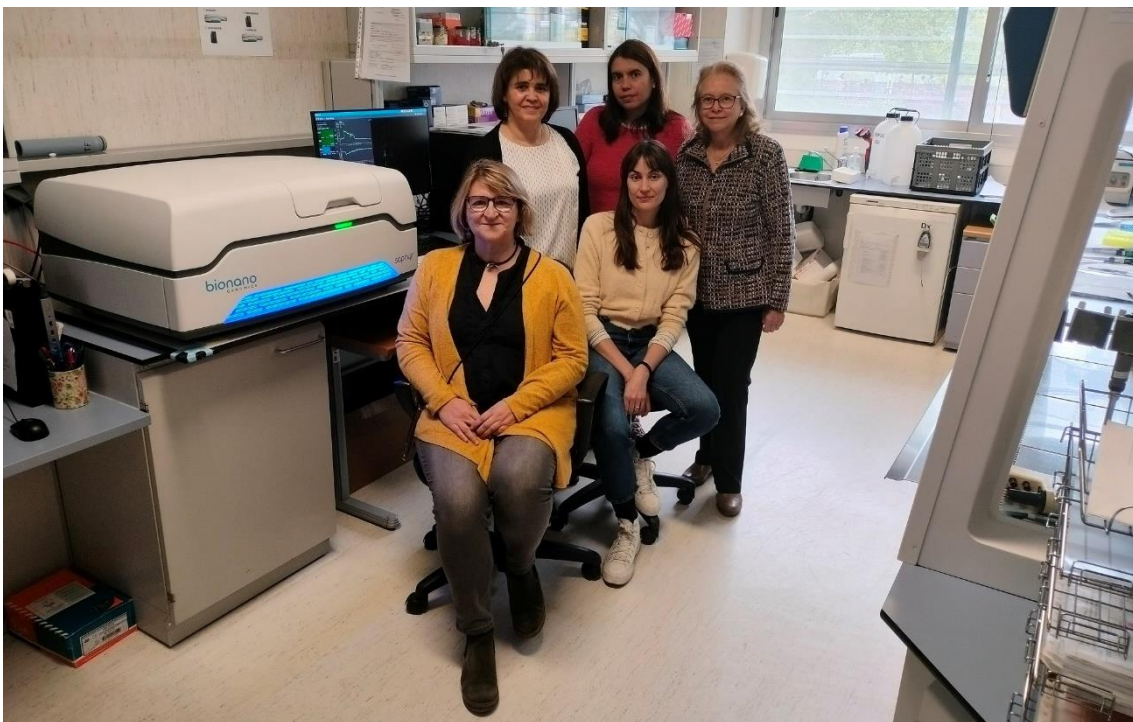


El ISCIII incorpora la tecnología de Mapeo Óptico del Genoma para mejorar el diagnóstico de enfermedades raras

16/05/2024



De pie, de izquierda a derecha, las investigadoras Gema Gómez Mariano y Esther Hernández San Miguel, y la directora del IIER, Eva Bermejo. Sentadas, también de izquierda a derecha, Beatriz Martínez, responsable del Programa de Casos sin Diagnóstico (SpainUDP), y la investigadora Marta Fernández Prieto. Junto a ellas, una de las máquinas que trabajan con la tecnología de Mapeo Óptico del Genoma.

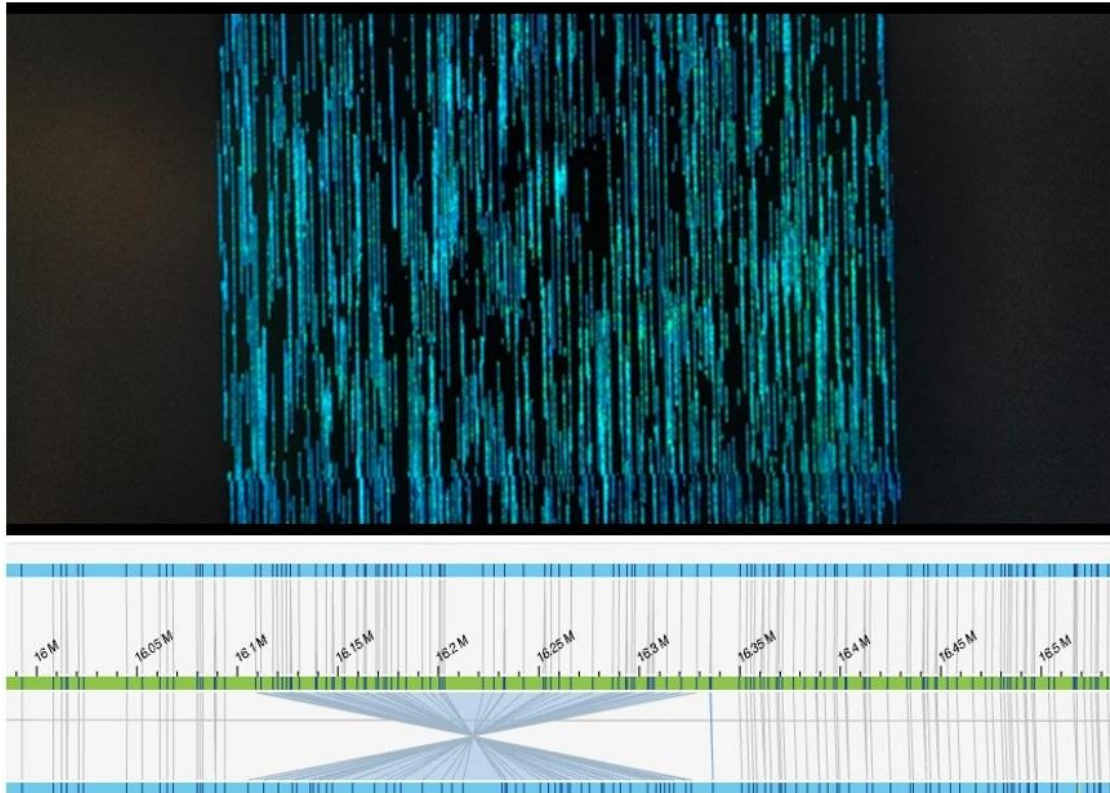
El [Instituto de Investigación de Enfermedades Raras \(IIER\)](#) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) ha incorporado recientemente en su Servicio de Diagnóstico Genético una nueva tecnología, el Mapeo Óptico del Genoma (OGM), que permitirá mejorar la identificación de enfermedades raras en personas que aún no están diagnosticadas. Dado que, pese a los grandes avances en las últimas décadas, las

