

# Descifrando los secretos del ADN: una exploración de los estudios de asociación de genoma completo o GWAS

Víctor Ulises Rodríguez Machuca  
Alfredo Corona Rivera

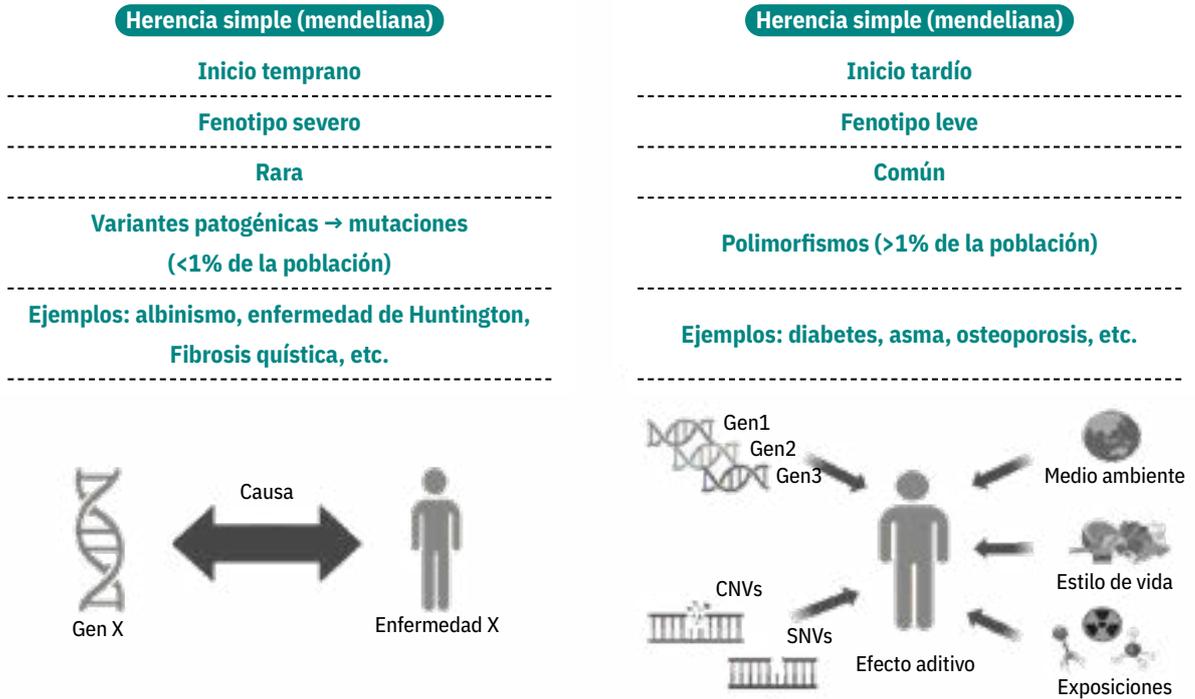
## SALUD AL DÍA

En el intrincado mundo de la genética, los científicos se han embarcado en un viaje revolucionario para descubrir los vínculos entre nuestro ADN y diversos rasgos y afecciones. Este vínculo ha permitido distinguir enfermedades genéticas causadas por alteraciones en los cromosomas, en los genes (monogénicas o mendelianas) y las complejas (multifactoriales), en las que participan múltiples genes y el ambiente. En las afecciones monogénicas, la asociación causal “gen -> enfermedad” es habitualmente consistente (por ejemplo, albinismo, acondroplasia, enfermedad de Huntington, fibrosis quística, etc.). En contraparte, en las afecciones complejas o multifactoriales, como cáncer, diabetes, hipertensión, osteoporosis, esquizofrenia, anorexia u obesidad, la relación causal es difícil de establecer por la dificultad de determinar el efecto aditivo de factores ambientales (estilo de vida, exposi-

ciones, medio ambiente) y genéticos (figura 1) [1]. La estrategia entonces ha sido la búsqueda de marcadores genéticos (por ejemplo, SNVs) a lo largo de todo el genoma y asociarlos a enfermedades complejas o rasgos en particular para apenas establecer una probabilidad de ocurrencia [2]. Es en este terreno donde surgen los estudios de asociación del genoma completo o GWAS para contribuir a clarificar este tipo de enfermedades que en realidad son las más comunes.

