



Hospital de Pediatría
Garrahan



¿Qué son
y Cómo sospechar una EPF?

¿Cómo acortar la brecha diagnóstica?

¿Cuáles son los Recursos terapéuticos?

¿Cuál es el nuevo rol del paciente?





¿Hacia donde vamos?

© INVISIBLE

Dra Patricia Elmeaudy

Qué caracteriza a una EPF?

75% de las enfermedades de baja prevalencia comienzan en la niñez,

y el 30 por ciento de los pacientes fallece antes de cumplir los 5 años.

Qué caracteriza a una EPF

- **En su mayor parte son crónicas y degenerativas.**
- **65% son graves e invalidantes.**
- **2 de cada 3 aparecen antes de los dos años**

Enfermos crónicos

- El pediatra establecerá una jerarquía diagnóstica sumando a los datos positivos, la historia personal y familiar,
- que en algunos casos son sugestivas de patología hereditaria
- y siempre requerirá de una mirada integral e integradora .

Recursos terapéuticos en Enfermedades poco frecuentes

El tratamiento es tan diverso como las propias enfermedades.

En ocasiones no son precisos tratamientos diferentes a los convencionales,

en otras ocasiones, el tratamiento es puramente sintomático

y sólo en algunas se precisa la utilización de un medicamento huérfano.

DILEMAS

- Diagnósticos
- Terapéuticos

Dco: Medicina de Presición o Individualizada



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

January 30, 2015

Perspective

A New Initiative on Precision Medicine

Francis S. Collins, M.D., Ph.D., and Harold Varmus, M.D.

“Tonight, I’m launching a new Precision Medicine Initiative to bring us closer to curing diseases like cancer and diabetes — and to give all of us access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier.”

— President Barack Obama, State of the Union Address, January 20, 2015

The proposed initiative has two main components: a near-term focus on cancers and a longer-term aim to generate knowledge applicable to the whole range of health and disease. Both components are now within our reach because of advances in basic research, including molecular biology, genomics, and bioinformatics. Furthermore, the initiative

Hoy los cuidados están basados en estadísticas y evidencias científicas globales

Mañana los cuidados estarán basados en la genética y la epigenética del paciente y la terapéutica será personalizada

