



EUSKAL
OSASUN
IKERKUNTZA

INVESTIGACIÓN
VASCA
EN SALUD

BASQUE
HEALTH
RESEARCH

Genética-Genómica y Medicina Personalizada de Precisión

Xabier Elcoroaristizabal Martín

Coordinador de la Plataforma de Genética - Genómica

Instituto Biobizkaia



Osakidetza



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

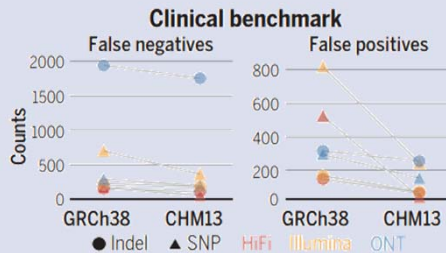
El detonante



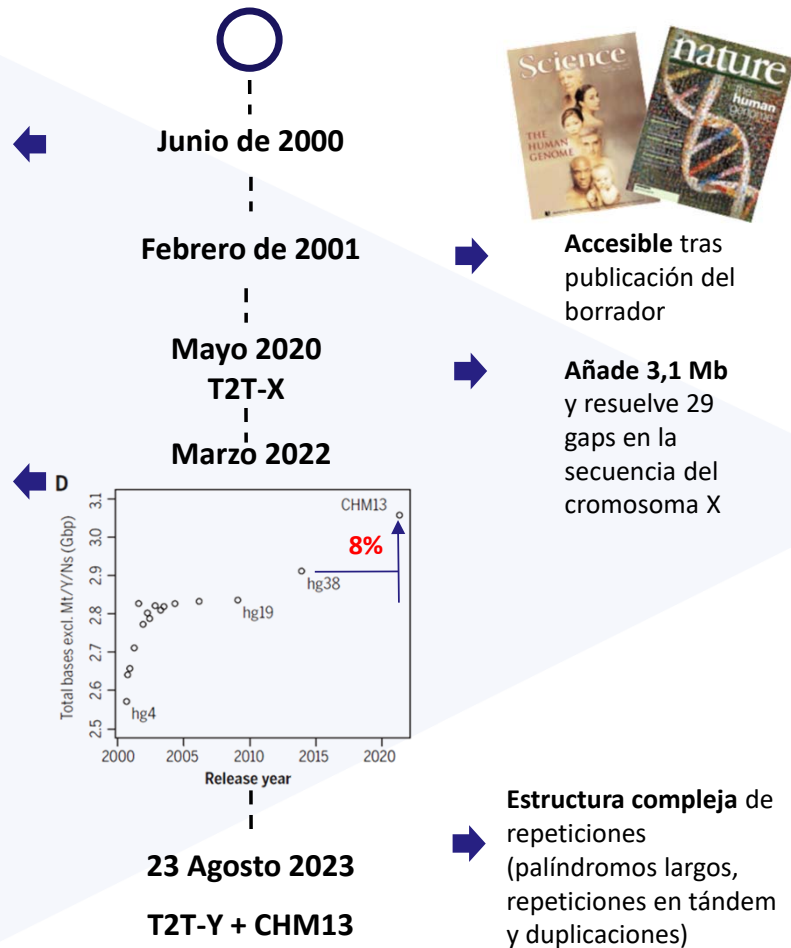
Presentación
borrador
Proyecto
Genoma
Humano

- Resolviendo “gaps” en todos los cromosomas autosómicos
- Predicción 1956 genes, de los que 99 genes codificarían proteínas

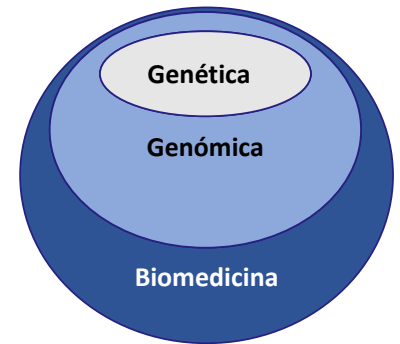
Versión **más completa** del
Genoma
Humano



Las últimas dos décadas



Nature 585, 79–84 (2020).14 May 2020. Telomere-to-telomere assembly of a complete human X chromosome / SCIENCE. 31 Mar 2022. Vol 376, Issue 6588 pp. 44-53. DOI: 10.1126/science.abj6987 / Nature. Aug. 23, 2023. The complete sequence of a human Y chromosome.



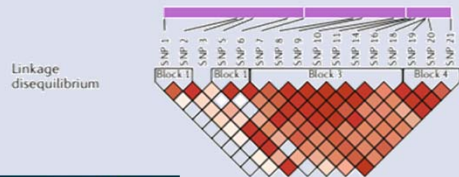
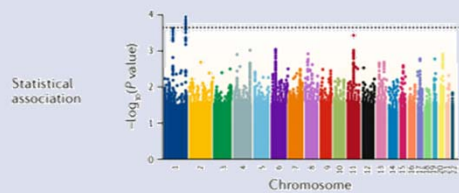
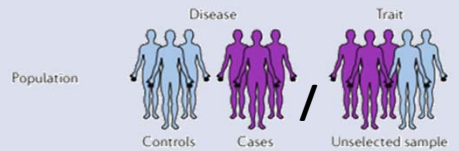
Osakidetza