Los estudios GWAS están a la vanguardia de este esfuerzo, y desentrañan los complejos fundamentos genéticos de muchos rasgos y enfermedades, desde el color de los ojos hasta la susceptibilidad a las enfermedades crónicas, como la diabetes (1-3). En este artículo nos adentraremos en el fascinante mundo de los GWAS, analizando cómo funcionan estos estudios, su importancia y los extraordinarios conocimientos que han proporcionado.

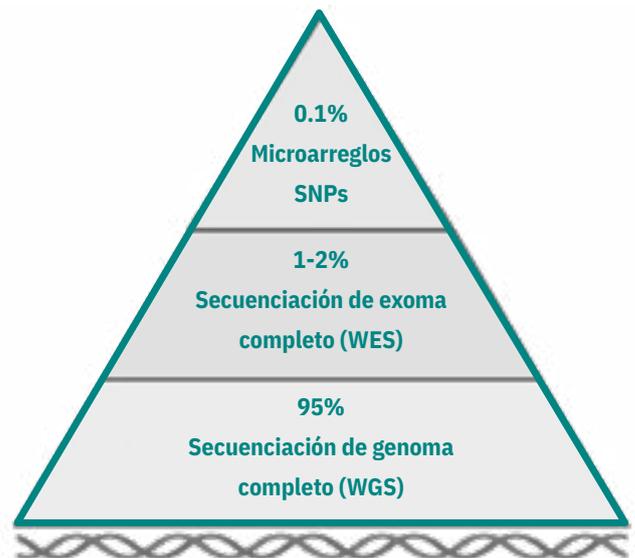




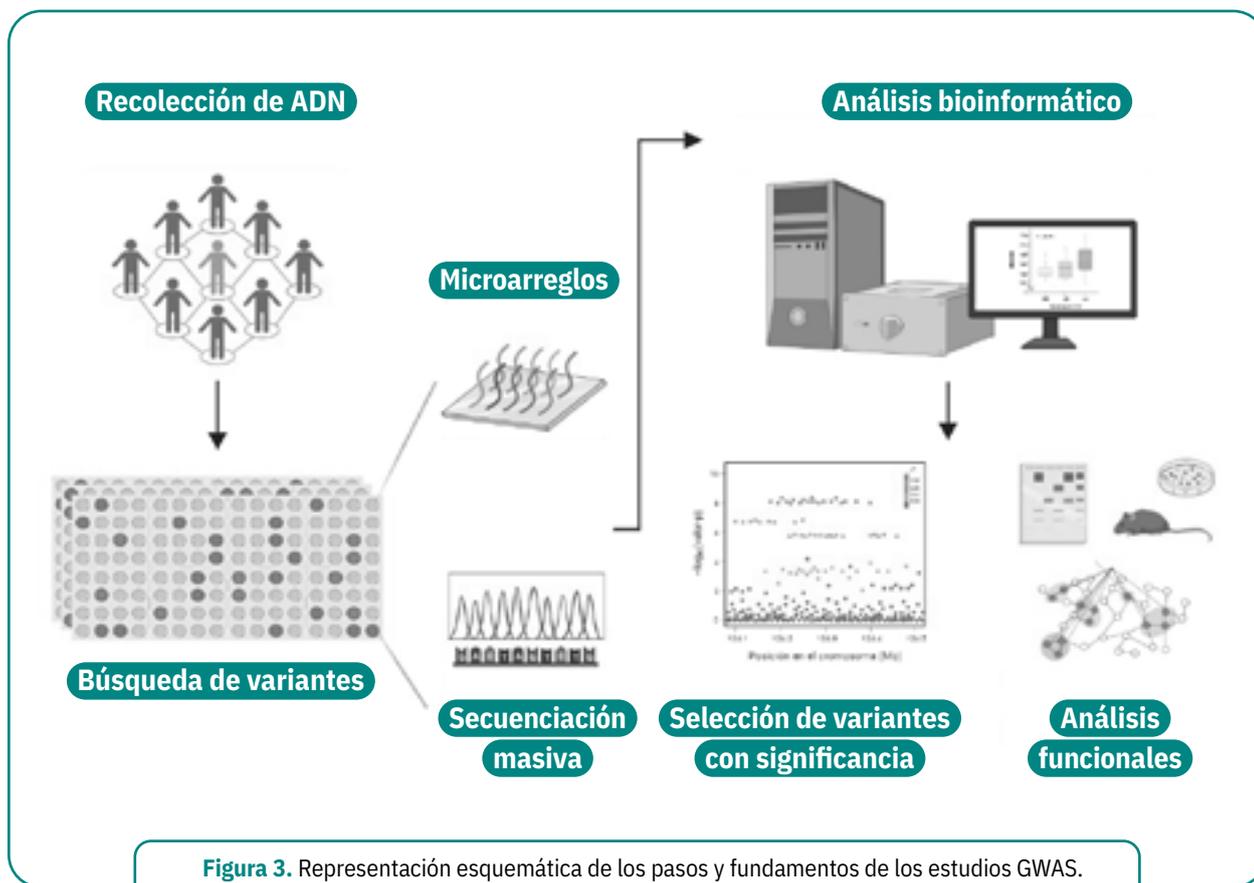
**Figura 1.** Representación esquemática de los modelos de enfermedad monogénica simple vs. el modelo de enfermedad multifactorial. En el modelo de enfermedad monogénica es clara la relación causa-efecto entre un gen y una enfermedad, mientras que en el modelo multifactorial varios factores son asociados a la presencia de una enfermedad. Información tomada y modificada de Uitterlinden y colaboradores, 2016. Creado con BioRender.com

