



III Jornada de
Tecnologías
para la **Salud**

Medicina Personalizada y Enfermedades Raras

José M. Millán
Unidad de Genética. Hospital U. La Fe
U755 CIBERER




¿Qué son las Enfermedades raras?

- Prevalencia menor de 5/10.000
- Conjunto amplio y variado de trastornos que se caracterizan por afectar cada uno de ellos a un número reducido de individuos en la población para los que los recursos terapéuticos son, en general, escasos y poco eficaces
- Crónicas, debilitantes, alta morbi-mortalidad
- Afecta a un 8% de la población europea, lo que en España equivale a 3 millones de personas
- Tiene un alto componente genético (80% de las EERR son genéticas)



Líneas Estratégicas

The image shows the cover of a document titled 'Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud'. The cover is green with white text. At the bottom, it says 'SANTIDAD. ERIF' and 'MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL'.

Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud

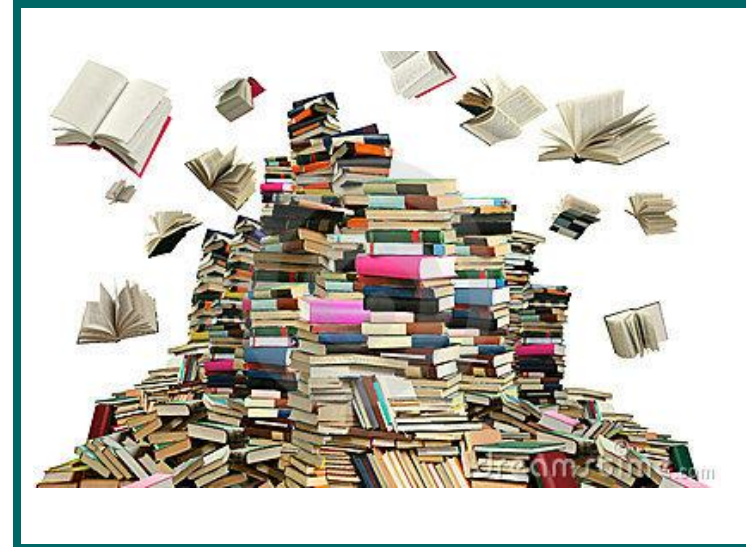
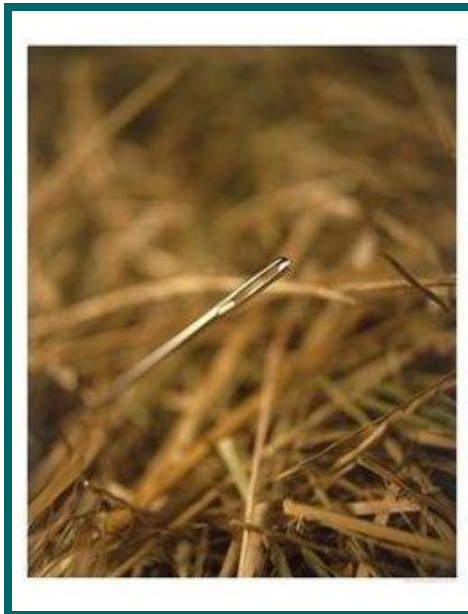
SANTIDAD. ERIF
MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL

- Información sobre EERR
- Prevención y detección precoz
- Atención sanitaria ←
- Terapias ←
- Atención sociosanitaria
- Investigación ←
- Formación

