

Temas Especiales Estudios Genéticos

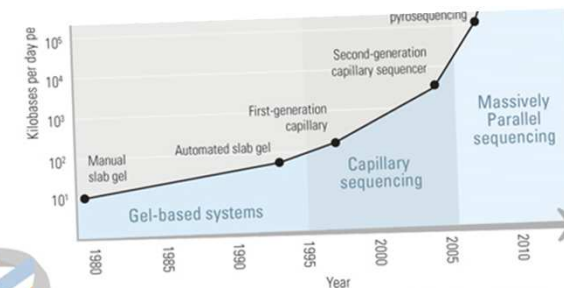
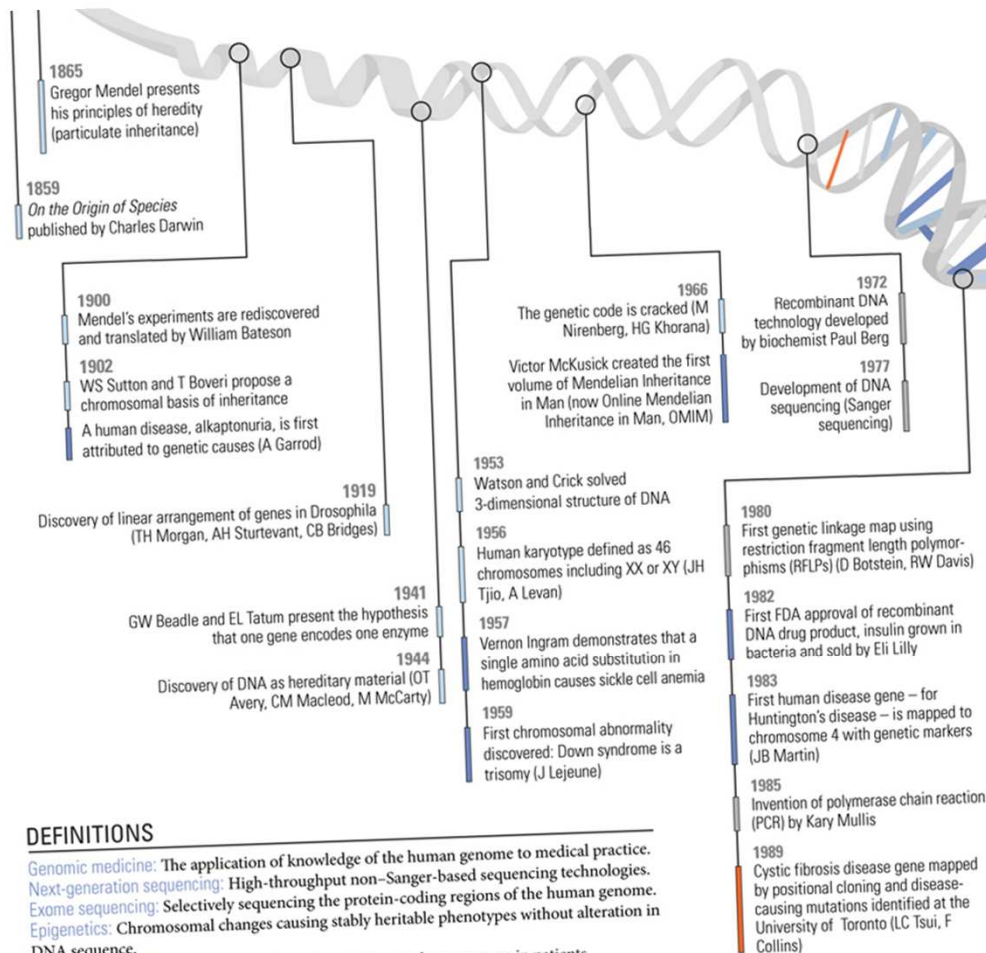
Gabriela Ivankovich Escoto