## Fundamentos de los estudios de asociación de genoma completo

En todo organismo vivo se encuentra el ADN dentro del núcleo, el manual molecular de instrucciones que da forma a nuestra existencia, conformado por alrededor de 6,000 millones de nucleótidos. Este ADN (obtenido habitualmente de sangre periférica) es la base de todo estudio GWAS. A diferencia de los estudios genéticos convencionales, que se centran en un puñado de genes, los GWAS analizan un amplio espectro de marcadores genéticos en todo el genoma, utilizando diversas metodologías (por ejemplo, microarreglos y secuenciación de nueva generación) con distintos alcances (figura 2) a partir de muestras de ADN de cientos e incluso miles de personas de estudios poblacionales (figura 3) [4].



**Figura 2.** Niveles de resolución genética en el análisis del genoma gracias a la mayor cobertura de nucleótidos analizados por tecnologías de análisis del ADN (arriba, las tecnologías más antiguas; abajo, las más recientes). Información tomada y modificada de Uitterlinden y colaboradores, 2016. Creado con BioRender.com



**Figura 3.** Representación esquemática de los pasos y fundamentos de los estudios GWAS. Información tomada y modificada de Uitterlinden y colaboradores, 2016. Creado con BioRender.com

## A la búsqueda de marcadores genéticos

Para realizar los GWAS, los científicos buscan SNVs, que son pequeñas variaciones en un único bloque de ADN. Estas variaciones están distribuidas a lo largo del genoma en todas las poblaciones y pueden influir en las diferencias individuales de rasgos, enfermedades y respuestas a los medicamentos [5].

## Conjuntos de datos masivos

Los GWAS requieren grandes cantidades de datos genéticos de miles de participantes. Al comparar la composición genética de los individuos con un determinado rasgo o enfermedad (casos) contra los que no lo tienen (controles), los investigadores pueden identificar marcadores genéticos asociados al rasgo en cuestión [2].