técnicas utilizadas hasta el momento no logran identificar toda la variación genética que se produce en nuestro genoma, el mapeo óptico promete reforzar el arsenal tecnológico para seguir mejorando la detección de casos de enfermedades raras sin diagnóstico.

El genoma del ser humano está compuesto de unos 23.000 genes y, hasta el momento, se han descrito alrededor de 7.000 genes responsables de enfermedades, aunque aún se desconoce la causa genética de muchas patologías. Este hecho afecta especialmente a las enfermedades raras -se conocen más de 7.000-, que son más difíciles de investigar, diagnosticar y tratar porque su prevalencia entre la población es muy baja.

En las últimas décadas han sido muchas las tecnologías que se han desarrollado para poder detectar alteraciones genéticas ligadas a enfermedades raras. La citogenética permitió en su día detectar mutaciones que afectan a los cromosomas, y posteriormente la llegada de los arrays genómicos facilitó rastrear grandes regiones con importantes ganancias o pérdidas de material genético. Una de las tecnologías más recientes, y con mayor uso en la actualidad, es la secuenciación masiva (NGS), que tiene la capacidad para secuenciar genomas completos. Aun así, todavía quedan variaciones estructurales en el genoma difíciles de analizar y detectar: en este punto es donde el mapeo óptico del genoma puede aportar mejoras significativas.

El mapeo óptico del genoma permite superar algunas de las limitaciones de la secuenciación masiva; la NGS puede identificar de manera fiable variantes de un solo nucleótido y pequeñas ganancias y pérdidas de material, pero no logra identificar gran parte de la llamada variación estructural, cambios en el genoma derivados de inserciones, deleciones y variaciones amplias del número de copias genéticas en regiones genómicas repetitivas. Esta limitación de la NGS, una tecnología que ha permitido avances muy significativos en el estudio del genoma, impide en ocasiones detectar un gran número de variantes potencialmente causantes de patologías muy poco prevalentes.



La imagen superior muestra moléculas de ADN marcadas, con las que se hace el mapeo del genoma; la inferior ilustra una variante estructural detectada por mapeo óptico, identificada comparando patrones de marcaje a lo largo del genoma en la muestra de interés (azul) con las del genoma de referencia (verde).

El IIER-ISCI III lleva trabajando desde 2013 con un **Programa de Casos Sin Diagnóstico** denominado SpainUDP, cuyo objetivo es investigar la causa genética de muchas enfermedades raras que aún permanecen sin diagnóstico. Entre otros resultados, este Programa **ha logrado en la última década diagnosticar a 92 pacientes que padecen enfermedades ultrarraras**, es decir, las que tienen una prevalencia extremadamente baja y afectan sólo a menos de una persona por millón. En todo caso, se estima que sólo se estarían detectando entre el 40-50% de los casos sin diagnóstico, un porcentaje que, a pesar de ser importante, pone de manifiesto que quedan todavía muchos pacientes sin diagnóstico en los que es necesario extender los estudios genómicos. La tecnología de mapeo óptico espera aumentar estos porcentajes.

Gracias a esta técnica, se logra 'marcar' el genoma bajo estudio en sitios específicos estableciendo un mapa del mismo de alta resolución, lo que facilita el análisis directo de variantes estructurales medianas y grandes que serían difíciles de observar con métodos de secuenciación de lectura corta. Se estima que podría haber hasta un 20% de casos con enfermedades raras en los que la causa genética se deba a estas

variaciones estructurales que aún permanecen ocultas, con lo que la aplicación del OGM podría ayudar a resolver un número significativo de casos sin diagnóstico. En combinación con la secuenciación masiva de exomas y genomas completos, el mapeo óptico proporcionará en el estudio de casos sin diagnóstico una visión mucho mejor de la variación genómica en enfermedades difíciles de diagnosticar, facilitando una mejor atención y manejo de las enfermedades raras.

La responsable del Programa de Casos sin Diagnóstico del IIER-ISCIH, **Beatriz Martínez**, explica que los primeros resultados obtenidos mediante esta nueva técnica en un grupo pequeño de casos sin diagnóstico "son muy prometedores, ya que hemos identificado alteraciones estructurales, algunas de ellas de gran complejidad, que pueden explicar casos que permanecen sin resolver". **Estrella López**, coordinadora de SpainUDP, destaca también el uso de la misma en algunos proyectos internacionales, y la directora del IIER, **Eva Bermejo**, concluye: "Una vez más, es posible destacar los esfuerzos de búsqueda constante de soluciones innovadoras que permitan diagnosticar un mayor número de casos de enfermedades raras, teniendo en cuenta además que lograr un diagnóstico puede ser la puerta a una terapia que contribuya a mejorar la vida de las personas con estas patologías y de sus familias".