Pediatra Inmunóloga, Hospital Nacional de Niños

Presidente CEC-HNN

Agenda

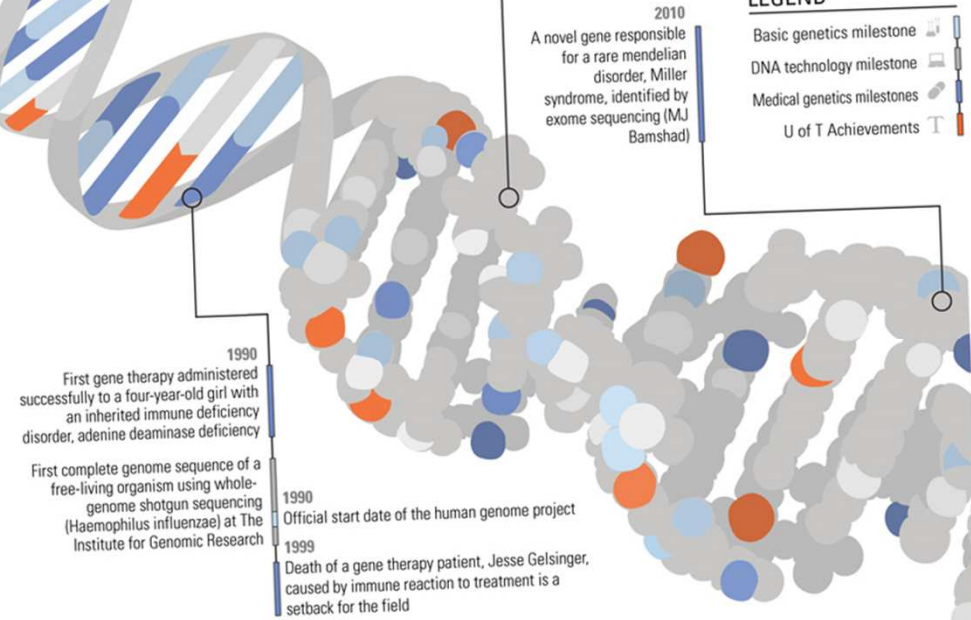
- Introducción de conceptos
- Interrogantes
- Nuevas técnicas disponibles, costos y consecuencias
- Legislación en Costa Rica
- Normas internacionales
- Comentarios finales



- 2005**
The HapMap project is complete: a database of human sequence variations
Appearance of massively parallel next-generation DNA sequencing
Genomewide map of DNA methylation patterns appears (M Weber, D Schübeler)
- 2008**
First human genome completed using massively parallel next-generation DNA sequencing (JM Rothberg)
- 2009**
Appearance of single molecule sequencing

LEGEND

- Basic genetics milestone
- DNA technology milestone
- Medical genetics milestones
- U of T Achievements



DEFINITIONS

- Genomic medicine:** The application of knowledge of the human genome to medical practice.
- Next-generation sequencing:** High-throughput non-Sanger-based sequencing technologies.
- Exome sequencing:** Selectively sequencing the protein-coding regions of the human genome.
- Epigenetics:** Chromosomal changes causing stably heritable phenotypes without alteration in DNA sequence.
- Pharmacogenetics:** The influence of genetic variation on drug response in patients.

2000: genome sequence published

- Without a doubt, this is the most important, most wondrous map ever produced by humankind.
- With this profound new knowledge, humankind is on the verge of gaining immense, new power to heal. Genome science will have a real impact on all our lives -- and even more, on the lives of our children.
It will revolutionize the diagnosis, prevention and treatment of most, if not all, human diseases.