3 de junio de 2009

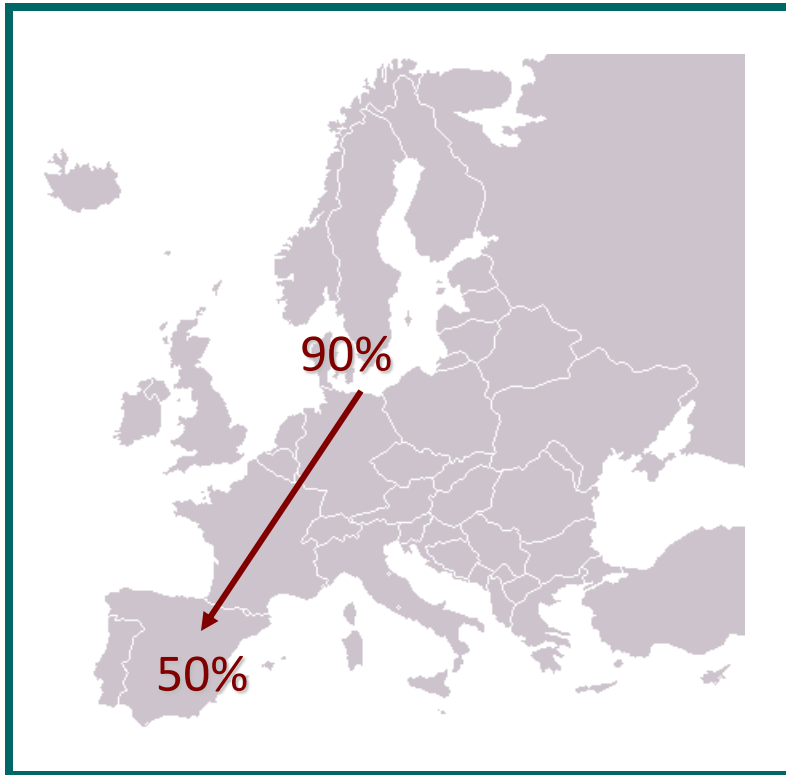
Genómica y EER: Las Cifras

- 3000 Millones de bases (nucleótidos)
- 30.000 genes
- 200.000 exones (1,5% del genoma)
- 1 cambio (polimorfismo) cada 1000 bases



- Más de 7.000 EERR
- Cada una afecta a 1/2000 (como mucho)
- Una enfermedad puede estar causada por varios genes (RP o CMT: >40 genes distintos)
- Un gen puede dar lugar a distintas enfermedades
- No suele haber mutaciones frecuentes

Diagnóstico Genético



Distribución de delta F508
(FQ) en Europa

Otros ejemplos

p.W24X en *GJB2* en pacientes con sordera de etnia gitana

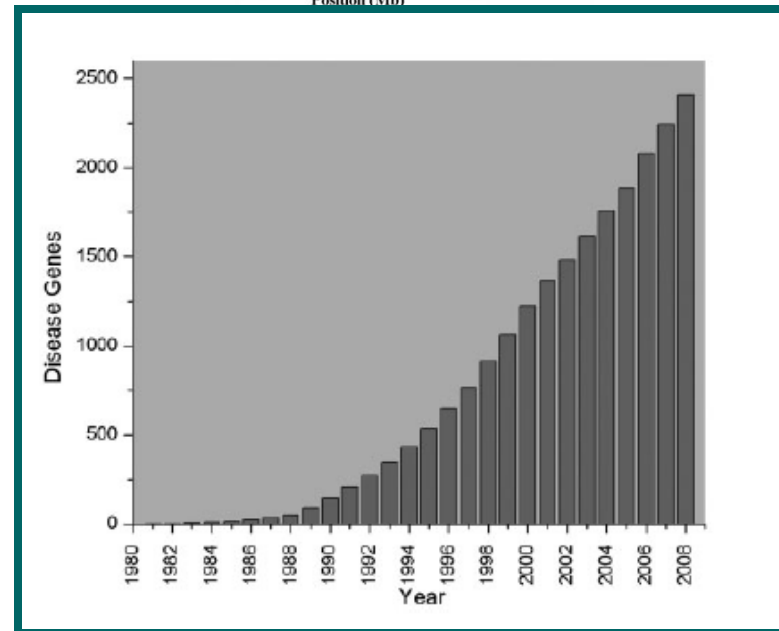
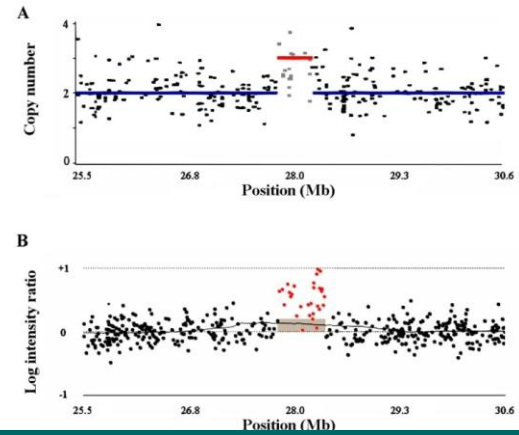
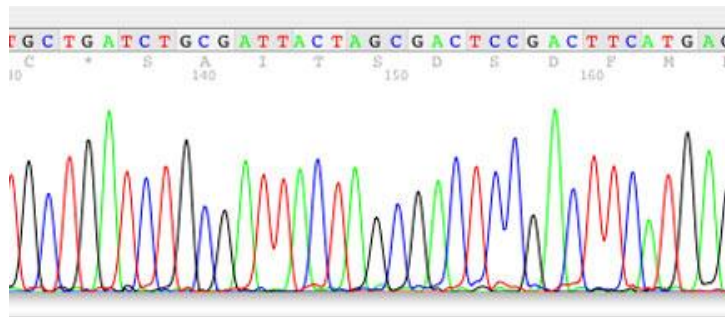
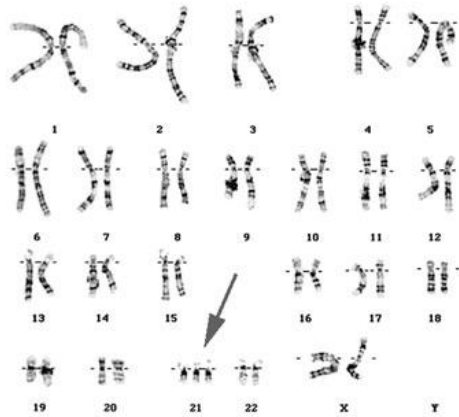
p.P23H en *RHO* en pacientes con RP de EUA (descendientes de irlandeses)