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

El desarrollo tecnológico

Microarrays

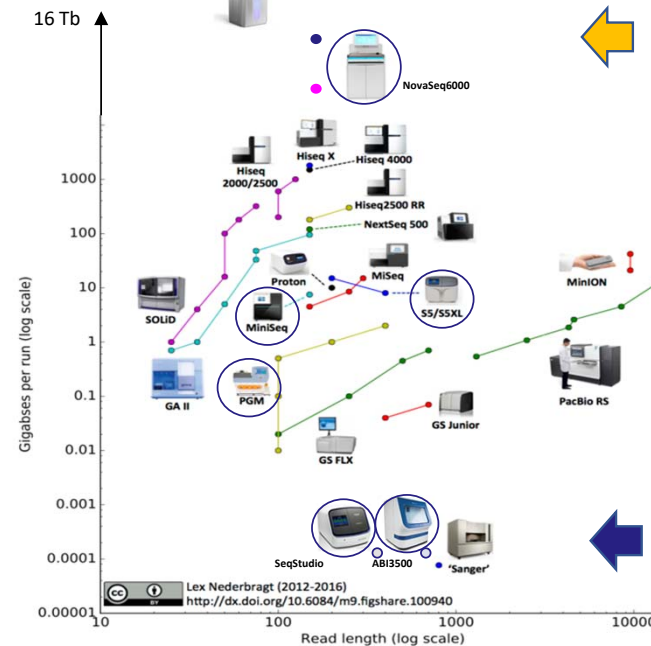
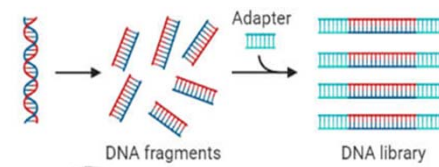


(<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>)



GWAS Catalog
The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies

Next Generation Sequencing (NGS)



2023

2000

- Instrumentos en los IIS
- Equipamiento vanguardista en el estudio de la Genética y Genómica

Tam, V., Patel, N., Turcotte, M. *et al.* Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* 20, 467–484 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0127-1> SM Carr *et al.* 2008. *Comp Biochem Physiol D*, 3:11 © 2022 The Biology Notes. Made with ♥ by Sagar Aryal



Unidad Mixta

Creada a principios de 2022 tras la incorporación de tecnología de alta capacidad de genotipado y de análisis genética-genómica.

Coordinada por la plataforma de Genética-Genómica del IIS Biobizkaia.

Punto de **colaboración** entre la clínica y la investigación.

Impulso a proyectos que permitan un posicionamiento en genética y genómica.



NOVASEQ6000



GENECHIP3000Dx – CE-IVD



GENETITAN – CE-IVD



GENETITAN

Instrumentos incorporados a lo largo de 2022.



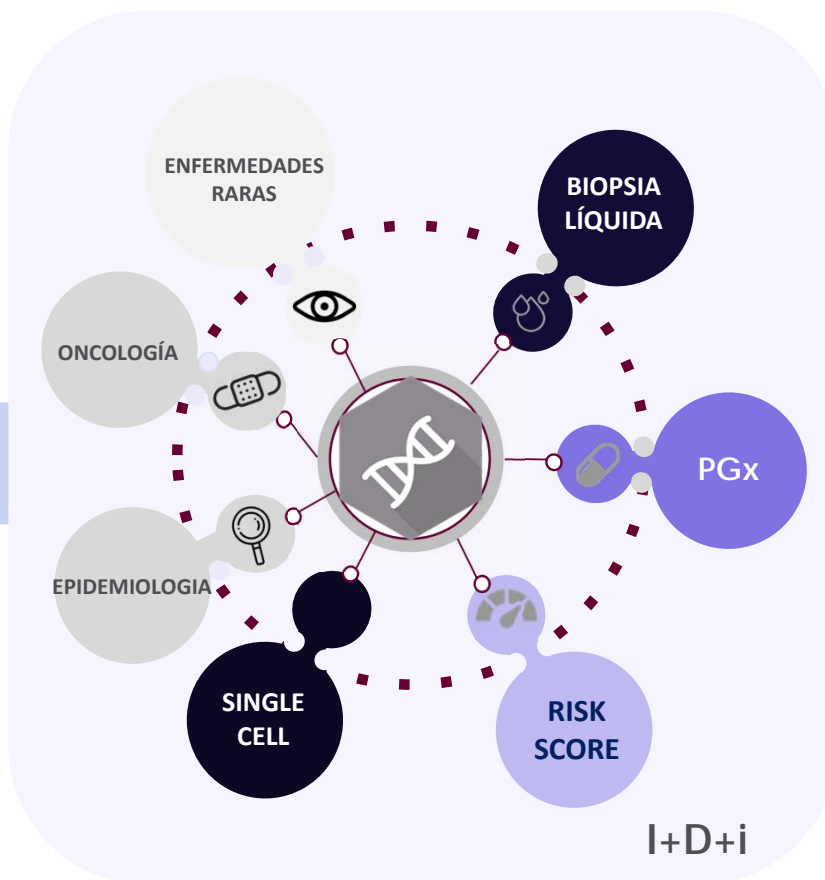
Impulso I+D+i

Medicina Personalizada de Precisión

Prevención

Diagnóstico

Tratamiento



Osakidetza



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Iconos obtenidos en Flaticon, www.flaticon.com

I+D+i



Enfermedades raras

Enfermedades que afectan $\leq 5 / 10.000$ (UE)
 Alrededor de **7.000 enfermedades**
 Afectando al **5% de la población mundial**
El 80% de estas enfermedades son genéticas y crónicas
>90% no tienen un tratamiento asociado (FDA)

Impacto de la NGS

- Diagnóstico **rápido y coste efectivo**.
- Sustentando la relevancia de las mutaciones "*de novo*".
- Aportando información sobre la **diversidad** del fenotipo
- La herencia **de más de un gen mutado** o la de más de una alteración en un mismo individuo
- **Disminución del tiempo** entre la descripción de una enfermedad hasta la identificación de la causa genética.

