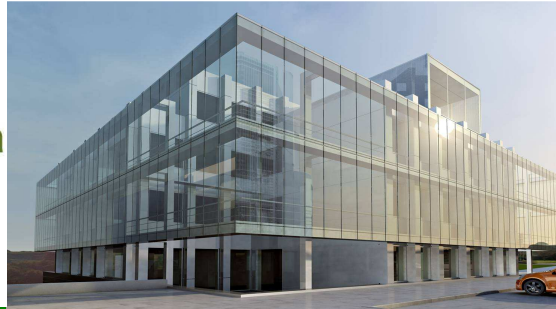


o+ehun

biobanco vasco para
la investigación

Fundación Vasca de Innovación
e Investigación Sanitarias



biodonostia
Instituto de Investigación



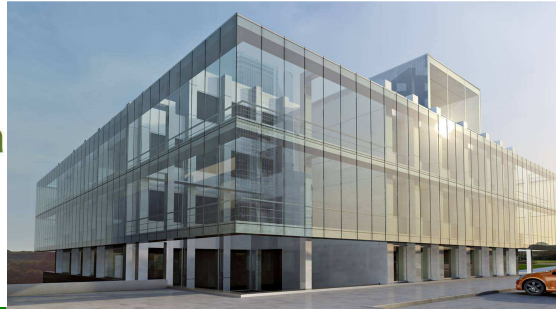
Instituto
de Salud
Carlos III

I CONGRESO DE LA RED NACIONAL DE BIOBANCOS

Clínicos como depositarios y solicitantes de muestras

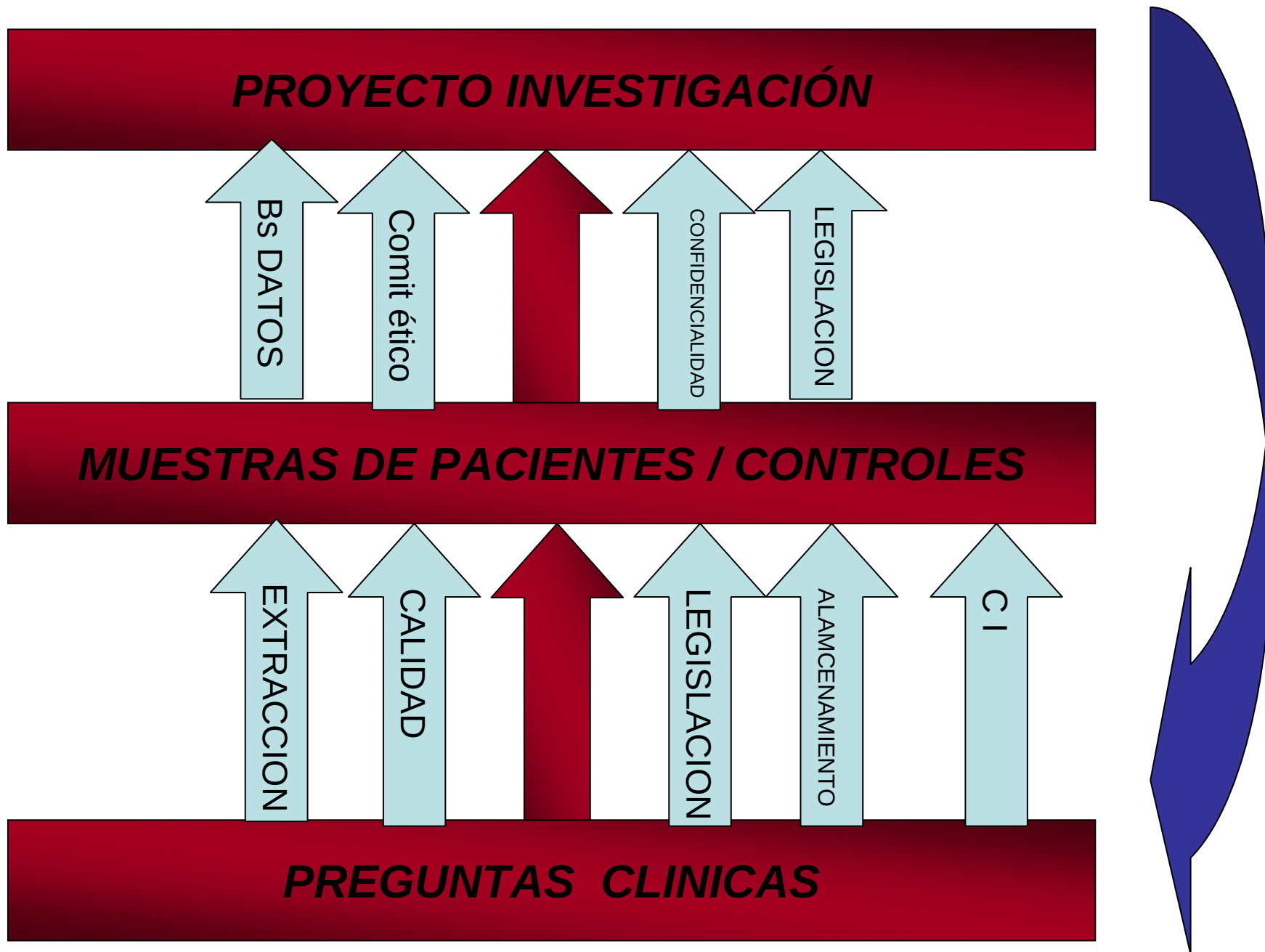
*Dr. Adolfo López de Munain
Unidad de Neurogenética
Servicio de Neurología
Hospital DONOSTIA
San Sebastián*

