

Trabajo en red para avanzar en el acceso al tratamiento

Carmen Ayuso

HU Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD, UAM)

Ciberer, Raregenomics

- **Presentación de Raregenomics**
 - Quienes somos
 - Objetivos
- **Trabajo en Red en las ER NRL . Métodos:**
 - Aproximación Multidisciplinar
 - Reuniones y talleres
 - Web, bases de datos bioinformática, algoritmos
- **Algunos Resultados:**
ERNoD, Prevalencia, BBDD genómicos, Recursos celulares
Aproximaciones terapéuticas: E Obs, EC, repos. fármacos, Contactos industria

Coordinadora IP:

Grupo 6: RARE.EYE-FJD(Coord.) IP: C Ayuso //HU FJD-IIS-FJD

Equipos investigadores (IPs y Centros):

Grupo 1: RARE.EAR- HR yC.

IP: Miguel Ángel Moreno // (HRyC -IIS -Ramón y Cajal)

Grupo 2: RARE.ID-INGEMM_HULP.

IP: María Palomares // (INGEMM, La Paz –IDIPAZ)

Grupo 3: RARE.MED-UAM.

IP: Rafael Garesse // (UAM)

Grupo 4: RARE.META-CBM.

IP: Belén Pérez // (CEDEM-CBM-UAM)

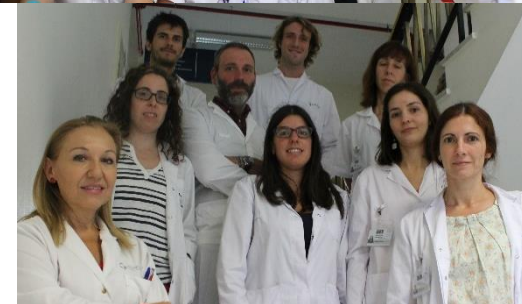
Grupo 5: RARE.MITO-I+12.

IP: Miguel Ángel Martín // (H12O – IIS 12o)

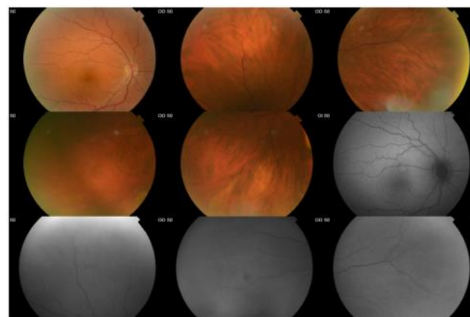
Colaboraciones: Feder, CIBERER

Empresas: GSK, Genycell

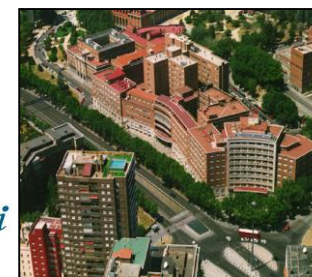
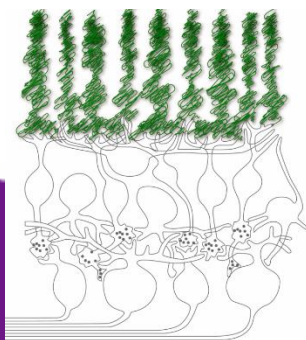




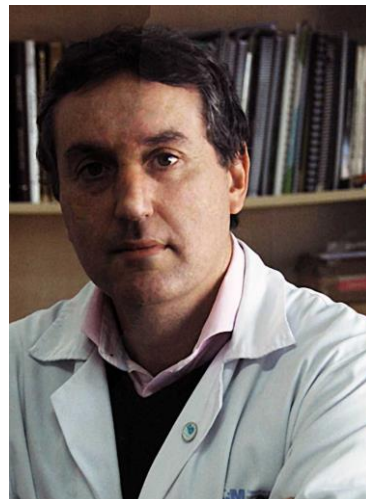
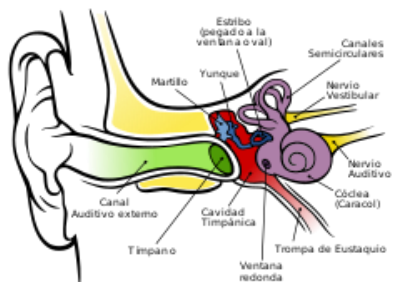
Departamentos Genética, (Oftalmología, Pediatría, ORL, NRL)



(Coord.) IP: C Ayuso
 Grupo 6: RARE.EYE-FJD
 HU FJD - IIS-FJD



Grupo 1: RARE. EAR - H RyC
IP: Miguel Ángel Moreno //
(H Ramón y Cajal - iry cis)



Search our Knowledge Base for genes and diseases...