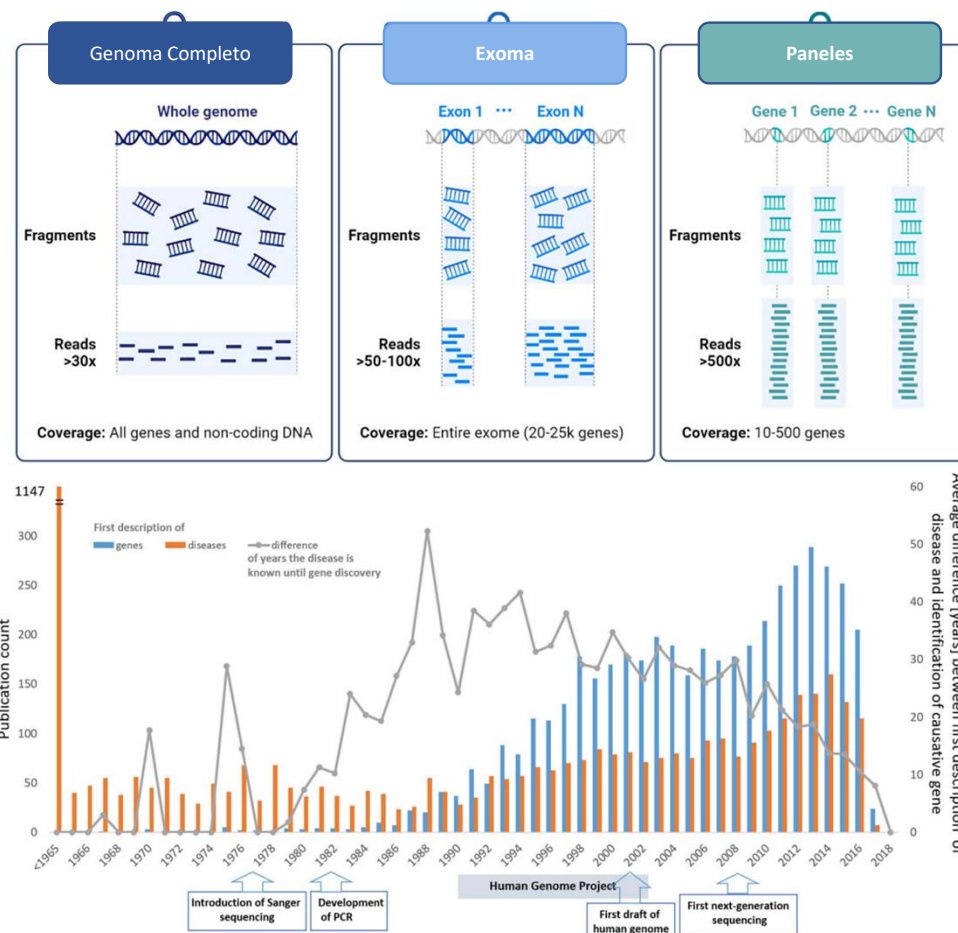


Imagen modificada del Dr. Roshini Abraham del Clinical Immunologist at National Children Hospital Ehrhart, Friederike & Willighagen, Egon & Kutmon, Martina & Hoften, Max & Bahram Sangani, Nasim & Curfs, L. & Evelo, Chris. (2019). History of rare diseases and their genetic causes - a data driven approach. 10.1101/595819.



Proyecto Genoma Completo (T-WGS)

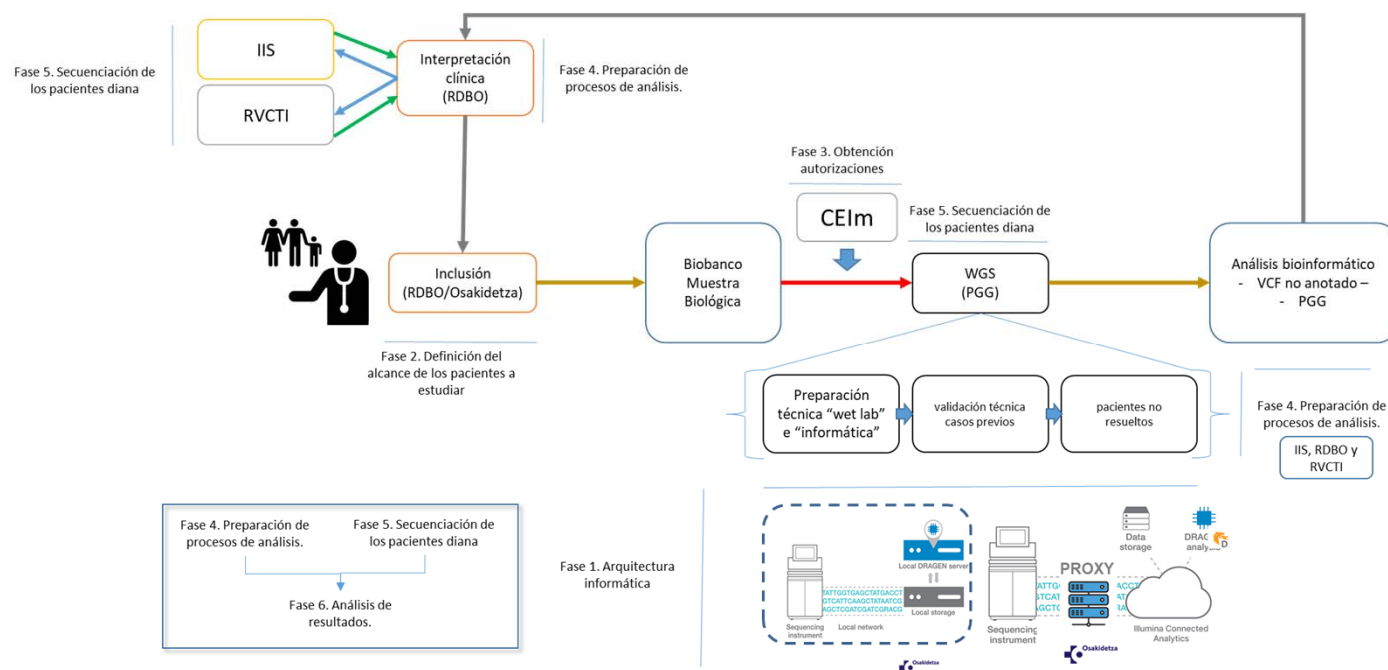
Impulsado por la Unidad Mixta con los **IIS, Osakidetza, agentes RVCTI y BIOEF (Biobanco)**.