Finnish Disease Heritage

Judíos Ashkenazi

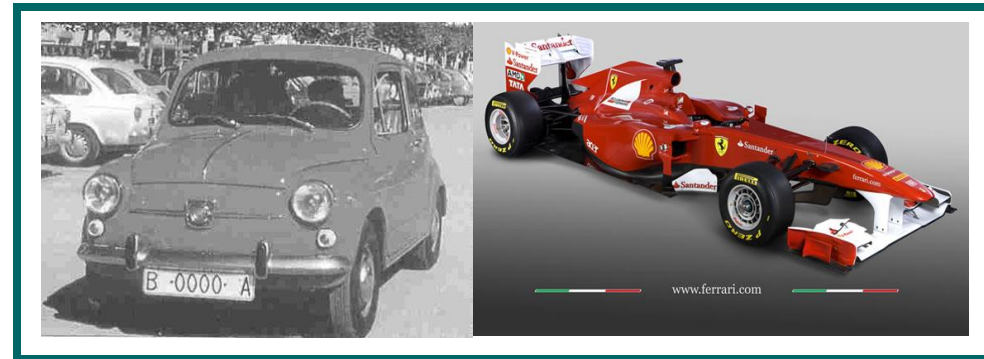
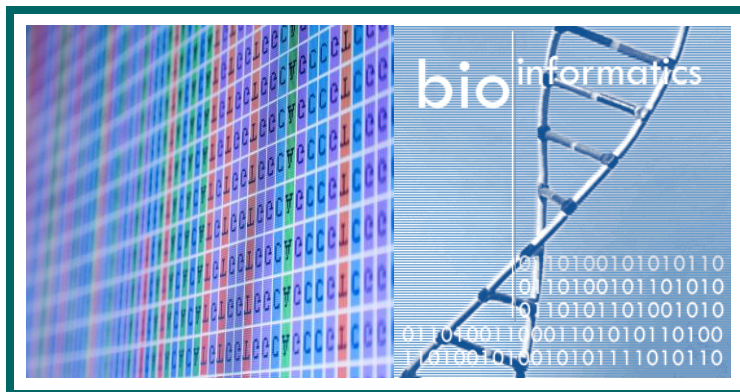
“Efectos isla”

