

Carga de variantes en las rutas de señalización génica humanas y sus consecuencias funcionales.

Las rutas de señalización constituyen una representación formal del conocimiento existente sobre las consecuencias del efecto combinado de la actividad que el gen tiene sobre la funcionalidad de las células en respuesta a diferentes estímulos . Un número no despreciable de los genes de estas vías se ven afectados por la extensa carga mutacional recientemente descubierto por proyectos de secuenciación del genoma a gran escala . Sin embargo, en qué medida esta variación afecta a las vías de señalización sigue sin conocerse.

Datos de secuenciación del exoma completo (WES) de 1.092 individuos pertenecientes a 14 poblaciones del Proyecto 1.000 Genomas se han utilizado para obtener un catálogo de variantes deletéreas en los genes implicados en las rutas de señalización humanas. Se utilizaron modelos probabilísticos de transmisión de la señal junto con los datos de expresión génica en 66 tejidos para analizar el efecto de las variantes deletéreas sobre la funcionalidad de las diferentes rutas de señalización estudiadas en población normal.

Hemos elaborado un catálogo de los efectos que naturalmente causan mutaciones deletéreas en diferentes vías, medidas en diferentes poblaciones y en 66 tejidos diferentes. La proporción de las rutas de señalización de estímulo-respuesta activas en todos los tejidos es de alrededor del 5 % del número total.