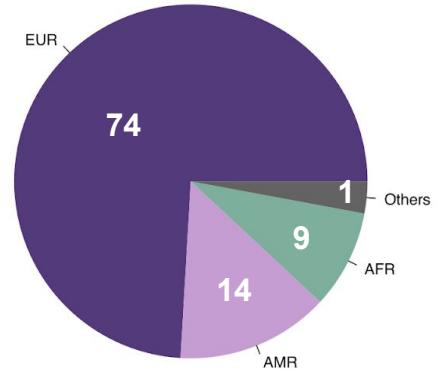
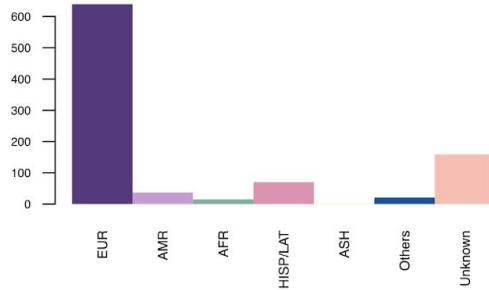
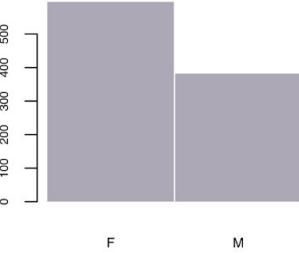
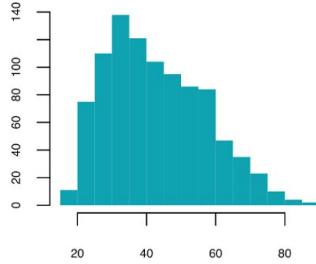
941 individuos



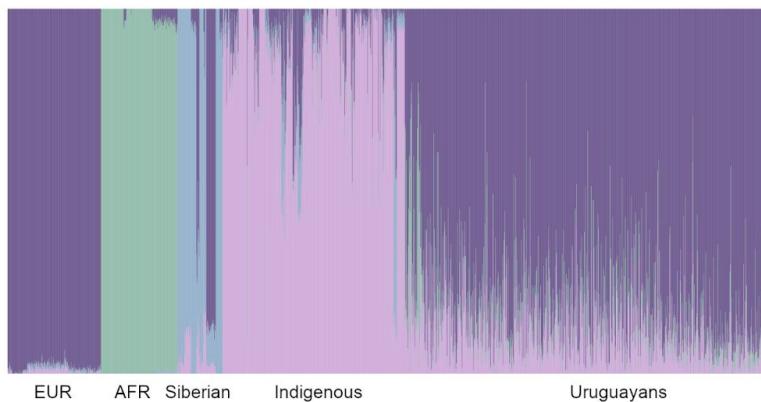
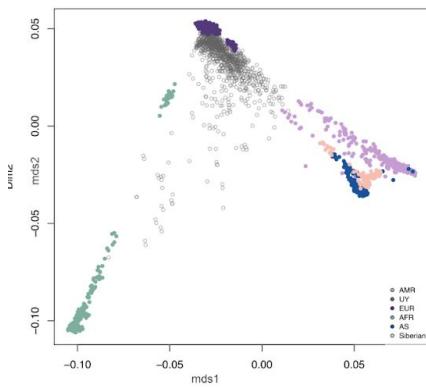
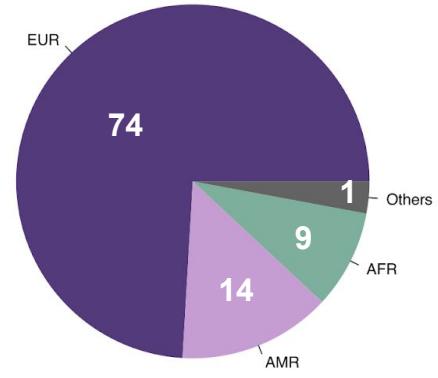
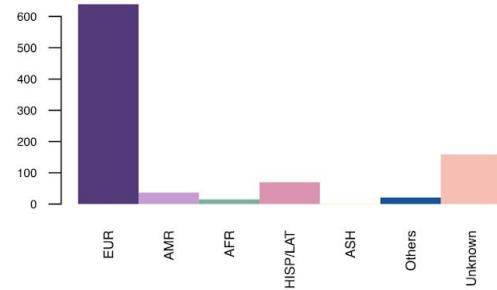
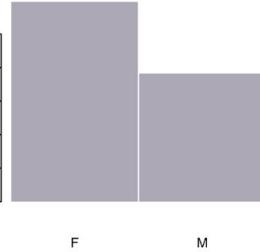
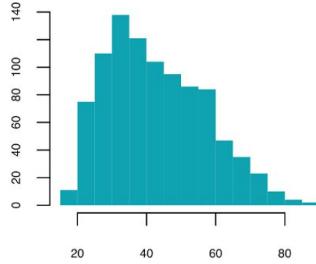
LPS