Diagnóstico Genético



Diagnóstico Genético

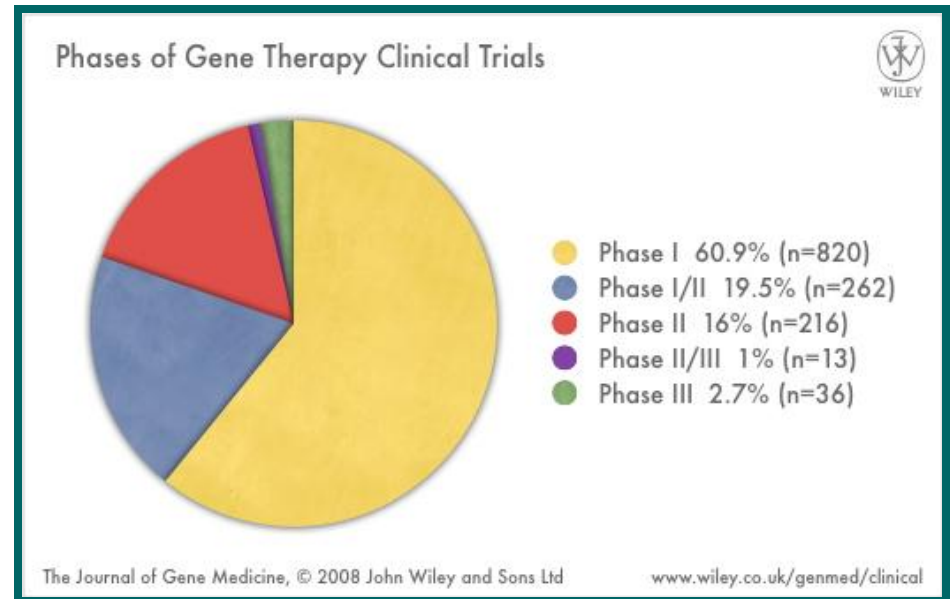
- La *Next Generation Sequencing* (NGS) ha revolucionado el análisis genético.
- Whole Genome Sequencing (WGS) y Whole Exome Sequencing (WES) permiten el análisis de todo el genoma o exoma de un individuo



- Identificación muy rápida de nuevos genes asociados a enfermedad
- Diagnóstico molecular de una enfermedad genéticamente heterogénea en 7/8 semanas cuando por métodos anteriores tardaba años
- Imprescindible para DGP y futuros EECC

Terapias: Medicamentos Huérfanos

- Nuevos métodos diagnósticos
- Terapias farmacológicas
- Terapia génica
- Terapias celulares



- Inversión entre 250-500 millones \$
- 10-15 años de desarrollo (I&D)
- 10% salen al mercado



Ensayos Clínicos

Ensayos clínicos en EERR: Paradigma de Medicina Personalizada
Conocer el defecto genético exacto es imprescindible (gen, tipo de mutación, modo de herencia)

Gen *Dys* (Distrofina)

