

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS.....	7
ABREVIATURAS.....	8
RESUMEN.....	9
ABSTRACT	10
1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1 Enfermedades que afectan a la población chilena	13
1.2 Población mapuche - huilliche.....	21
1.3 Estudio de variantes genéticas y su asociación con enfermedades	21
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	26
2.1 Hipótesis.....	26
2.2 Objetivo general.....	26
2.3 Objetivos específicos	26
3. MATERIALES Y MÉTODOS	27
3.1 Materiales.....	27
3.1.1 Secuencias genómicas completas de 9 individuos de la población mapuche - huilliche	27
3.1.2 Secuencias genómicas desde repositorio público	31
3.1.3 Bases de datos	32
3.1.4 Herramientas de análisis de datos.....	34
3.1.5 Recursos computacionales.....	37
3.2 Aplicación de Métodos.....	38
3.2.1 Búsqueda de variantes genéticas en el genoma de la población mapuche - huilliche	38
3.2.2 Análisis de SNPs	38

3.2.3	Análisis de componente principal (PCA).....	40
3.2.3	Análisis de red génica.....	42
3.2.5	Análisis de INDELS (inserciones y deleciones)	43
4.	RESULTADOS.....	44
4.1	La secuenciación de genomas de la población mapuche - huilliche permite identificar SNPs, deleciones e inserciones no descritas en otras poblaciones.....	44
4.2	Identificación de SNPs y su asociación con enfermedades según base de datos GWAS.....	49
4.3	Diferenciación de población mapuche - huilliche respecto de otras poblaciones según análisis de componente principal (PCA).....	56
4.4	Representación de SNPs en redes de regulación génica	60
4.5	Identificación de INDELS y su asociación con enfermedades o rasgos en base de datos GWAS.....	65
5.	DISCUSIÓN.....	72
5.1	Asociación de SNPs e INDELS con enfermedades prevalentes en la población chilena	72
5.2	Origen de los antepasados amerindios y diferenciación de la población mapuche - huilliche	77
6.	CONCLUSIONES.....	78
7.	REFERENCIAS	79
8.	ANEXOS.....	84
8.1	Descripción de archivos MasterVarBeta	84
8.2	Panel de diversidad.....	87
8.3	Programas utilizados para el desarrollo de esta memoria	91
8.3.1	Comandos necesarios para ejecutar las principales instrucciones en la metodología de esta tesis	94

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Índices de mortalidad publicada por la Organización Mundial de la Salud (2004)....	14
Tabla 2: Definición de variantes genéticas estudiadas (Clark, 2005)	24
Tabla 3: Detalle e impacto funcional de SNPs no sinónimos.....	25
Tabla 4: Características generales de las 9 muestras secuenciadas de individuos mapuches-huilliches	28
Tabla 5: Identificación y rendimiento bruto de los genomas de los individuos huilliches.	30
Tabla 6: Estadísticas resumen de todos los genomas.....	45
Tabla 7: Número de SNPs no-sinónimos nuevos y conocidos por categoría presentes en uno o más de los individuos mapuche - huilliches.....	50
Tabla 8: SNPs no-sinónimos conocidos asociados a enfermedades en base de datos GWAS.	51
Tabla 9: SNPs nuevos que se encuentran dentro de genes implicados en cáncer y enfermedades metabólicas en base de datos GWAS.....	53
Tabla 10: Número de SNPs conocidos encontrados en los genomas de los individuos mapuche - huilliches.	57
Tabla 11: Lista de SNPs conocidos de individuos huilliches que fueron asociados a distintas enfermedades con base de datos GWAS.	58
Tabla 12: Enfermedades o rasgos asociadas a inserciones nuevas.....	66
Tabla 13: Enfermedades y rasgos asociadas a deleciones nuevas por base de datos GWAS.	70
Tabla 14: Descripción del contenido de archivos MasterVarBeta de Complete Genomics. ...	84
Tabla 15: Secuencias genómicas desde repositorio público de Complete Genomics.....	87

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representación geográfica de colecciones 1000 genomas del proyecto internacional HapMap.....	12
Figura 2: Principales causas de muerte por cáncer en población chilena, año 2010 y en la población caucásica.....	15
Figura 3: La prevalencia de colelitiasis es mayor en mapuches que en otras poblaciones chilenas.....	18
Figura 4: La prevalencia de colelitiasis en mapuches es similar o discretamente mayor (no significativo) a la reportada en amerindios de Estados Unidos.	19
Figura 5: Variación geográfica del riesgo relativo (RR) de cáncer de vesícula biliar en Chile (1985-2002).....	20
Figura 6: Localización geográfica de individuos mapuche – huilliche de Isla Huapi.....	22
Figura 7: Número de SNPs nuevos y conocidos para cada genoma	46
Figura 8: Número de inserciones nuevas y conocidas para cada genoma	47
Figura 9: Número de deleciones nuevas y conocidas para cada genoma	48
Figura 10: Distribución de las categorías funcionales de SNPs nuevos en individuos mapuche - huilliches.....	55
Figura 11: Variación genómica en huilliches y otras poblaciones mundiales.....	59
Figura 12: Sobrerrepresentación de términos GO de genes con SNPs no-sinónimos nuevos identificados en mapuche-huilliches.....	62
Figura 13: Sobrerrepresentación de términos GO con genes que contienen SNPs no-sinónimos conocidos identificados en mapuches-huilliches.....	64
Figura 14: Sobrerrepresentación de términos GO con inserciones nuevas.....	68
Figura 15: Sobrerrepresentación de términos GO con deleciones nuevas.....	71
Figura 16: Red génica que contiene SNPs nuevos	89
Figura 17: Red génica de SNPs conocidos.....	90