Objetivo, puesta **a punto de un flujo de trabajo** que permita realizar tanto la secuenciación como el análisis de **WGS dentro del SSPV**.

- WGS de **24 tríos** – caso índice y parentales-, **72 genomas completos**.

Pacientes afectados por diversas patologías con **una muy probable causa genética**, pero para los que hasta el momento ésta etiología molecular es aún desconocida.

Puesta a punto de las técnicas de laboratorio iniciada con los primeros **4 genomas control** secuenciados.



Enf. Oncológicas

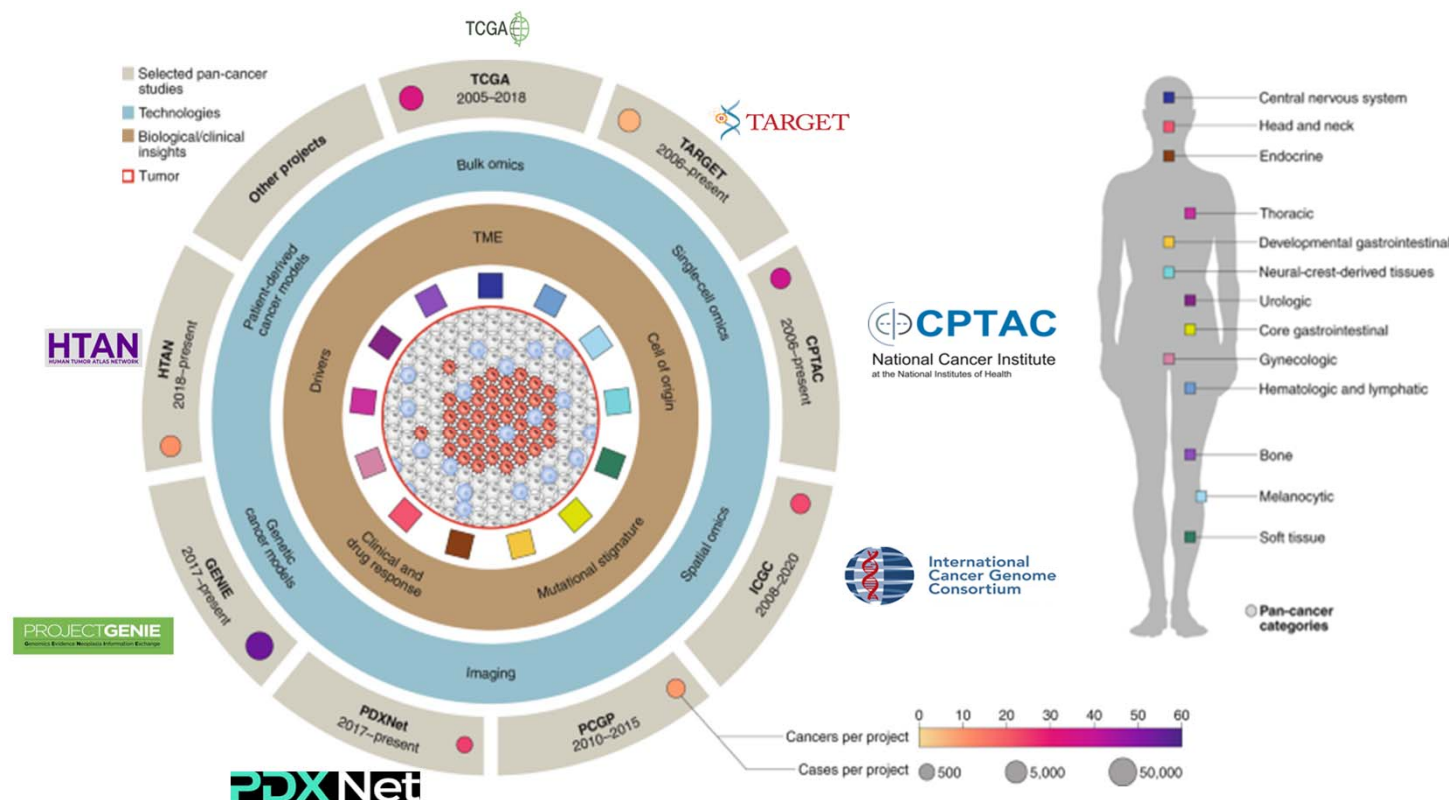
El cáncer es una **enfermedad genética**.

El conocimiento de los mecanismos genéticos que **subyacen al origen y el desarrollo** de tumores se ve potenciado por:

- Mejor conocimiento de la **secuencia y organización** del genoma.
- Impulso para el desarrollo de herramientas **bioinformáticas**.

El conocimiento impacta en:

- Diseño de nuevos **test** diagnóstico.
- Rapidez en la **caracterización** molecular.
- **Identificación** de nuevas alteraciones y genes.
- **Desarrollo** de fármacos específicos.



Chen, F., Wendl, M.C., Wyczalkowski, M.A. *et al.* Moving pan-cancer studies from basic research toward the clinic. *Nat Cancer* 2, 879–890 (2021). <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00250-4>
 M. Whirl-Carrillo, R. Huddart, L. Gong, K. Sangkuhl, C.F. Thorn, R. Whaley and T.E. Klein. "An evidence-based framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized medicine" *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2021) online ahead of print.