ciberNed



ESQUEMA DE LA CHARLA

- *Fines de un Biobanco*
- *Qué muestras interesan al Biobanco*
- *Quienes pueden ser depositarios*
- *Cómo estimular/facilitar el depósito de muestras*
- *Para que deben servir las muestras depositadas en el Biobanco*
- *Cuándo se pueden ingresar muestras en el Biobanco*
- *El futuro ya está aquí. Luces y sombras*
- *Algunas consideraciones finales*

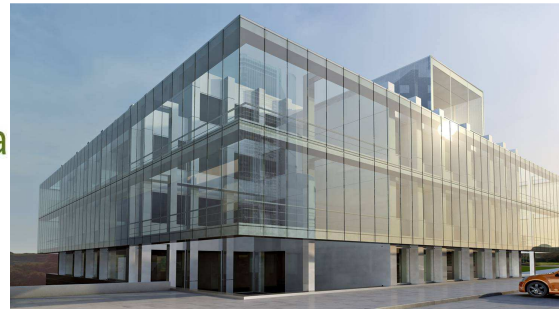




o+ehun

biobanco vasco para la investigación

Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias

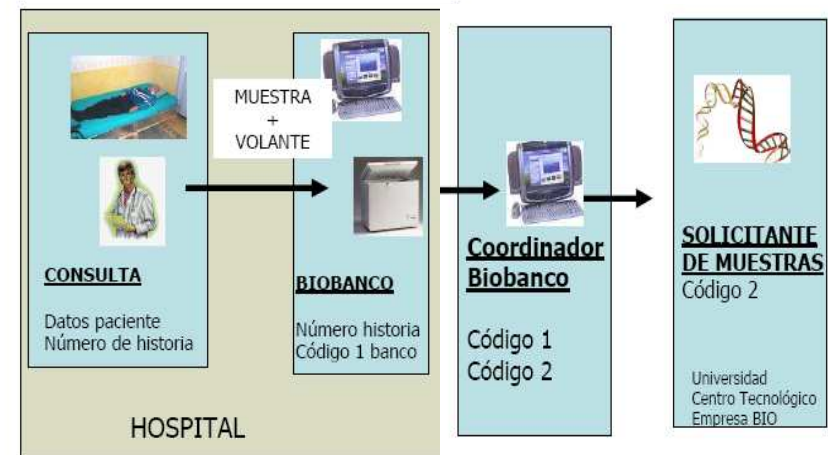
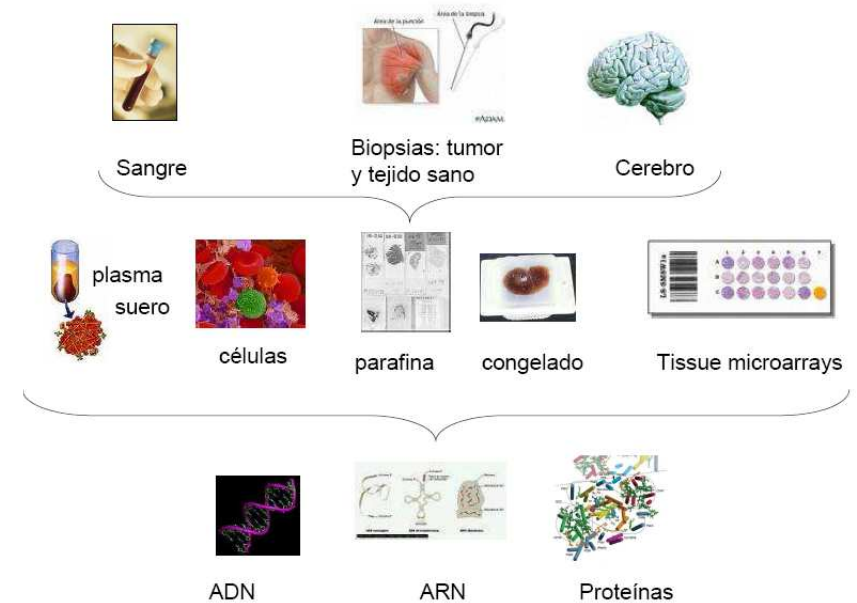
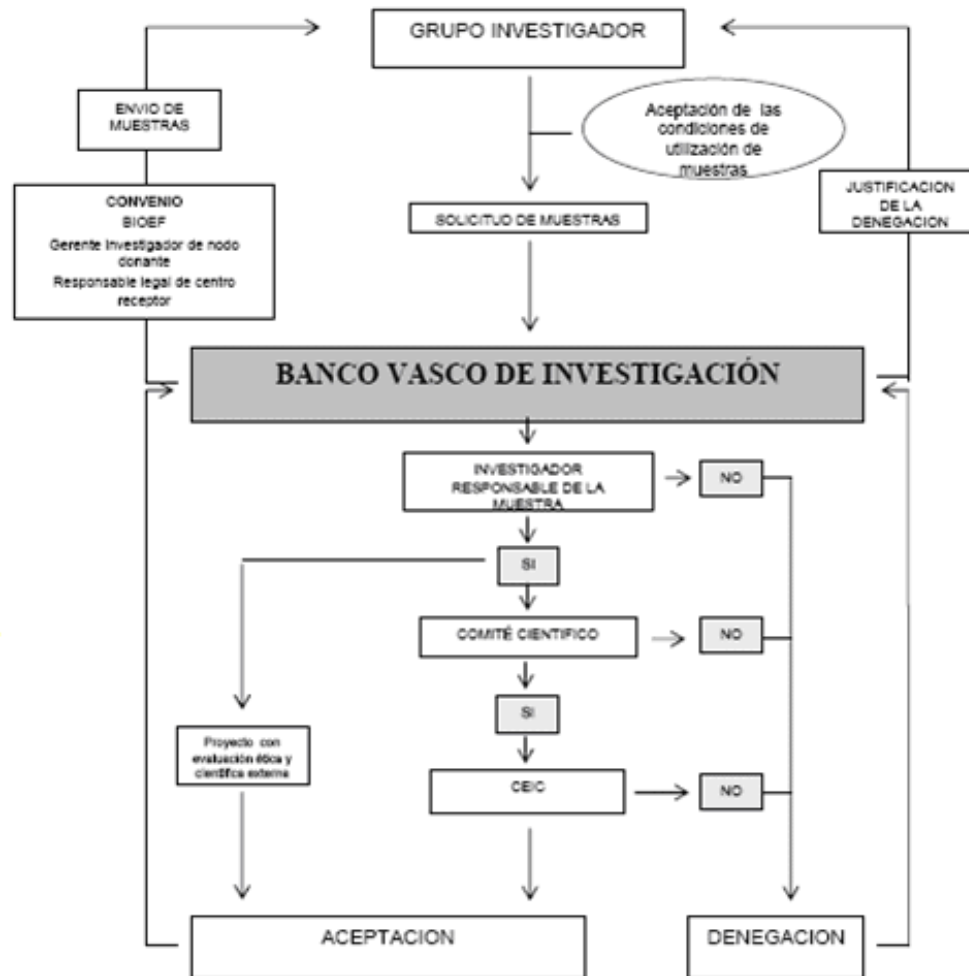


