

RAREGenomics: Una red para el estudio de enfermedades raras neurológicas en la Comunidad de Madrid



Ayuso C ¹, Moreno MA ², Palomares-Bralo M ³, Garesse R ⁴, Gallardo ME ⁵, Pérez B ⁶, Martín MA ⁷, e investigadores de la red RAREGenomics



Grupo CIBERER: U704 Servicio de Genética, Fundación Jiménez Díaz, Madrid
Otros grupos: 717, 723, 728, 746, 753.



1. IIS-FJD, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, 2. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria. 3. Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz, 4 y 5. Universidad Autónoma de Madrid. 6. Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. 7. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre.



INTRODUCCIÓN:

Actualmente existen recursos diagnósticos para gran número de las 6000 enfermedades raras (ER), pero sólo se dispone de terapias para muy pocas. Por ello se debe promover su investigación, incrementando los recursos diagnósticos y terapéuticos, para mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

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

Los grupos que forman la red están compuestos por un panel de profesionales de carácter multidisciplinar incluyendo clínicos, investigadores y técnicos y liderados por jefes o componentes de grupo CIBERER, con la colaboración de FEDER.

OBJETIVOS:

Implementar una plataforma de investigación y de recursos traslacionales.
Ampliar el conocimiento de las bases epidemiológicas, fenotípicas y moleculares (genéticas y funcionales) en ER neurológicas (oculogenéticas, hipoacusias, discapacidad intelectual, metabólicas hereditarias, mitocondriales, y hereditarias).

MATERIAL Y MÉTODOS:

Material: Datos clínicos genómicos y funcionales de los casos con ERN, generados por la actividad de los grupos.

Métodos: Discusión y definición de algoritmos, casos clínicos y consenso de criterios.

Reuniones científicas bimensuales y plataformas compartidas.

Plataforma ENOD para compartir casos no resueltos (usando recursos CIBERER).

Se ha creado una web y un espacio intranet para compartir información y datos.

RESULTADOS (1er año):

Se han obtenido los datos epidemiológicos de prevalencia (Tabla 1) y de perfil genético de los 5 grupos de patologías (Figuras 1A-1E).

Se han identificado dentro de la Red diversos recursos bioinformáticos, tales como (LACON- INGEMM y Exoma Trío – IIS120, etc.).

Resultados Genómicos: La proporción de casos caracterizados total o parcialmente, casos negativos y casos negativos con variantes de significado incierto (VUS) obtenidos varió en función del tipo de enfermedad y panel aplicado. Para las Distrofias Hereditarias de Retina (DHR) se ha obtenido un 18,6% de casos con VUS.

Se dispone de un repositorio de recursos para el estudio funcional de variantes, que incluyen entre otros iPSCs y organoides (para mutaciones en USH2A y MMAB), y las líneas Oex2054 SV.2 y SV.4 (para la Atrofia Óptica).

En toda la red, se aplicó el fenotipado mediante HPO, se discutieron 28 casos en 7 sesiones científicas, resolviéndose 18 y 10 casos están en estudio. Además se han seleccionado 5 casos para incluir en el programa ENOD.

Entre los recursos terapéuticos de la Red, existen 4 terapias en fase de estudio preclínico (PMM2-CDG, antimicroRNAs y RNA-Seq en epitelio nasal para la hipoacusia DFNA50, y Atrofia Óptica Dominante), 3 ensayos clínicos (Enf. De Stargardt-Fase III; estudio retrospectivo de historiales, multicéntrico, multinacional y no intervencionista (ABCA4); TK2) y otras aproximaciones terapéuticas a nivel de aplicación clínica (Ejercicio en Enf McArdle).

Se ha puesto en marcha el programa formativo práctico y teórico. Y la difusión a los pacientes mediante 4 reuniones y talleres.

Actualmente esta en fase de consenso y discusión los formatos para Informes y Consentimientos Informados en Next-Gen-Sequencing (NGS).