Enf. Oncológicas – Biopsia Líquida

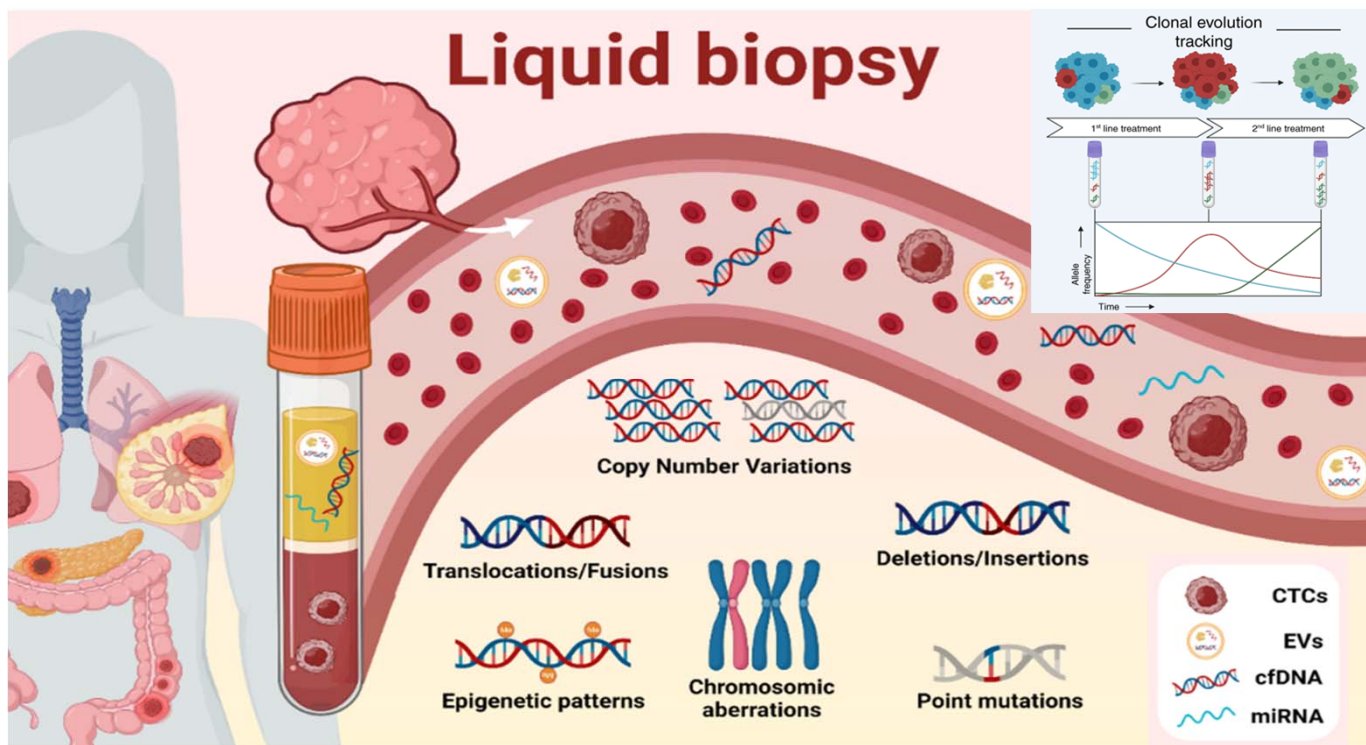
Es una alternativa **sencilla y no invasiva** a las biopsias quirúrgicas.

Permite obtener **información** sobre la enfermedad o un tumor a través de una simple **muestra de sangre**.

Las células cancerosas circulantes o los restos de ARN o ADN del cáncer en la sangre pueden **dar pistas** sobre qué tratamientos tienen más probabilidades de funcionar en ese paciente.

Abordable con técnicas de NGS.

- **Útil para:**
 - Diagnóstico
 - Pronóstico
 - Tratamiento personalizado
 - Monitorización del tratamiento
 - Resistencia al tratamiento.



Palacín-Aliana, I.; García-Romero, N.; Asensi-Puig, A.; Carrión-Navarro, J.; González-Rumayor, V.; Ayuso-Sacido, Á. Clinical Utility of Liquid Biopsy-Based Actionable Mutations Detected via ddPCR. *Biomedicines* **2021**, *9*, 906. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080906>
Mauri, G., Vitiello, P.P., Sogari, A. et al. Liquid biopsies to monitor and direct cancer treatment in colorectal cancer. *Br J Cancer* **127**, 394–407 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01769-8>