biodonostia

Instituto de Investigación



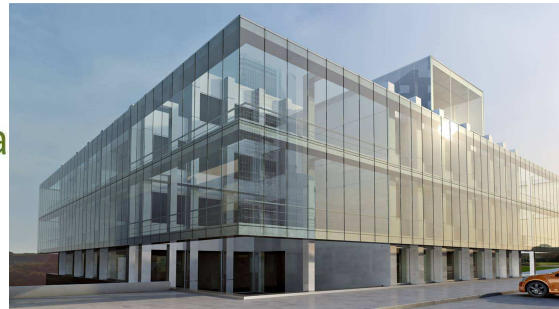
Instituto de Salud Carlos III



o+ehun

biobanco vasco para
la investigación

Fundación Vasca de Innovación
e Investigación Sanitarias



biodonostia
Instituto de Investigación

isc

Instituto
de Salud
Carlos III

Consentimiento
informado
LOPD

Normativa legal
Requisitos de calidad

CEIC
Comité Científico

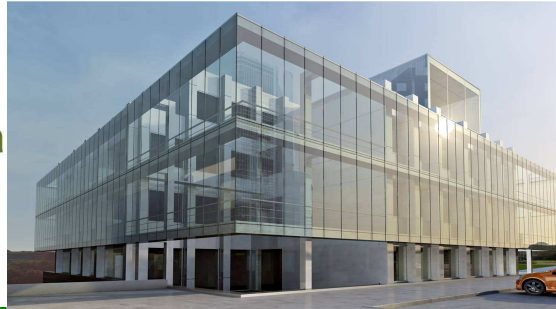
1. Donación por parte del paciente
2. Información a la familia del paciente



san
tras
cena
SEP



1. Investigadores
muestras
rectos
de las
por parte



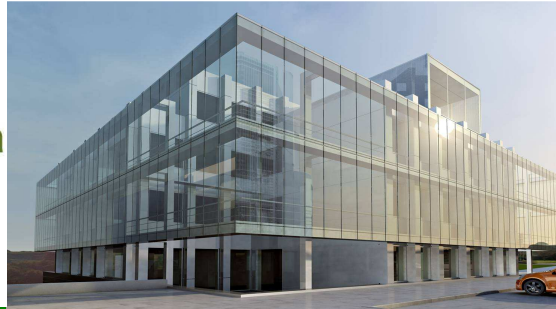
QUÉ MUESTRAS INTERESAN AL BIOBANCO

- *En realidad el Biobanco es CUSTODIO/GESTOR DE LAS MUESTRAS QUE INTERESAN AL CLINICO/INVESTIGADOR*
- *Muestras de sangre, plasma, ADN, RNA o tejidos de pacientes con:*
 - *Patologías prevalentes objeto de investigación (Alzheimer, Parkinson, Epilepsia,..) con una hipótesis que avale su conservación*
 - *Patologías menos frecuentes pero objeto de atención de estudios multicéntricos (esclerosis múltiple, ..)*
 - *Patologías raras (SIEMPRE)*
 - *Controles sanos*
 - *Por grupos de edad*
 - *Hipersanos (sujetos mayores de 85 años con buen estado de salud cognitivo y físico)*
 - *Gemelos mono y dizigóticos*
 - *Hermanos de padre/madre*