About ClinGen Working Groups & Expert Panels Resources & Tools Geno

Clinical Domain Working Group

Hearing Loss Variant Curation Expert Panel

Affiliated to Hearing Loss Clinical Domain Working Group

STATUS+ **INITIATIVES & ANNOUNCEMENTS +** **MEMBERS +**



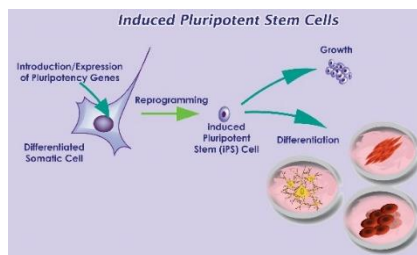
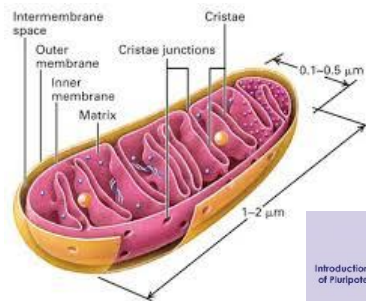


Grupo 2: RARE. ID-INGEMM_HULP.
IP: María Palomares
INGEMM, La Paz –IDIPAZ

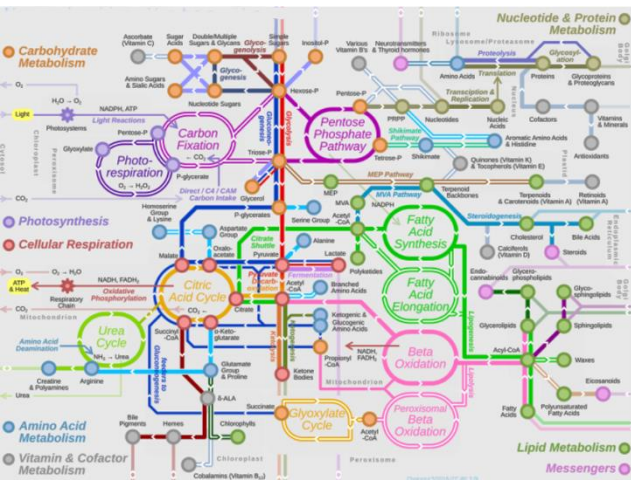
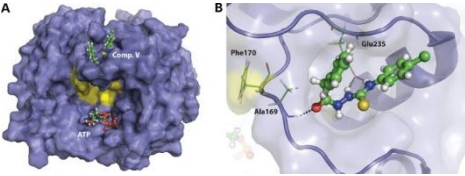


Grupo 3: RARE.MED-UAM.

**IP: Rafael Garesse
(UAM)**

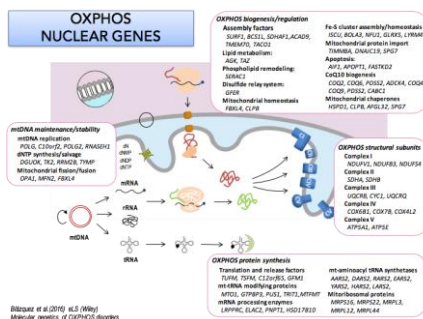
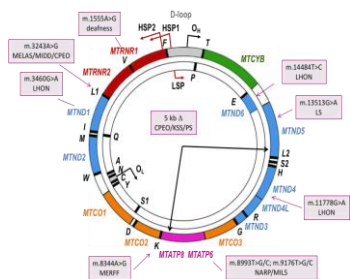
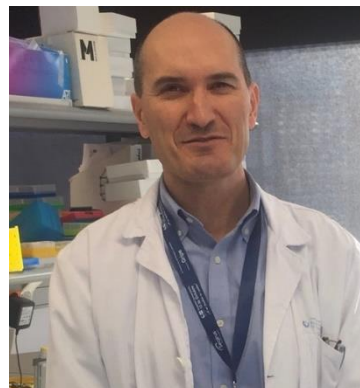


