

Informe final publicable de proyecto

Herramientas genómicas costo-efectivas para el diagnóstico de enfermedades raras

Código de proyecto ANII: FSS_X_2022_1_173209

Fecha de cierre de proyecto: 01/03/2025

SPANGENBERG, Maria Lucia (Responsable Técnico - Científico)

RAGGIO RISSO, Víctor Enrique (Co-Responsable Técnico-Científico)

BATALLA, Ana (Investigador)

BRANDES LAMAS, Mariana Sofía (Investigador)

DALLAGIOVANNA MUÑIZ, Bruno (Investigador)

DELLOCA RUNCO, Nicolás (Investigador)

DOMINGUEZ, María Fernanda (Investigador)

GERSTENBLÜTH RAVAZZANI, Mariana (Investigador)

MUSSIO, Irene (Investigador)

NAYA MONTEVERDE, Hugo Mario (Investigador)

RODRÍGUEZ, Soledad (Investigador)

SIMOES AMARO, Camila (Investigador)

TORT ALMEIDA, José Francisco (Investigador)

TRIUNFO URRETAVIZCAYA, Patricia María (Investigador)

URQUIOLA CHADAREVIAN, Lucía (Investigador)

INSTITUTO PASTEUR DE MONTEVIDEO (Institución Proponente) \\ FIOCRUZ CURITIBA (ICC) \\

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. HOSPITAL DE CLÍNICAS \\ UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE MEDICINA \\

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS Y DE ADMINISTRACIÓN \\ INSTITUTO PASTEUR DE MONTEVIDEO

Resumen del proyecto

Las enfermedades raras (ER) representan un problema médico, familiar y social, por la problemática que genera para el paciente, su familia, el sistema de salud y la sociedad. Se estima que el 7% de la población mundial padece de este tipo de enfermedades. Los pacientes con ER deben superar con frecuencia una "odisea diagnóstica", la cual implica múltiples consultas con especialistas y diversos estudios, durante largos períodos de tiempo (en promedio 5 años), para obtener un diagnóstico adecuado. Este diagnóstico tardío puede tener un gran impacto en la calidad de vida y aún en el pronóstico, además del desgaste emocional y el gasto económico que implica. Este proyecto busca, por un lado, aportar al diagnóstico de las ER a través de tecnologías de secuenciación masiva, como el exoma completo. Consideramos a esta herramienta la más adecuada, dado que el 80% de las enfermedades mendelianas son ocasionadas por cambios en estas regiones.

Por el otro, se plantea desarrollar un pipeline bioinformático basado "en la nube" para disminuir sustancialmente los tiempos de análisis, pasando de varios días que requiere el análisis bioinformático, incluso en clusters de gran capacidad, a 10 minutos por cada caso. Esto no sólo implica acortar los tiempos diagnósticos, sino que también se democratiza el acceso a dichos análisis ya que no sería necesario contar con una gran infraestructura computacional local.

Asimismo, se propondrán lineamientos generales para homogeneizar los pasos diagnósticos para la indicación de estudios genómicos en los pacientes con ER. Por otro lado, se estimarán los costos que implican para el sistema de salud y el estado en general las enfermedades raras, y el impacto económico de un diagnóstico tardío. Finalmente, los datos de las variantes encontradas se harán disponibles para mejorar los algoritmos de interpretación de variantes para futuros análisis.

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias de la Computación e Información / Ciencias de la Información y Bioinformática (hardware va en "Ingeniería Eléctrica, Electrónica y de Información") / Genómica médica

Palabras clave: genómica médica / secuenciación masiva / genómica humana /

Antecedentes, problema de investigación, objetivos y justificación.

Antecedentes:

Las enfermedades raras (ER), aunque individualmente infrecuentes, afectan a aproximadamente el 7% de la población mundial. En Uruguay, como en otros países, el diagnóstico de estas enfermedades representa un gran desafío clínico y de gestión sanitaria. La mayoría de las ER son de causa genética y afectan a niños, con importantes implicancias en calidad y expectativa de vida. En este contexto, la Unidad de Bioinformática del Institut Pasteur de Montevideo y el Departamento de Genética de la Facultad de Medicina han trabajado desde 2014 en iniciativas como el proyecto URUGENOMES, desarrollando experiencia y capacidad local en el análisis de datos genómicos.