Human genome project 2000



Genética y Ética

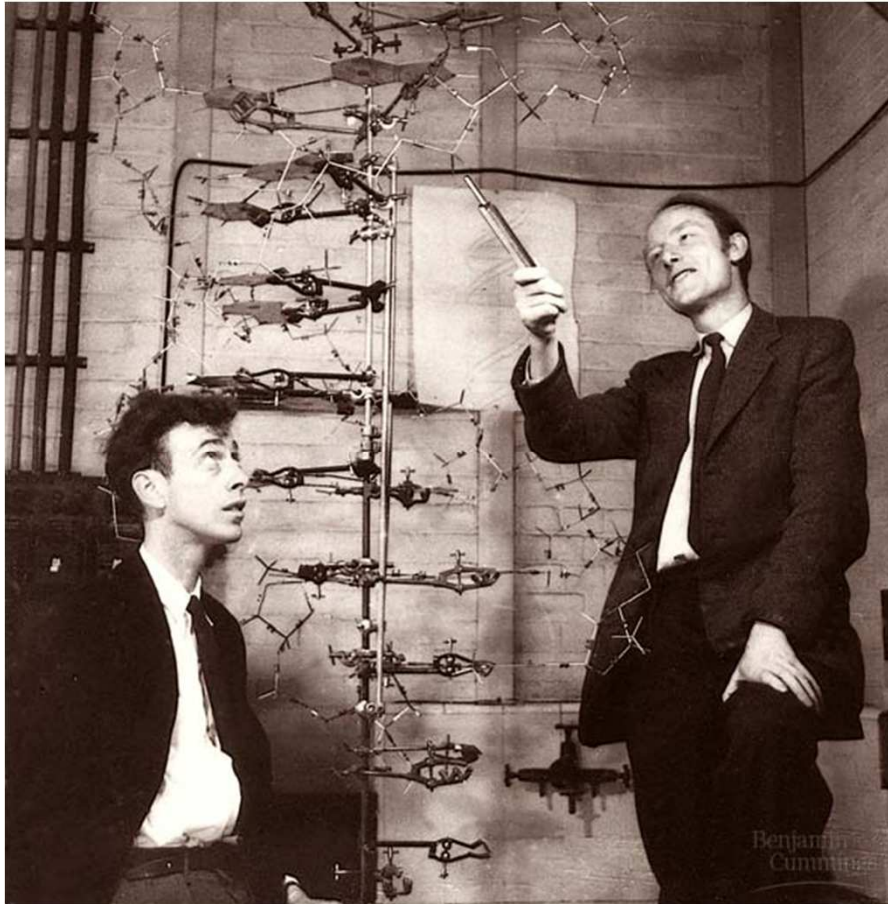
- Paciente consulta con su esposa. Se detecta que el feto tiene acondroplasia basado en un estudio de mutaciones. Existe una terapia *in utero* que podría curar al niño. ¿Qué hace?
 - a. Permite que el niño nazca como está y lo acepta
 - b. Acepta la nueva terapia a ver qué pasa
 - c. Termina el embarazo

¿Es investigación o práctica médica?



Genetics: “bench” or “bedside”?

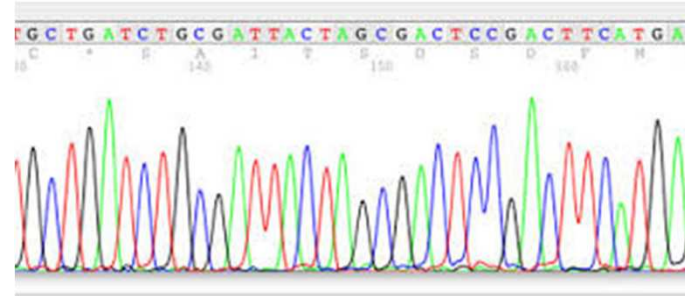
Science or health care?