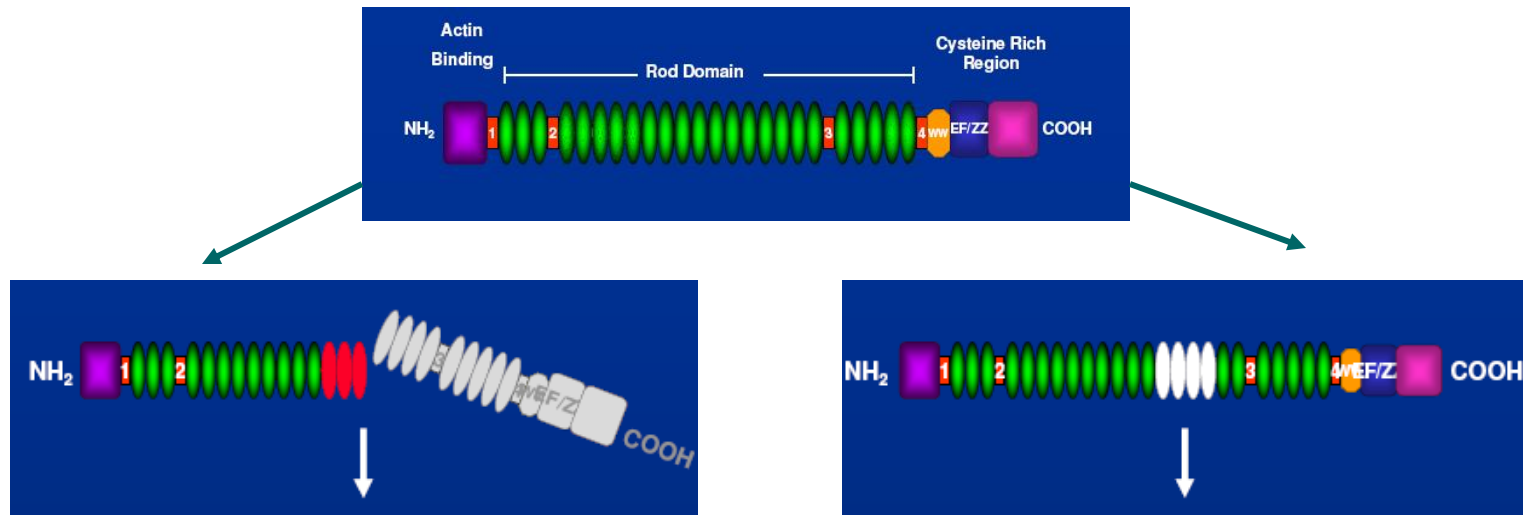
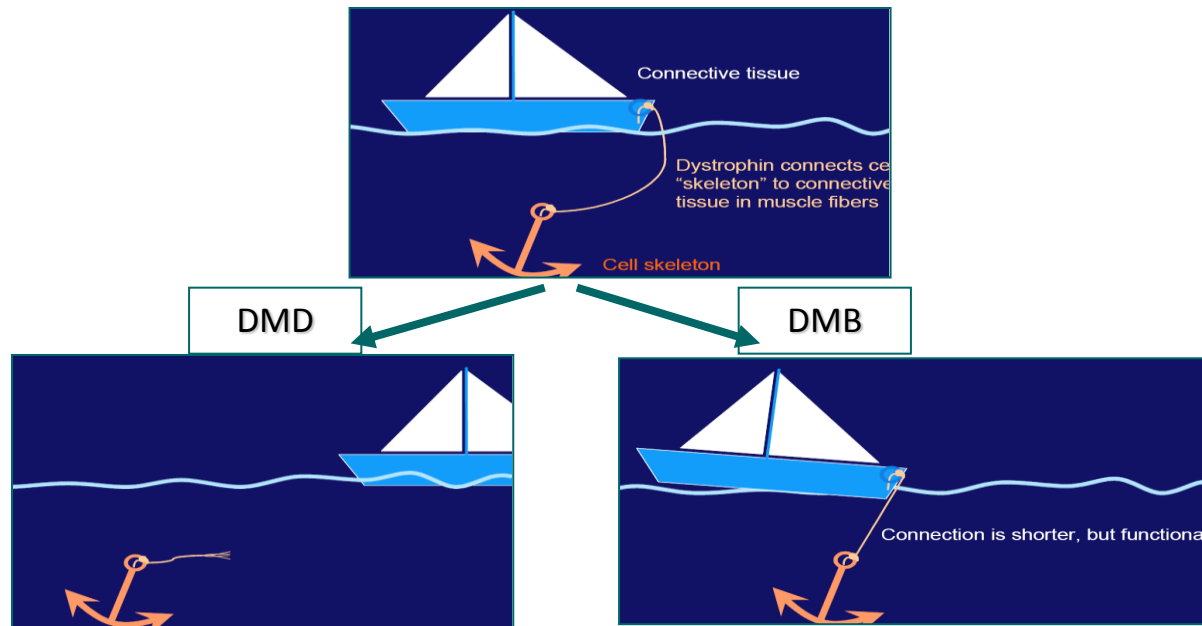


Distrofia muscular de Duchenne

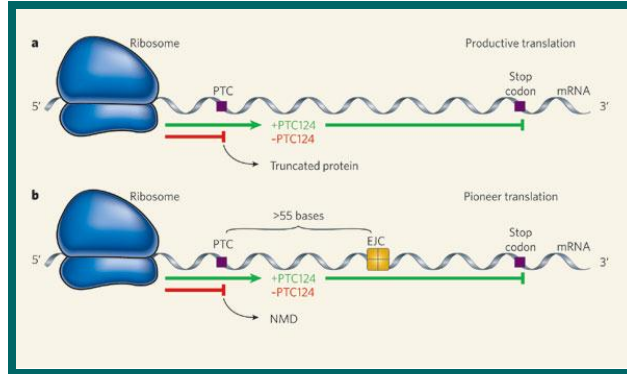
Degeneración progresiva del músculo estriado (2-4 años)
Pseudohipertrofia de pantorrillas y debilidad muscular de progresión rápida (2ª década)
Insuficiencia cardiaca y respiratoria (3ª década).

Distrofia muscular de Becker

Evolución más lenta y clínicamente más heterogénea
Puede hacerse invalidante a lo largo de la vida adulta