Resultados



Resultados

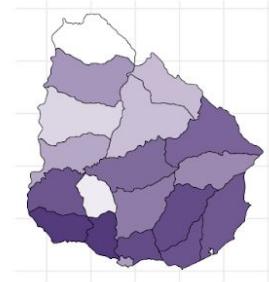


Ancestría estructurada geográficamente



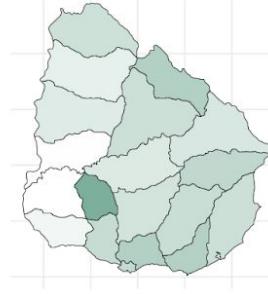
Avg AMERICAS ancestry

0.200
0.175
0.150
0.125
0.100
0.075



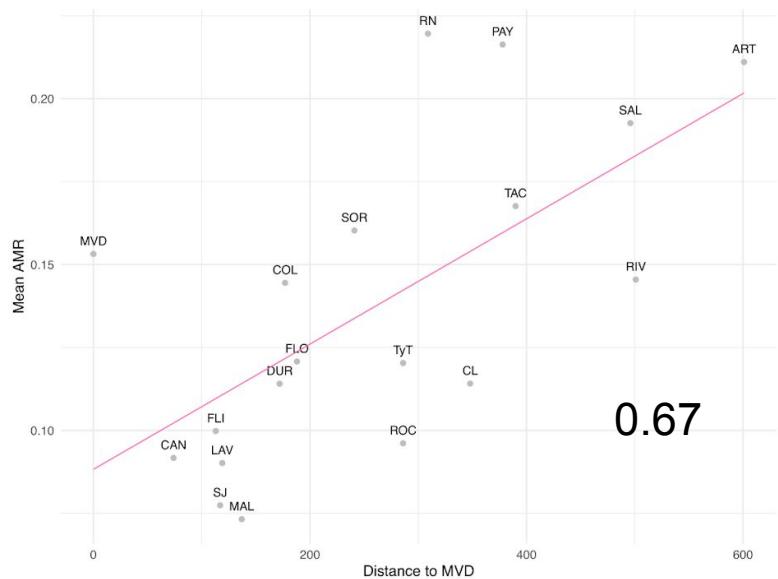
Avg European ancestry

0.80
0.75
0.70



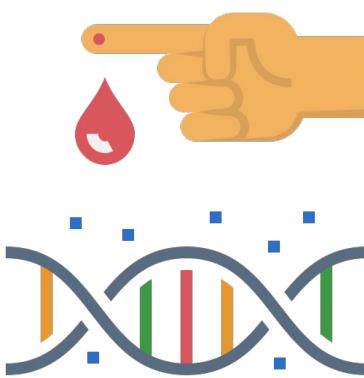
Avg African ancestry

0.16
0.12
0.08



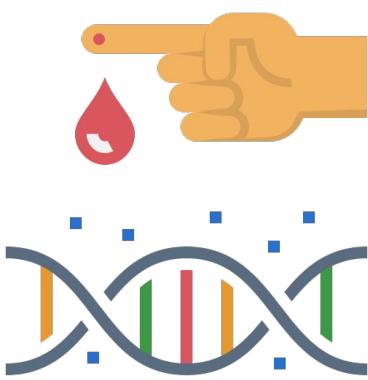
0.67

to be continued...



ENFERMEDADES RARAS

Enfermedades que afectan a menos de 1
en 2000 personas (EU).



ENFERMEDADES RARAS

Enfermedades que afectan a menos de 1 en 2000 personas (EU).