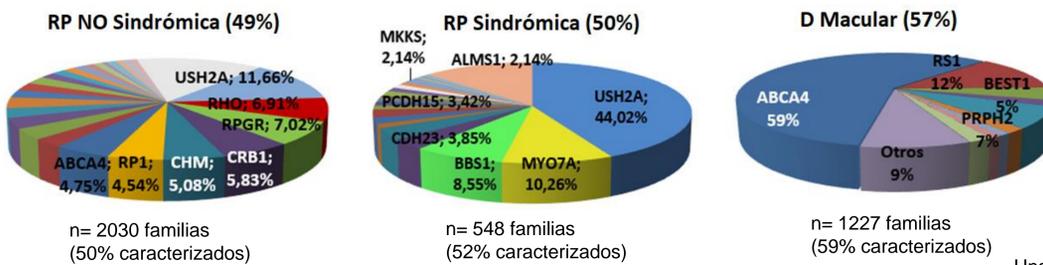
Tabla 1.

ENFERMEDAD	Casos ESPAÑA MADRID	PREVALENCIA	PERIODO DE REGOGIDA
DISTROFIAS DE RETINA	7716/ 907	1:6000 / 1:7174	1989-2018
HIPOACUSIAS HEREDITARIAS	8040/ 3273	1: 5803/ 1:2001	1998-2018
DISCAPACIDAD INTELECTUAL SINDRÓMICAS	640	1:10412	2016-2018
m.3243A>G (TIPO MELAS)	234/ 121	1:29000/ 1:55000	1989-2018
Mutaciones comunes LHON	99/ 63	1:27000/ 1:100000	1989-2018
GSD V (Enf. McArdle)	192/ 72	1:140000/ 1:900000	1997-2018
CPT2 (Déficit CPT II: f. miopática)	38/ 15	No datos>300 casos/ 1:435000	1997-2018
EMH	2756	Casos diagnosticados por técnicas moleculares exclusivamente	

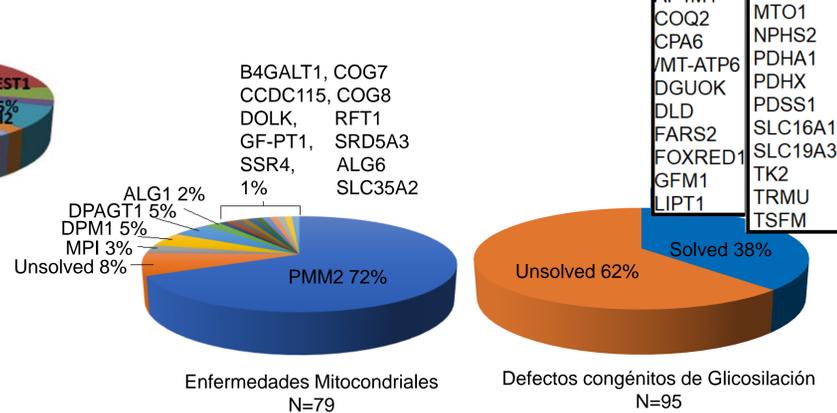
Tabla 1. Datos epidemiológicos de prevalencia calculada de las enfermedades estudiadas en RAREGenomics, a partir de casos registrados (calculado a partir de casos exclusivos con diagnóstico genético). En rojo se muestran los datos para la Comunidad de Madrid y en negro los datos de España. Donde indica "No datos" se refiere a que no hay descrita una prevalencia en la población española, pero se estima que hay más de 300 casos en toda España.

Figura 1. Distribución genética de los 5 grupos de patologías. 1A. Distribución genética en Distrofias de Retina (FJD). 1B. Distribución genética en Hipoacusias No Sindrómicas (HRYC). 1C. Distribución genética en Discapacidad Intelectual (HULP-INGEMM). 1D. Distribución genética en Enfermedades Metabólicas Hereditarias (CBMSO). 1E. Distribución genética en Enfermedades Mitocondriales y Neurometabólicas (H12O).

