

Título tesis: **Functional profiling of human genomic data using the protein interactome**

Autor: **Luz M. Garcia Alonso**

Resumen

Nuestro conocimiento acerca de los mecanismos biológicos causantes de la mayoría de enfermedades humanas comunes es aun pobre. Incluso con mapas genéticos de alta resolución, nuestra capacidad para hacer predicciones fenotípicas certeras o determinar el riesgo de una persona a padecer una enfermedad utilizando solamente marcadores genéticos es muy baja. Entre las principales causas de esta aparente falta de relación directa entre genotipo y fenotipo están las interacciones moleculares, los fenómenos de pleiotropía y la influencia de los factores externos. Debido al papel esencial que ejercen en llevar a cabo las funciones celulares, las proteínas y sus interacciones han adquirido una atención especial en la traducción de los datos genotípicos a estados fenotípicos. En esta tesis se presentan tres estrategias diferentes para la integración de datos genómicos humanos con la red de interacciones proteicas (interactoma). El objetivo común de todas ellas es, haciendo uso de la estructura del interactoma, proponer hipótesis funcionales que ayuden a interpretar los patrones de variabilidad observados en diferentes estados fenotípicos humanos. Primero, se propone una metodología para extraer el componente del interactoma asociado a los genes relevantes en una lista ranqueada por cualquier parámetro experimental, como el estadístico derivado de los estudios de asociación genómicos. Es segundo lugar se describe un análisis sistemático de las variantes genéticas observadas en humanos sanos en el contexto del interactoma. En él se estudia cómo la estructura del interactoma puede ayudar en explicar la aparentemente elevada cantidad de variantes delétereas observadas en los últimos estudios poblacionales de secuenciación de genomas. Los resultados son comparados con las mutaciones somáticas observadas en pacientes de Leucemia. Finalmente, se presenta un estudio de las mutaciones somáticas observadas en tumores primarios utilizando una versión del interactoma que incluye la estructura tridimensional de las proteínas. Aunque cada estudio presentado en la tesis pretende resolver preguntas diferentes, todos ellos demuestran el potencial del interactoma de proteínas en ayudar a interpretar la variación genómica humana observada en un contexto tanto evolutivo como de enfermedad.