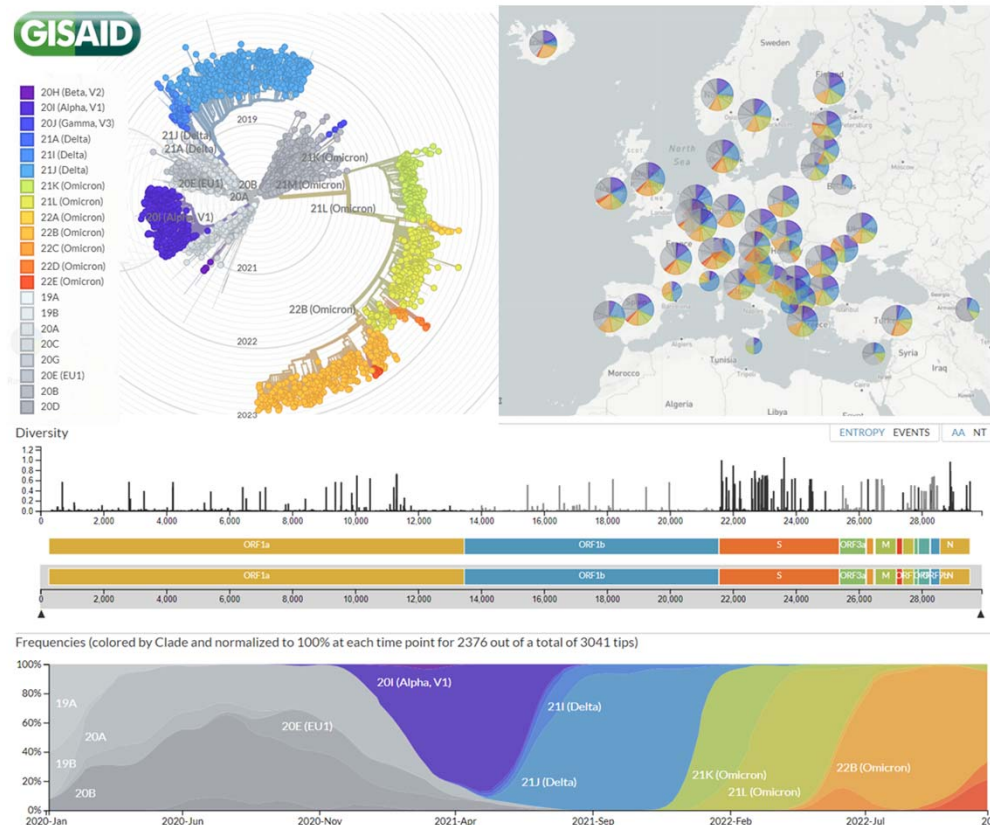


Estudio de los microorganismos

La **NGS** ha demostrado utilidad para resolver la **caracterización** de los microorganismos ante una compleja diversidad taxonómica.

Útil al **poder secuenciar el genoma completo** para:

- Identificación de **genes de resistencia** a antibióticos.
- Identificación de **factores de virulencia**.
- **Caracterización de patógenos** presentes en muestras clínicas.
- **Vigilancia epidemiológica** y el seguimiento de los brotes de enfermedades infecciosas -SARS-CoV-2.



Khare, S., et al (2021) **GISAID's Role in Pandemic Response**. *China CDC Weekly*, 3(49): 1049-1051. doi: [10.46234/ccdcw2021.255](https://doi.org/10.46234/ccdcw2021.255) PMID: [8668406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3668406/)



Farmacogenética

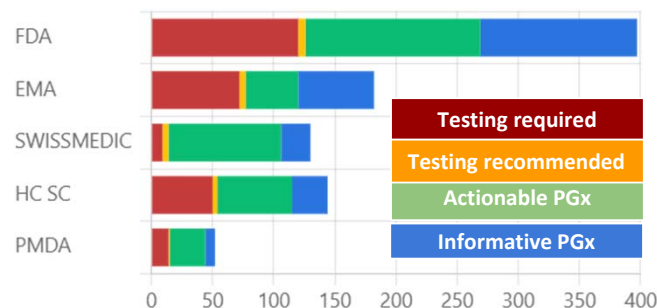
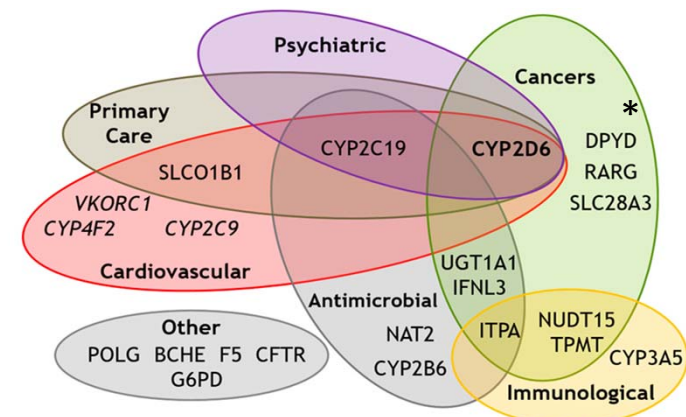
Más del **70% de la morbilidad** y mortalidad en los países desarrollados se debe a trastornos **cardiovasculares, cancerígenos y/o cerebrales**.

Mayoría son **trastornos crónicos** con tratamientos largos.

Riesgo de reacciones adversas y de interacciones entre fármacos.

Estudio del **efecto de la variabilidad genética** de un individuo, en su respuesta a determinados fármacos.

La variabilidad genética es capaz de explicar entre el 20-30% de la absorción, distribución, metabolismo, excreción, y toxicidad de los fármacos (**ADMET**)



* Genes no pertenecientes al sistema de antígenos leucocitario humano (HLA)

Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes (Basel)*. 2020 Oct 30;11(11):1295. doi: 10.3390/genes11111295. PMID: 33143137; PMCID: PMC7692531.



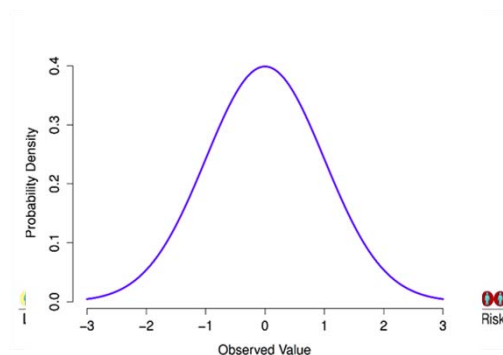
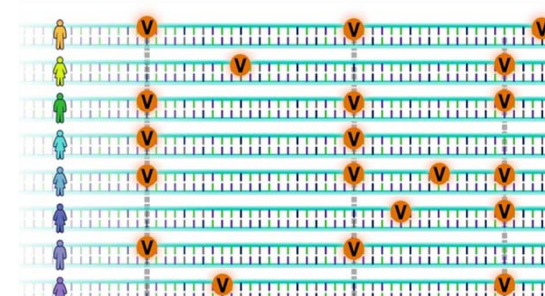
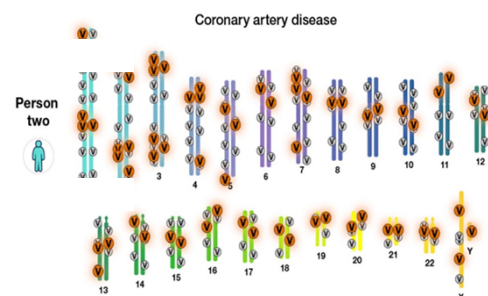
RISK SCORE (Riesgo poligénico)

RS o RP, es una métrica que condensa la información de decenas, cientos, miles o incluso millones de variantes genéticas de una persona en una puntuación que mide la **predisposición genética del individuo a enfermedades específicas o rasgos complejos**.