Grupo 4: RARE.META-CBM.
IP: Belén Pérez
(CEDEM-CBM-UAM)

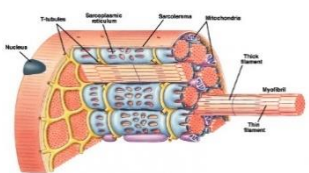
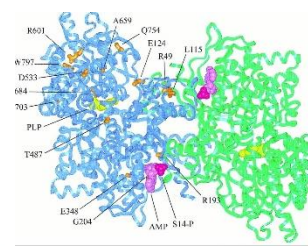


Grupo 5: RARE.MITO-I+12.

IP: Miguel Ángel Martín
 (H120 – IIS i+12)



Bilqueer et al. (2010) ACS (Wiley)
 Molecular genetics of OXPHOS disorders



GSDV; Martín, et al. Ann Neurol 2001

OBJETIVO PRINCIPAL

implementar **una plataforma de estudio integral** (clínico, epidemiológico, genómico, funcional, diagnóstico y terapéutico)

En las ER neurológicas (discapacidad intelectual, metabólicas hereditarias, mitocondriales, oculogenéticas, e hipoacusias neurosensoriales),

para **incrementar su conocimiento y su traslación al SNS** en la Comunidad de Madrid.



PROGRAMA CIENTÍFICO: 5 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Estudio de la epidemiología genética y bases moleculares de las ER

i) Prevalencia, ii) Imputación de variantes patogénicas y VUS y iii) Biología de Sistemas , genes candidatos

2. Establecer el mapa de recursos (diagnósticos y de epidemiología clínica)

Programa de Enfermedades Raras no Diagnosticadas (ERnoD) en colaboración con CIBERER

i) información estandarizada (HPO), ii) red colaborativa mecanismos > posibles tratamientos.

3. Caracterización fisiopatocelular (variantes y genes)

i) fisiopatología y modelos celulares ii) estudios funcionales: moleculares y celulares

4. Aproximaciones terapéuticas

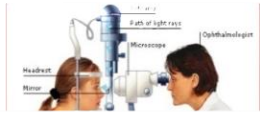
i) moléculas terapéuticas (mecanismo de acción) ii) testar en modelos celulares iii) estudios de historia natural de la enfermedad o ensayos clínicos en cohortes de pacientes caracterizados

5. Traslación a las ER de la Medicina Genómica.

Definición del algoritmo de estudio integral de ERNs

i) identificación de variantes genéticas, ii) validación, iii) caracterización funcional, molecular y celular, iv) dianas terapéuticas

APROXIMACIÓN MULTIDISCIPLINAR



DIAGNÓSTICO y SEGUIMIENTO CLÍNICOS

(Oftalmología, ORL, NRL, Pediatría)