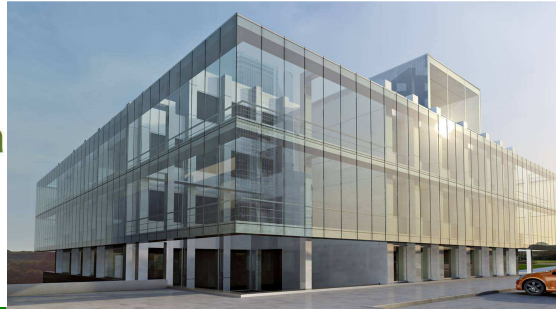
QUIENES PUEDEN SER DEPOSITARIOS

- *Cualquier clínico del Hospital, Atención Primaria que:*
 - *Pueda cumplimentar un conjunto mínimo de datos sobre la muestra*
 - *Informar sobre el objeto de la donación y recoger el Consentimiento informado de manera adecuada*
 - *Tenga posibilidades de recoger la muestra in situ o derivar a un servicio de extracción centralizada con unas garantías de calidad*
- *Servicios centrales (Genética, Microbiología, Bioquímica,...) → adecuar los consentimientos generales*
- *Los propios pacientes o sus tutores legales en ciertos casos cuando este clara la condición diagnóstico o al menos esten recogidos los datos clínicos (debe haber un clínico responsable como depositario)*
- *Controles sanos voluntarios (debe haber un clínico responsable como depositario)*



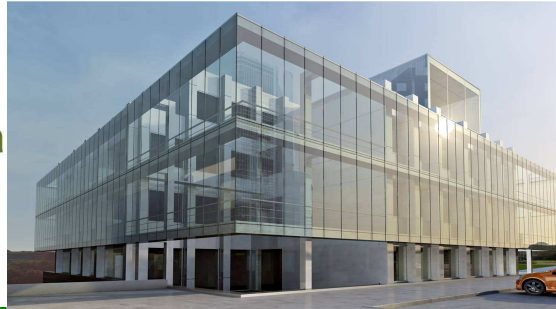
CÓMO ESTIMULAR/FACILITAR EL DEPÓSITO DE MUESTRAS

- *Campañas de información/concienciación (MEDICOS/POBLACION)*
- *Facilidades administrativas y de extracción de la muestra*
- *Simplificación de los consentimientos informados*
- *Incluir este trabajo dentro de las valoraciones profesionales (carrera profesional)*
- *Inclusión en estudios colaborativos multicéntricos*
 - *Enfermedades raras*
 - *Enfermedades de base genética*
 - *Estudios farmacogenéticos*
 - *Estudios de interacción genoma-ambiente*



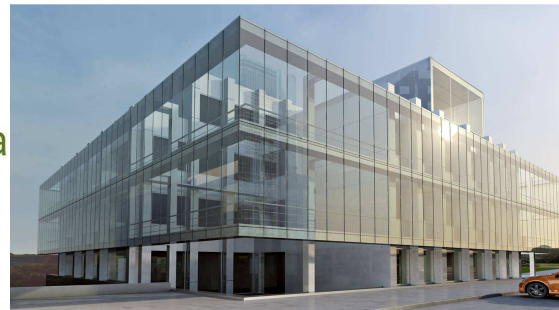
PARA QUE DEBEN SERVIR LAS MUESTRAS DEPOSITADAS EN EL BIOBANCO

- *Un biobanco debe recoger muestras y prestarlas. Su objetivo NO ES ACUMULAR sino prestar soporte a la INVESTIGACION (gestión de tesorería, relaciones entre Biobancos)*
 - *Para investigaciones de cohortes de pacientes con una enfermedad dada*
 - *Para estudios poblacionales (epidemiología genética)*
 - *Para estudios de farmacogenética*
 - *Para estudios de interacción de diversos riesgos*
- *Como custodio de materiales biológicos de significado indeterminado pero potencialmente útil*
 - *Controles poblacionales*
 - *Ensayos Clínicos*
 - *Epidemias (gripe A..)*