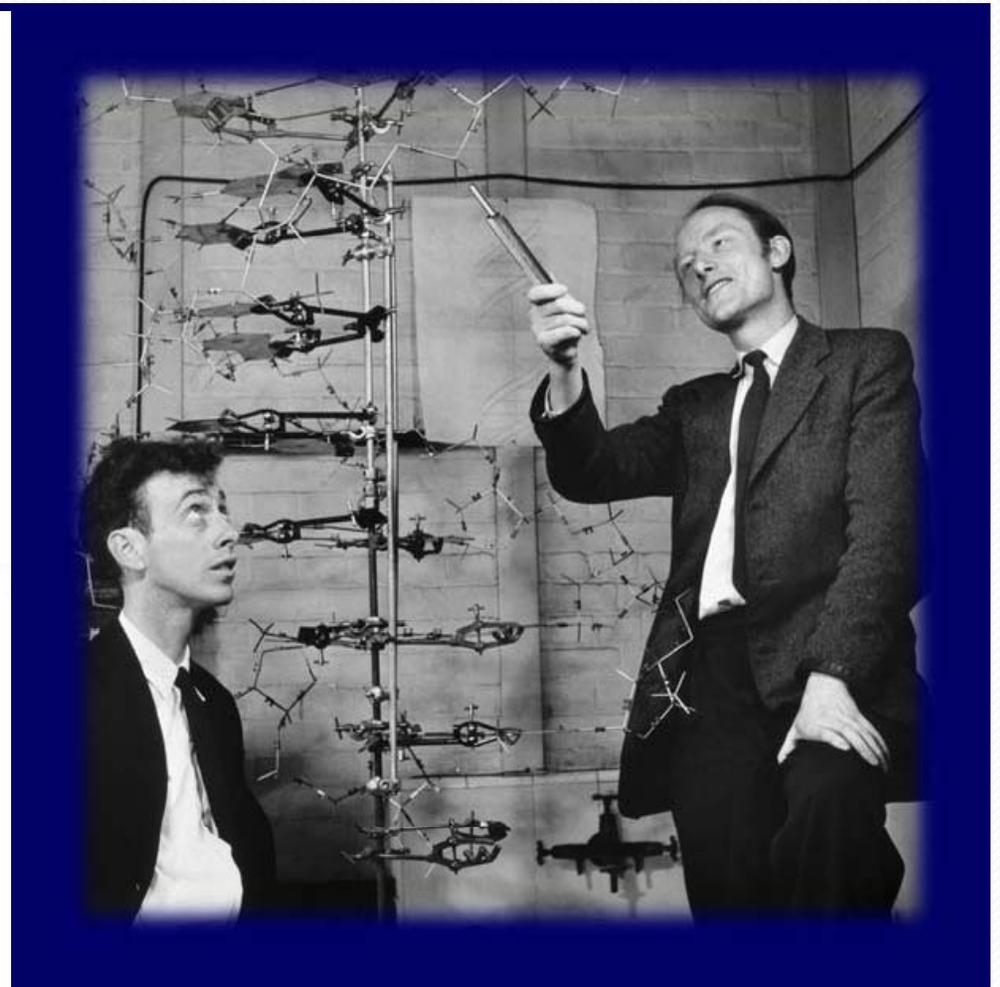
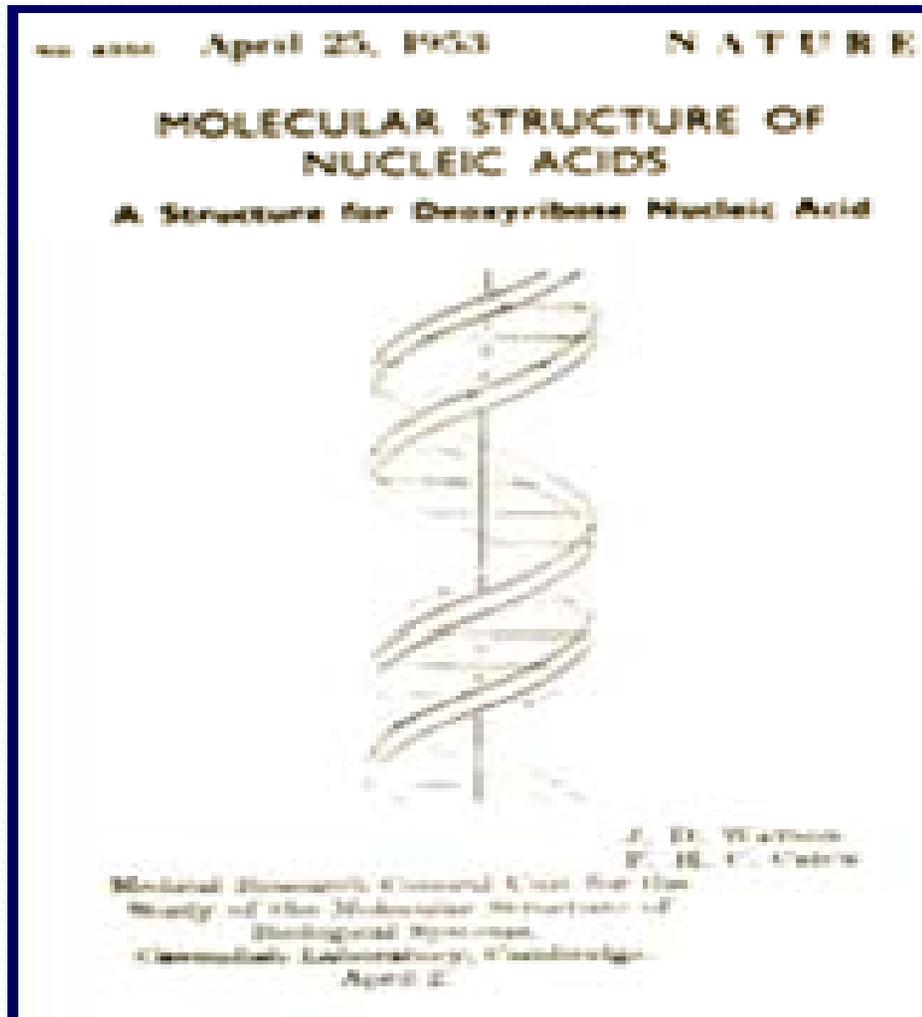
Dra Patricia Elmeaudy

Dilema Terapéutico

- Financiación de medicamentos huérfanos (y garantizar su disponibilidad).
- Los plazos para los que los fármacos en experimentación lleguen a los usuarios.
- Las retiradas de comercialización de medicamentos útiles con criterios exclusivos de rentabilidad.

El Pasado tan cercano...