- ~7000 enfermedades distintas en el mundo
- Generalmente se desconoce:
 - Causa
 - Fisiopatología
 - Curso natural de la enfermedad
- Pacientes y expertos:
 - pocos
 - geográficamente dispersos
- Odisea diagnóstica



7%

De la población mundial afectada



80%

Tienen causas genéticas

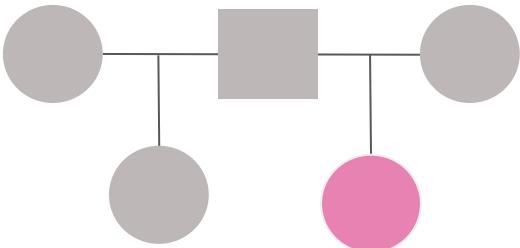


~5 años

En obtener un diagnóstico



•WGS•



Niña 13a

6a hipertensión, dislipidemia

Estenosis de la arteria renal derecha

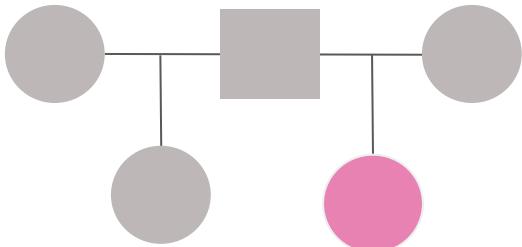
Diagnóstico: hipertensión renovascular

Estenosis de los vasos del cuello
(carótida y vertebral)

Alteraciones PANVASCULAR



•WGS•



Estudios previos:

- panel de polimorfismos cardiovasculares
- ADNm



Niña 13a

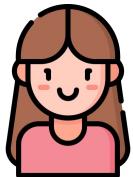
6a hipertensión, dislipidemia

Estenosis de la arteria renal derecha

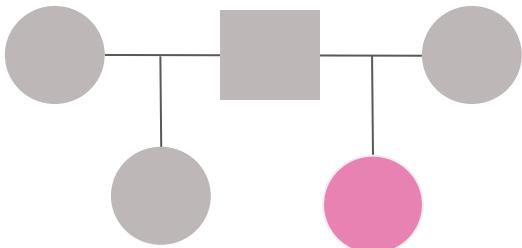
Diagnóstico: hipertensión renovascular

Estenosis de los vasos del cuello
(carótida y vertebral)

Alteraciones PANVASCULAR



•WGS•



homocigotas 1%

heterocigotas compuestas 1%

heterocigotas 0.5%

Niña 13a

6a hipertensión, dislipidemia

Estenosis de la arteria renal derecha

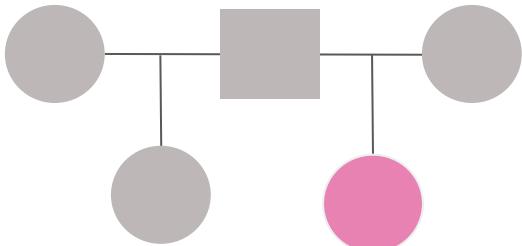
Diagnóstico: hipertensión renovascular

Estenosis de los vasos del cuello
(carótida y vertebral)

Alteraciones PANVASCULAR



•WGS•



homocigotas 1%

heterocigotas compuestas 1%

heterocigotas 0.5%



- fs
- baja frecuencia
- predictores in silico
- patogenicidad



YY1AP1

Niña 13a

6a hipertensión, dislipidemia

Estenosis de la arteria renal derecha

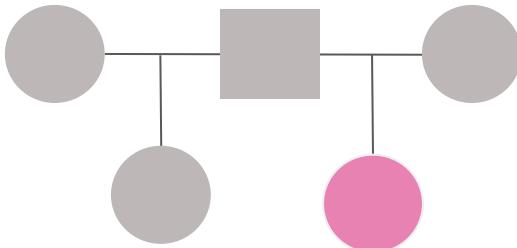
Diagnóstico: hipertensión renovascular

Estenosis de los vasos del cuello
(carótida y vertebral)