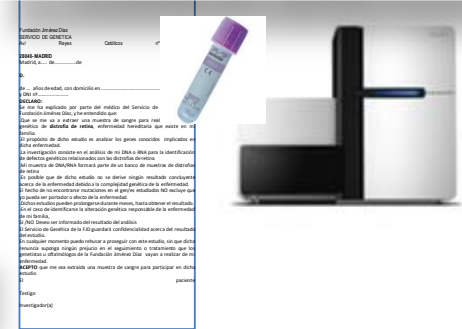
Paciente



DIAGNÓSTICO y CONSEJO GENÉTICO



Portal paciente



INVESTIGACIÓN, OPCIONES TERAPÉUTICAS

Reuniones bimensuales:
 Discusión casos y ENOD

Análisis bioinformático,
Estudios funcionales,
Modelos celulares

Web / Intranet/ BBDD



Nuevos Mecanismos
Nuevos Genes

Algoritmos,
Base Datos, Registros
Guías Clínicas, Talleres

Estudios H^a Natural
Ensayos Clínicos

ALGUNOS RESULTADOS

Epidemiología clínica y genética



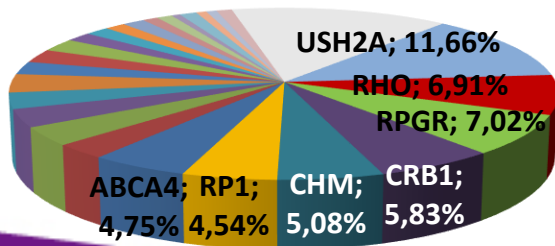
ENFERMEDAD	Casos ESPAÑA(MADRID)	PREVALENCIA	PERIODO DE RECOGIDA
<i>DISTROFIAS DE RETINA</i>	7716 (907)	1:6000 ¹ / (1:7174)	1989-2018
<i>HIPOACUSIAS HEREDITARIAS</i>	8040 (3273)	1:5803 ¹ / (1:2001)	1998-2018

¹ registrados 50% casos DR y 20% de HH en España

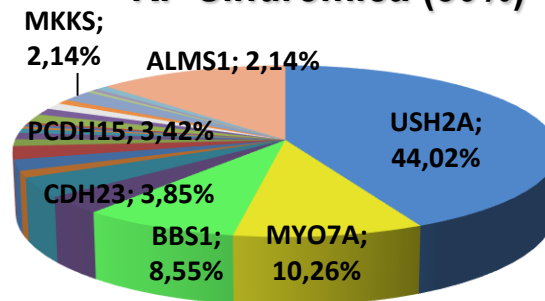
Distrofias de Retina- 3671 Familias / 7716 Casos

379/1506	25%	2013
1867/3671	52%	2018

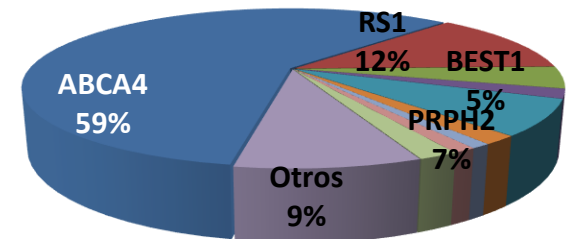
RP No Síndrónica (49%)



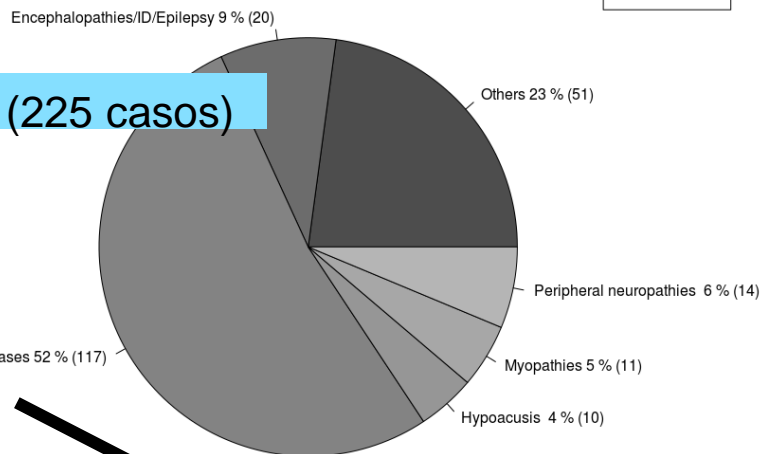
RP Síndrónica (50%)



D Macular (57%)