Basado mayoritariamente en estudios de asociación de genoma completo (**GWAS, microarrays**).

Las variantes genéticas que estudian son los polimorfismos de un solo nucleótido o **SNP** (*single-nucleotide polymorphism*).

La **acumulación** de SNP en relación con una determinada patología puede **incrementar** el riesgo.



PRS percentile	Risk of disease vs. reference group
0-1	Lowest
1-5	
5-10	
10-20	
20-40	
40-60 (reference)	1
60-80	
80-90	
90-95	
95-99	
99-100	Highest

Single-Cell Multiomics

IIS tienen capacidad del análisis **genómico (ADN)** y **transcriptómico (ARN)** de célula individual en miles.

- La **expresión de genes**, en qué cantidades y cómo difieren los niveles de expresión entre las miles de células contenidas en una muestra.

Multiómica

- La **expresión de genes y proteínas** - profundizar en el conocimiento del comportamiento y las funciones celulares.
- La **expresión de genes y perfil inmunológico**. Detectando clonalidad, diversidad y especificidad de antígenos
- La **expresión de genes y las regiones abiertas de la cromatina**. Interacciones reguladoras que impulsan la diferenciación celular, el desarrollo o enfermedades.
- La **expresión de genes y las variaciones ocasionadas por CRISPR**.

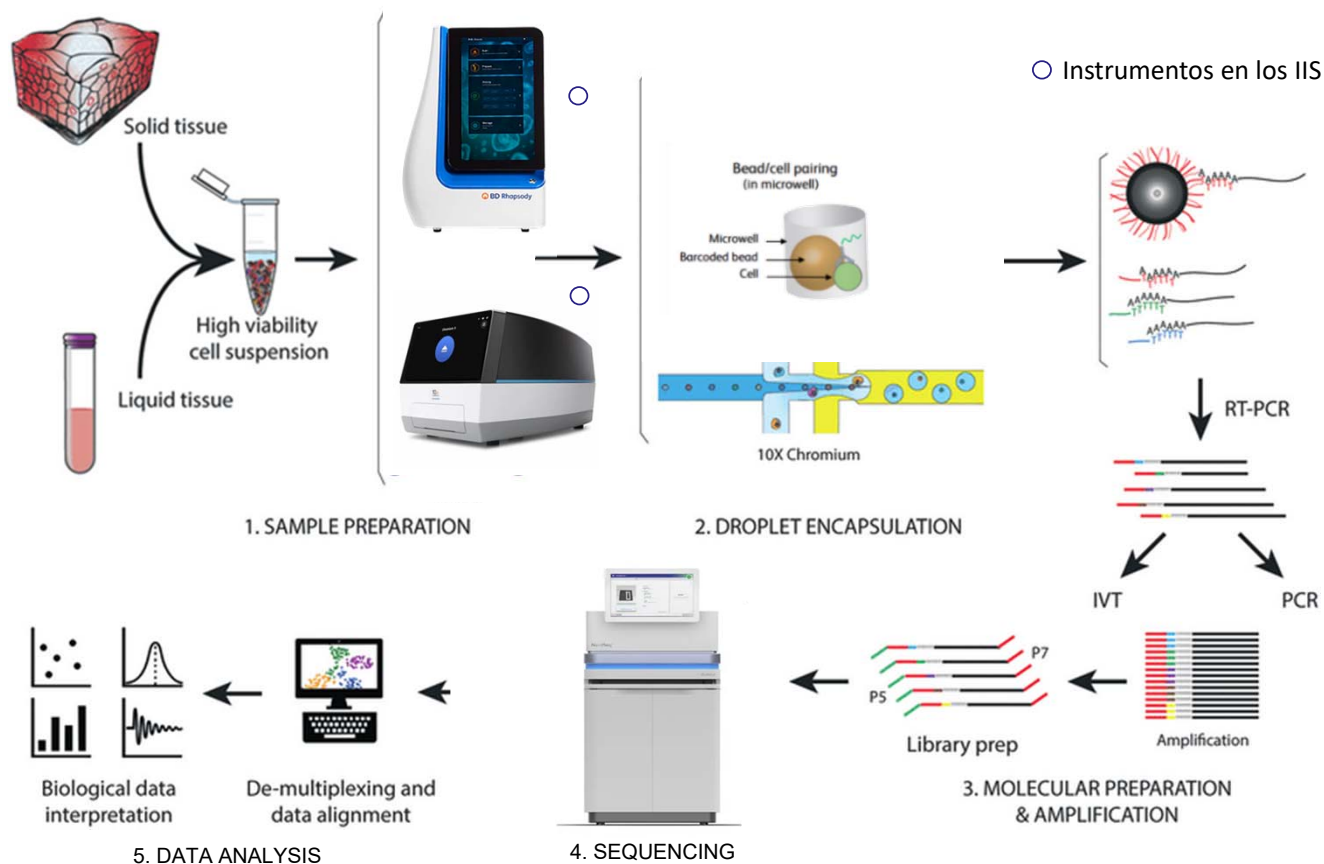


Figura modificada de Salomon, Robert & Kaczorowski, et al, David. (2019). Droplet-based single cell RNAseq tools: A practical guide. Lab on a Chip. 19.