Problema de investigación:

Existe una "odisea diagnóstica" que enfrentan los pacientes con ER: largos períodos, múltiples estudios y consultas antes de llegar a un diagnóstico certero. Este proceso, además de ineficiente, genera costos emocionales, médicos y económicos significativos. A pesar de la disponibilidad de tecnologías como la secuenciación masiva, su implementación clínica sigue siendo limitada por barreras técnicas y logísticas, como el procesamiento bioinformático intensivo y la falta de lineamientos uniformes.

Objetivos:

Objetivo general: Desarrollar herramientas genómicas costo-efectivas para mejorar el diagnóstico de enfermedades raras en Uruguay y generar capacidades locales en el análisis de exomas en el contexto de genómica médica.

Objetivos específicos incluyen:

Aplicar secuenciación masiva (exoma completo) en casos seleccionados.

Desarrollar un pipeline bioinformático en la nube que reduzca drásticamente los tiempos de análisis.

Establecer criterios para la indicación de estudios genómicos.

Evaluar el impacto económico del diagnóstico tardío y los beneficios de una estrategia temprana basada en genómica.

Contribuir a bases de datos nacionales que mejoren la interpretación futura de variantes.

Justificación:

El proyecto apunta a transformar el abordaje diagnóstico de las ER en el país, integrando tecnología de punta (NGS), desarrollo bioinformático eficiente y análisis económico aplicado al sistema de salud. Se busca reducir el tiempo diagnóstico, aumentar la precisión, y generar evidencia local para fundamentar políticas públicas. Además, promueve la equidad en el acceso a diagnóstico genético de calidad, especialmente en enfermedades poco frecuentes y altamente complejas, aportando también a la formación de recursos humanos y al avance científico del país.

Metodología/Diseño del estudio

Metodología:

Se seleccionaron pacientes con sospecha de ER sin diagnóstico confirmado a través del Departamento de genética de la Facultad de Medicina. Se aplicó secuenciación de exoma completo (WES). Los datos se procesaron mediante un pipeline bioinformático desarrollado localmente y adaptado a entornos de nube, que incluye alineamiento, llamado de variantes, anotación y priorización clínica. Se aplicaron criterios ACMG para clasificación de variantes preventivas y se validaron hallazgos mediante Sanger en casos necesarios.

Se integraron datos clínicos, genéticos y administrativos para modelar los costos asociados al proceso diagnóstico tradicional versus uno basado en genómica. Además, se construyó un conjunto de datos de referencia de la población uruguaya para mejorar la interpretación futura de variantes. La metodología incluye una fuerte articulación entre equipos clínicos y bioinformáticos, con seguimiento sistemático de resultados, impacto y calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Resultados, análisis y discusión

Los resultados del proyecto aportan en dos áreas de trabajo. La primera, relacionada estrictamente a la mejora en el diagnóstico de enfermedades raras. Hemos realizado más de 300 exomas en niños con enfermedades raras en el contexto de este proyecto y otro (CSIC). Específicamente de este proyecto hemos financiado más de 100 con una tasa de éxito diagnóstica de más del 50%, lo que es un poco más elevado que en la literatura internacional. Esto implica que hemos logrado poner fin a la odisea diagnóstica de 50 familias. Asimismo hemos publicado (o en proceso de publicación) varios artículos científicos asociados al proyecto [1] y a descubrimiento de variantes patogénicas de esta cohorte [2,3,4,5].

Por otro lado, se ha trabajado en el área de modelado de costos que vienen asociados al proceso diagnóstico tradicional con el equipo de economía de la Facultad de ciencias sociales. En este contexto tuvimos que realizar encuestas a familiares de niños con enfermedades raras y a profesionales médicos ya que no logramos acceder al registro nacional de enfermedades raras que es donde pudiera existir la información necesitada. Estas informaciones recabadas fueron analizadas y se elaboró un informe para presentación a nivel de autoridades nacionales y se elaboró un artículo científico que está actualmente en revisión [6]. Uno de los resultados positivos de los análisis de las encuestas es que Uruguay tiene un promedio de duración de la odisea diagnóstica de cerca de los 2 años, lo que es bastante menor que los 5 años estimados a nivel mundial (si bien esta cifra está siendo revisada actualmente también). Estos resultados preliminares abrieron una nueva línea de investigación con el equipo de economía que permanecerá más allá de este proyecto a través de estudiantes de posgrado, ya que los costos específicos de los estudios vinculados a un proceso diagnóstico de una enfermedad rara en particular no se pudieron relevar en el contexto del presente proyecto, pero es algo de interés para poder estimar el momento "justo" (costo-efectivo) para incorporar el exoma como estudio diagnóstico.

