



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

TRABAJO FIN DE MASTER EN INGENIERÍA BIOMEDICA

IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES GENÓMICAS MEDIANTE EL MÉTODO SILE EN LA MUERTE SÚBITA CARDIACA: APLICACIONES A LA MEDICINA DE PRECISIÓN.

AUTOR: NELVIA DEL CISNE GONZA AJILA

TUTOR: ÓSCAR PASTOR LÓPEZ

COTUTORA ANA LEÓN PALACIOS

Curso Académico: 2019-20

DOCUMENTOS CONTENIDOS EN LA MEMORIA

- DOCUMENTO I: MEMORIA
- DOCUMENTO II: PRESUPUESTO
- DOCUMENTO III: ANEXOS

ÍNDICE DE LA MEMORIA

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	16
1.1 MOTIVACIÓN	16
1.2 OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	17
1.3. ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO	17
CAPÍTULO 2. ESTADO DEL ARTE	19
2.1. MEDICINA PRECISIÓN	19
2.2. MUERTE SÚBITA CARDÍACA.....	19
2.3. TRABAJOS RELACIONADOS.....	20
Capítulo 3. MÉTODO Y FENOTIPOS.....	21
3.1. MÉTODO SILE	21
3.2. FENOTIPOS ESTUDIADOS.....	22
3.2.1 Miocardiopatía dilatada familiar (<i>familial dilated cardiomyopathy</i>).....	23
3.2.2 Síndrome de QT corto (<i>Short QT syndrome</i>)	24
3.2.3 Miocardiopatía restrictiva familiar (<i>familial restrictive cardiomyopathy</i>).....	25
3.2.4 Síndrome de Loey-Dietz (<i>Loeys-Dietz syndrome</i>).....	26
3.2.5 Miocardiopatía hipertrófica familiar (<i>Primary familial hypertrophic cardiomyopathy</i>)	27
3.2.6 Síndrome de Brugada (<i>Brugada syndrome</i>)	27
3.2.7 Síndrome de Marfan (<i>Marfan syndrome</i>)	28
3.2.8 Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica (<i>Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT)</i>).....	29
3.2.9 Síndrome de QT largo (<i>Long QT syndrome</i>)	30
Capítulo 4. APLICACIÓN DEL MÉTODO SILE.....	32
4.1. BÚSQUEDA	32
4.1.1 Varsome	34
4.1.2 DbSNP	35
4.1.3 SNPedia	35
4.1.4 Clinvar.....	36
4.1.5 Ensembl	37
4.1.6 GWAS Catalog.....	39
4.2 IDENTIFICACIÓN	41
4.2.1 Guías y estándares para interpretación de variantes por el ACMG	52
4.2.2 CardioVai, Varsome e intervar	55

Capítulo 5. conclusiones y trabajo futuro	59
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

1. NECESIDAD DEL PRESUPUESTO	69
2. PRESUPUESTO DESGLOSADO	69
2.1 COSTE DEL PERSONAL	69
2.2 COSTE DEL SOFTWARE	69
2.2 COSTE DEL HARDWARE	70
3. PRESUPUESTO TOTAL.....	70

ÍNDICE DE LOS ANEXOS

Anexo 1. Subcategorías de la cardiomiopatía dilatada familiar.	75
Anexo 2. Subcategorías de la cardiomiopatía hipertrófica familiar.	76
Anexo 3. Conjunto de variantes examinadas por un panel de expertos para la miocardiopatía hipertrófica.....	77
Anexo 4. Conjunto de variantes finales para la muerte súbita cardíaca (GWAS Catalog).....	78
Anexo 5. Variantes finales para la muerte súbita cardíaca.	79

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Patrón de herencia dominante [34]	24
Figura 2. Latidos cardíacos normal y anormal [46].	29
Figura 3. Varsome(Website).....	34
Figura 4. DbSNP (Website).	35
Figura 5. SNPedia (Website).....	35
Figura 6. Clinvar (Website).	36
Figura 7. Ejemplo de la búsqueda de variantes en Clinvar.....	37
Figura 8. Ensembl (Website).	38
Figura 9. Ejemplo de búsqueda en Ensembl.	38
Figura 10. GWAS Catalog (website).....	39
Figura 11. Ejemplo de búsqueda en GWAS Catalog.	40

