

Riesgo genómico: Los tests genómicos personalizados

Adrián Turjanski
Profesor Asociado, QB
Investigador Principal, Conicet
Co-Fundador Bitgenia



BITGENIA

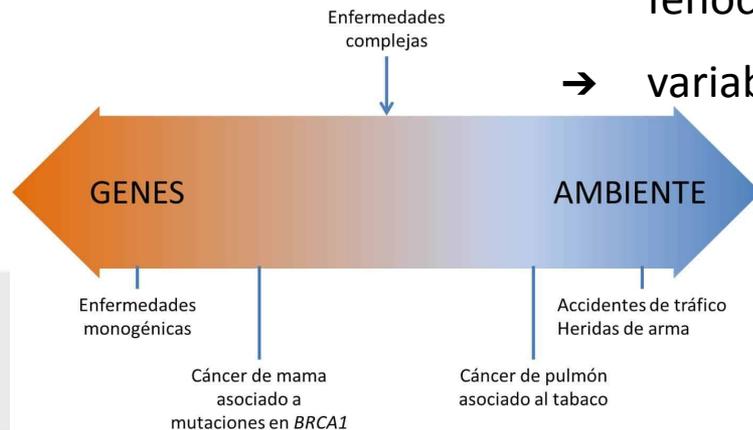
Aplicaciones: Prevención.

Enfermedades monogénicas

- variante genética = enfermedad genética
- variantes raras
- AD, AR, ligX, imprinting = riesgo de **recurrencia intrafamiliar**
- **penetrancia incompleta/expresividad variable**
- **heterogeneidad alélica/genética**

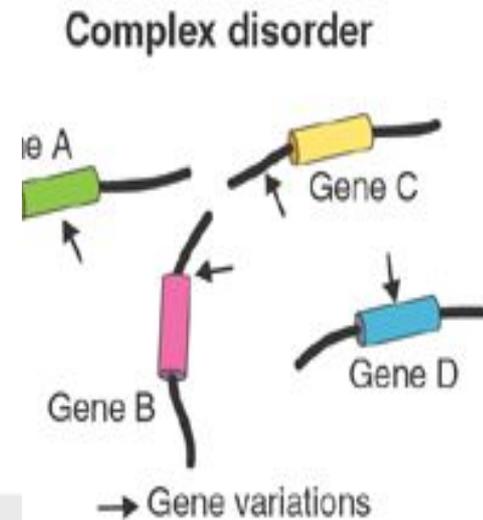
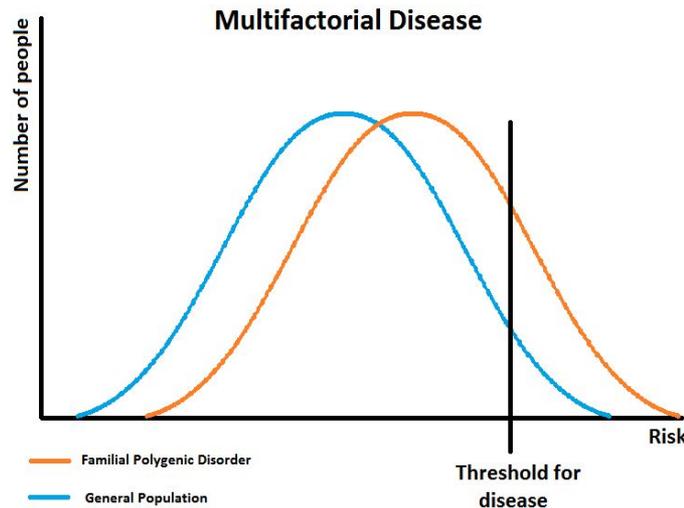
Enfermedades poligénicas/multifactoriales

- Genes = **contribuyen** pero no determinan
- variantes comunes, polimórficas
- Interacciones complejas gen/gen - gen/ambiente
- no siguen las reglas de las enfermedades mendelianas
- **agregación familiar vs. fenocopias/genocopias**
- **variabilidad intrafamiliar**



Enfermedades comunes y complejas

A diferencia de las enfermedades mendelianas, muchas enfermedades “comunes” son altamente complejas desde el punto de vista de su relación con nuestro genoma. Existen muchos genes cuyas variantes alelicas contribuyen en diferente grado al riesgo y desarrollo de este tipo de patologías.



Veamos un ejemplo de la idea

Supongamos que un va al medico, luego de haberse hecho un análisis de sangre. El mismo indica una concentración de lipoproteina en sangre significativamente superior a lo normal -factor de riesgo a enfermedades cardiovasculares.

Siendo, un solo indicador en un análisis aislado, el medico podría no verse muy preocupado y recomendar un cambio en la dieta y un incremento en la actividad física, pero sin mucho énfasis.

Veamos un ejemplo de la idea

Ahora, suponga que usted posee además información genómica

En particular que posee una variante en heterocigosis (C=>T) en el gen que codifica para el precursor de la **apolipoproteína A**, variante asociada con un incremento de **hasta 5 veces en la concentración de lipoproteína** en sangre y a un incremento de hasta **3 veces en el riesgo** de enfermedades de las arterias coronarias severas.

Entonces: “Podría ser que la observación clínica diste de ser un evento aislado, sino que revele un problema metabólico crónico?”

Si ahora sumamos la presencia de otra variante, esta vez en el gen del receptor para LDL (proteína responsable en parte de la concentración de colesterol en sangre) que aumenta el riesgo de infarto 3 veces.

Veamos un ejemplo de la idea

¿Cambia (o podría cambiar) esta información la visión/recomendación inicial del médico?