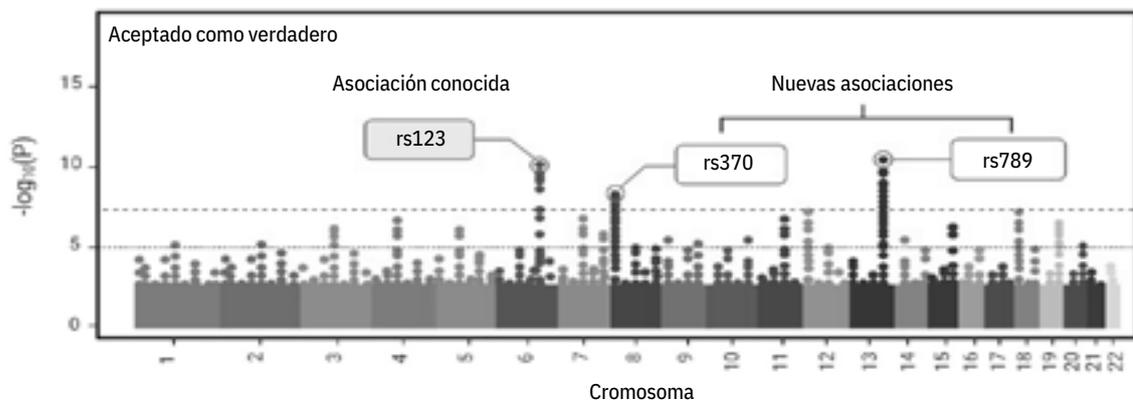
## Importancia estadística

En los GWAS, se utilizan gráficos de dispersión llamados diagramas de Manhattan (debido a su parecido con el panorama de rascacielos de la isla de Manhattan en Nueva York, Estados Unidos), donde se emplean análisis estadísticos avanzados para identificar los SNVs que aparecen con mayor frecuencia en individuos con el rasgo de interés (figura 3) [3]. Sin embargo, dado el gran número de marcadores genéticos que se analizan, los investigadores deben tener en cuenta la posibilidad de falsos positivos [4] y considerar que no siempre existe una relación de causalidad directa en los hallazgos, es decir, no siempre una variante genética podría estar directamente relacionada con una enfermedad.



## Diagrama de Manhattan para estudios de asociación de genoma completo (GWAS)

### FUERZA DE LAS ASOCIACIONES A TRAVÉS DEL GENOMA\*



\*La fuerza de asociación es proporcional a la altura de los puntos en la gráfica

**Figura 3.** Representación esquemática de resultados de un estudio GWAS a través de un diagrama Manhattan. Los estudios GWAS suponen hipótesis *a priori* sobre genes o regiones candidatos que podrían estar asociados con la enfermedad, probando polimorfismos en todo el genoma en busca de posibles pruebas de susceptibilidad genética. En el ejemplo, cada punto representa un valor de puntuación estadística (valor de  $P$ ) de un SNV en particular, en función de la posición en el genoma. Las variantes rs370 y rs789 superan el umbral estadístico, demostrando una significancia en la asociación con una enfermedad. *Imagen adaptada de una plantilla de BioRender.com*

## Importancia y aplicaciones

**Comprensión de las enfermedades:** una de las aportaciones más significativas de los GWAS ha sido la identificación de factores genéticos relacionados con diversas enfermedades. Afecciones como la diabetes, las cardiopatías y el cáncer tienen componentes genéticos complejos que los GWAS han ayudado a descubrir, ofreciendo posibles vías de diagnóstico, tratamiento y prevención [1].

**Medicina personalizada:** los hallazgos de los estudios GWAS han abierto el camino a la medicina personalizada, que adapta los tratamientos en función del perfil genético de cada individuo. Este enfoque puede optimizar la eficacia de los fármacos, minimizar las reacciones adversas y revolucionar la atención sanitaria [4].

**Rasgos y comportamientos:** más allá de la salud, los GWAS han explorado los fundamentos genéticos de rasgos como la estatura, la inteligencia e incluso comportamientos como la propensión a las adicciones. Estos descubrimientos contribuyen a nuestra comprensión de la diversidad humana y las diferencias individuales [4].

## Retos y perspectivas

Aunque los GWAS han aportado datos extraordinarios, persisten algunos retos:

**Falta de heredabilidad:** no todos los componentes hereditarios pueden atribuirse a los SNVs identificados mediante GWAS, lo que deja una parte de la influencia genética sin contabilizar [4].