Conclusiones y recomendaciones

Por un lado, se ha consolidado el grupo de trabajo clínico-básico que venimos desarrollando hace años entre la Unidad de Bioinformática del Institut Pasteur de Montevideo y el Departamento de Genética Médica de la Facultad de Medicina. Se han incorporado nuevos estudiantes en el contexto de este proyecto, se han realizado seminarios y workshops de análisis de variantes, han aumentado el número de pacientes analizados, entre otros. Asimismo se ha creado un nuevo grupo de trabajo en conjunto con el grupo de Economía de Ciencias Sociales, el cual va a permanecer activo más allá de la vida del proyecto. Hemos logrado ampliar nuestro campo de acción, no "sólo" en el análisis de datos genómicos sino también en la comprensión de las barreras de entrada de las estrategias genómicas en el sistema de salud. Consideramos que fue un proyecto muy productivo en muchos niveles, y nos gustaría que volviera a surgir una iniciativa de este tipo.

Productos derivados del proyecto

Tipo de producto	Título	Autores	Identificadores	URI en repositorio de Silo	Estado
Artículo científico	A labeled medical records corpus for the timely detection of rare diseases using machine learning approaches	Matias Rolando, Victor Raggio, Hugo Naya, Lucia Spangenberg & Leticia Cagnina		https://hdl.handle.net/20.500.12381/4061	Finalizado
Artículo científico	Two compound heterozygous variants in the CLN8 gene are responsible for neuronal cereidolipofuscinoses disorder in a child: a case report	Camila Simoes,Francisco Garagorry, Martín Graña,Soledad Rodríguez,María Haydee Aunchayna,Alejandra Tapie,Alfredo Cerisola,Gabriel Gonzalez,Hugo Naya,Lucía Spangenberg, Víctor Raggio		https://hdl.handle.net/20.500.12381/4062	Finalizado

Referencias bibliográficas

[1] Rolando M, Raggio V, Naya H, Spangenberg L, Cagnina L. A labeled medical records corpus for the timely detection of rare diseases using machine learning approaches. Sci Rep. 2025 Feb 26;15(1):6932. doi: 10.1038/s41598-025-90450-0. PMID: 40011510; PMCID: PMC11865299.

[2] Raggio V, Rodríguez S, Feder S, Gueçaimburú R, Spangenberg L. Exome Sequencing Reveals Biallelic Mutations in MBTPS1 Gene in a Girl with a Very Rare Skeletal Dysplasia. Diagnostics (Basel). 2024 Jan 31;14(3):313. doi: 10.3390/diagnostics14030313. PMID: 38337829; PMCID: PMC10855125.

[3] Case Report: Mycosis fungoides as an exclusive manifestation of common variable immunodeficiency in a family with a NFKB2 gene mutation. María Noel Spangenberg1 Sofía Grille1 Camila Simoes2,3 Mariana Brandes3 Joaquín Garcia-Luna2 Ana Inés Catalán2 Sabrina Ranero1 Matilde Boada1 Andreína Brugnini2 Natalia Trias2 Daniela Lens2 Víctor Raggio4 Lucía Spangenberg2,3*. Front. Oncol., 13 September 2023. | <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1248964>. Frontiers in Oncology 13, 2023.

[4] Raggio V, Graña M, Winiarski E, Mansilla S, Simoes C, Rodríguez S, Brandes M, Tapié A, Rodríguez L, Cibils L, Alonso M, Martínez J, Fernández-Calero T, Domínguez F, Mezquida MR, Castro L, Cerisola A, Naya H, Cassina A, Quijano C, Spangenberg L. Computational and mitochondrial functional studies of novel compound heterozygous variants in SPATA5 gene support a causal link with epileptogenic encephalopathy. Hum Genomics. 2023 Feb 27;17(1):14. doi: 10.1186/s40246-023-00463-x. PMID: 36849973; PMCID: PMC9972848.

[5] Identification of a Novel SACS Gene Mutation Leading to Spastic Ataxia Charlevoix-Saguenay Type: a case report. Under Review in Journal of Medical Case Reports.

[6] From the Rare to the Essential: Analyzing the Needs of Physicians and Families Managing Rare Diseases. Irene Mussio;

Patricia Triunfo; Mariana Gerstenblüth; Víctor Raggio; Patricia Cardozo; Hugo Naya; Lucia Spangenberg. Orphanet Journal of Rare Diseases (Under Review).

Licenciamiento

Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. (CC BY-NC-ND)