

SNPs

Felipe R. da Silva
Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia

Embrapa BRASIL

Marcadores Moleculares

- RFLP (*Restriction fragment length polymorphism*)
- AFLP (*Amplified fragment length polymorphism*)
- RAPD (*Random amplification of polymorphic DNA*)
- VNTR (*Variable number tandem repeat*)
- SSRs (*Simple Sequence Repeats / Microsatellite*)
- STR (*Short tandem repeat*)
- SNP (*Single nucleotide polymorphism*)
- SFP (*Single feature polymorphism*)

Embrapa Biologia Computacional, Brasília, Distrito Federal, 14 Set, 2009

Análise Genética Forense

The diagram shows key milestones in forensic genetics:

- 1900:** ABO Blood Groups (Landsteiner)
- 1903:** Red Cell Enzymes, Serum Proteins
- 1933:** Southern Blotting
- 1934:** VNTRs (Wyman, White)
- 1953:** Type II Restriction Enzymes (Smith, Wilcox, Danna, Nathans)
- 1954:** First RFLP DNA Case (Jeffreys, Gill et al)
- 1964:** Multilocus Probes (Jeffreys)
- 1968:** PCR Mullis
- 1984:** First PCR Case
- 1985:** STRs, mtDNA, Y STRs
- 1987:** DQA1 Polymarker, Offender DNA Databases
- 1989:** DNA Working Groups, FBI Begins DNA Casework
- 1997:** Real-time PCR, DNA Quantification
- 2004:** Automated Sequencer

Embrapa Biologia Computacional, Brasília, Distrito Federal, 14 Set, 2009

SNP

- Polimorfismo devido à mudança de um único nucleotídeo
 - Polimorfismo – variação de sequência entre indivíduos
 - Responde pela maior parte da variação genética entre indivíduos
 - **InDels** são tratados como SNPs

Embrapa Biologia Computacional, Brasília, Distrito Federal, 14 Set, 2009

Frequência Alélica

- Seleção Natural
- Mutação
- Deriva Genética
- Fluxo Gênico

Embrapa Biologia Computacional, Brasília, Distrito Federal, 14 Set, 2009

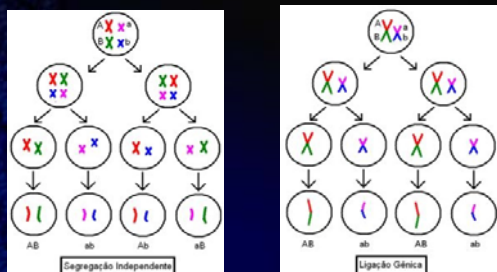
Haplótipo

- combinação de alelos em vários *loci* que são transmitidos em conjunto
 - conjunto de SNPs (na mesma cromátide) associados estatisticamente

	AA	AT	TT
GG	AG AG	AG TG	TG TG
GC	AG AC	AG TC <i>ou</i> AC TG	TG TG
CC	AC AC	AC TC	TC TC

Embrapa Biologia Computacional, Brasília, Distrito Federal, 14 Set, 2009

Ligação Gênica (Linkage)



Embrapa

Poliana R. da Silva

Biologia Computacional Mestrado
Unicamp, 17/Jan/2009

Desequilíbrio de Ligação

- Associação não aleatória de alelos entre dois (ou mais) loci
Não necessariamente no mesmo cromossomo

Embrapa

Poliana R. da Silva

Biologia Computacional Mestrado
Unicamp, 17/Jan/2009

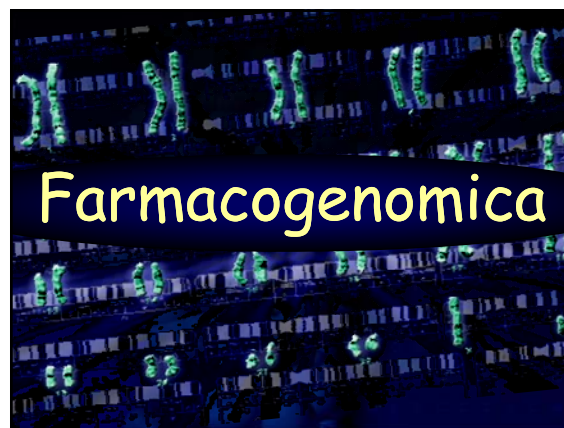
Aplicações de SNPs

- Descoberta de genes e mapeamento
- Teste de polimorfismo através de candidatos por associação (correlação)
- Estimativa de Risco/Diagnóstico
- Predição de Resposta
- Teste de homogeneidade / desenho experimental
- Identificação de função gênica

Embrapa

Poliana R. da Silva

Biologia Computacional Mestrado
Unicamp, 17/Jan/2009



Objetivo: aumento do índice terapêutico

Eficácia:

% pacientes curados com determinada dose

Toxicidade:

% pacientes com efeitos colaterais com determinada dose

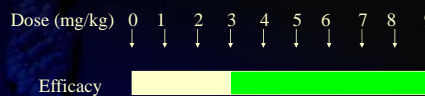
Índice terapêutico – faixa de dose na qual a droga apresenta máxima eficiência e baixa toxicidade .