**Consideraciones éticas:** aunque parezca increíble, la ciencia ficción nos ha brindado un excelente referente de las implicaciones éticas que los estudios GWAS traen consigo. La película *Gattaca* (1997) de Andrew Niccol plantea dilemas éticos que aplican perfectamente a los estudios GWAS. A continuación, algunos ejemplos:

1. **Discriminación genética:** al igual que en la película, los estudios GWAS pueden revelar información sobre la predisposición genética de una persona a ciertas enfermedades o características. Esto plantea la preocupación de que las personas puedan enfrentar discriminación en función de su perfil genético, ya sea en términos de empleo, seguros de salud u otros aspectos de la vida.
2. **Privacidad genética:** los estudios GWAS a menudo implican la recopilación de datos genéticos de un gran número de individuos. La privacidad de estos datos es una preocupación importante, ya que revelar información genética personal puede tener implicaciones significativas. La protección de la privacidad y la gestión de estos datos de manera ética son preocupaciones en la investigación genética.
3. **Consentimiento informado:** la película *Gattaca* destaca la importancia del consentimiento informado en la toma de decisiones genéticas. En los GWAS, es fundamental obtener el consentimiento informado de los participantes y garantizar que comprendan las implicaciones de

compartir su información genética para fines de investigación.

4. **Posible estigmatización:** las personas pueden sentirse estigmatizadas, si se descubre que tienen predisposiciones genéticas a ciertas enfermedades o características no deseadas. La revelación de esta información genética plantea la cuestión de cómo manejar y comunicar los resultados de manera ética para evitar la estigmatización.
5. **Equidad y acceso a la atención médica:** los GWAS pueden identificar marcadores genéticos que influyen en la susceptibilidad a enfermedades. Esto puede plantear preocupaciones sobre la equidad en el acceso a la atención médica, ya que las personas con ciertos perfiles genéticos podrían recibir un trato diferenciado.
6. **Énfasis en la genética:** algunas de las preocupaciones planteadas en *Gattaca* se relacionan con el énfasis excesivo en la genética en detrimento de otros factores, como habilidades y carácter. En los estudios GWAS es importante recordar que la genética es solo una parte de la compleja interacción entre los genes y el entorno en la determinación de características y enfermedades.

**Complejidad de los rasgos:** muchos rasgos son el resultado de una combinación de factores genéticos y ambientales, lo que dificulta aislar la mera contribución genética a un padecimiento en particular [3].



## Conclusiones

Los estudios de asociación del genoma completo o GWAS han abierto una ventana a la estrecha relación entre nuestra composición genética y los rasgos que nos definen. Estos estudios han transformado nuestra comprensión de las enfermedades, los rasgos y la esencia misma de lo que significa ser humano. Sin embargo, es importante destacar que, a pesar de los notables avances logrados, también enfrentamos limitaciones significativas (por ejemplo, magnitud de los hallazgos, reproducibilidad y dilemas éticos). A medida que avanza la tecnología y se acumulan los datos, en el futuro se divisan hallazgos aún más profundos al ampliar el paradigma actual de los GWAS, de tal manera que se incluya una gama más amplia de fenotipos, muestras de tamaño sustancialmente mayor, poblaciones y grupos étnicos más diversos y diferentes abordajes informáticos y estadísticos en el diseño y análisis de estos estudios, que revolucionarán campos que van desde la medicina a la antropología social; y así, entendiendo la complejidad de nuestros genomas, estaremos preparados para desenmarañar más del código genético que da forma a lo que fuimos, somos y seremos.

## Referencias

1. Cano-Gamez E, Trynka G. From GWAS to Function: Using Functional Genomics to Identify the Mechanisms Underlying Complex Diseases. *Front Genet.* 2020;11:424.
2. Uitterlinden AG. An Introduction to Genome-Wide Association Studies: GWAS for Dummies. *Semin Reprod Med.* 2016 jul.;34(4):196-204.
3. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, de Vries J, Okada Y, Martin AR, *et al.* Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Prim* [Internet]. 2021;1(1):59. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>
4. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet.* 2019 agos.;20(8):467-84.
5. Gunter C. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPS) [Internet]. *National Human Genome Research Institute.* 2023 [citado 2023 oct. 12]. Disponible en: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Single-Nucleotide-Polymorphisms>

**Víctor Ulises Rodríguez Machuca** Laboratorio de Citogenética y Citogenómica, Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Doctorado en Genética Humana, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

**Alfredo Corona Rivera** Laboratorio de Citogenética y Citogenómica, Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Doctorado en Genética Humana, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Unidad de Citogenética, División de Pediatría/División de Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Paramédicos, Nuevo Hospital Civil “Dr. Juan I. Menchaca”, Guadalajara.

Contacto: [alcoronar@gmail.com](mailto:alcoronar@gmail.com)