Left: Watson and Crick describe the structure of DNA

Above: Breuning explains the consequences

Secuenciación Sanger: una secuencia a la vez



Next generation sequencing (NGS): millones de secuencias simultáneas



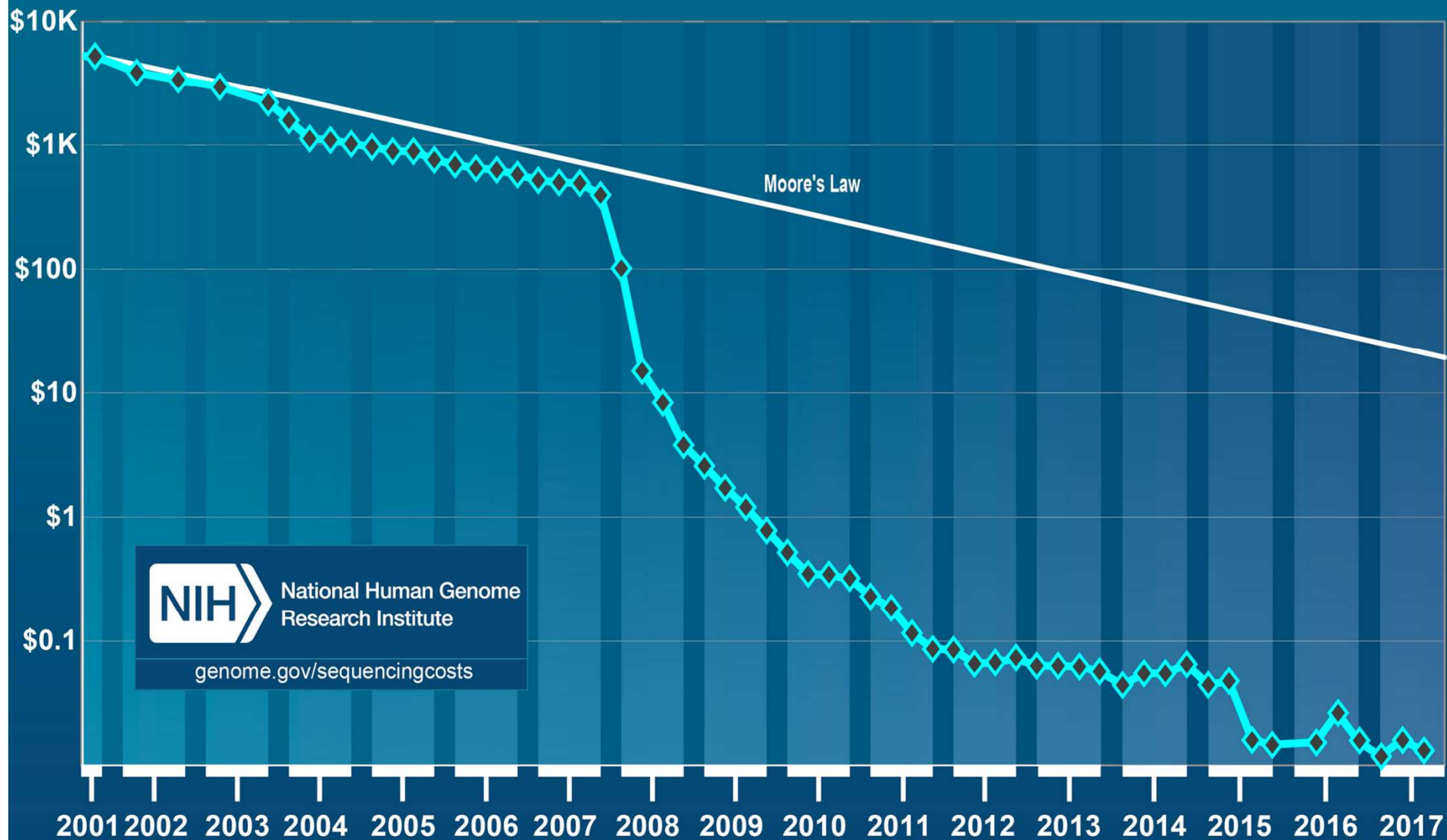
¿Es investigación o práctica médica?



TABLE 1 | Comparison of targeted panels, whole exome sequencing (WES), and whole genome sequencing (WGS).

	Targeted panel	WES	WGS
Target	300 genes	2% of genome	Entire genome
Cost per sample (USD)	\$250–500	\$800	\$1,400–1,600
Variants detected	Variable: depends on the panel size	~20,000	~4,000,000
Advantages	1. Customizable 2. Lowest cost	1. Identifies novel genetic causes of primary immunodeficiencies (PIDs) in coding regions 2. Low cost	1. Identifies novel genetic causes of PIDs in coding and non-coding regions 2. Detects structural variants 3. Most uniform depth of sequencing
Limitations	1. Variants limited to the pre-selected gene panel 2. Requires updates as new diseases are discovered 3. Cannot detect structural variants	1. Sequencing depth affected by poor/incomplete exome capture 2. Cannot detect non-coding or structural variants	1. Highest cost 2. Largest volume of data and the most complex analysis

Cost per Raw Megabase of DNA Sequence





- Cariotipo
- FISH
- Mutaciones para enfermedades
- Estudios de exoma y genoma completos

- Estudios de investigación
- Búsqueda de nuevas enfermedades

Consecuencias de Avances en Genética

- Cobertura y reintegro de pruebas genéticas
- Discriminación genética
- Consentimiento informado en práctica clínica e investigación
- Propiedad intelectual
- Privacidad y acceso de la información
- Regulación de pruebas genéticas
-

ARTÍCULO 10.- Contenido mínimo del documento de consentimiento informado

- h) En caso de obtención de muestras de sangre y otro tipo de material biológico, debe existir el consentimiento y el derecho a retractarse del participante sobre la transferencia de las muestras biológicas de material humano, las pruebas que se realizarán, dónde serán analizadas y si se entregarán o no los resultados de estas. En caso de que se pretenda guardarlas se debe indicar dónde, por cuanto tiempo y con quienes.