Alteraciones PANVASCULAR



•WGS•



homocigotas 1%

heterocigotas compuestas 1%

heterocigotas 0.5%



- fs
- baja frecuencia
- predictores in silico
- patogenicidad



YY1AP1

Síndrome de Grange
recesivo

Niña 13a

6a hipertensión, dislipidemia

Estenosis de la arteria renal derecha

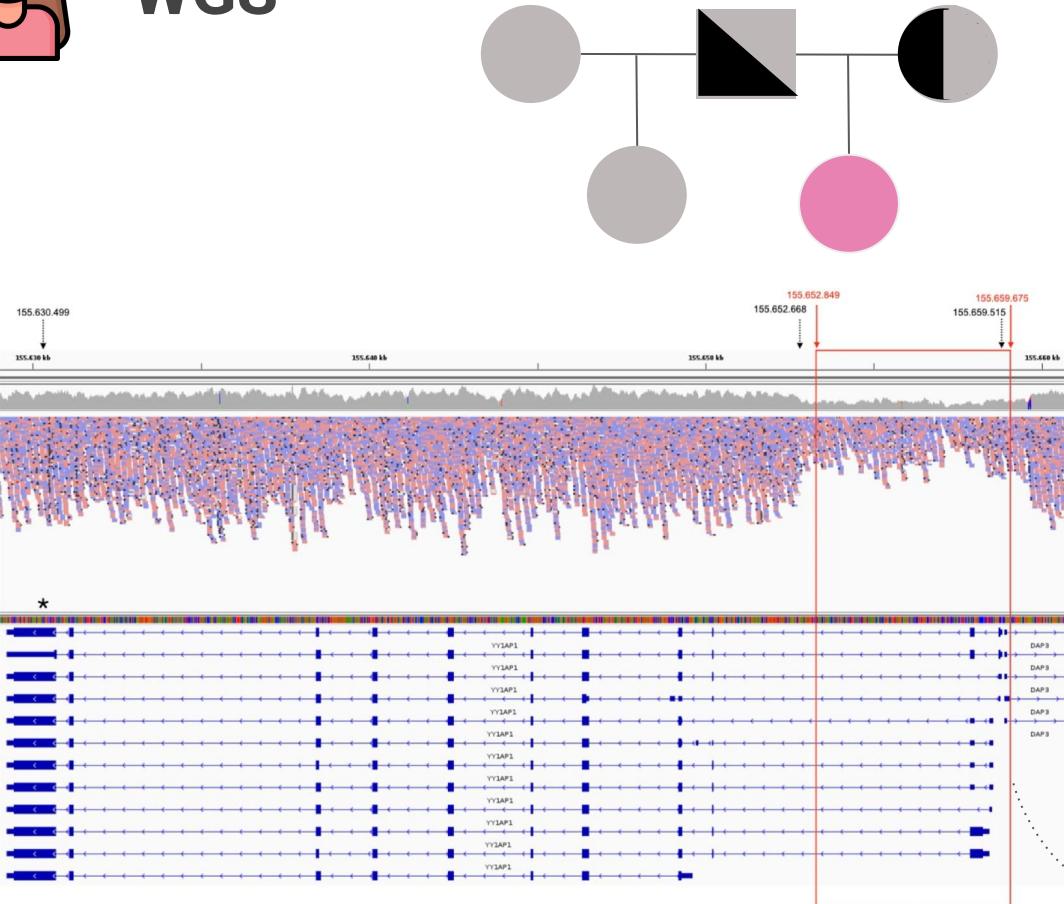
Diagnóstico: hipertensión
renovascular

Estenosis de los vasos del cuello
(carótida y vertebral)