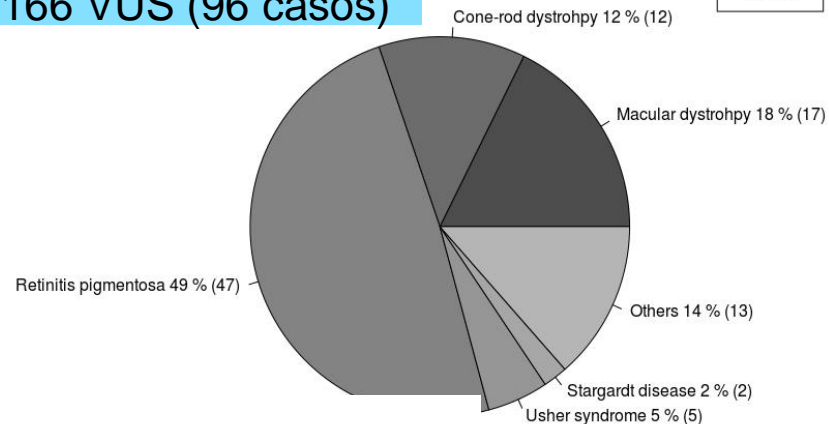
Diseases



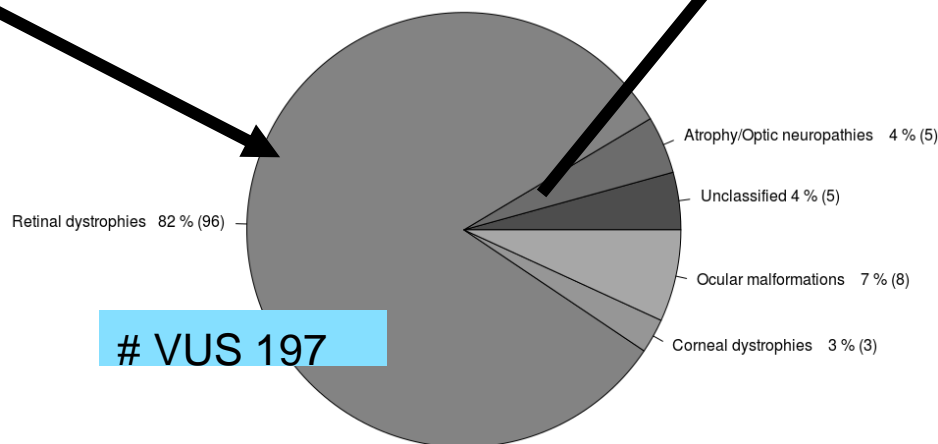
356 VUS (225 casos)

Retinal dystrophies

166 VUS (96 casos)



ological diseases



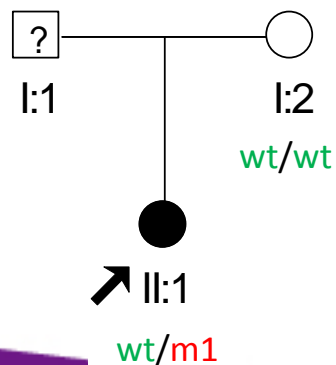
VUS 197

Resultados Grupo 6- FJD
TSO (-) con VUS
10m (2017) N= 881 casos

Fenotipo HPO

- Sexo: mujer
- FN:
- Procedencia: Fundación Jiménez Díaz (Madrid)
- Estudios previos
 - Cariotipo
 - Array genotipado arDM
 - Array genotipado arRP
 - Array genotipado Síndrome de Alström y Bardet-Biedl
 - Exoma clínico (TruSight One): genes RP (CRB), ciliopatías, genes PEX, discapacidad intelectual, sordera, glucogenopatías (glucogenosis)