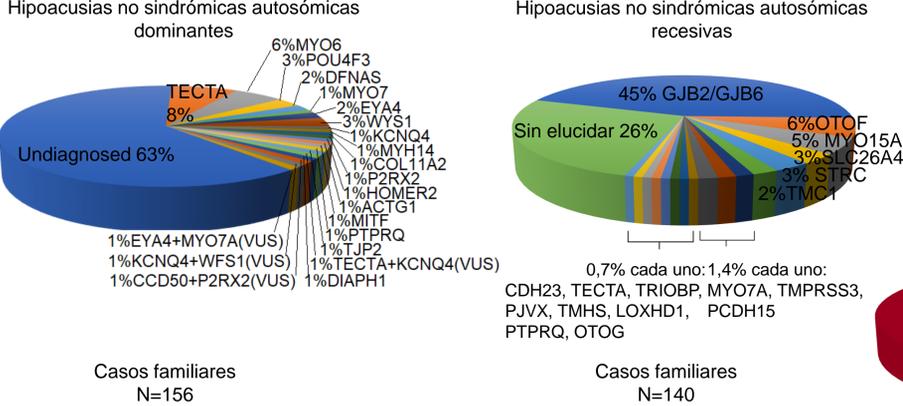
DISTROFIAS DE RETINA (OCULOGENÉTICAS) Fig. 1A



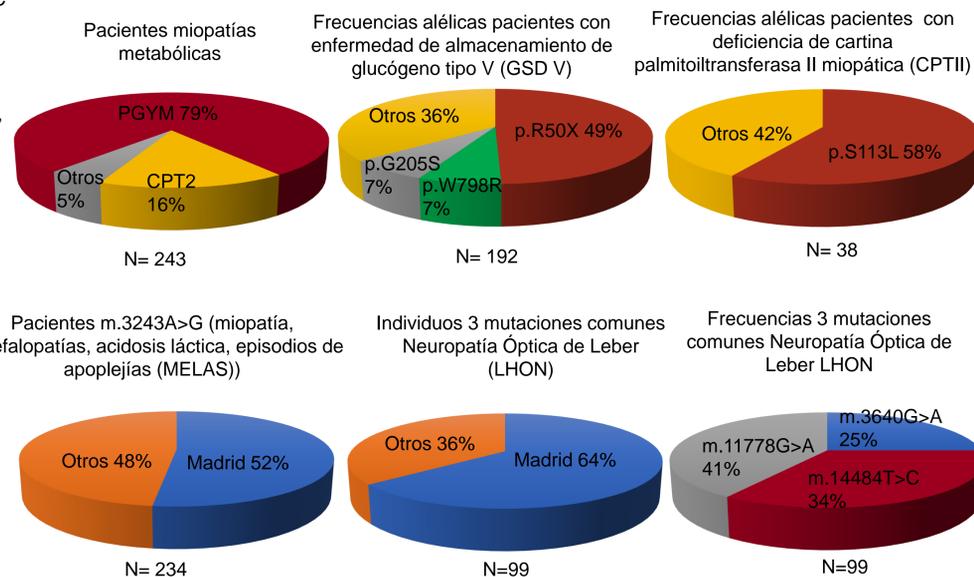
ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS Fig. 1D



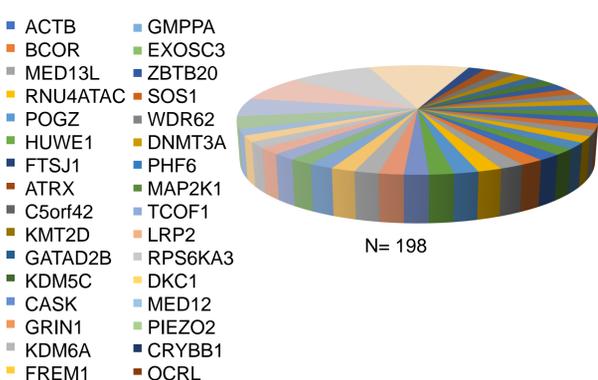
HIPOACUSIAS NO SINDRÓMICAS Fig. 1B



ENFERMEDADES MITOCONDRIALES Y NEUROMETABÓLICAS Fig. 1E



DISCAPACIDAD INTELECTUAL Fig. 1C



CONCLUSIONES:

RAREGenomics facilita la translación al diagnóstico y tratamiento de los pacientes, optimizando recursos y armonizando procedimientos, así como la colaboración científica entre los grupos, con otros del entorno y con los pacientes.