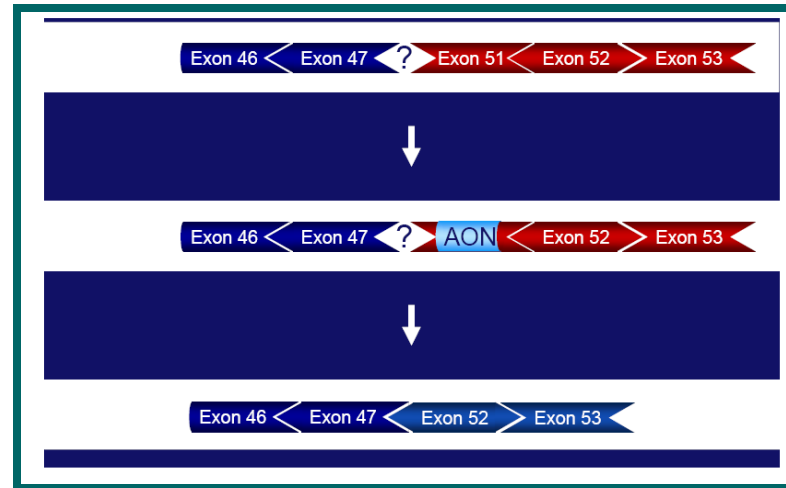


PTC124



c.5044G>T / p.Glu1682X
c.2869C>T / p.Gln957X

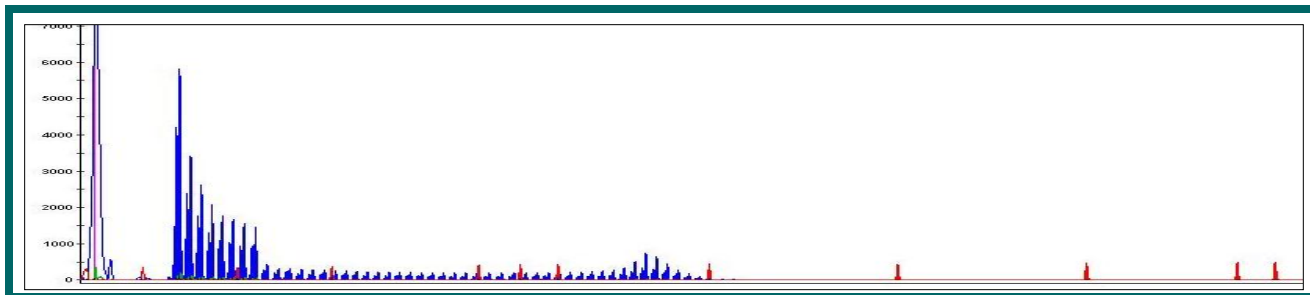
“Salto” del exón 51



Necesidad de una buena base de datos clínico-genéticos/ Registros

Otras ventajas de un diagnóstico genético personalizado

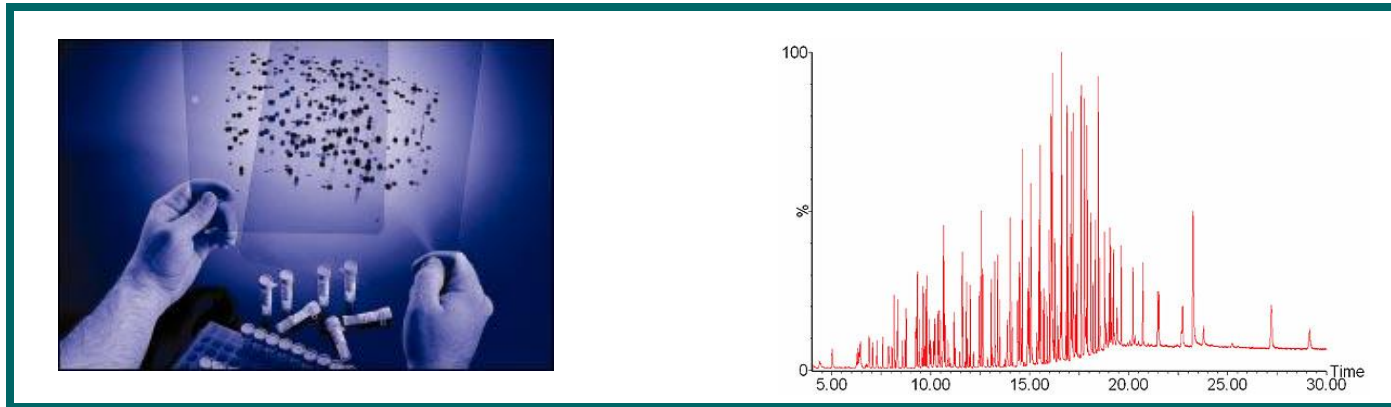
- Mutación 1555G>A en el gen mitocondrial r12S: El uso de antibióticos tipo aminoglucósido produce sordera neurosensorial
- Expansión CTG en el gen *DMPK*: Distrofia miotónica de Steinert: La anestesia puede provocar hipertermia maligna
- Mutaciones en los genes responsables de muerte súbita: Hábitos de vida que eviten sobresaltos
- Respuesta a fármacos



Inclusión de datos genéticos en la HCE

Investigación

- Genomic Wide Association Studies (GWAS). Enfermedades que tienen un componente genético pero no son mendelianas (Lupus, Esclerodermia...): predecir el riesgo o susceptibilidad a padecer una determinada enfermedad.