Alteraciones PANVASCULAR



•WGS•



Niña 13a

6a hipertensión, dislipidemia

Estenosis de la arteria renal derecha

Diagnóstico: hipertensión renovascular

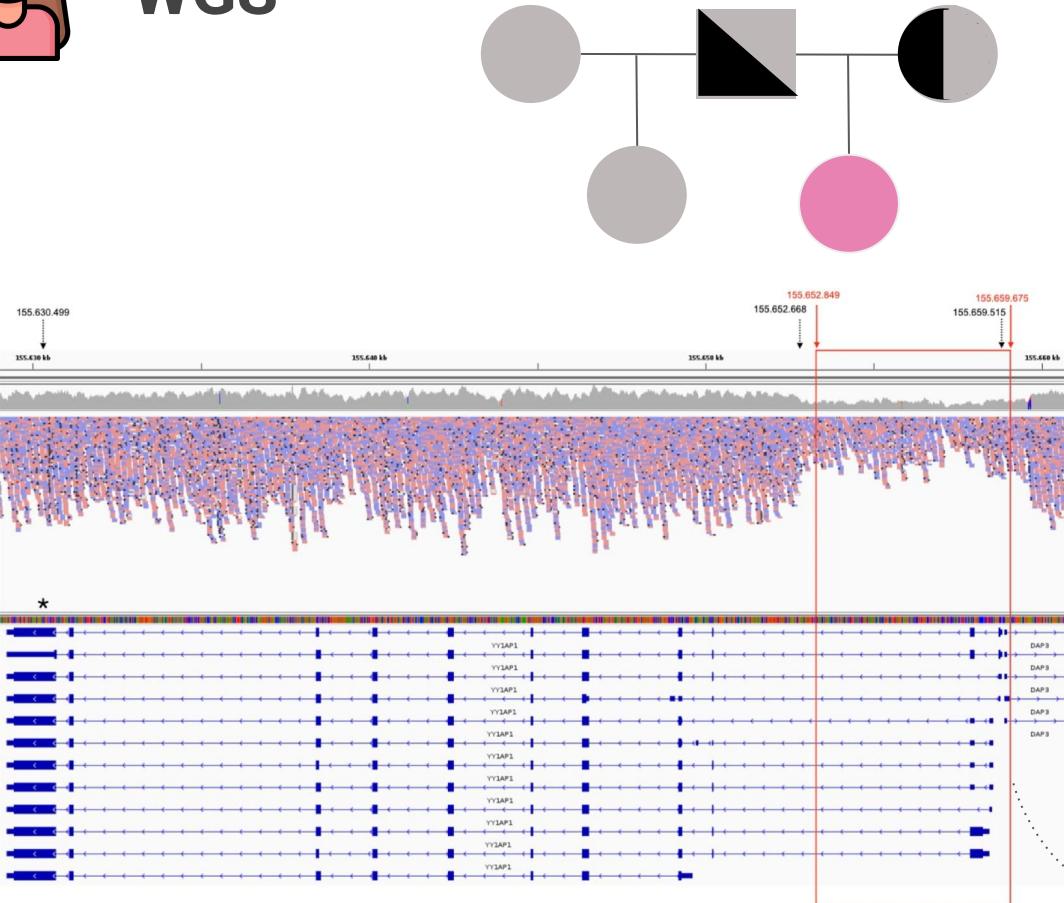
Estenosis de los vasos del cuello
(carótida y vertebral)

Alteraciones PANVASCULAR

Deleción



•WGS•



Niña 13a

6a hipertensión, dislipidemia

Estenosis de la arteria renal derecha

Diagnóstico: hipertensión renovascular

Estenosis de los vasos del cuello
(carótida y vertebral)

Alteraciones PANVASCULAR

7a

Deleción



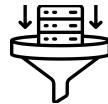
•WES•

12a/DI asociados a anomalías del SNC/Displasia cortical/hipoplasia del CC/Trastorno de conducta/talla baja/estrabismo/hipoacusia leve/Reflujo Vesicoureteral grado 3. Anillo vascular que comprime esofago, operado al año de vida.
Cariotipo normal, array CGH normal.