Discovery of Double-Helical Structure of DNA



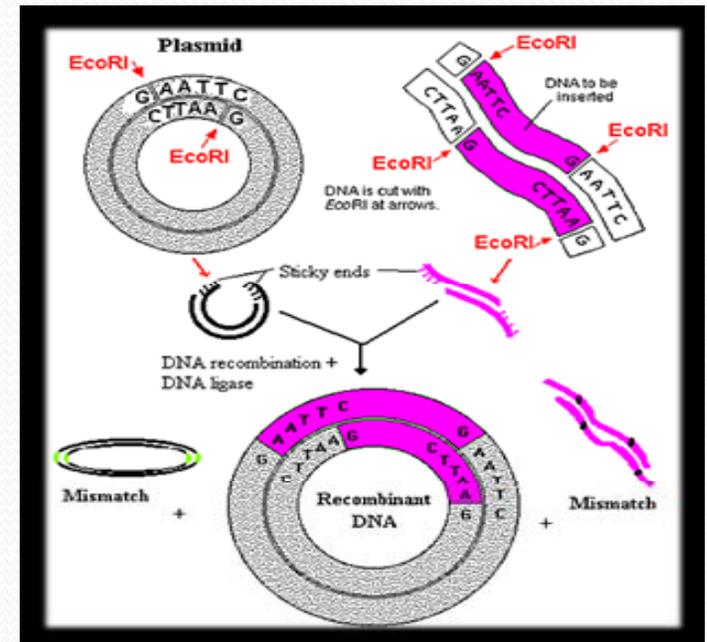
Watson & Crick
1953

1960's

		Second Letter				Third Letter
		T	C	A	G	
First Letter	T	TTT } Phe TTC } TTA } Leu TTG }	TCT } Ser TCC } TCA } TCG }	TAT } Tyr TAC } TAA } Stop TAG } Stop	TGT } Cys TGC } TGA } Stop TGG } Trp	T C A G
	C	CTT } Leu CTC } CTA } CTG }	CCT } Pro CCC } CCA } CCG }	CAT } His CAC } Gln CAA } CAG }	CGT } Arg CGC } CGA } CGG }	T C A G
	A	ATT } Ile ATC } ATA } Met ATG }	ACT } Thr ACC } ACA } ACG }	AAT } Asn AAC } Lys AAA } AAG }	AGT } Ser AGC } Arg AGA } AGG }	T C A G
	G	GTT } Val GTC } GTA } GTG }	GCT } Ala GCC } GCA } GCG }	GAT } Asp GAC } Glu GAA } GAG }	GGT } Gly GGC } GGA } GGG }	T C A G

El código genético

1980's



Clonación del ADN

El origen de la Genomica: 1987

EDITORIAL

A New Discipline, A New Name, A New Journal

“Genomics” 1987

“For the newly developing discipline of [genome] mapping/sequencing (including the analysis of the information), we have adopted the term GENOMICS...

A Quarter Century of Genomics

**Human Genome Sequenced for First Time
by the Human Genome Project**



Para Recordar...



- Un gen es la unidad de material genético que aporta la información necesaria para la síntesis de una proteína. Un gen está formado por una larga cadena de nucleótidos, en la que se distinguen **exones** e **intrones**.
- **Los exones son las regiones codificantes** que van a proporcionar la información para la síntesis de una proteína, mientras que **los intrones son regiones no codificantes**, que se hallan intercaladas en el gen y tienen otras funciones.

- 
- El exoma es la parte del genoma (conjunto de moléculas de DNA) formado por los exones, los fragmentos de DNA que se transcriben para dar lugar a las PROTEÍNAS. El estudio del exoma es una de las formas más completas y complejas de estudiar nuestro DNA.

- 
- Las enfermedades tienen unas características clínicas que las determinan como tal, diferenciándolas de otra enfermedad. Muchas enfermedades tienen base genética, es decir, la enfermedad se debe a **MUTACIONES** en un gen determinado.
 - **Un diagnóstico genético consiste en detectar el gen y las mutaciones en el mismo que causan la enfermedad.**

- 
- Una mutación es un **cambio de pares de bases en la secuencia del DNA con respecto a la secuencia original.**
 - Todos heredamos 23 cromosomas de cada uno de nuestros progenitores que contienen largas moléculas de DNA. Las mutaciones ocurren en todos nosotros.

Se trata de pequeños cambios, donde uno o dos pares de bases no se alinean correctamente durante la fase temprana de la división celular, que ayudan a hacer que cada uno de nosotros seamos únicos.

- 
- La mayoría de los cambios genéticos se sitúan en regiones del DNA que no implican un impacto biológico, es decir, no alteran la función normal de nuestro organismo.
 - **Pero a veces la mutación se produce en un gen funcional y provoca problemas.** Estos problemas son los que causan enfermedades de base genética.

Genes - Genoma

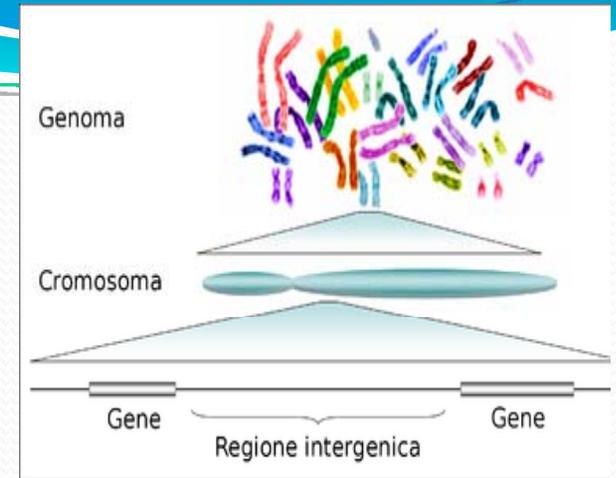
genoma



Producir una gran variedad de proteínas responsables de todas las actividades de las células