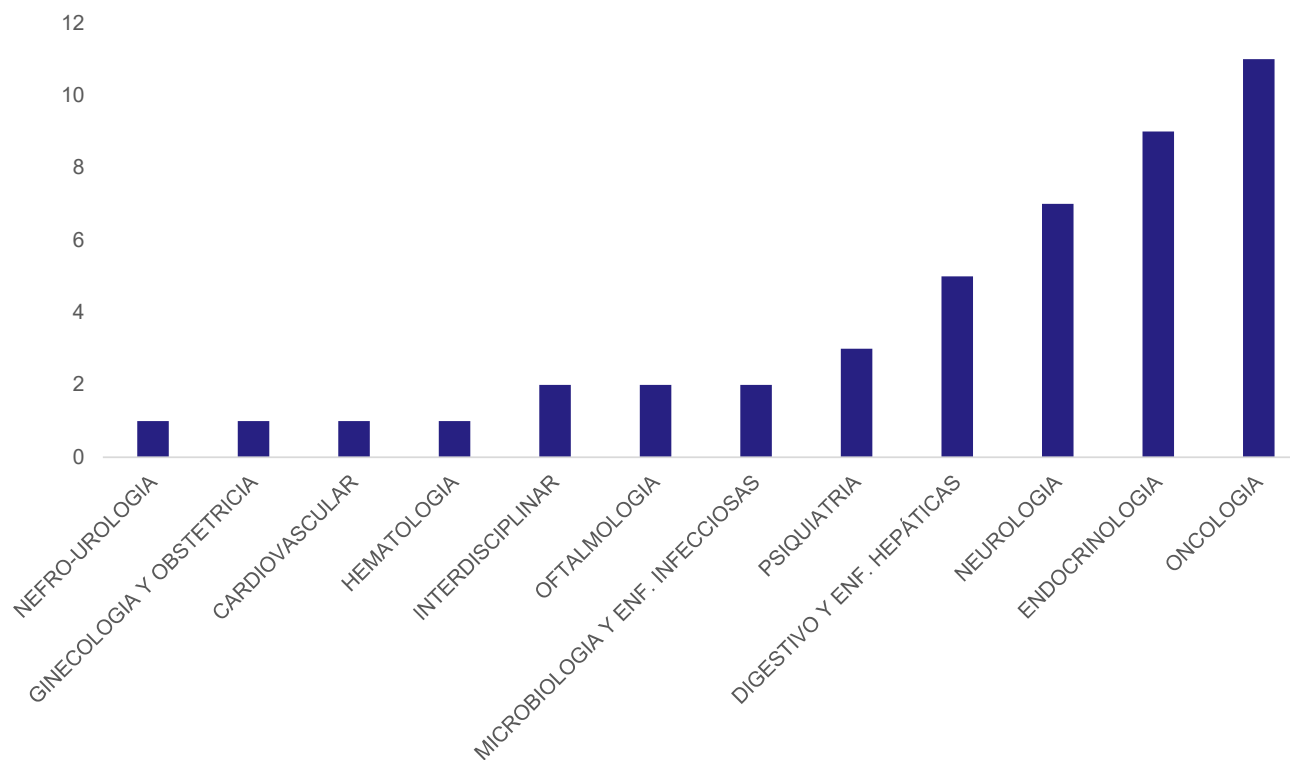
Proyectos

Proyectos (2022)

- En los IIS se dispone de la capacidad y experiencia tecnológica para afrontar **diferentes abordajes** en Genética-Genómica.
- Un total de **45 proyectos de investigación** han incluido en su alcance el análisis genético.
- Un total de **11 áreas de investigación**.
- Principales áreas **Oncología, Endocrinología, Neurología, Digestivo – Enf. Hepáticas y Psiquiatría**.



Proyectos por áreas de investigación



Datos Genéticos

Plataforma de almacenamiento y análisis de estudios genómicos

- **Osakidetza impulsora e IIS involucrados.**
- Implantación de un Sistema corporativo de **almacenamiento de datos genómicos** generados por tecnologías ómicas de alto rendimiento como la **secuenciación de ácidos nucleicos y el genotipado masivo.**
- Optimizar los **recursos y mejorar el manejo** clínico de los pacientes tanto desde el ámbito de la **clínica de cada paciente como para los posibles usos de investigación** a partir de esta información anonimizada y debidamente agrupada.



Conexión y captura
Ppales. instrumentos
SSPV Arrays, Secuenciadores,
ddPCR



Integrar
Datos genéticos previos
Accesibilidad y búsqueda por
perfiles genéticos de pacientes



Análisis
Primario, secundario y terciario de NGS
Diferentes versiones del genoma
Amplia anotación con bases de datos
(ACMG/AMP)



Análisis investigación
Comparaciones casos-control, tejido
sano-tumoral
Línea de comandos para análisis
internos



Interface
Amigable
Visualizador
Resumen análisis genéticos
o filtrado



Normativa
Alineada con
ISO9001 / ISO15189



Iconos obtenidos de www.flaticon.com



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Fármacos en la práctica clínica (PGx)



Objetivo

Puesta en marcha análisis y variaciones de genes.

Información

Afecta al metabolismo, eficacia y toxicidad de fármacos integrada en historia clínica

Casos

50 prospectivos
50 retrospectivos

Carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC)



Objetivo

Relacionar biomarcadores moleculares cáncer e inmunohistoquímica

Información

Base de datos estructurada e interpretabilidad conjunta

Casos*

300 prospectivo
250 retrospectivo
*ambos por paneles

Re-análisis variantes



Objetivo

Re-análisis y alerta de interpretaciones de variantes germinales / somáticas

Información

Sistema de re-anotación y comprobación de cambios.
Sistema de alerta

Casos

1400 Cáncer esporádico
1000 Cáncer familiar
*ambos por paneles

Factores de riesgo



Objetivo

Priorización y filtrado de datos genéticos con bases de datos socio-sanitaria.

Información

Conexión con otras bases de datos.
Estimación de riesgos y determinación de prevalencia

Casos

200 exomas

Alteraciones humanas y términos HPO



Objetivo

Variaciones genéticas y términos HPO (Human Phenotype Ontology)

Información

Priorización, filtrado ordenamiento y agrupación casos y controles

Casos

50-100 genomas
350 casos con paneles genéticos



Equipos de trabajo Osakidetza (Coordinado RDBO)

Equipos de trabajo IIS (Coordinado Unidad Mixta)

Iconos obtenidos de www.flaticon.com



**ESKERRIK ASKO
MUCHAS GRACIAS
THANK YOU**