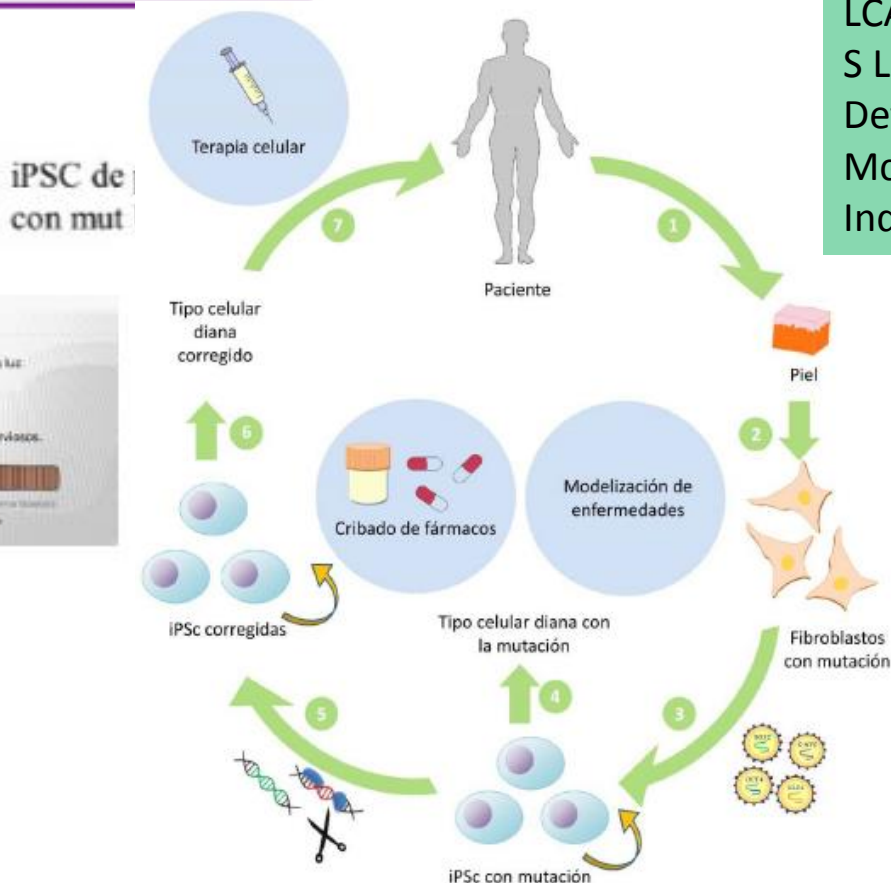
- Anomalía del sistema esquelético:
 - HP: 0001763. Pie plano.
- Anomalía del sistema nervioso:
 - HP: 0000750. Retraso del lenguaje y la comunicación.
 - HP: 0002194. Retraso en el desarrollo de la motricidad gruesa.
 - HP: 0002342. Discapacidad intelectual moderada.
- Anomalía del crecimiento:
 - HP: 0001513. Obesidad.
- Anomalía del ojo:
 - HP: 0000483. Astigmatismo.
 - HP: 0000540. Hipermetropía.
 - HP: 0000613. Fotofobia.
 - HP: 0000662. Ceguera nocturna (nictalopía).
 - HP: 0001123. Defecto del campo visual.
 - HP: 0007994. Pérdida periférica del campo visual.
- Anomalía del oído:
 - HP: 0008619. Discapacidad auditiva/hipoacusia bilateral mixta o neurosensorial.



m1: (VUS) MYO1A (NM_005379.3)

Modelos de iPSC Humanas (pacientes)

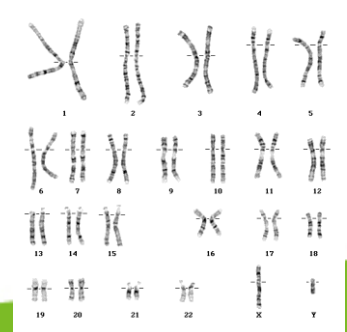
LCA, RP/Ush2, OPA1,
 S Leigh, encefalopatía mitocondrial,
 Defecto de comunicación intergenómica
 Mc Ardle
 Individuos control



Lab Resource: Stem Cell Line

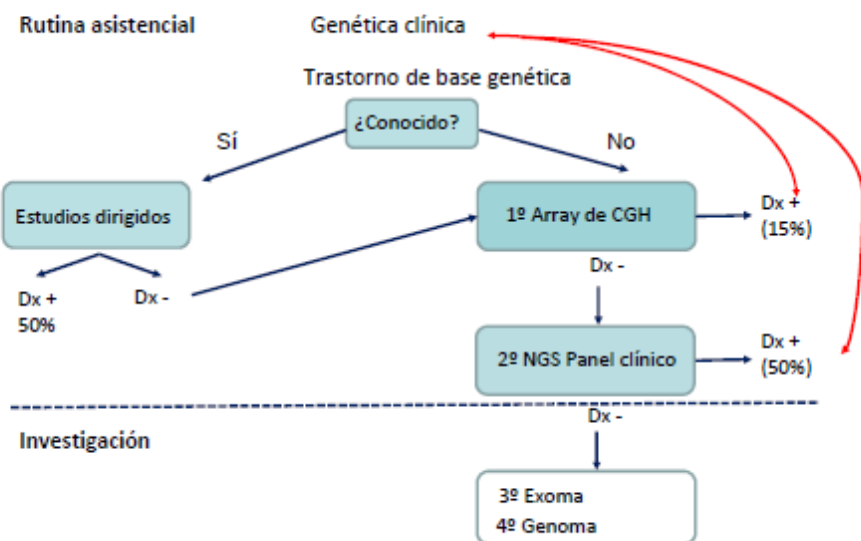
Generation of a human iPSC line from a patient with an optic atrophy 'plus' phenotype due to a mutation in the *OPA1* gene