Genes codificantes de proteínas
1,5% del genoma

~20.000 genes



Catálisis enzimática

Transporte y almacenamiento

Movimiento coordinado

Soporte mecánico

Protección inmune

Generación y transmisión de impulsos nerviosos

Control del crecimiento y la diferenciación

~80.000 proteínas

25 años del Proyecto Genoma Humano

Se han identificado ~ 3500 genes humanos causantes de 5000/7500 patologías **heredadas** registradas en OMIM

- Enfermedad fibroquística
- Inmunodeficiencias primarias
- Hiperplasia adrenal congénita
- Retardo mental (S.FraX)
- Enfermedades neuromusculares (DMD, DMB)
- Genes asociados a cáncer hereditario (RB, Li Fraumeni; A Telang , C. de mama)

El estudio del defecto molecular

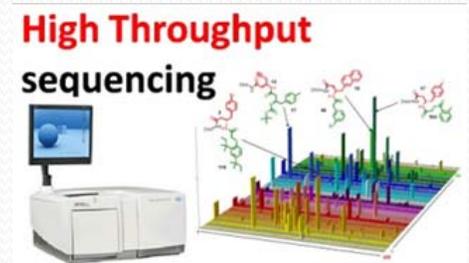
- Diagnóstico de certeza
- Diagnóstico de portadores
- Provee una explicación biológica de la enfermedad
- Diseño de nuevos fármacos dirigidos a las **causas** y no a los **síntomas**

Un fenotipo puede estar causado por mutaciones en diferentes genes

- Inmunodeficiencias Primarias (250 genes)
- Enf. Neuromusculares
- Cardiomiopatías (Ras/MAPK, Noonan)
- Encefalopías epilépticas (Síndrome de Dravet)
- Defectos de la diferenciación sexual
- Enfermedades mitocondriales
- Enfermedades neuro-metabólicas

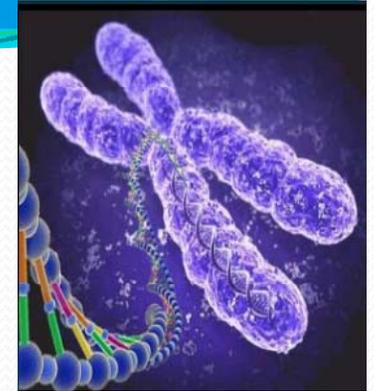
Diagnóstico propuesto: Secuenciación simultánea de paneles de genes / Estudio de exomas

Acelera el tiempo diagnóstico, evita estudios adicionales, focaliza el manejo del paciente y orienta el tratamiento



Para que sirve la genómica?

Diagnóstico-Prevención-Tratamiento individual



- Diagnóstico preciso de enfermedades raras y la detección de portadores.
- Diagnóstico, pronóstico y tratamiento de enfermedades oncológicas
- Predicción de la respuesta individual a los fármacos (efectividad / efectos adversos).
- Diseño de terapias específicas en función del mayor conocimiento de las bases moleculares de la enfermedad
- Biomarcadores de susceptibilidad en enfermedades comunes (E. Celíaca, E. de Crohn, Diabetes tipo I, SDRA).

25 años del Proyecto Genoma Humano

De acuerdo a complejidad de cada caso el diagnóstico molecular puede realizarse mediante diferentes estrategias

Métodos de Biología Molecular tradicionales

PCR

Secuenciación de Sanger



- Mutaciones predominantes
- Genes pequeños
- Zonas específicas de interés

Nuevas tecnologías

Microarrays

(deleciones /duplicaciones)

Secuenciación de alto rendimiento
(paneles de genes)



- Deleciones/duplicaciones
- Genes largos sin mutaciones predominantes .
- Patologías genéticamente heterogéneas (S. Noonan)



!!! Buenas noticias!!!



- La secuenciación de nueva generación permite conocer todos los genes codificadores
- Saber qué gen está mutado en cada paciente da una confirmación genética al diagnóstico clínico realizado por el médico.

Esto permite el consejo genético de una enfermedad hereditaria.



Pero atención!!

- Tenemos diagnóstico conocido?
- Presuntivo?
- No tenemos diagnóstico?
- Estamos bien orientados al menos en el diagnóstico clínico?

Criterio de elección del método genético de estudio

Debe estar determinado por la **estrecha colaboración entre los clínicos, especialistas, bioquímicos, bioinformáticos y genetistas que atienden al paciente.**

Estudiar un gen

Un Panel de genes

Un exoma

El genoma

- Quién lo interpreta?????
- Estamos frente a mutaciones que son variantes de la normalidad?
- Conocemos qué porcentaje de variantes pueden asociarse a ese cuadro clínico?
- **Es efectivamente esa la causa de la enfermedad?(riesgo atribuible)**

MUCHO POR APRENDER



Numerosas alteraciones genéticas adquiridas que causan distintas formas de **cáncer**