Embrapa

Poliana R. da Silva

Biologia Computacional Mestrado
Unicamp, 17/Jan/2009

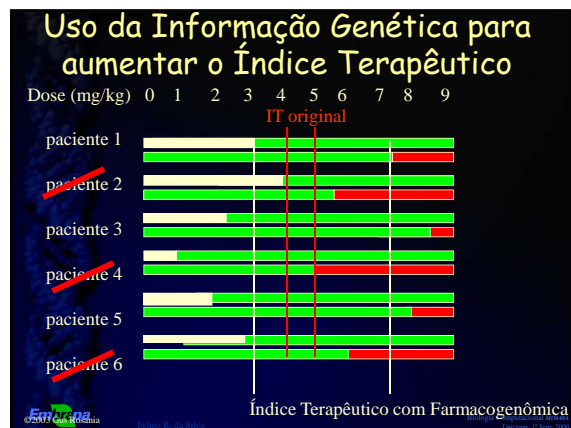
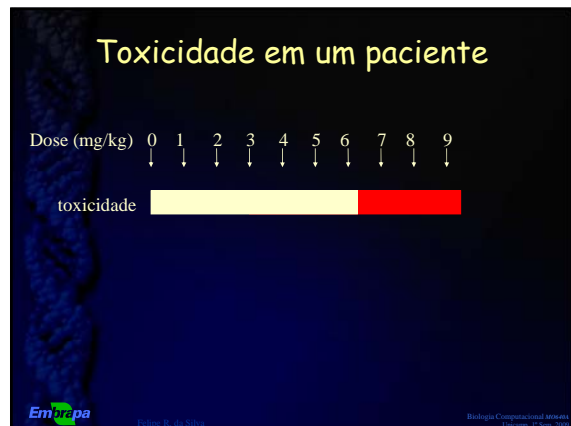
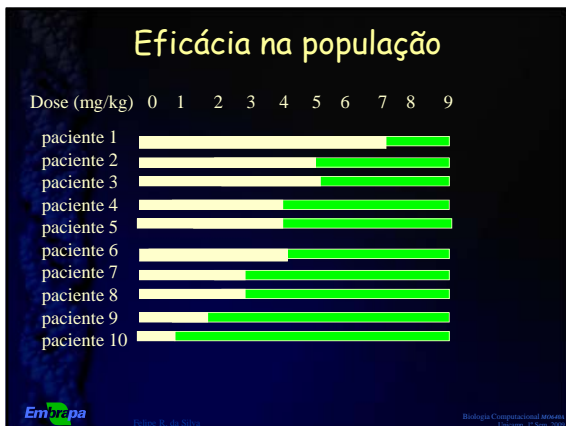
Eficácia em um paciente



Embrapa

Poliana R. da Silva

Biologia Computacional Mestrado
Unicamp, 17/Jan/2009



Como a Farmacogenômica pode auxiliar na melhora do Índice Terapêutico ?

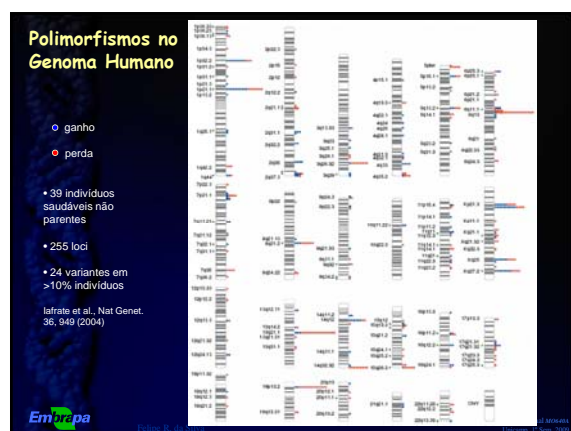
Estratificação de Pacientes

- Elimina pacientes que não respondem à droga
- Elimina pacientes que têm efeitos colaterais graves

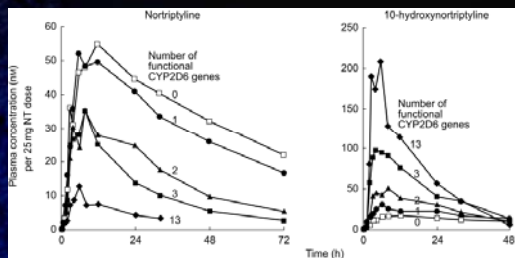
Terapia Individualizada

- Ajusta a dose para o limiar de eficácia, evitando a toxicidade individual.

Embrapa | Biologia Computacional | Instituto de Genética | 17 de Maio, 2009



Respostas Individuais



Emrapa

Paterson, B., de Souza

Biologia Computacional Mestrado
FARMACIA - UFPA, 2016

Encontrando SNPs associados com a resposta

SNP: single nucleotide polymorphism

- Patient 1 Good response
- Patient 2 No response
- Patient 3 No response
- Patient 4 Good response
- Patient 5 No response
- Patient 6 No response
- Patient 7 Good response
- Patient 8 Good response
- Patient 9 Good response
- Patient 10 Good response
- Patient 11 No response
- Patient 12 No response

ATCTTCCCTTTTAAA
 ATGTTCCCTTTTAAA
 ATGTTGCCTTTTAAA
 ATGTTGCCTTTTAAA
 ATGTTGCCTTTTAAAT
 ATGTTGCCTTTTAAAT
 ATATTGCCTTTTAAA
 ATATTGGCTTTTAAA
 ATTTTCGCCTTTTAAA
 ATTTTGCCTTTTAAA
 ATTTTGCCTTTTAAA
 ATTTTGCCTTTTAAA

Emrapa

Paterson, B., de Souza

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 -total Mestrado
FARMACIA - UFPA, 2016