- La transcriptómica, la proteómica y la metabolómica al servicio de las EERR:
 - Biomarcadores
 - Respuesta a fármacos
 - Dianas terapéuticas

Whole-Genome Sequencing in a Patient with Charcot–Marie–Tooth Neuropathy

Table 2. SNPs Identified through Whole-Genome Sequencing of DNA from the Proband.*

SNP Type	No. of SNPs
Nongene	2,255,102
Gene	1,165,204
Intron	1,064,655
Promoter	60,075
3' UTR	16,350
5' UTR	3,517
Splice regulatory site	2,089
Splice site	112
Synonymous	9,337
Stop→stop	17
Nonsynonymous	9,069
Stop→gain	121
Stop→loss	27
Total	3,420,306

Table 4. Disease and Trait Associations of Nonsynonymous SNPs Identified in the Proband, According to the Human Gene Mutation Database.*

Disease or Trait Associated with Mutation	SNPs <i>no. (%)</i>
Total	159 (100)
Behavioral disorder	6 (4)
Cancer	33 (21)
Association	7
Increased risk	9
Reduced risk	3
Susceptibility	14
Complex disease	48 (30)
Mendelian disease	21 (13)
Metabolic trait	17 (11)
Pharmacogenetic trait	14 (9)
Other traits	20 (13)