Estudio de marcadores moleculares en Cáncer

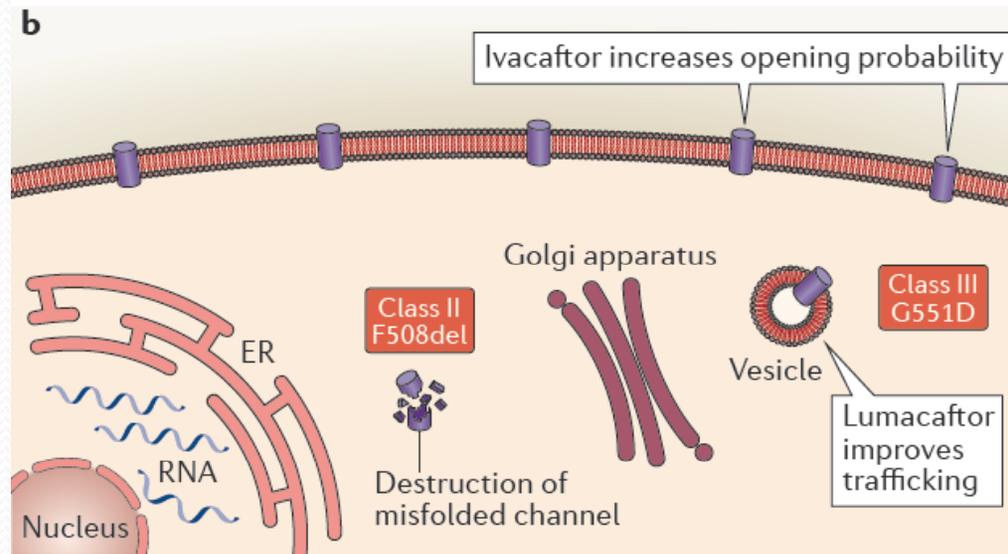
ROLE	DNA/GENE EXPRESSION BIOMARKER	CANCER TYPE (COMMENT)
Diagnostic	<i>BCR-ABL1</i>	chronic myeloid leukemia (see Figure 10.7)
	<i>JAK2</i>	myeloproliferative disease (mutations confirm diagnosis of clonal MPD)
	<i>EWS-FLI1</i>	Ewing sarcoma
Predictive	<i>HER2</i>	breast cancer (amplification predicts response to anti-HER2 antibodies)
	<i>BRAF</i>	melanoma (mutations predict response to specific BRAF inhibitors)
	<i>KIT, PDGFRA</i>	gastrointestinal stromal tumors (mutations predict response to c-KIT/PDGFRA inhibitors)
Prognostic	<i>TP53</i>	chronic lymphocytic leukemia (mutations are indicative of poor outcome)
	<i>BRAF</i>	metastatic colorectal cancer (mutations are indicative of poor outcome)
	<i>MammaPrint</i> (70-gene expression signature)	breast cancer (risk stratification)
	<i>OncotypeDx</i> (21-gene expression signature)	breast cancer (risk stratification)
Disease monitoring	<i>BCR-ABL1</i>	chronic myeloid leukemia (detection of minimal residual disease)
	<i>PML-RARA</i>	acute promyelocytic leukemia (detection of minimal residual disease)

Farmacogenética

- En un futuro no muy lejano **los fármacos utilizados para tratar ciertas enfermedades genéticas van a ir relacionados con el gen mutado, el tipo de mutación, así como con la presentación clínica del paciente.**