Teresa Galera-Monge^{a,b,c,d}, Francisco Zurita-Díaz^{a,b,c,d}, Ana Moreno-Izquierdo^{d,e}, Mario F. Fraga^f, Agustín F. Fernández^g, C. Ayuso^h, Rafael Garesse^{a,b,c,d}, M. Esther Gallardo^{a,b,c,d,h}



Estudios de seguridad en terapia celular: Cariotipo y aCGH

2. Abordaje diagnóstico en el INGEMM



Grupo 2: RARE. ID-INGEMM_HULP.
IP: María Palomares
INGEMM, La Paz –IDIPAZ

ANÁLISIS GENÉTICO DE ENFERMEDADES METABÓLICAS:

- Patologías sin biomarcadores pantonomónicos
- Enfermedades con fenotipos inespecíficos

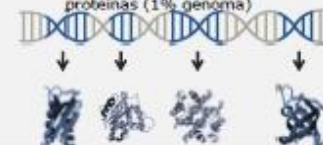
CES (Clinical Exome Sequencing)

Genes asociados a patología humana
 (4.813 genes)



WES (Whole-exome sequencing)

Exoma de los genes que codifican para
 proteínas (1% genoma)



RNAseq (mRNA/ total mRNA)

Exoma de los genes que codifican para
 proteínas (1% genoma)



Grupo 4: RARE.META-CBM.
IP: Belén Pérez
(CEDEM-CBM-UAM)

Aproximaciones terapéuticas



Aproximaciones terapéuticas



UshTher

Clinical trial of gene therapy with dual AAV vectors for retinitis pigmentosa in patients with Usher syndrome IB. Grant Agreement no. 754848H2020-SC1-2016-2017

SC1-PM-08-2017 – RIA

Coordinator: **Prof Auricchio TIGEM, Naples Italy**

***USHIB (MYO7A) >60 pacientes
(15-25 participantes potenciales Obs Study)
(Ayuso et al; FJD & Millan et al; La Fe)***



Aproximaciones terapéuticas

Estudios Observacionales, Ensayos Clínicos

ABCA4: 458 familias / 687 casos
ACUCELA
in it for sight

A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Masked Study Comparing the Efficacy and Safety of Emixustat Hydrochloride with Placebo for the Treatment of Macular Atrophy Secondary to **Stargardt** Disease



Protocolo de estudio de revisión retrospectiva de historiales, multicéntrico, multinacional y no intervencionista (ABCA4)

RPE65 : 22 familias / 35 casos

EO: H^a Natural **NCT02714816**

EC: CTU/2014/120 **NCT02946879***

*AAV2/5-OPTIRPE65 . Phase I/II, open label, non-randomised, dose escalation in adults and children

LUXTURNA™ (voretigene neparvovec)

Otros posibles

Coroideremia

RPGR

CEP290

Usher

RHO

TALLERES con pacientes

Utilidad del Taller

Exposición muy clara de todos los conceptos.

Conocer nuevos aspectos de los problemas genéticos.

El comportamiento ético de los profesionales.

Cuidado de los participantes, evitando el sentimiento de “cobaya” de los enfermos. Más información

Saber la diferencia de investigación y diagnóstico.

¿Qué otra información le gustaría que le hubieran facilitado?



Qué pacientes se someten a consejo genético

Como se coordinan los diferentes genetistas.

Me preocupa la distancia entre el investigador y el médico que atiende a los pacientes.

Estado de la situación de la investigación en EERR en Madrid. Cómo solicitar un diagnóstico genético o investigación genética. .



RED RAREGENOMICS: Red de ER Neurológicas C. MADRID

Taller práctico para pacientes y familiares:
Detectando las necesidades clínicas y de investigación de los pacientes con enf. raras.
Madrid 28 de febrero 2018

1. ¿De qué modos cree que la Red Raregenomics puede ayudar a la investigación en ER Neurológicas en Madrid?
2. ¿De qué modos cree que la Red Raregenomics puede ayudar a la asociación o la que Vd. Pertenece?