WES

184.387
variantes



frecuencia



597 variantes

genes



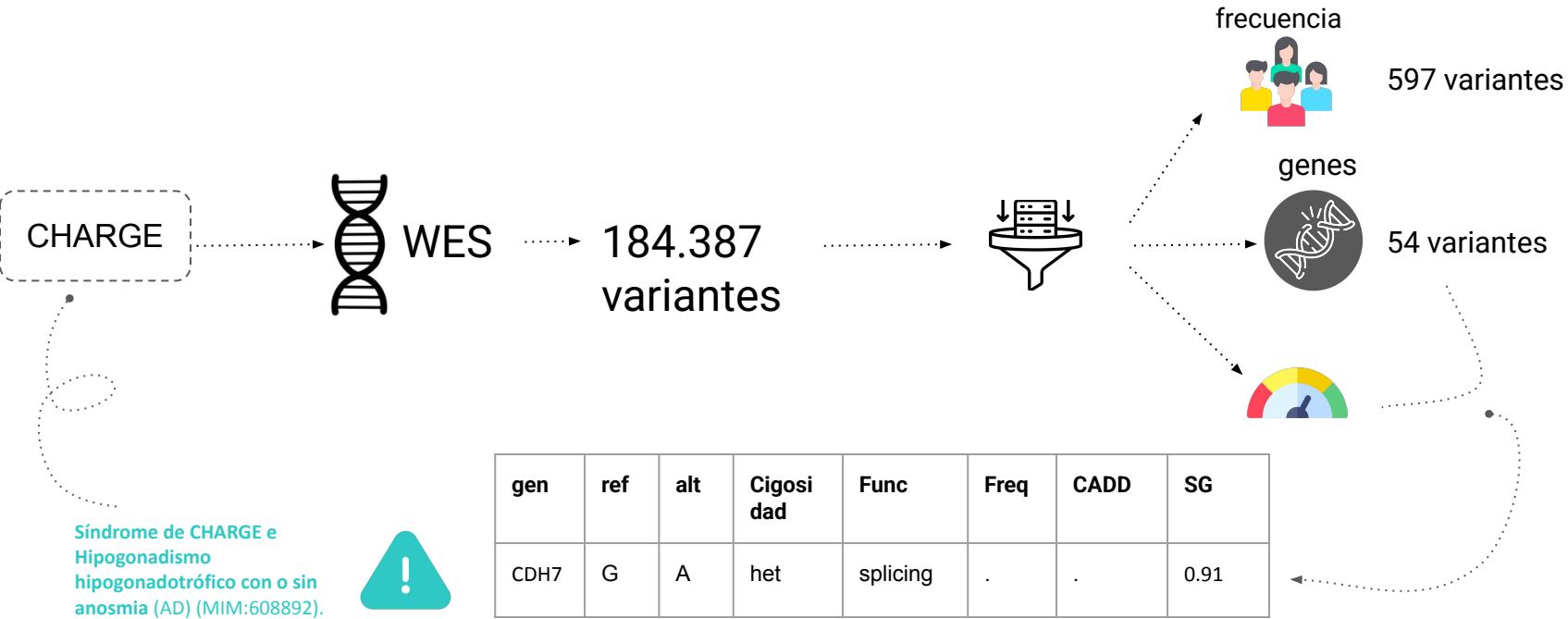
54 variantes





•WES•

12a/DI asociados a anomalías del SNC/Displasia cortical/hipoplasia del CC/Trastorno de conducta/talla baja/estrabismo/hipoacusia leve/Reflujo Vesicoureteral grado 3. Anillo vascular que comprime esofago, operado al año de vida.
Cariotipo normal, array CGH normal.





•WES•

Paciente: Alteraciones Urinarias Asintomáticas dado por proteinuria y microhematuria. Albuminemia normal de 4.67 g/dl y Cr normal de 0.67 mg/dl. Paciente sin asma, sin rinitis alérgica, no macrohematuria, no HTA, no DM, no nefrolitiasis, sin alteraciones visuales, sin hipoacusia, sin dislipemia, uricemia normal.

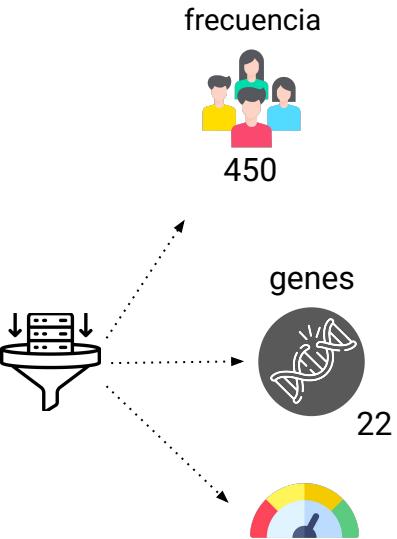
Papá: Microhematuria y HTA, tiene nefrolitiasis, tiene dislipemia mixta. Tiene 3 hijos con AUA



•WES•

Possible enfermedad de Alport

212.242 variantes



Paciente: Alteraciones Urinarias Asintomáticas dado por proteinuria y microhematuria. Albuminemia normal de 4.67 g/dl y Cr normal de 0.67 mg/dl. Paciente sin asma, sin rinitis alérgica, no macrohematuria, no HTA, no DM, no nefrolitiasis, sin alteraciones visuales, sin hipoacusia, sin dislipemia, uricemia normal.