Medicina de precisión en FQ

primera droga aprobada para mutaciones clase III

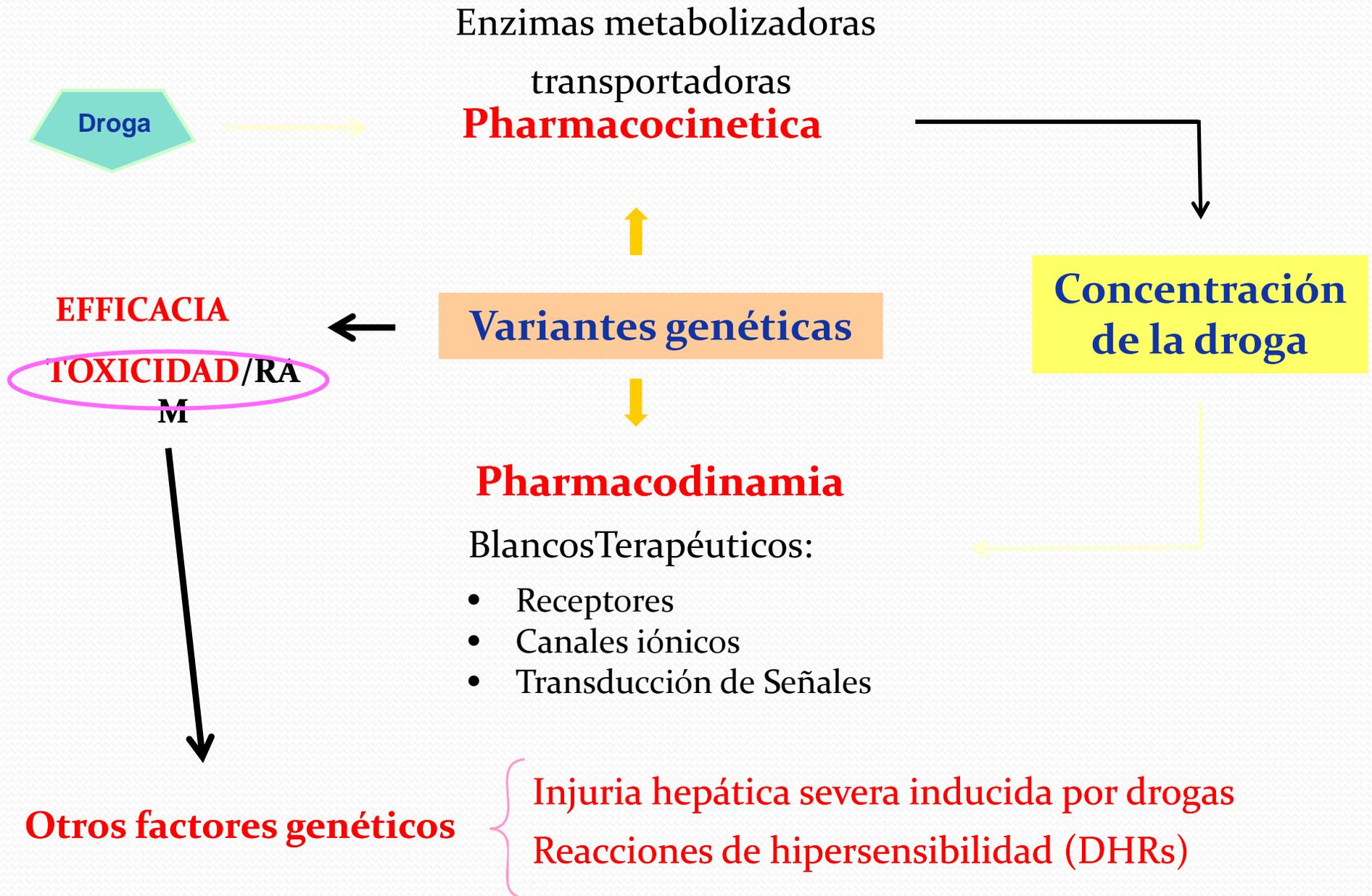


Subcategory	Functional effect	Example variant
I	No functional protein	G542x
II	Trafficking defect	F508del
III	Defective regulation	G551D
IV	Decreased conductance	R117H
V	Reduced synthesis	3120+1G>A
VI	Reduced stability	Q1412x

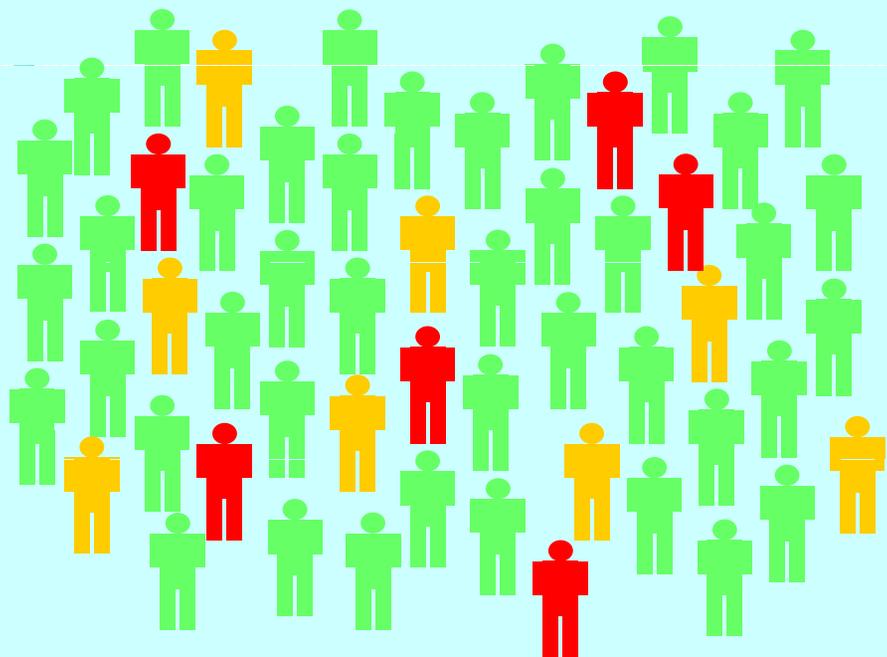
Factores implicados en la variabilidad de la respuesta farmacológica

PATOLOGICOS	Patogénesis y severidad de la enfermedad
FISIOLOGICOS	Edad, sexo, estado nutricional, función renal y hepática
XENOBIOTICOS	Interacciones droga-droga
AMBIENTALES	Alcohol, tabaco, etc
ADHERENCIA	
GENETICOS	20%-90% biodisponibilidad Eficacia efectos adversos (ADR)

Pharmacogenómica



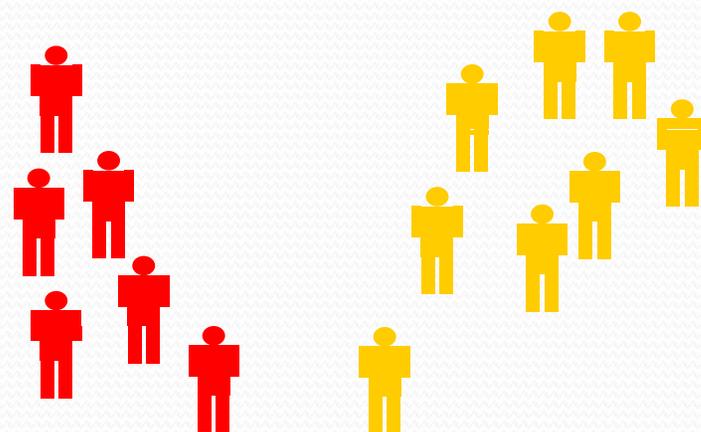
Pacientes tratados con la misma dosis



RTA a FARMACOS

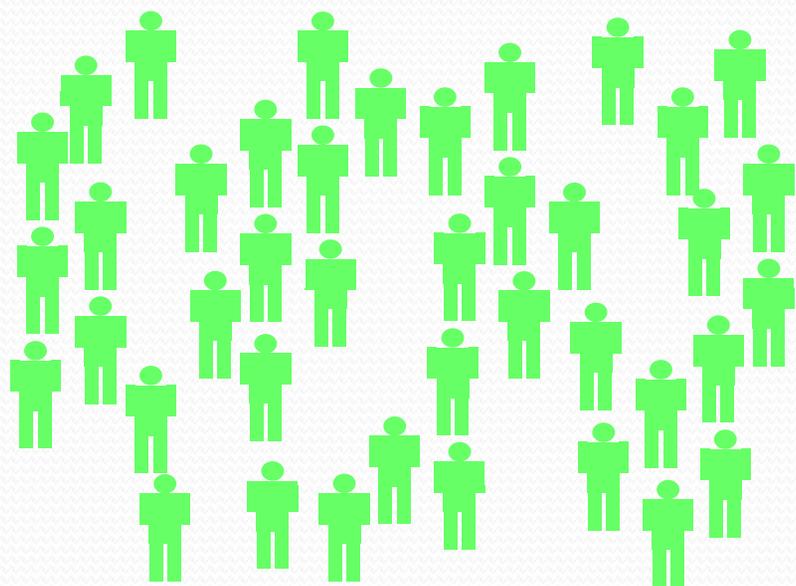
No respondedores

Respuestas tóxicas



Terapia Standard

Respondedores
sin predisposición a toxicidad



- 
- Tener un diagnóstico genético lo más precoz posible que confirme el diagnóstico clínico nos **permitirá abordar la enfermedad con mucha más información, anticipando presentaciones clínicas mediante estimulación precoz o medicación preventiva, tener un seguimiento del paciente acorde con el tipo de enfermedad.**



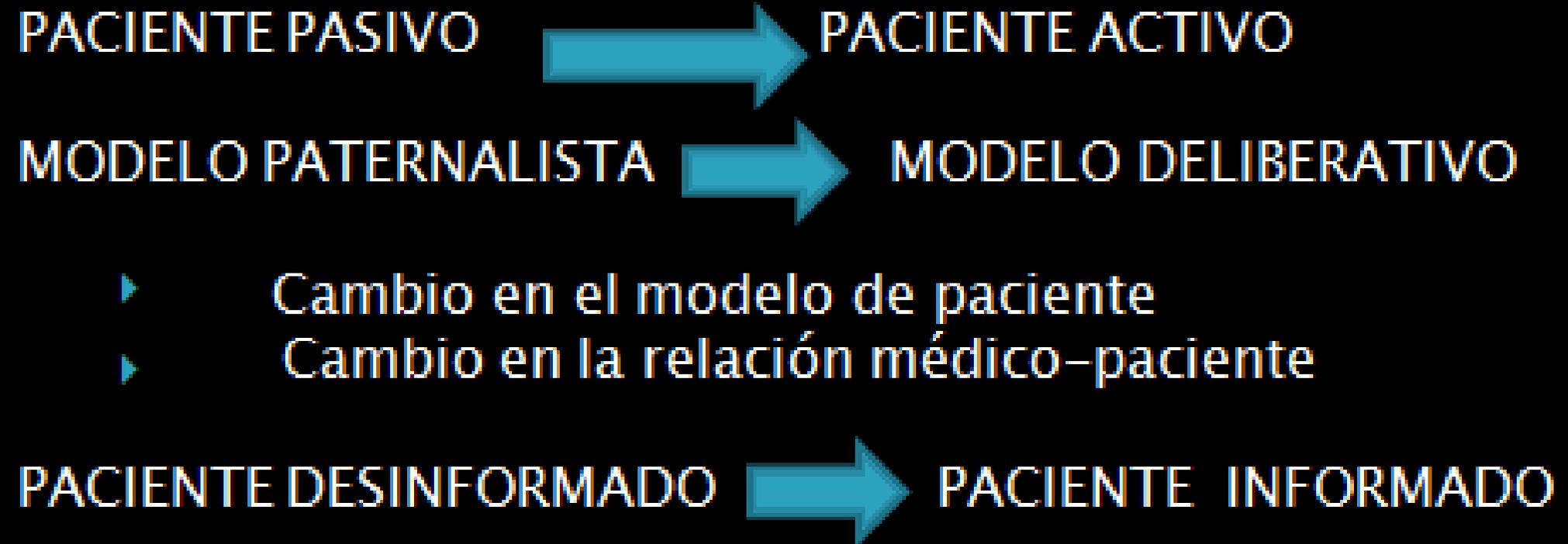
© 2007 DUMOS.COM

Medicina de Presición o Individualizada

Hoy los cuidados están basados en estadísticas y evidencias científicas globales

Mañana los cuidados estarán basados en la genética y la epigenética del paciente y la terapéutica será personalizada

Los pacientes del futuro



- ▶ Cambio en el modelo de paciente
- ▶ Cambio en la relación médico-paciente

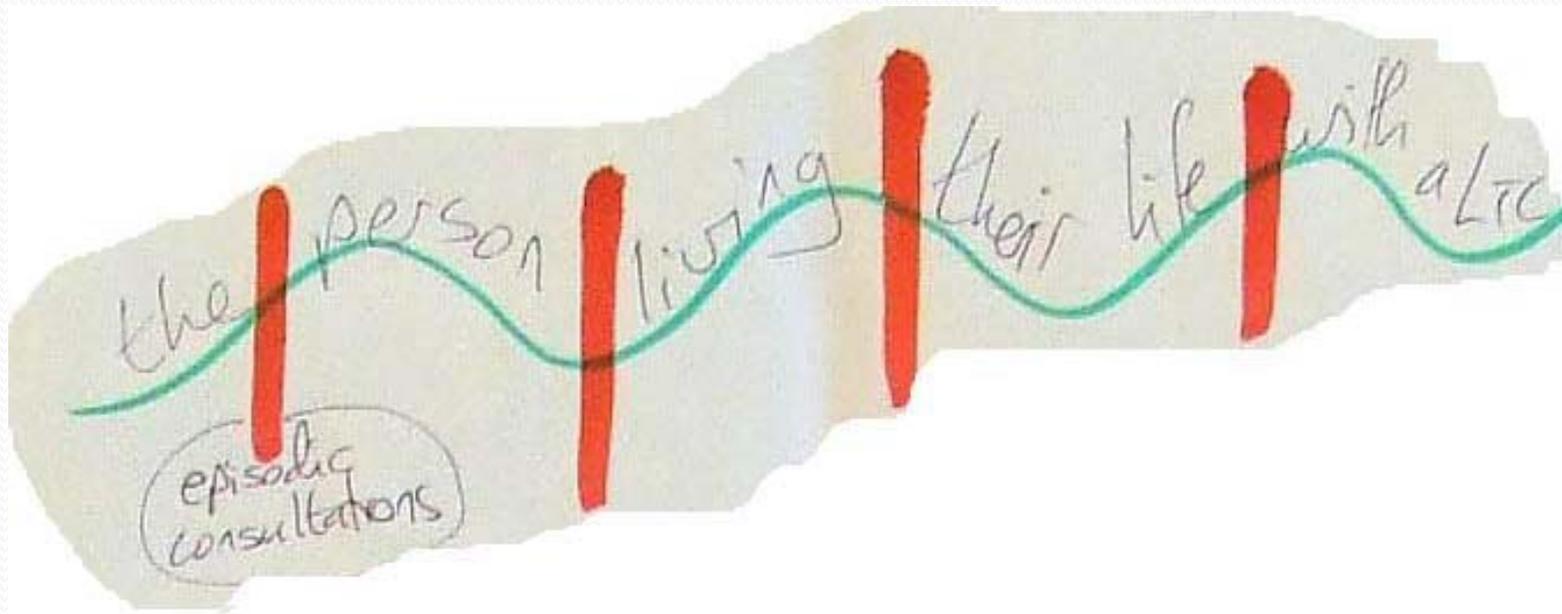
Aumento del nivel de información de los pacientes

Vivir con una enfermedad crónica: la perspectiva del paciente

364

Interacciones con el sistema sanitario, planificadas y casuales

1



¿Qué valoran los profesionales?

- Contenido
- Acceso a la capacitación
- Compartir decisiones
- Fuentes de información actualizadas
- Cumplir con los objetivos propuestos
- *Reconocimiento de pares y pacientes*

¿Qué valoran los pacientes?

- Sinceridad
- Acompañamiento
- Respuestas y Lenguaje adecuado
- Respeto por sus tiempos
- Ser escuchados

**Y AL FINAL, LO ÚNICO QUE VAS A DEJAR
EN LOS DEMÁS, ES CÓMO LOS HICISTE
SENTIR.**

Muchas Gracias !!