De los talleres que les proponemos más abajo, señale del 1 al 10 su interés en ellos:

3. Consejo Genético y formas de herencia
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
4. Diagnóstico genético: en qué consiste y como acceder
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
5. Investigación en terapias. Conceptos generales y como acceder
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
6. Herramientas e-health enfocadas a discapacidad
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
7. Indique otros posibles talleres de interés para Vd. o su Asociación
8. Por favor, haga cualquier otra pregunta o sugerencia de su interés
9. En caso de organizar una nueva actividad ¿estaría interesado en que le informemos y en asistir?
 Sí No
En caso afirmativo, facilitenos sus datos de contacto

Muchas gracias por su participación

Quiénes somos

La red RAREGenomics está integrada por 6 grupos con una excelente y extensa trayectoria científica en el estudio y diagnóstico de Enfermedades Raras (ER).

Los miembros que formamos la red están compuestos por un **panel de profesionales de carácter multidisciplinar** incluyendo clínicos, investigadores y técnicos.

Contamos con una **amplia experiencia** en todos los aspectos de la **investigación** en ER incluyendo:

- Caracterización fenotípica y el estudio epidemiológico de las ER
- Desarrollo y validación de nuevas herramientas genómicas por NGS, para el estudio de ER (paneles de genes específicos de ER)
- Metodología genómica para el descubrimiento y caracterización de nuevas mutaciones y genes asociados a este tipo de enfermedades
- Metodología de biología de sistemas, aplicada al descubrimiento de nuevos genes
- Desarrollo y la aplicación de metodologías bioinformáticas para extraer, filtrar y anotar variantes
- Implementación de ensayos funcionales mediante modelos celulares y animales, para la caracterización de mutaciones y genes nuevos
- Desarrollo y desarrollo de nuevas terapias basadas en todos los puntos anteriores.



<https://twitter.com/RAREGenomicsCM>

→ RARE.EYE-FJD (<https://goo.gl/fpRPBK>)

IP: Dra. Carmen Ayuso, Departamento de Genética y Genómica, FJD

→ RARE.EAR-HRyC

IP: Dr. Miguel Ángel Moreno Pelayo, Servicio de Genética, FIBHRyC

→ RARE.ID-INGEMM_HULP

IP: Dra. María Palomares Bralo, INGEMM, FIBHULP

→ RARE.MED-UAM

IP: Dr. Rafaél Garesse, Facultad de Medicina, UAM

→ RARE.META-CBM

IP: Dra. Belén Pérez, Departamento de Biología Molecular, CBM-CEDEM

→ RARE.MITO-I+12

IP: Dr. Miguel Ángel Martín Casanueva, Servicio Bioquímica/Análisis clínicos, FIBH120

Objetivos

Objetivo principal:

Nuestro objetivo principal es implementar una plataforma de estudio integral: clínico, epidemiológico, genómico, diagnóstico y terapéutico, para ER neurológicas (discapacidad intelectual, enfermedades metabólicas hereditarias, enfermedades mitocondriales, enfermedades oculogenéticas, e hipoacusias neurosensoriales) para incrementar su conocimiento y su traslación al SNS en la Comunidad de Madrid.

Objetivos secundarios:

- Estudio de la epidemiología genética y bases moleculares de las ER.
- Mapa de recursos diagnósticos y epidemiología clínica de estas ER. Programa de ER no Diagnosticadas (ERnoD) con el objetivo de acelerar el diagnóstico y, si es posible, el tratamiento de estos pacientes.
- Caracterización fisiopatocelular de nuevas variantes/genes.
- Aproximaciones terapéuticas.
- Traslación de la Medicina Genómica aplicada a las ER. Definición del algoritmo de estudio integral de ERNs.

Programas transversales:

- Formación/Promoción del Talento.
- Difusión y coordinación transversal: portal web de difusión (científicos, pacientes, sociedad).

PÁGINA WEB DE LA RED

Temporalmente:

www.quironsalud.es/rare-genomics/es



DÍA MUNDIAL DE LAS ENFERMEDADES Raras

entidad de utilidad pública
feder
 FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES Raras

PREMIO FEDER 2018

Al mejor proyecto para favorecer la investigación a través del Trabajo en Red
 Proyecto RAREGenomics

Madrid, 13 de marzo de 2018