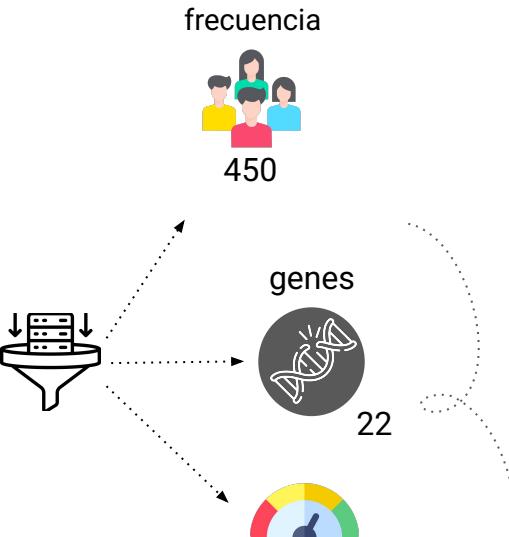
Papá: Microhematuria y HTA, tiene nefrolitiasis, tiene dislipemia mixta. Tiene 3 hijos con AUA



•WES•

enfermedad de Alport

212.242 variantes



gen	ref	alt	Cigosidad	Func	Freq	CADD	SG
COL4A4	C	T	het	splicing	.	23.5	0.71

Paciente: Alteraciones Urinarias Asintomáticas dado por proteinuria y microhematuria. Albuminemia normal de 4.67 g/dl y Cr normal de 0.67 mg/dl. Paciente sin asma, sin rinitis alérgica, no macrohematuria, no HTA, no DM, no nefrolitiasis, sin alteraciones visuales, sin hipoacusia, sin dislipemia, uricemia normal.

Papá: Microhematuria y HTA, tiene nefrolitiasis, tiene dislipemia mixta. Tiene 3 hijos con AUA

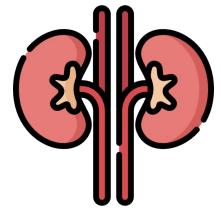
TASAS DE ÉXITO DIAGNÓSTICO



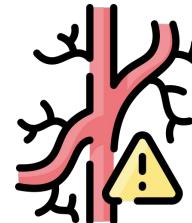
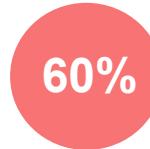
200 NGS con panel de 11 genes
20 WES



30 WGS ER
50 WES enfermedades
neurológicas
210 WES diversas



300 WES
Pacientes/familias con
Esclero-Hialinosis Focal y
Segmentaria Primaria



20 WES Behçet

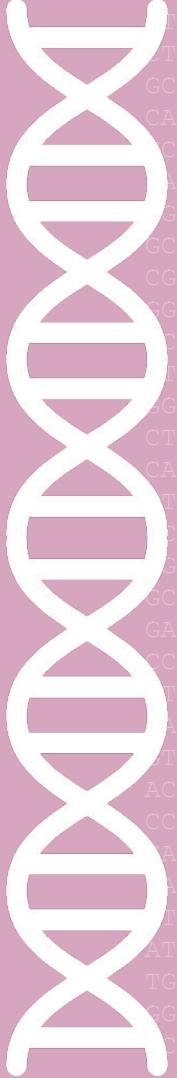


6 WES
Enfermedad hematológica
hereditaria



20 WES enfermedades
cardiológicas en bebés

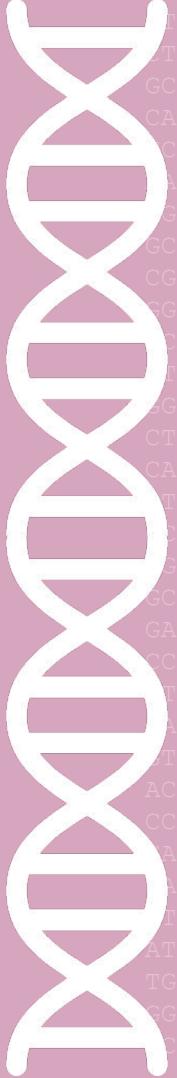




GRACIAS

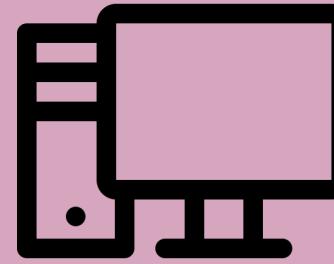


lucia@pasteur.edu.uy
csimoes@pasteur.edu.uy



MANOS A LA OBRA

IGACCGATGACCCGGTTCAGGCTTCACCACAGTGTGGAACCGCGTCGTCGGAACTTAACGGCACC
CTAAGGGTACGACGGACCCAGCAGTGTCAATTCTCAGCGCTCCGCTGACCCCTCAGCAAAGGGCTTG
GCTCAATCTCGTCCAGCCATTGACCATCGTGAGGGGTTGCTCTGTATCCGTGCCGAGCAGCTTG
CAAAACGAAATCGAGGCCATCTGCCGGCCCCGATTACCGACGCTCTCAGCCGCCACTCGGACATCAGA
CCAACCTGGGGTCCGCATCGCTCCGCCGGCAGCAGAACGACACTACCGTGCCGCTTCCGA
AATCCTGCTACCACATGCCAGACACCACAACGACAACGACGGAGATTGATGACAGCGCTGCCACGG
CGATAACCAGCACAGTTGGCAAGTTACTTCACCGAGCGCCGACAATACCGATTCCGTAACCGCTG
GGTAACCAGCCTTAACCGTCGCTACACCTTGATACGTTGTTACGGCCCTCAACCGTTCGCGCA
CGCCGCCGCTTGGCGATCGCAGAACGCCCGCCTTACAACCCCCCTGTTCATCTGGGGAGTCC
GGTCTCGGCAAGACACACCTGCTACACGCCAGGCAACTATGCCAACGGTTGTTCCGGGAATGCCG
AAAATATGTCACCGAGGAATTCAACCAACGACTTCATTAACACTCGCTCCCGATGACCGAAGGTCGC
CTCAACCGCAGCTACCGCAGTAGACGTTGCTGGCGACGACATCCAATTCAATTGAAAGGAAAGAG
GTATTCAAGAGGAGTTCTCCACACCTCAACACCTGACAATGCCAACAGCAAATCGTACATCTCAT
CTGACCGCCACCCAAGCAGCTGCCACCCCGAGGACCGGCTGAGAACCCGTTGAGTGGGGCTGAT
CACTGACGTACAACCAACCCGAGCTGGAGACCCGATGCCATCTGCGCAAGAAAGCACAGATGGAACGG
TCGGGTCGGGAGATGTCCTCGAACTCATGCCAGTAGCGAACTATCCGTAACCTCGAGG
GGCCTGGGAGACCGCAGCAACCCGAGGACCCGATGCCATCTGCGAGGAT
CTGGCTCGGAGAT
GACAGATTGCGATGTACCTGTGAGCTCACCGATTTGCCCCAAAATCGCCAAGCGTTGG
CCGTGATCACACAACCGTCACTGACGCCAACGCAAGATCCTGCGAGATGGCCGAGGCCGTGAGGTC
TTGATCACGTCAAAGAACTCACCACCTCGCATCCGTAGCGCTCCAAGCGTAGCACGGCGTTCTTCC
ACAACGTTCTAAAAAAACTCTCTCTCCAGGTACACCAAGTACAGAGATTGGCTGTGAGTGTGCGCT
TGACAAACCGCGCACAGACTCATACAGTCCCAGGTTCCGTTACAACCCACGCCATCCCCACCG
ACCCAAACACACCCCCACAGTCATGCCACCGTCATCCACAACCTCCGACCGACGTCGACCTGCACCAAGA
CCAGACTGCCCCAAACTGCACACCCCTCTAATACTGTTACCGAGATTCTCGTCGTTGTTCTGGAAA
ACAGCGCTGGGGATCGTCGCTGGATACCACCCGCTAACACTGGCTCGCGGTGGTCAGAGGTCAAT
ATGAACTTCAAGTTGACGTGAGAACGCTACCGTTGTTGACTGCTGTTGCCGCCGTCGCGGG
TCACCGCTCATGGGATTCTGTCGTTGGCAGTCCCCACGCTAGCGGGCGTAGCCACGGATCGAACTC
ATCGTGAGGTGAAAGGGCGCAATGGACCGGCTACGACAAGAGTTGGCCTACCGACTTGACGTTG
TGCTACGAGAGTCTTCGCCGATGCGGTGCGTGGCTAAAAATCTGCCAGCCAGGCCGCCGCGTGC
GGTCTCCGGCGTTGACCGGCTCGGACAACGGCTGACGATTCCGATTGACTACGAGGTT
CGGCCGAGGCCAGGTTGGCGCTGAAATTGTTCTCCTGGAAGCGTTAGTTCTGGCCGATTGTTGT



lucia@pasteur.edu.uy
csimoes@pasteur.edu.uy