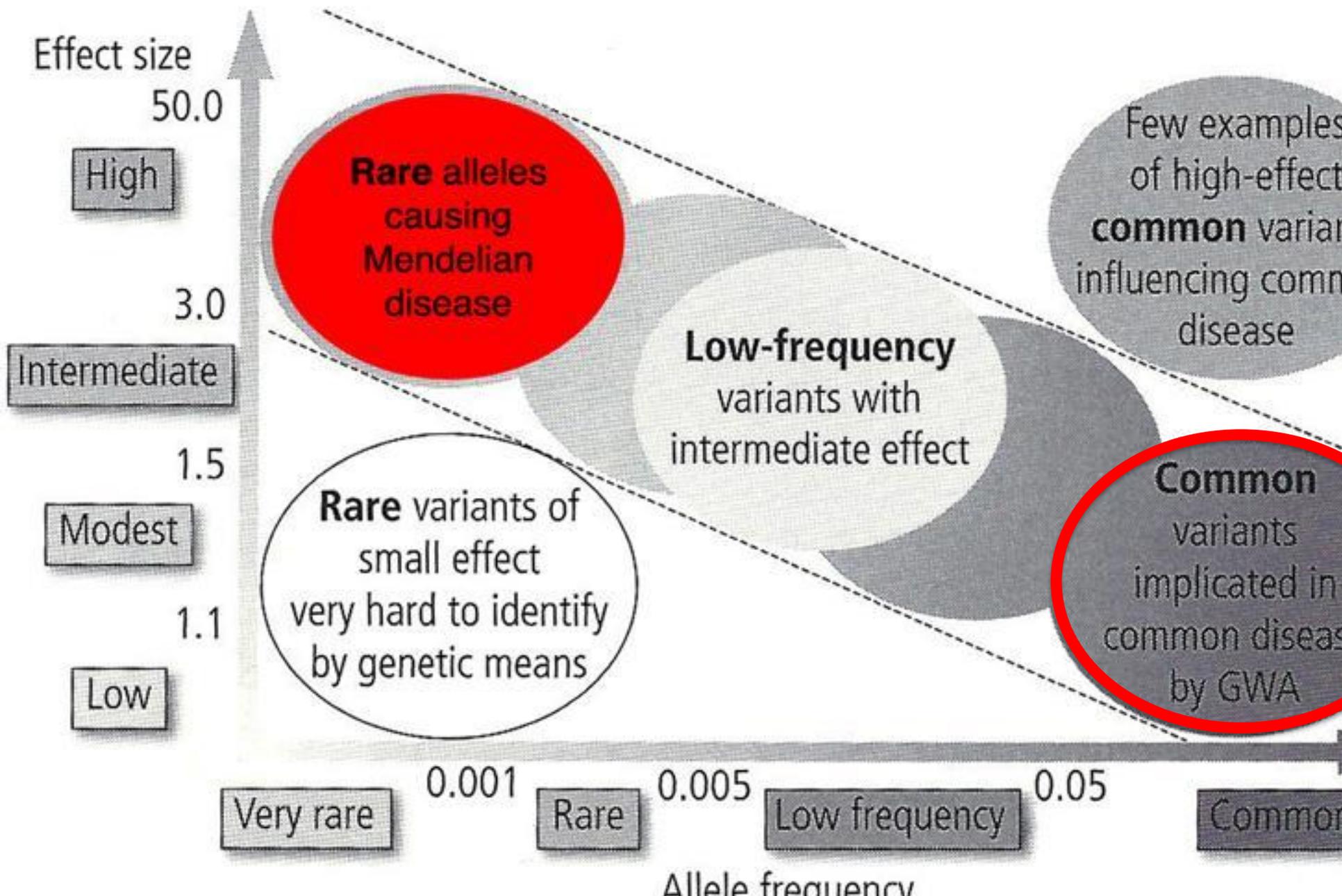
¿De dónde salen esos número de riesgo incrementado?

¿De dónde salen las asociaciones genómicas Variante=> Fenotipo?

¿Cuál es su real poder predictivo?

¿Cuál su grado de evidencia?

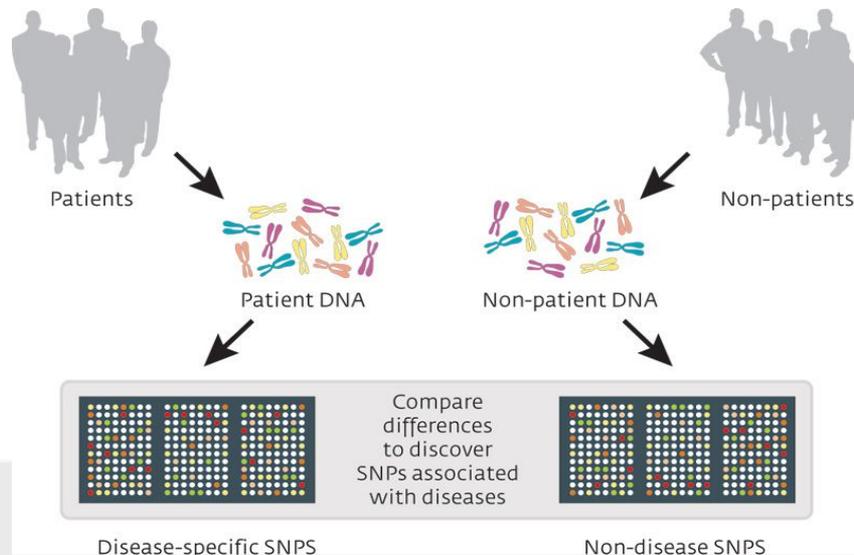
GWAS: Genome Wide Association Studies



GWAS: Genome Wide Association Studies

Los estudios de asociación genómica (GWAS) buscan descubrir relaciones entre variantes alelicas específicas y alguna característica fenotípica de interés.

Uno de los diseños más comunes en este tipo de estudios es el de casos (afectados) y controles (sanos), donde para buscar la asociación, se determina para cada locus (posición del genoma) la frecuencia de alelica en ambos grupos.

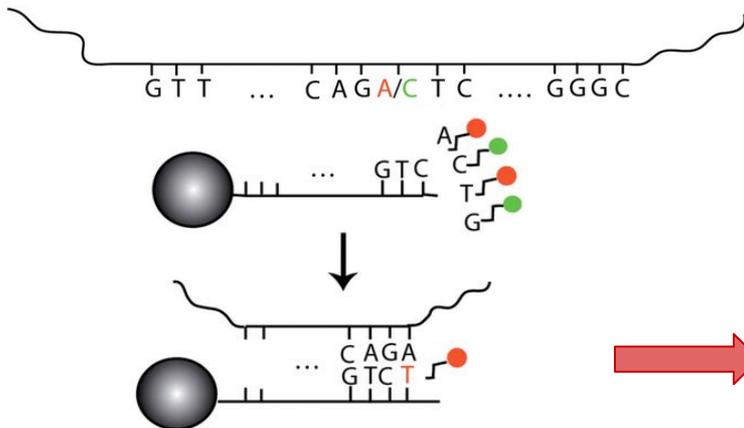


GWAS: Genome Wide Association Studies

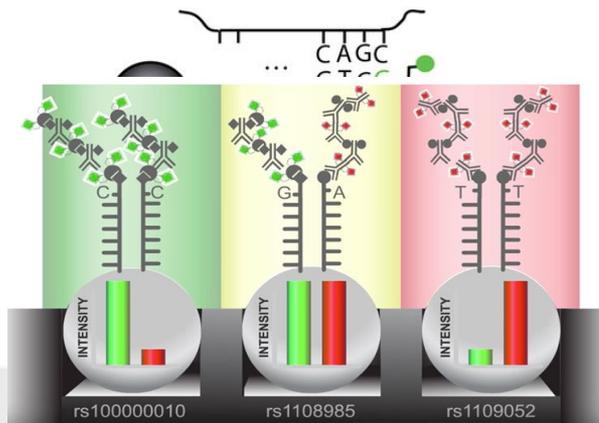
Los estudios de asociación genómica (GWAS) buscan descubrir relaciones entre variantes alélicas específicas y alguna característica fenotípica de interés.

- Muestras que va analizar (En general poblacional, grandes números)
- Genotipar(En general Array por costo)
 - Genoma entero 1000us
 - Array 50 us
- Control de Calidad
- Análisis estadístico
- Reproducibilidad

SNP-array:



OR

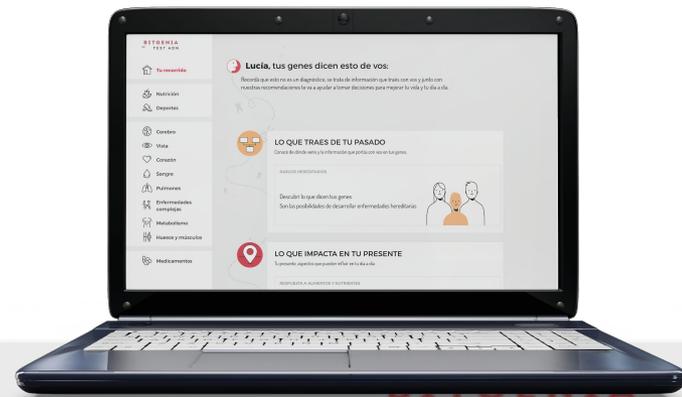


(C;C)

(G;A)

(T;T)

```
[Header]
GGT Verion 2.0.4
Processing Date 3/29/2019 11:46 AM
Content Macrogen_chip_G2_20023490X350384_A4.bpm
Num SNPs 766221
Total SNPs 766221
Num Samples 23
Total Samples 23
[Data]
D233083TE D233154TE D233119TE D233081TE D233084TE D233104TE D233082TE D233099TE D233100TE
D233101TE D233102TE D233155TE D233202TE D233130TE D233157TE D233158TE D233159TE D233160TE
D233161TE D233129TE D233132TE D233131TE D233103TE
rs10427258 GG AG AG GG GG AG GG GG GG GG GG GG GG AG AG
rs10427264 AA AA AC AA AA AC AC AA AA AC AA AA
rs10427278 AA AG AG AG GG AG AA AG AG AA AG AG AA GG AG GG AG GG GG GG GG GG GG GG AG AA
rs10427447 TG TG GG GG TG GG TG GG TG GG GG TG TG GG GG TG GG GG GG TG GG TG
rs10427540 AG GG AG GG AA GG GG
rs10427660 GG GG
rs10427669 AA AC AC AC AA AC AA AC CC AC AA AC CC CC AC CC AC CC AC CC AC CC AC
rs10427681 AA GG AG -- AG AG GG GG AA GG AA GG GG GG -- AG GG AG GG GG AG GG
rs10427793 AA AG GG AG AG AG GG GG
rs10427810 CC CC CC CC CC -- CC CC CC CC CC CC -- CC CC CC CC CC CC -- CC CC CC CC
rs10427831 TT TT
rs10427863 TC CC TC CC CC TT TT TT TT CC TT TC CC CC TC TT TC TC CC TC TT TT TT TT
rs10428091 TG TT TG TG TG TT TT GG TG TG TT TG TG TG TT TG TG TG TT TG TG TT TT TT TT
rs10428132 TT GG TT TT GG TG GG TG TT GG TG TT
rs10428311 CC TT TC TC CC TT TC TC TT CC TT TC TC TC TT CC TT TC TC TC TT TC TC TC TT
```



GWAS cuantitativo

Los GWAS también pueden evaluar características (traits) cuantitativas

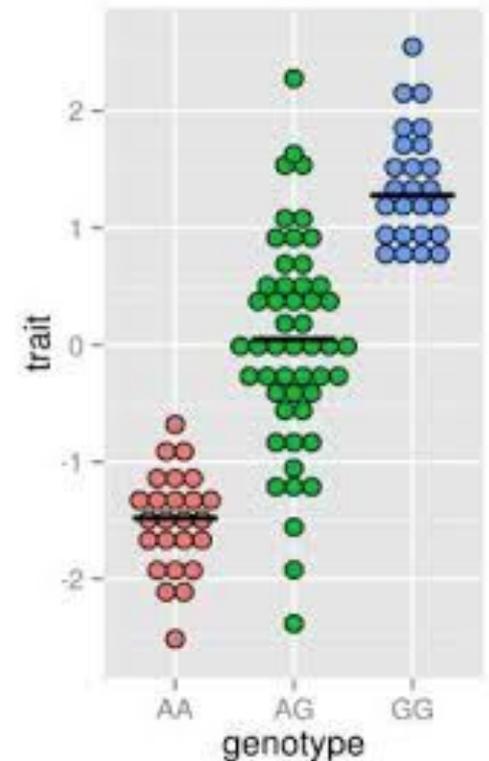
En ese caso en lugar del OR se calcula el “beta” que representa cuanto (en términos cuantitativos) se incrementa en promedio la característica en función de la cantidad de alelos de riesgo

En este caso por ejemplo cada alelo “G” (el de riesgo) contribuye a un incremento en el trait

A modo de ejemplo:

El para el rs905938 cada alelo C contribuye con un 0,046 cm de altura al nacer

En estos casos el modelo x cada alelo es aditivo, o sea el genotipo AA contribuye $2 \times \text{Beta}$ (del alelo A)



Universo GWAS

Esta imagen representa los “loci” asociados (xGWAS) con una amplia variedad de caracteres (Traits).



Aplicación a la Prevención de DT1

La diabetes mellitus de tipo 1 (DT1), es una patología que se desarrolla típicamente en la infancia tardía, debido a la destrucción por parte del propio sistema inmunológico de los islotes beta del páncreas, responsables de producir insulina. Es altamente heredable (>80%), y uno de los principales inconvenientes es que cuando se la detecta clínicamente es demasiado tarde para prevenir su desarrollo.

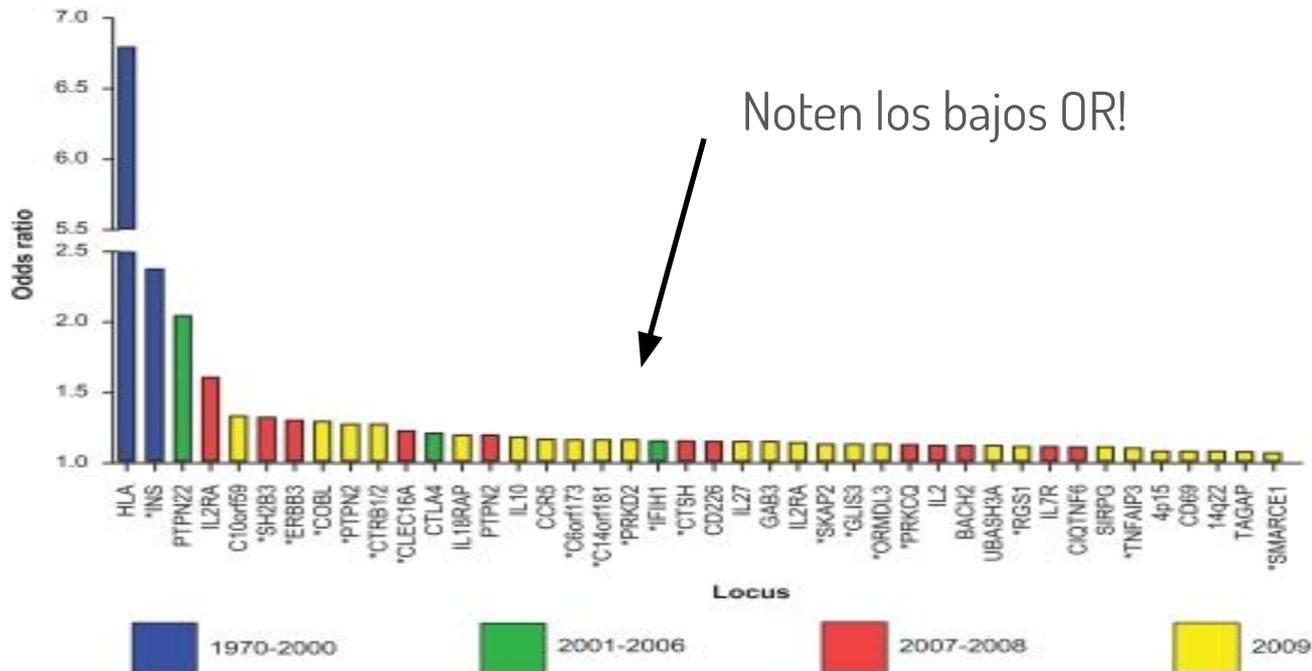
Si bien, al día de hoy, se encuentran en etapa experimental, las terapias inmunomoduladoras podrían, en breve, evitar el desarrollo de la DT1.

Pero para ello, es necesaria una **detección temprana**, previo a la manifestación clínica, del riesgo de autoinmunidad. Es en este punto, donde el conocimiento del genoma personal puede hacer una diferencia.

Aplicación a la Prevención de DT1

Actualmente, existen mas de 50 loci (posiciones variables en el genoma), derivadas de GWAS, con asociaciones a la DT1.

Como era de esperarse la mayoría de los genes asociados están asociados a respuesta immune y algunos (marcados con *) se expresan en las células pancreáticas

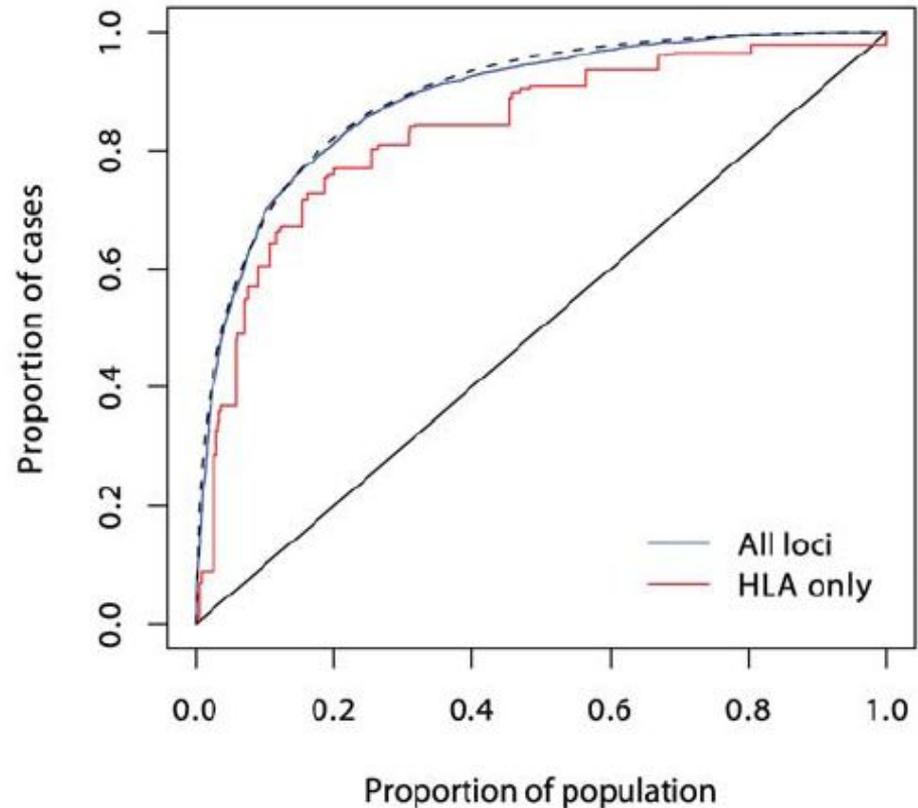


Aplicación a la Prevención de DT1

Si se combinan los marcadores de HLA y los encontrados de GWAS el poder predictivo aumenta significativamente.

Esto podría en un futuro “seleccionar” aquellos individuos con alta chance de desarrollar diabetes.

Puede ser evaluado en detalle utilizando costosos tests inmunológicos capaces de detectar la presencia de los anticuerpos dañinos, resultando en un diagnóstico casi definitivo y previo a la destrucción de las células productoras de insulina, donde la terapia preventiva es factible.



Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA), es la principal causa de demencia senil en la sociedad actual. Actualmente, no posee cura, aunque existen tratamientos en fase experimental que ayudan a combatir los síntomas, y existen indicios de que ciertos factores del estilo de vida, podrían contribuir a retardar o aminorar la aparición de síntomas

Se reconocen dos tipos de EA, la familiar, de aparición temprana (antes de los 65 años) y que contribuye con un 10% de los casos, y la mas común de aparición tardía.

La primera, se origina principalmente por la presencia de mutaciones raras en el gen de la proteína amiloide, y posee un patrón de herencia dominante.

La tardía, posiblemente se origina por una compleja interacción entre factores genéticos de riesgo y ambientales. El riesgo de vida de desarrollar EA tardía es altísimo, de hasta un 12%.

Enfermedad de Alzheimer

Existen más de 25 variantes que pueden conferir un aumento en el riesgo, o a una protección frente a la posibilidad de desarrollo de Alzheimer.

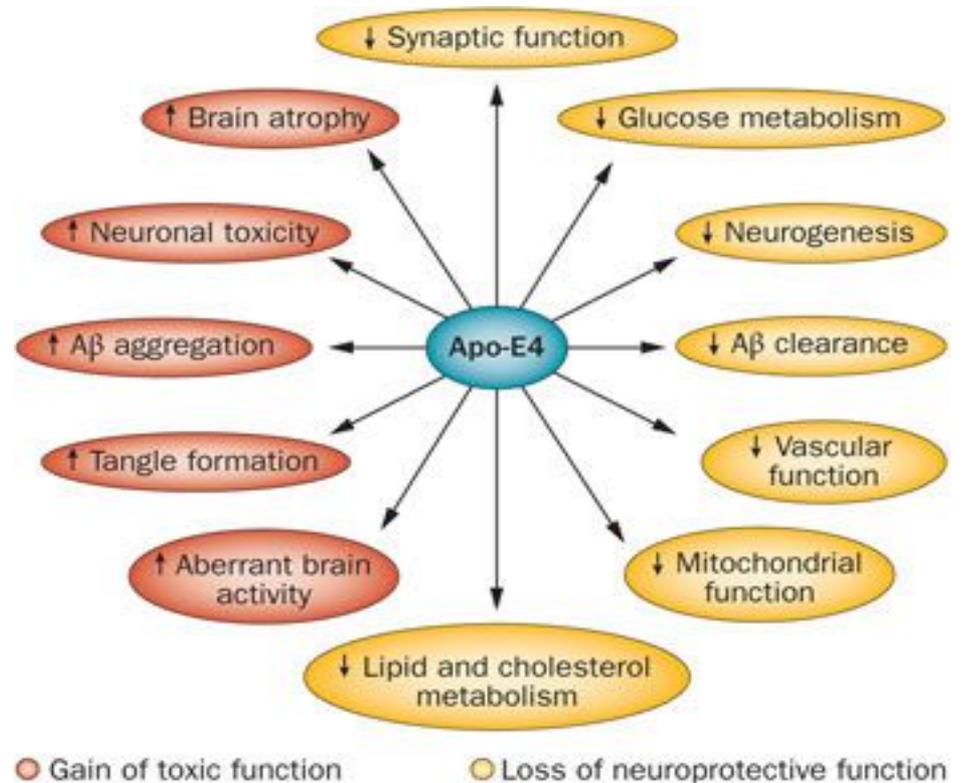
Entre las asociaciones más significativas, se encuentran las variantes alelicas del gen ApoE. En uno de sus exones, el gen posee dos polimorfismos, que combinados dan origen a 3 alelos, denominados e2, e3 y e4.

En la población caucásica, e3 es el más común, con un 78%, seguido del e4, 16%, y finalmente el e2 con el 6%.

Enfermedad de Alzheimer

El alelo e4 confiere mayor riesgo de EA, mientras que el alelo e2 es protector. Respecto de una población homocigota e3/e3, el OR del genotipo e3/e4 es de 3, y el e4/e4 es de 15.

Para darse una idea del impacto de estos valores, un estudio reciente muestra que a los 85 años más de la mitad de las personas con dos alelos e4, habían desarrollado Alzheimer.



Test Genómicos Personalizados



Analizar el genoma (o parte de él) con el objetivo de aprender sobre lo que somos y cómo podemos vivir mejor.

El genoma afecta **TODOS** los aspectos de nuestra vida

No sabemos cuánto ni cómo, pero estamos frente a un mundo de descubrimientos.

Prevención en Salud

BITGENIA
TEST ADN

BENEFICIOS CÓMO FUNCIONA NOSOTROS CONTACTO  [LOGIN](#) [REGISTRAR KIT](#)  

Un viaje por tus genes
para descubrir tu potencial
en salud, nutrición y deporte
y accionar sobre tu bienestar.



- + 900 VARIANTES ANALIZADAS
- + 50 RASGOS GENÉTICOS
- + 400 RECOMENDACIONES ASOCIADAS A TU PERFIL GENÉTICO



BITGENIA
TEST ADN

UN VIAJE POR TUS GENES

Descubrí cómo alimentarte mejor

Una simple muestra de tu saliva, te permite leer tus genes y decirte cómo metabolizás ciertos alimentos para saber qué nutrientes necesita tu cuerpo.

La información está en vos.

EMAIL

QUIERO INFO

BITGENIA
TEST ADN



Probabilidad en la población

Usamos datos del proyecto 1000 genomas, otras bases de datos, nuestros propios datos poblaciones.....

Calculamos para cada muestra la productoria de OR^* de cada variante y obtenemos una **distribución**.

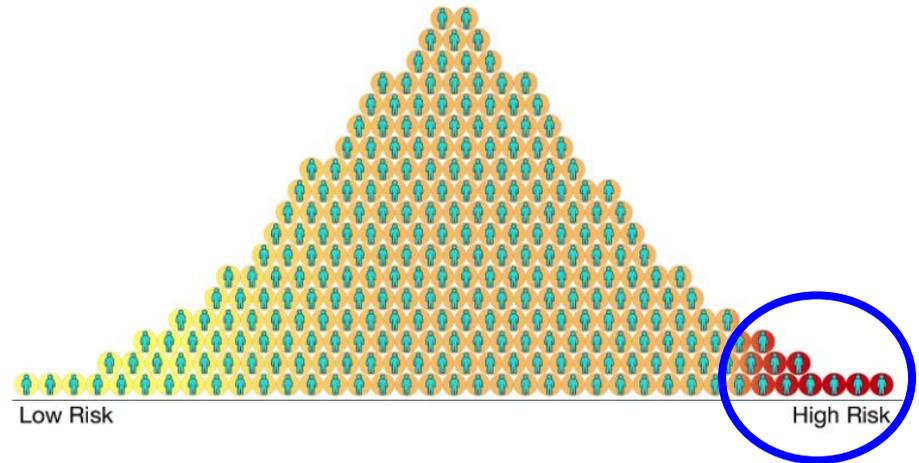
El riesgo de cada individuo se valora en base a su ubicación en la distribución.

Probabilidad en la población

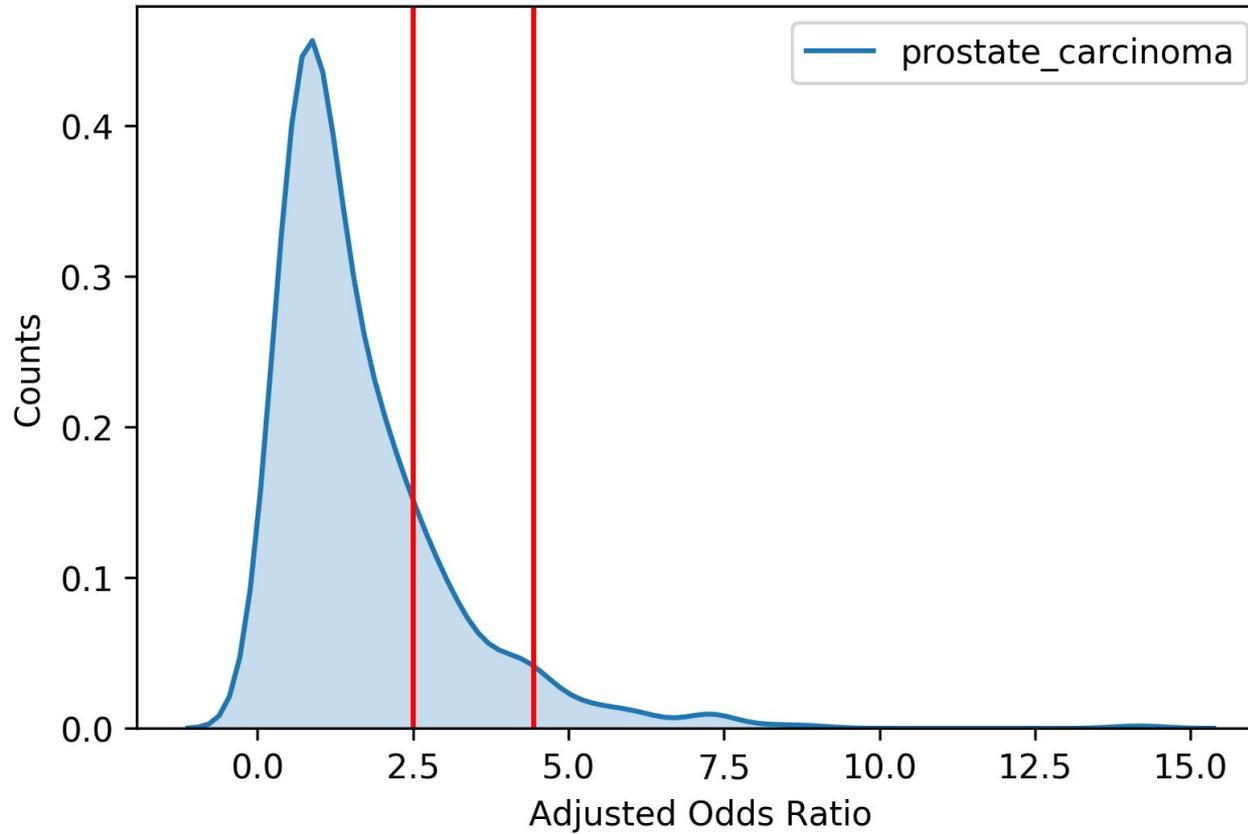
Los puntajes de riesgo poligénico (polygenic risk scores (PRS)) reducen el impacto de las enfermedades comunes a través de una mayor precisión en las evaluaciones de riesgo de desarrollar patologías.

Los sistemas de salud tienen que utilizar los PRS para mejorar su eficacia, reducir sus costos y generar una mayor satisfacción del paciente.

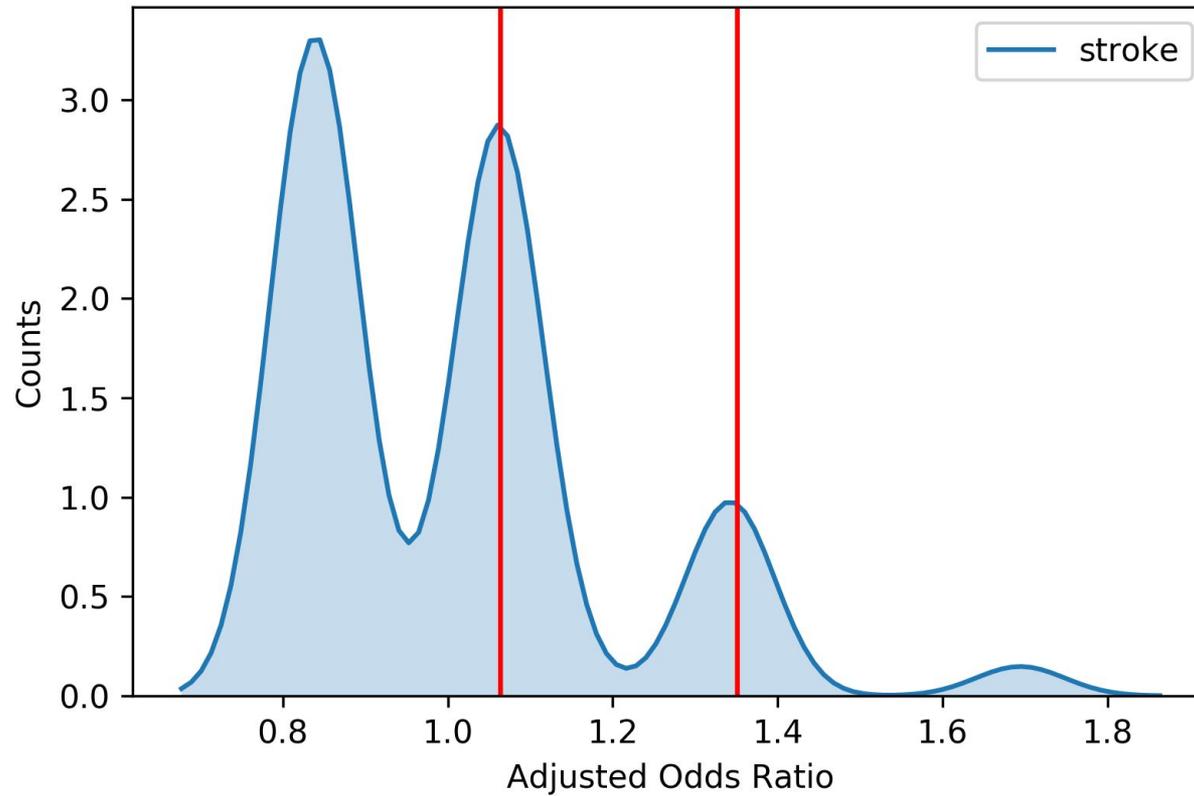
Esto se logra mediante una gestión más personalizada y eficaz de los riesgos de desarrollar enfermedades.



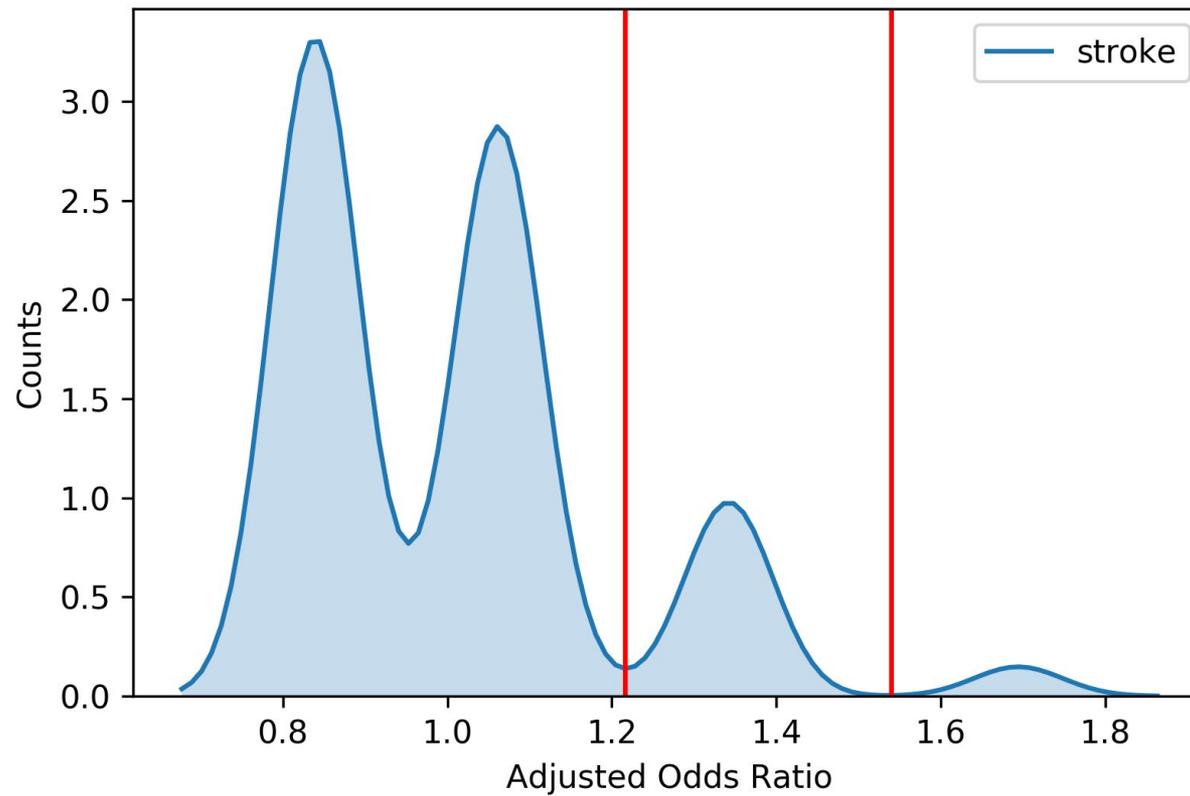
Ejemplo: Cáncer de próstata



Ejemplo: ACV



Ejemplo: ACV



Prevención en Salud

Desafíos!!

¿Privacidad de los datos? ¿De quién son?

¿A quien se lee el ADN?

¿Que se hace con la información?



Test Genómicos Personalizados: Nutrigenómica



Intolerancias

Dietas

Deficiencias

Tests genómicos personalizados: Nutrigenómica

Intolerancias

Dietas

Deficiencias

Lactosa



Fructosa



Gluten



B



Tu recorrido



Nutrición

Genética y alimentación

< [Nutrición - Intolerancia a la lactosa](#)

Detalle científico

Intolerancia a la lactosa

Una secuencia de ADN específica en el gen “Minichromosome maintenance complex component 6” (MCM6), llamada elemento regulador, ayuda a controlar la actividad de un gen cercano llamado LCT. El gen LCT provee instrucciones para hacer una proteína llamada lactasa. Esta enzima ayuda a digerir lactosa, un azúcar presente en la leche y otros productos lácteos. La intolerancia a la lactosa en la adultez es causada por la expresión gradualmente decreciente del gen LCT luego de la infancia, que ocurre en la mayoría de los humanos.

Todos los marcadores analizados

Marcador Testeado

Gen: MCM6

Marcador: [rs4988235](#)

Cromosoma: 2

Posición: 136.608.646

Tu genotipo

G

Copia de uno de tus padres

G

Variante de otro de tus padres

En tu perfil genético estos resultados pertenecen al grupo de valores esperados.

Intolerancia a la fructosa

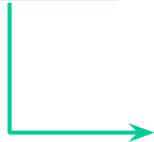
[Ver detalle](#) →



Rasgos físicos

Tests genómicos personalizados: Nutrigenómica

Dietas



**Vegetariana
Vegana**

Deficiencias



Vitamina B12

En este caso es posible que la persona necesite un **suplemento** ya que no obtiene esta vitamina de la dieta.



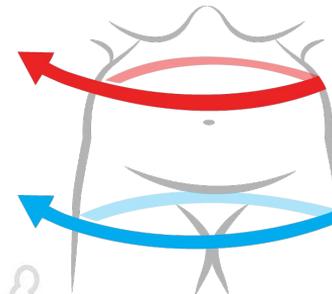
Tests genómicos personalizados: Nutrigenómica

Condiciones

Riesgo de obesidad



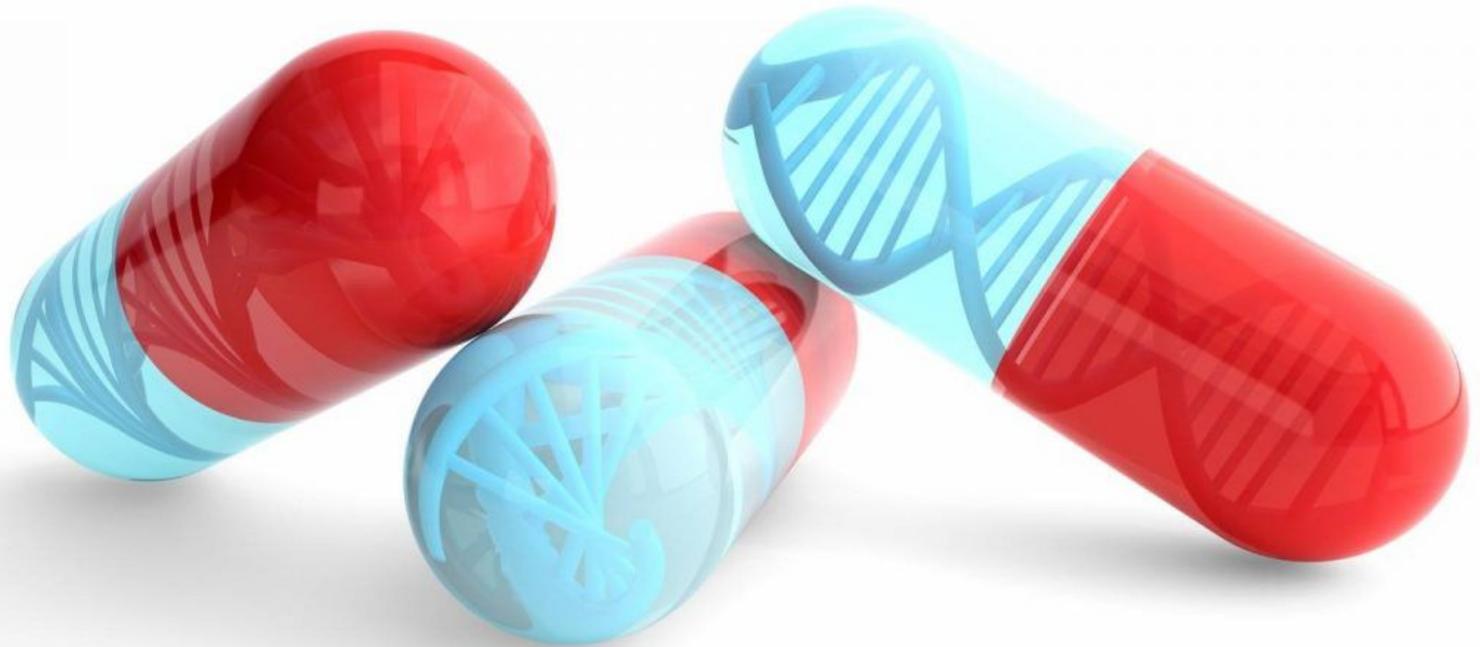
Distribución de
grasa corporal



Diabetes (T2)

B

Personalizados: Farmacogenómica



Metabolizar

Respuesta

Toxicidad

Medicamentos

Genética y fármacos

La mayoría de los fármacos son efectivos únicamente entre el 25% y 75% de los pacientes a los que se administran. La gran variabilidad que se observa en la respuesta a los fármacos depende tanto de factores genéticos como no genéticos. Variaciones comunes en el material hereditario pueden afectar a la respuesta a los fármacos e incluso llevar a la aparición de respuestas adversas a los mismos. La heterogeneidad de la respuesta ante determinados fármacos representa un problema que afecta el bienestar del paciente y plantea enormes esfuerzos clínicos y financieros. Los estudios farmacogenómicos analizan cómo las variantes presentes en los diferentes genes, cuyas proteínas interactúan con los medicamentos, afectan su eficacia, su metabolismo y su toxicidad. Analizamos variantes de tu genoma que se asocian con el metabolismo de algunos fármacos, para que conozcas más sobre tu organismo y puedas cuidarte mejor en caso de necesitarlos.

Valores destacados

En tu perfil genético estos resultados difieren de lo habitual, pero esto no quiere decir que tengan una implicancia negativa en tu salud.

<p>Medicación psiquiátrica: Amitriptilina</p> <p>Metabolismo aumentado 😊</p> <p>Tus genes indican que procesás más rápido la amitriptilina, por lo que permanece menos tiempo en tu sangre. Esto sign...</p> <p>Ver detalle →</p>	<p>Control de vómitos: Ondansetron</p> <p>Metabolismo aumentado 😊</p> <p>Tu genotipo indica que podés presentar metabolismo aumentado del medicamento ondansetrón. Esto significa que en caso ...</p> <p>Ver detalle →</p>	<p>Control de la presión alta: Diltiazem</p> <p>Menor respuesta 😞</p> <p>Tus genes indican que, podés presentar una menor respuesta al tratamiento con diltiazem, que es un fármaco usado para...</p> <p>Ver detalle →</p>	<p>Control del asma: Salbutamol</p> <p>Menor respuesta 😞</p> <p>Tu genotipo indica que tenés menor respuesta al salbutamol y el salmeterol para el tratamiento del asma. Esto signifi...</p> <p>Ver detalle →</p>	<p>Control del colesterol: Toxicidad de Rosuvastatina</p> <p>Toxicidad aumentada 😞</p> <p>Tu genotipo indica que tenés probabilidad ligeramente aumentada de que la Rosuvastatina te genere inflamación y lesió...</p> <p>Ver detalle →</p>
<p>Eficacia para controlar el colesterol: Rosuvastatina</p> <p>Menor respuesta 😞</p> <p>Tus genes indican que podés presentar una menor respuesta al</p>	<p>Respuesta a medicamentos para evitar los coágulos y prevenir infartos: Clopidogrel</p> <p>Metabolismo aumentado 😊</p>	<p>Medicación psiquiátrica: Escitalopram</p> <p>Metabolismo disminuido 😞</p> <p>Tus genes indican que procesás más lento el escitalopram que los</p>	<p>Alivio del dolor: Ibuprofeno</p> <p>Respuesta buena 😊</p> <p>Tus genes indican que tenés buena respuesta al ibuprofeno para el alivio del dolor. Esto significa que si</p>	<p>Anticoagulación: inactivación de la warfarina</p> <p>Metabolismo aumentado 😞</p> <p>Tu genotipo indica que podés presentar metabolismo hepático</p>

Personalizados: Deporte



Ejercicios

Riesgos

Capacidad

Tests genómicos personalizados: Deporte

Condiciones

LESIÓN DE LIGAMENTOS

Cuidados básicos durante el entrenamiento: evitar movimientos repetitivos y bruscos, incluir ejercicios específicos para fortalecer las articulaciones y elongar al menos 30 segundos cada grupo muscular después de entrenar.

Para disminuir el riesgo de lesiones: mantener un peso saludable, hacer ejercicio regularmente, seguir una dieta saludable y hacer los controles de rutina.

Ej. Riesgo aumentado de lesión del Tendón de Aquiles

B

Tests genómicos personalizados: Deporte

Condiciones

COMPOSICIÓN MUSCULAR

Nuestros músculos se componen de tres tipos principales de fibras, fibras de contracción **lenta, intermedias y de contracción rápida**.

Contracción lenta → Ventajas en actividades de resistencia (triatlón, running, ciclismo de ruta)

Mixtas o Intermedias → Cuentan con capacidad aeróbica suficiente para resistir la fatiga durante varios minutos. Ventajas en deportes de esfuerzo intermitente o en equipo. (hockey, rugby, fútbol).

Contracción rápida → Ventajas en actividades breves y explosivas, vinculadas con la velocidad (carreras, atletismo, levantamiento de pesas).

B

Ancestría

BITGENIA
— TEST ADN



Chino Han del Sur

Tu composición: 81%

Características

De donde soy

Parientes

Futuro

Aplicaciones



Prevención!



Diagnóstico!



Tratamiento!