Figura 12. Número de variantes totales relacionadas con la muerte súbita y los fenotipos que la provocan obtenidas en tres repositorios.	41
Figura 13. Flujo de trabajo para la clasificación de variantes [60].	43
Figura 14. Primeros resultados en Clinvar tras aplicar los filtros F1-F4 del método.	44
Figura 15. Primeros resultados en Clinvar tras aplicar los filtros F1-F4 del método SILE (parte 2).	44
Figura 16. Primeros resultados en ENSEMBL tras aplicar los filtros F1-F4 del método SILE (parte 1).	45
Figura 17. Primeros resultados en Ensembl tras aplicar los filtros F1-F4 del método SILE (parte 2).	46
Figura 18. Primeros resultados en GWAS Catalog tras aplicar el filtro F5.....	47
Figura 19. Resumen del número de variantes obtenidas tras la clasificación de artículos.	50
Figura 20. Nuevo flujo de trabajo para la obtención de variantes genómicas.....	51
Figura 21. CardioVAI (Website).	56
Figura 22. InterVAR (Website).....	57
Figura 23. Variantes finales.	58

LISTA DE TABLAS

DOCUMENTO I. MEMORIA

Tabla 1. Descripción de las métricas utilizadas para la selección de las bases de datos.....	33
Tabla 2. Criterios de calidad para la selección de variantes.....	42
Tabla 3. Resultados de la clasificación de artículos.....	49
Tabla 4. Aplicación de las reglas del ACMG.....	54
Tabla 5. Conjunto de reglas que se cumplen en CardioVAI.....	57
Tabla 6. Costes del personal del proyecto.....	69

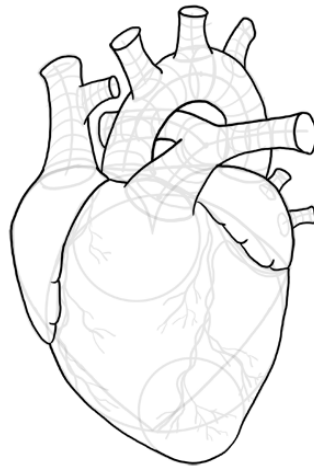
DOCUMENTO III. PRESUPUESTO

Tabla 7. Coste del software del proyecto.....	70
Tabla 8. Coste del hardware del proyecto.....	70
Tabla 9. Costes del presupuesto total	71

MEMORIA

IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES GENÓMICAS MEDIANTE EL MÉTODO SILE EN LA MUERTE SÚBITA CARDIACA: APLICACIONES A LA MEDICINA DE PRECISIÓN

DOCUMENTO I



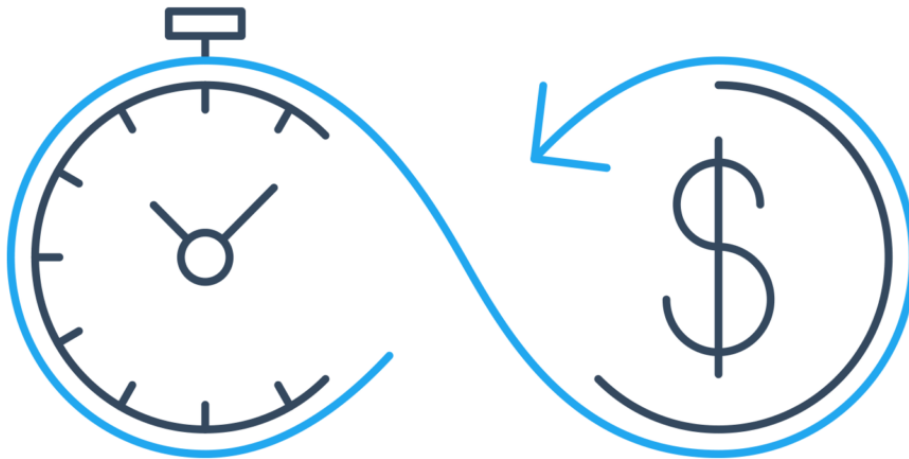
Nelvia del Cisne Gonza Ajila

Curso académico 2019/2020

PRESUPUESTO

IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES GENÓMICAS MEDIANTE EL MÉTODO SILE EN LA MUERTE SÚBITA CARDIACA: APLICACIONES A LA MEDICINA DE PRECISIÓN

DOCUMENTO II



Nelvia del Cisne Gonza Ajila

Curso académico 2019/2020

ANEXOS

IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES GENÓMICAS MEDIANTE EL MÉTODO SILE EN LA MUERTE SÚBITA CARDIACA: APLICACIONES A LA MEDICINA DE PRECISIÓN

DOCUMENTO III

Nelvia del Cisne Gonza Ajila
Curso académico 2019/2020