



Identificación del proyecto

Caracterización de inversiones submicroscópicas ancestrales del genoma humano y su contribución a enfermedad germinal y somática. (EXPTE. PI13/02481)

Descripción del proyecto

El genoma humano presenta múltiples variantes estructurales polimórficas todavía sin caracterizar, fundamentalmente inversiones paracéntricas submicroscópicas (100Kb-5Mb), de origen ancestral y distribución variable en poblaciones. Estas inversiones de difícil análisis suponen una contribución importante a la variabilidad interindividual y a la heredabilidad todavía no esclarecida de enfermedades raras y comunes, además de facilitar la inestabilidad regional en mitosis y meiosis en individuos heterocigotos. Aprovechando la inhibición de recombinación causada por inversiones ancestrales, hemos validado métodos informáticos (PFIDO, inveRsion) que permiten identificar haplotipos específicos de inversión en poblaciones desde datos genómicos públicamente disponibles. Proponemos definir nuevas inversiones no conocidas, validarlas por tecnologías moleculares clásicas (FISH en interfase, campo pulsado) y novedosas (análisis de puntos de rotura, hibridación cromosómica direccional) y demostrar su relevancia funcional estudiando la expresión de genes regionales. Derivaremos métodos de análisis simple y dirigido (SNP-tags, PCR específica) para facilitar estudios a gran escala en nuevas muestras de interés. Exploraremos la correlación de las inversiones con enfermedades humanas, especialmente con asociaciones fenotípicas y fenotipos neurocognitivos, en estudios retrospectivos disponibles. Exploraremos también la probable asociación de inversiones con susceptibilidad a enfermedad somática por inestabilidad mitótica mediante su estudio en DNA constitucional y su correlación con la presencia de reordenamientos somáticos en DNA de muestras tumorales (datos del TCGA). Buscaremos la correlación de nuevas inversiones con susceptibilidad a trastornos genómicos recurrentes e inestabilidad meiótica en estudios prospectivos mediante los métodos desarrollados. Esperamos que este proyecto contribuya con conocimiento y desarrollo analítico a establecer el papel de varias inversiones cromosómicas en enfermedades humanas

Financiación

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

196.625,00

Este proyecto está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). "Una manera de hacer Europa"