Riesgos (reales y percibidos) de un estudio genético

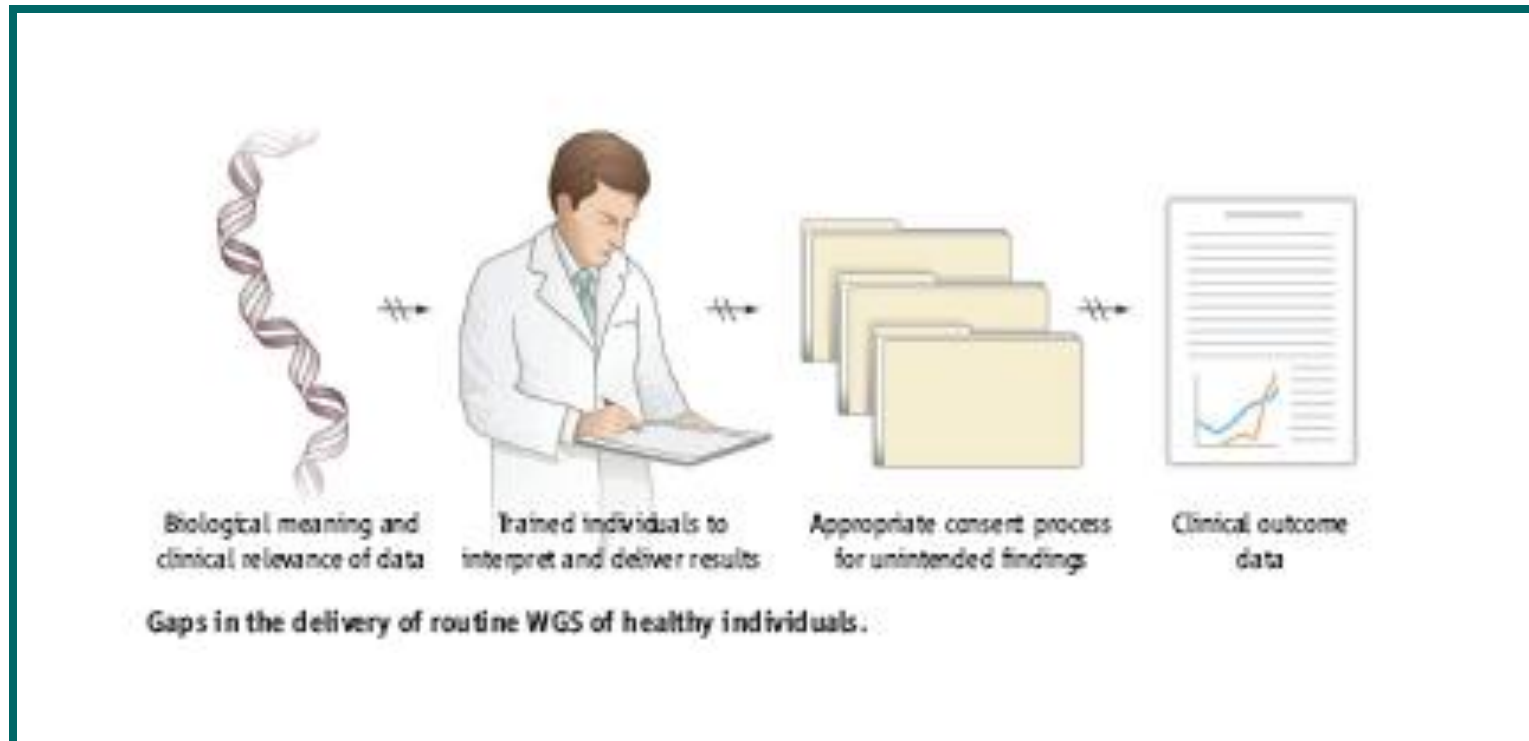


- Capacidad de identificación del individuo: Atenta contra la privacidad; Anonimización
- Usos distintos a los iniciales/ Información no buscada: Atenta contra la autonomía y puede implicar discriminación (datos genéticos no asociados a salud talla, inteligencia, longevidad, color de ojos...); Falsa paternidad; susceptibilidad a padecer otras enfermedades
- Incorrecta interpretación de los resultados
- Implicación para los familiares

Decálogo para un Consentimiento Informado

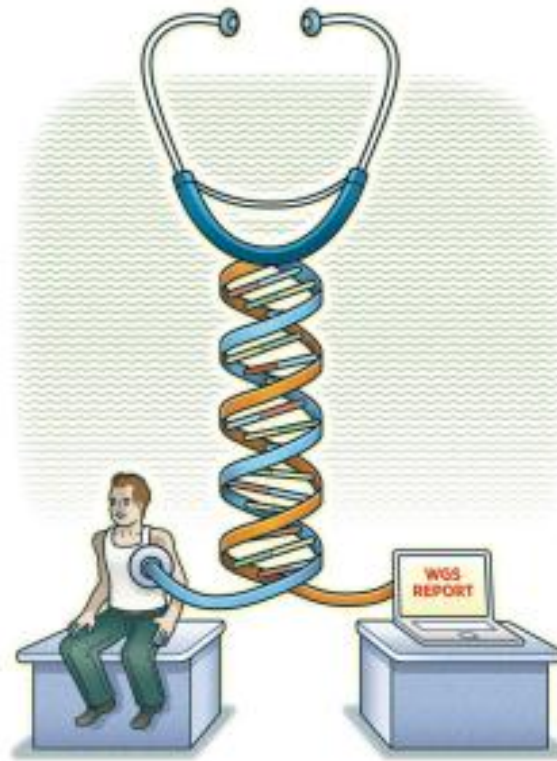
1. El alcance de la prueba
2. Breve descripción de la misma
3. Beneficios esperados
4. Limitaciones, desventajas, riesgos y complicaciones
5. Voluntario
6. Posibilidad de revocación
7. Descripción de métodos alternativos
8. Descripción de las medidas tomadas para asegurar confidencialidad y privacidad en el presente y en el futuro
9. Destino final de la muestra biológica (almacenamiento, encriptación, anonimización, destrucción, otros usos...)
10. Manejo de los hallazgos accidentales y derecho a NO SABER

Flujo de información “from bench to bed-side”



Conclusiones

- Las nuevas tecnologías aportan enormes ventajas para el diagnóstico de las EERR
 - El diagnóstico molecular en un tiempo asistencialmente razonable permitirá el acceso de los pacientes al DGP y posibles ensayos clínicos
 - Cabe resaltar la importancia de crear bases de datos clínico-genéticos y la inclusión de datos genéticos en la HCE
 - Se pone de evidencia la necesidad de establecer sinergias con otros profesionales (médicos y no médicos) para ofrecer una asistencia integral a los pacientes con EERR y sus familiares
-
- La información obtenida mediante NGS plantea riesgos en cuanto a la privacidad, confidencialidad y hallazgos accidentales no buscados ni deseados
 - Es necesario establecer un Consentimiento Informado que contemple los asuntos mencionados anteriormente



GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN