

Este documento se ha obtenido directamente del original que contenía todas las firmas auténticas y se han ocultado los datos personales protegidos y los códigos que permitirían acceder al original.

## **Informe de la necesidad de suministro de reactivos y diverso material para la realización de un panel de genes, exoma y genoma completos en el servicio de Genética del Hospital Universitario 12 de octubre.**

### **Motivación de la necesidad e idoneidad del contrato:**

La obtención del primer borrador del Genoma Humano en el año 2003 y el posterior desarrollo de las técnicas de secuenciación de próxima generación (NGS, del inglés Next-Generation Sequencing) representan dos de las contribuciones más importantes para la identificación de las bases genéticas de las enfermedades hereditarias. La introducción de la NGS para la obtención de la secuencia de genes asociados a diferentes patologías ha supuesto un cambio drástico frente a la tecnología convencional de secuenciación de Sanger, tanto en el tiempo de análisis requerido como en el coste, unido a la posibilidad de estudiar las regiones de interés de varios genes simultáneamente en un único ensayo. La NGS se ha ido trasladando desde el contexto de investigación hacia el ámbito clínico, lo que ha supuesto la consolidación de la genómica en el diagnóstico genético. Estos hechos han permitido la descripción de numerosos genes nuevos asociados a enfermedades humanas, así como el incremento en el rendimiento diagnóstico de las enfermedades de etiología genética.

La secuenciación del exoma completo (WES, del inglés Whole Exome Sequencing) consiste en la obtención de la secuencia del conjunto de exones de los más de 20.000 genes codificantes de proteína descritos hasta el momento en el genoma. Con la implementación del WES en la práctica clínica, se ha conseguido caracterizar molecularmente enfermedades raras para las que se desconocía una causa genética debido a su extrema rareza y/o heterogeneidad. De hecho, en la literatura científica son numerosas las publicaciones que recomiendan el WES como estudio genético de primer nivel para el diagnóstico de las enfermedades raras. En el Servicio de Genética del Hospital 12 de Octubre se han secuenciado 8192 exomas desde la internalización de la técnica en el año 2019 (ver anexo I), alcanzándose un rendimiento diagnóstico global de, aproximadamente, el 25%. Con la internalización de la secuenciación NGS se ha conseguido, además, una disminución de los tiempos de respuestas. Esto, unido al mayor conocimiento de la base molecular de las enfermedades de etiología genética, ha promovido un aumento en la demanda de los estudios genómicos, que en el último año ha supuesto un incremento cercano al 45%, a pesar de haberse establecido criterios para la indicación de estudios genómicos. Ante esta situación, se propone en el presente contrato aumentar el número de estudios para hacer frente al incremento de la demanda, manteniendo el número de exomas respecto a los contratos anteriores (años 2019 y 2021), pero incluyendo la posibilidad de estudiar las enfermedades cardiovasculares mediante la secuenciación de un panel de genes, reduciendo el gasto para el estudio de estas patologías que, excepcionalmente, requieren reanálisis de los datos o la inclusión de genes de nueva descripción, con la ventaja de obtener coberturas mayores y más uniformes.

Pese a lo anteriormente expuesto, el estudio del WES presenta limitaciones, y es que el 15%, aproximadamente, de las variantes patogénicas descritas pueden no ser detectadas, ya que se secuencia y analiza únicamente el 1,5% del genoma. Además, no todos los genes asociados a enfermedad son capturados en los diferentes diseños comerciales. Al ser una técnica

dependiente de captura, la detección de variantes denominadas “variaciones en el número de copia” (CNVs, del inglés *Copy Number Variations*, un tipo de variantes estructurales como deleciones, duplicaciones, inserciones, inversiones y translocaciones implicadas en las enfermedades genéticas) puede verse afectada en el proceso de preparación de la librería y no es posible definir los puntos de corte en regiones intrónicas o intergénicas para reordenamientos genómicos complejos. Además, no es posible detectar variantes denominadas “dinámicas” (o de expansión de nucleótidos) en genes para los que éste representa un mecanismo de patogenicidad conocido.

Las limitaciones del WES pueden quedar resueltas, al menos en parte, mediante la secuenciación y el análisis del genoma completo (WGS, del inglés *Whole Genome Sequencing*). El progresivo aumento en el rendimiento de los secuenciadores, unido a la disminución del coste de la secuenciación y el almacenamiento del dato, están motivando que el WGS se presente como la técnica más prometedora en la caracterización molecular de las enfermedades con base genética de los próximos años. En este sentido, ya son varios los grupos que recomiendan el WGS como primer estudio genético al comparar el incremento en el rendimiento diagnóstico frente al estudio de paneles de genes o del WES. Uno de los trabajos con mayor relevancia publicados en la literatura científica acerca del impacto del estudio del WGS en el diagnóstico de las enfermedades raras es el informe preliminar del proyecto 100.000 genomas británicos (U.K. 100,000 Genomes Project). En este proyecto, se evalúa la utilidad de la implementación del WGS en el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, estudiando mediante el uso de términos HPO a 4660 pacientes con enfermedades raras y obteniendo un rendimiento diagnóstico global del 25%, siendo mayor en aquellos casos que se estudiaron en trio. Además, se consiguió identificar 3 nuevos genes asociados a enfermedad y se describieron 19 nuevos fenotipos para genes que previamente ya asociaban patología. El 25% de los diagnósticos requirieron decisiones médicas inmediatas para el paciente y/o sus familiares. El estudio del WGS se postula como la técnica que, progresivamente, va a sustituir a otras técnicas genómicas de uso frecuente en diagnóstico genético como el WES o el array-CGH.

Por ello, se incluye en el presente contrato la posibilidad de estudiar el WGS a pacientes seleccionados en un análisis integral que puede permitir la detección de expansiones, variantes de secuencia o CNVs patogénicas en pacientes con ataxia de probable etiología genética, pacientes con trastornos del neurodesarrollo y fenotipos complejos o neonatos ingresados en la UCI neonatal que precisan de un diagnóstico rápido para la toma de decisiones clínicas. De esta forma, a pacientes con ataxia de probable etiología genética a los que se realiza de forma secuencial el estudio de las expansiones más frecuentes, seguido de las expansiones más raras y seguido de la secuenciación del exoma subpanelado a genes relacionados con el diagnóstico diferencial de las ataxias, se les podrá estudiar de forma integral en un único test, reduciendo el coste total, mejorando los tiempos de respuesta y evitando que el paciente deba realizarse varias extracciones de sangre. Un ejemplo reciente del impacto que el estudio del genoma completo puede tener en el diagnóstico de las enfermedades raras, especialmente en los trastornos del neurodesarrollo, es la creciente descripción de nuevos genes de ARN asociados a estas patologías, genes en su mayoría no capturados en los diseños de exoma (gen *RNU4-2*, asociado a trastorno sindrómico del neurodesarrollo, 3 diagnósticos recientes en el contexto del Proyecto IMPaCT Genómica; gen *RNU4ATAC*, asociado a síndrome de Lowry-Wood y a síndrome de Roifman; gen *SNAPC4*, asociado a trastorno del neurodesarrollo con regresión motora,

paraplejia espástica progresiva y disfunción oromotora; gene *MIR17HG*, asociado a síndrome de Feingold, etc.)

En el presente contrato se propone la actualización tecnológica necesaria tanto para hacer frente al aumento de la demanda como para poder realizar estudios del genoma completo, que supone una línea de desarrollo estratégica para el Hospital 12 de Octubre. Partiendo de los mismos recursos humanos que en los concursos anteriores (2019 y 2021) y asumiendo un incremento en el número de estudios del 45% en el último año, es necesaria la automatización del laboratorio con un equipamiento que reduzca el tiempo de intervención del usuario y el tiempo de preparación de librerías. Además, para tener la capacidad de estudiar el genoma completo se requiere de un secuenciador de mayor prestación.

**Madrid, a 3 de julio de 2024**

Firmado digitalmente por MARTIN  
CASANUEVA MIGUEL ANGEL -

Fecha: 2024.07.03 13:50:02 +02'00'

Fdo.: Dr. Martín Casanueva

Jefe de Servicio de Genética

## **ANEXO I**

### **Evolución de la demanda desde la internalización de la secuenciación NGS en la Sección de Genética Clínica del Servicio de Genética:**

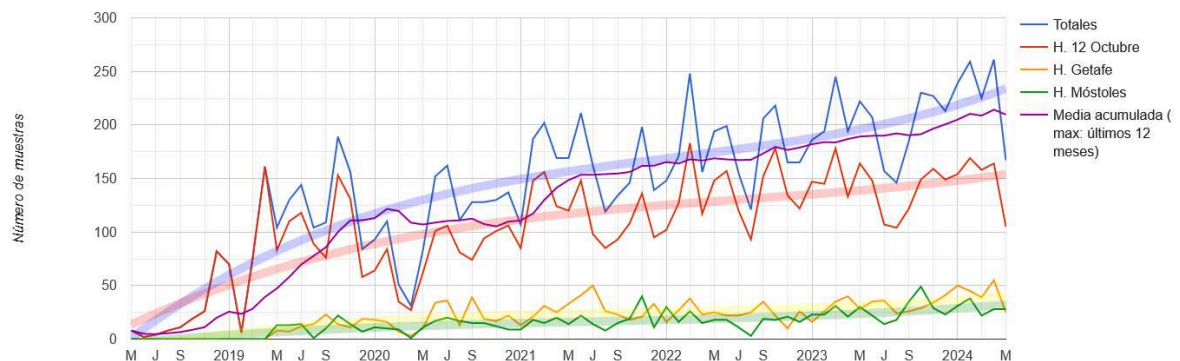
La internalización de la secuenciación NGS en la sección de Genética Clínica tuvo lugar en el año 2019, implementándose la técnica de captura, enriquecimiento y secuenciación del exoma completo para el diagnóstico de las enfermedades de etiología genética no oncológicas ni hematológicas, realizándose éstos últimos estudios en los Servicios de Oncología/Anatomía Patológica y Hematología, respectivamente. Con la internalización de la secuenciación del exoma completo se asumieron 300 estudios/año procedentes del Hospital de Getafe, 300 estudios/año del Hospital de Móstoles y 936 estudios/año para cubrir la demanda interna del Hospital 12 de Octubre. Esta reorganización funcional de los estudios de secuenciación NGS entre los Hospitales de Móstoles, Getafe y 12 de Octubre sentó las bases para la creación del Nodo Sur de Genética de la Comunidad de Madrid, un Grupo de Trabajo integrado por genetistas de los tres Hospitales, al que se han ido incorporando genetistas de otros Hospitales como el Niño Jesús y La Princesa. Con éste último, además, se ha puesto en marcha a partir del último trimestre del año 2023 un novedoso circuito para el estudio del exoma a un número reducido de pacientes (~10 estudios/año) consistente en la secuenciación del exoma en el 12 de Octubre, siendo los genetistas del Hospital de La Princesa los responsables del análisis de los datos, la interpretación y la emisión del informe mediante conexión remota a la herramienta de análisis del 12 de Octubre. Este circuito de trabajo, único en los Servicios de Genética de la CAM, se está

valorando positivamente como modelo para la cartera de servicios de genómica de la CAM. Por último, en la internalización de la secuenciación NGS se asumió también un número reducido de estudios procedentes del Hospital Gómez Ulla (~15 estudios/año) y desde el año 2024 se realizan los estudios de hipoacusias hereditarias del Hospital Infanta Leonor de Vallecas (~20-40 estudios/año)

Evolución de la demanda de estudios de NGS desde la internalización en el año 2019*						
Hospital	2019	2020 (pandemia)	2021	2022	2023	2024 (5 meses)
H. 12 de Octubre	1020	847	1236	1454	1554	703
H. Móstoles	85	142	192	197	305	137
H. Getafe	107	231	324	270	351	206
H. Gómez Ulla	NA	NA	6	7	9	8
H. de La Princesa	NA	NA	NA	NA	3	5
H. Infanta Leonor	NA	NA	NA	NA	NA	19
Total	1212	1220	1758	1928	2212	1078

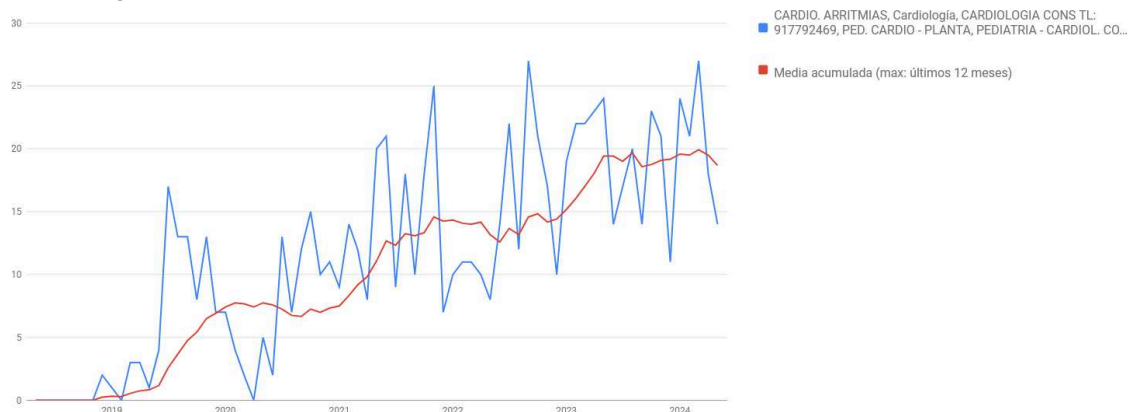
\* **Estudios primarios que requieren gasto de reactivos secuenciación.** Sumado a estos estudios, existe la posibilidad de solicitar reanálisis del estudio primario con la emisión de un nuevo informe. Desde el año 2019 se han realizado 662 reanálisis, que no requieren gasto de reactivos, pero sí tiempo de análisis del Facultativo.

Gráfica de evolución de la demanda desde el año 2019:



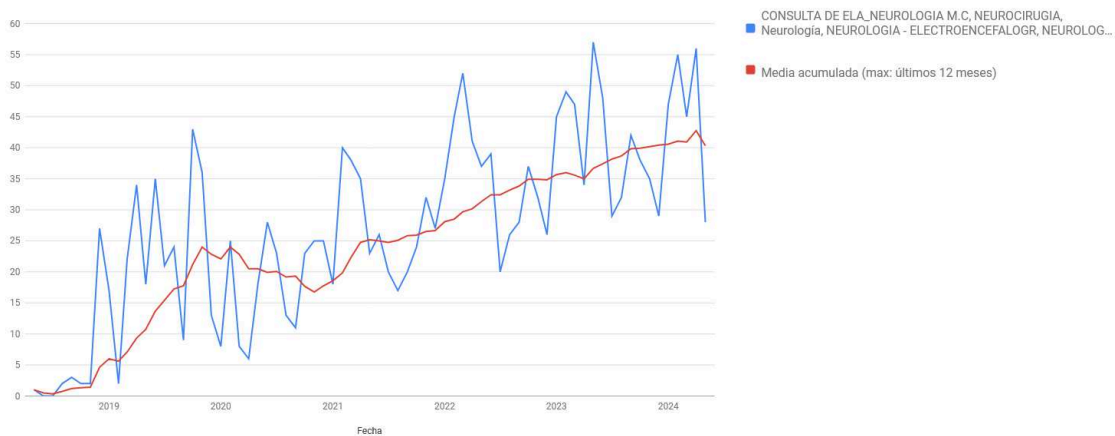
Demanda del Hospital 12 de Octubre por especialidad:

1. Cardiología: año 2019 -> 83; año 2023 -> 230



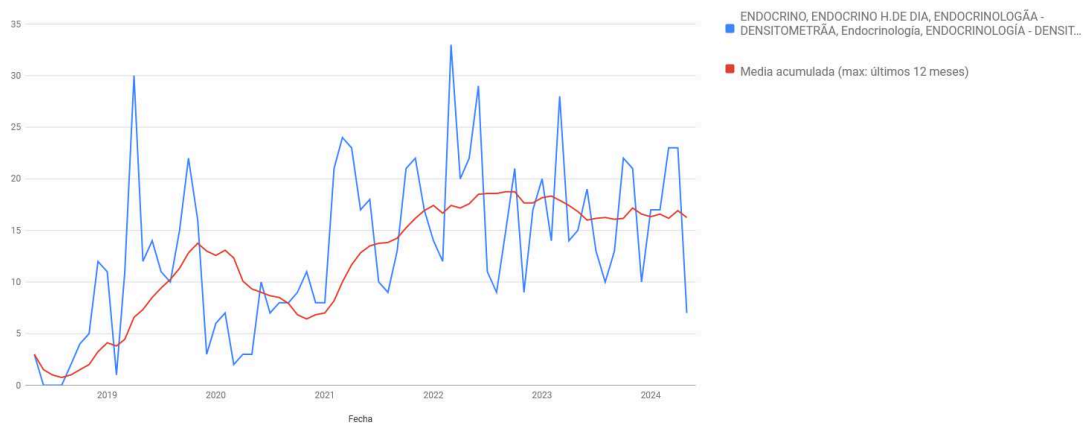
## 2. Neurología: año 2019 -> 274; año 2023 -> 485

Número de muestras



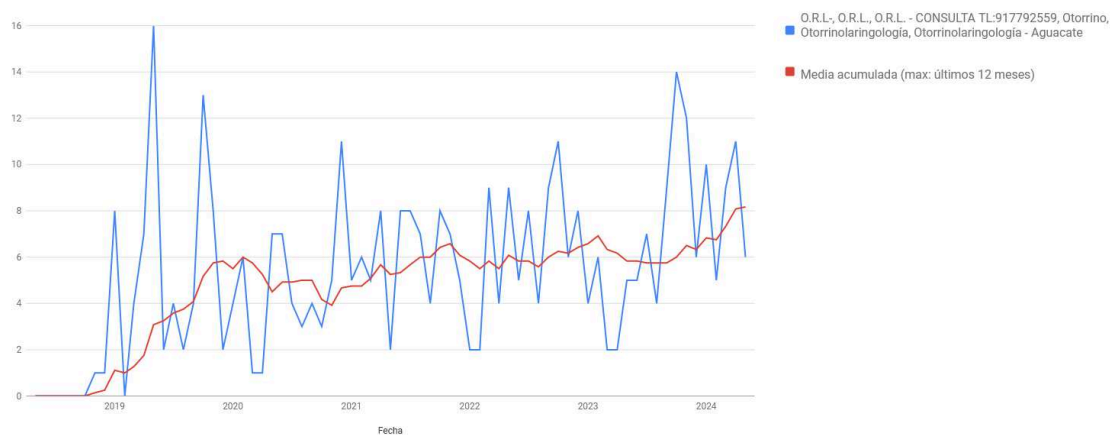
## 3. Endocrinología: año 2019 -> 156; año 2023 -> 199

Número de muestras



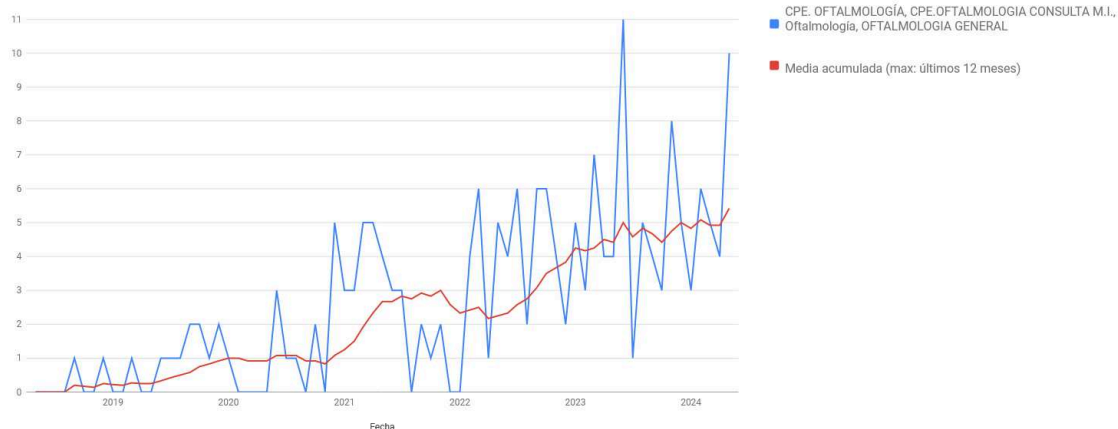
## 4. Otorrinolaringología: año 2019 -> 70; año 2023 -> 76

Número de muestras



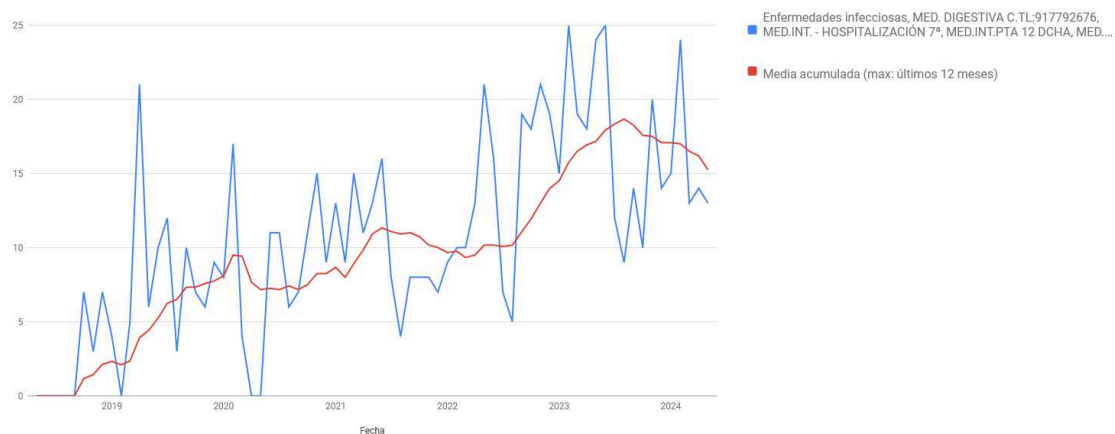
## 5. Oftalmología: año 2019 -> 11; año 2023 -> 60

Número de muestras



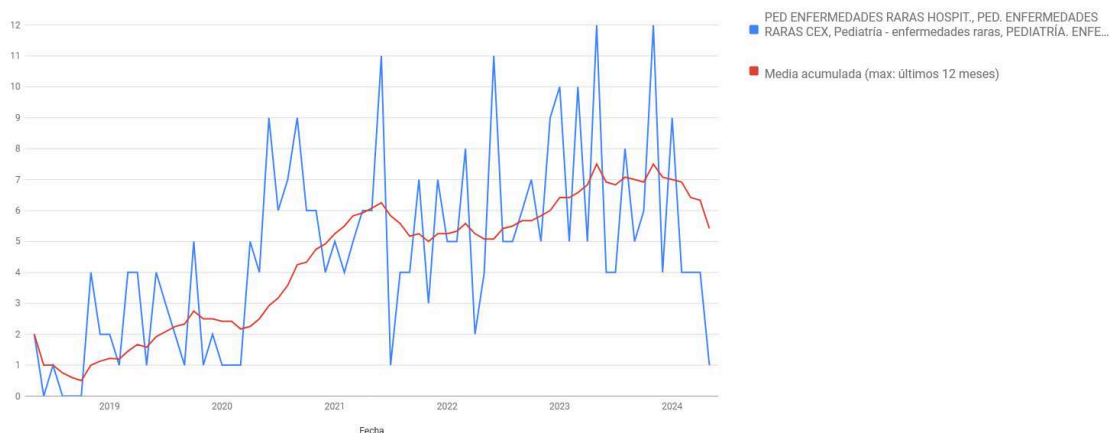
## 6. Medicina interna: año 2019 -> 93; año 2023 -> 169

Número de muestras



## 7. Enfermedades metabólicas – enfermedades raras: año 2019 -> 30; año 2023 -> 85

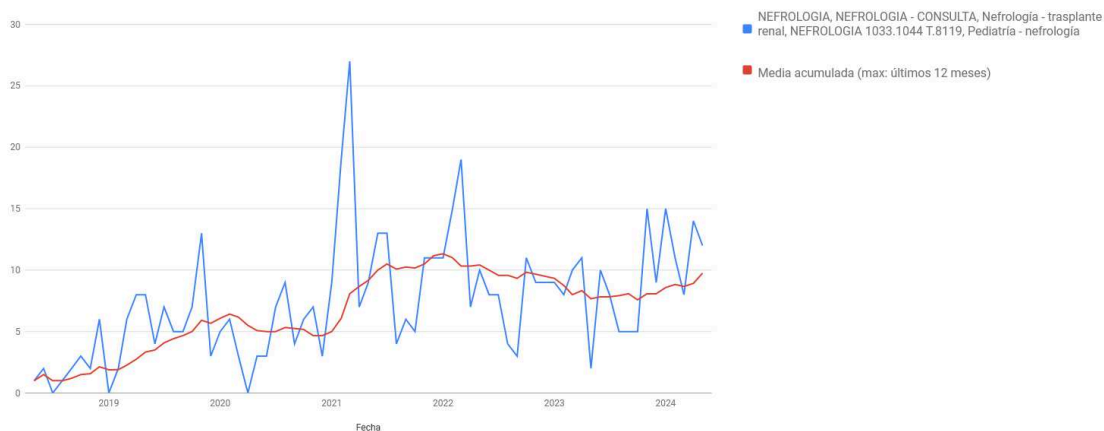
Número de muestras





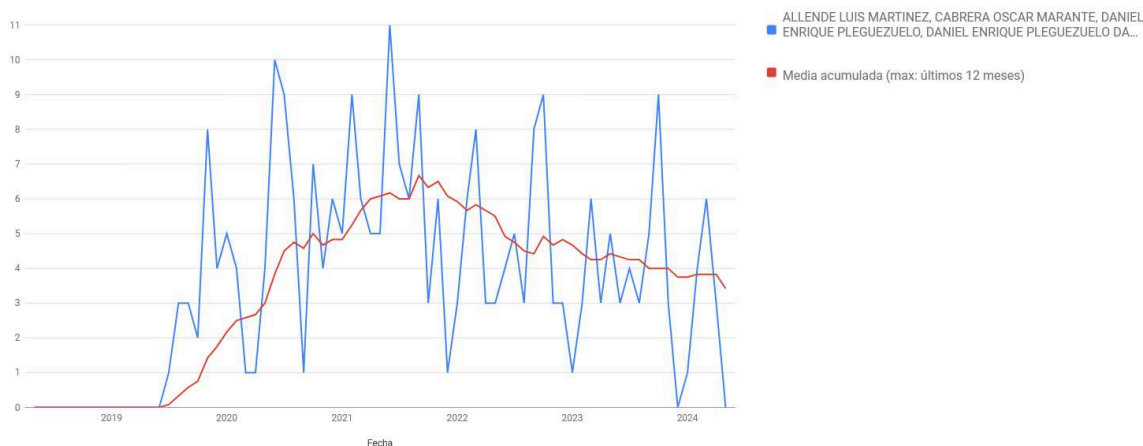
## 8. Nefrología: año 2019 -> 68; año 2023 -> 97

Número de muestras



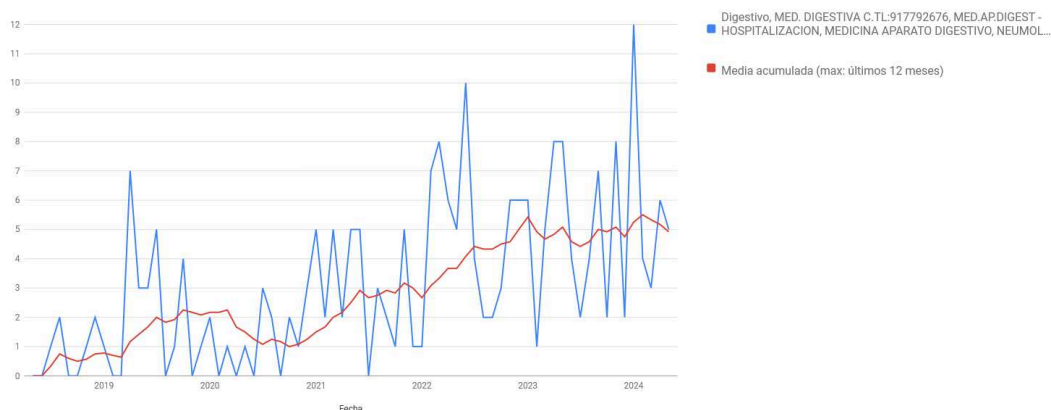
## 9. Inmunología – inmunodeficiencias: año 2019 -> 21; año 2023 -> 45

Número de muestras

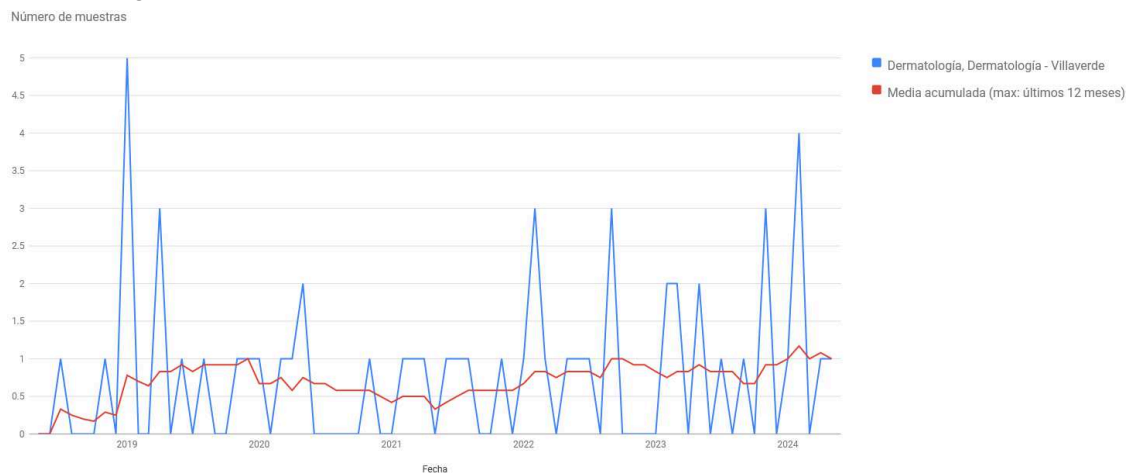


## 10. Neumología y digestivo (+ Unidad de Fibrosis Quística): año 2019 -> 25; año 2023 -> 57

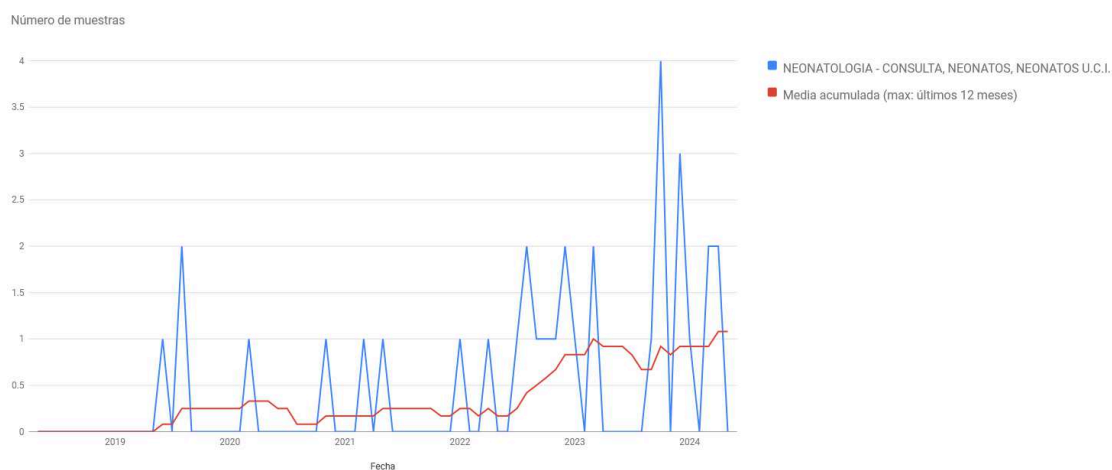
Número de muestras



#### 11. Dermatología: año 2019 -> 12; año 2023 -> 11



#### 12. Neonatos: año 2019 -> 3; año 2023 -> 11



#### 13. Estudios de exoma prenatales: año 2022 -> ; año 2023 ->

2022: 12

2023: 30

2024-Mayo: 19

Además de estas demandas hay indicar y prever aumentos por incorporación de otra áreas de patología que hacían pruebas por investigación y que nos han mostrado su necesidad e interés e incorporar estas pruebas o parte de ellas en nuestros estudios asistenciales de NGS, tales como Hipertensión Pulmonar y la Unidad ELA.