CAPÍTULO III

MUESTRAS BIOLÓGICAS DE MATERIAL HUMANO

- Artículo 19.- Uso y traslado de muestras biológicas
- Artículo 20.- Derecho a retractarse por el uso de las muestras biológicas de material humanos
- Artículo 21.- Acuerdos de transferencia
- Artículo 22.- Conservación y destrucción de las muestras biológicas de material humano
- Artículo 23.- Donación o cesión de muestras biológicas de material humano

Artículo 5º-**De las investigaciones biomédicas con células madre, genoma y proteoma humano.** Las investigaciones biomédicas atinentes a células madre, genoma o proteoma humano, deben cumplir con el propósito y finalidad de la Ley N° 234, a saber el mejoramiento directo o indirecto de la salud de las personas y respetar la dignidad humana. En particular, la investigación sobre genoma humano debe tener como límite el respeto a los derechos fundamentales de los involucrados con evaluación rigurosa de los riesgos y las ventajas que entraña y debe efectuarse con respeto de la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos de la Unesco.



La
Declaración Universal
sobre el Genoma Humano
y los Derechos Humanos:

de los principios
a la práctica

Artículo 5

- a) Una investigación, un tratamiento o un diagnóstico en relación con el genoma de un individuo, sólo podrá efectuarse previa evaluación rigurosa de los riesgos y las ventajas que entrañe y de conformidad con cualquier otra exigencia de la legislación nacional.
- b) En todos los casos, se recabará el consentimiento previo, libre e informado de la persona interesada. Si ésta no está en condiciones de manifestarlo, el consentimiento o autorización habrán de obtenerse de conformidad con lo que estipule la ley, teniendo en cuenta el interés superior del interesado.

Balance riesgo-beneficio
Consentimiento previo

Artículo 13

Las consecuencias éticas y sociales de las investigaciones sobre el genoma humano imponen a los investigadores responsabilidades especiales de rigor, prudencia, probidad intelectual e integridad, tanto en la realización de sus investigaciones como en la presentación y utilización de los resultados de éstas. Los responsables de la formulación de políticas científicas públicas y privadas tienen también responsabilidades especiales al respecto.

Artículo 19

a) En el marco de la cooperación internacional con los países en desarrollo, los Estados deberán esforzarse por fomentar medidas destinadas a:

- i) evaluar los riesgos y ventajas de la investigación sobre el genoma humano y prevenir los abusos;
- ii) desarrollar y fortalecer la capacidad de los países en desarrollo para realizar investigaciones sobre biología y genética humanas, tomando en consideración sus problemas específicos;
- iii) permitir a los países en desarrollo sacar provecho de los resultados de las investigaciones científicas y tecnológicas a fin de que su utilización en pro del progreso económico y social pueda redundar en beneficio de todos;
- iv) fomentar el libre intercambio de conocimientos e información científicos en los campos de la biología, la genética y la medicina.

b) Las organizaciones internacionales competentes deberán apoyar y promover las iniciativas que tomen los Estados con los fines enumerados más arriba.

International Compilation of Human Research Standards

2018 Edition

Compiled By:

Office for Human Research Protections
U.S. Department of Health and Human Services

Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights Section 16 of III Programme for 1998-1999 (1997): http://unesdoc.unesco.org/images/0011/00110_2/110220e.pdf#page=47

Autonomía - Consentimiento Informado



Información sobre los Hallazgos



Privacidad de los Participantes



Aspectos para el futuro

- Una compañía tiene la opción de “personalizar los bebés en tubos de ensayo” puede escoger las características que usted desee en color de ojos, inteligencia, capacidad deportiva, genes de enfermedades. ¿Qué hace?
 - a. Seguir adelante porque quiere un niño perfecto
 - b. Dejar que la naturaleza tome su curso
 - c. Escoger solo un niño sin enfermedades

Aspectos pendientes por estudiar...

- Diagnóstico de pre-implantación
- Células madre
- Células embrionarias
- Terapia génica
- Bancos de ADN y células inmortalizadas
- Estudios antes del inicio de los síntomas

1.- Las investigaciones en la naturaleza están permitidas pero han de realizarse con gran sentido de responsabilidad y con una ponderación de sus posibles consecuencias para el presente y futuro de la humanidad.



3.-.La libertad de investigación no es absoluta; tiene como limite el bien de la humanidad.



7.- Existen límites fundamentales en la experimentación genética del hombre. Los experimentos genéticos no pueden lesionar o poner en peligro la vida, la salud y la integridad del ser humano, incluido el no nacido.



9.- La terapia génica de células somáticas está en principio éticamente permitida.