CUÁNDO SE PUEDEN INGRESAR MUESTRAS EN EL BIOBANCO

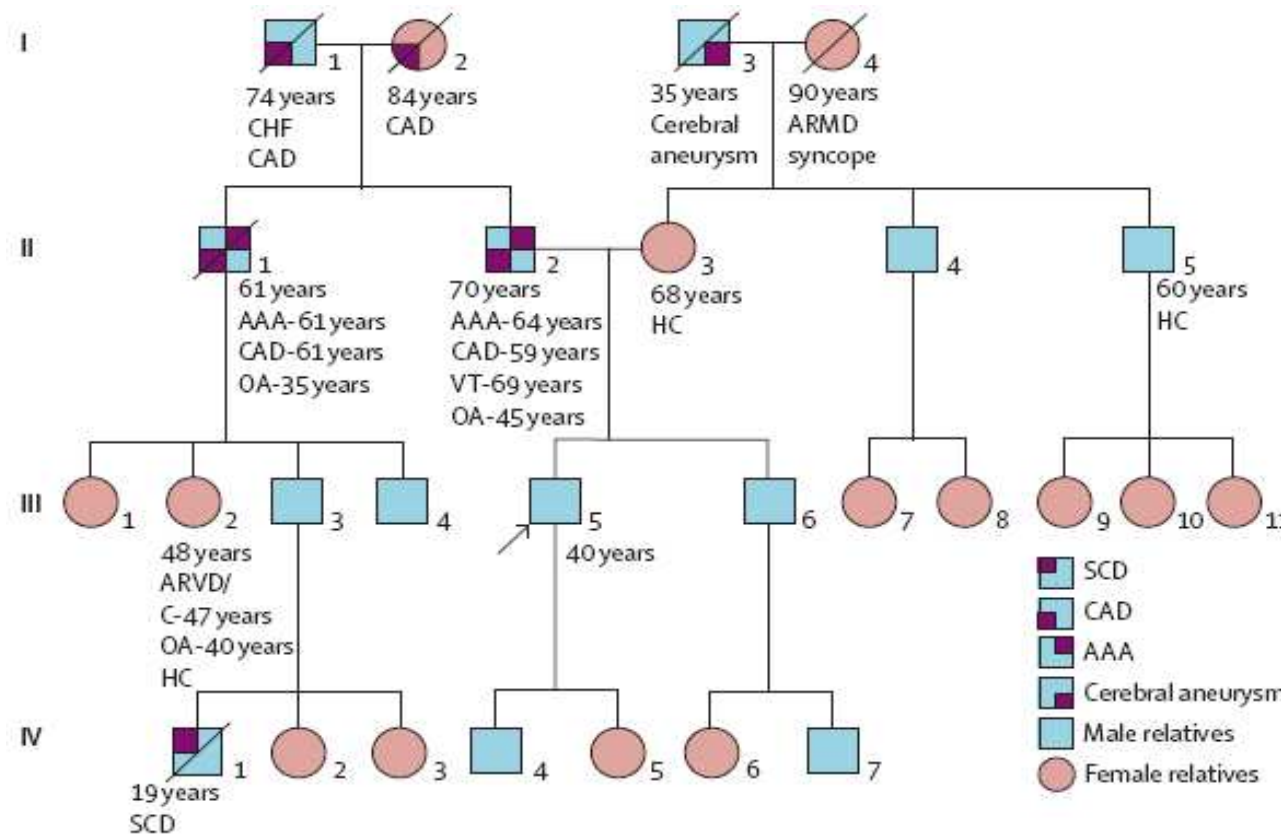
- *En condiciones normales, el ADN en cualquier momento*
- *Suero/plasma/orina y RNA a una hora fija por las condiciones de calidad*
- *Es algunas situaciones es importante recoger la medicación en uso*
- *Determinadas muestras valiosas (procedentes de cirugía, autopsias, etc.,) en el momento en que se produzcan (colaboración con los equipos de guardia y MIR)*
- *Hay que fijar condiciones para estudios epigenéticos: dieta, fármacos concomitantes, edad de la toma de la muestra*
- *Cuando la secuenciación masiva sea asequible y tengamos claros los beneficios → ¿Al alcanzar la mayoría de edad?, ¿antes? ¿nunca?*



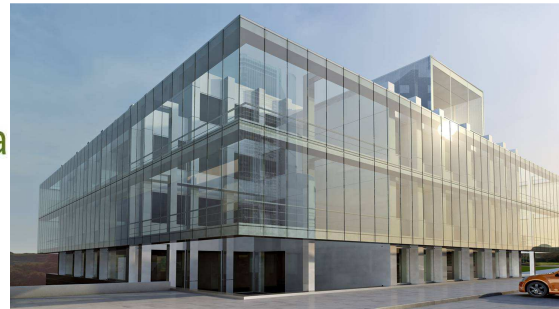
Clinical assessment incorporating a personal genome

Lancet 2010; 375: 1525-35

Euan A Ashley, Atul J Butte, Matthew T Wheeler, Rong Chen, Teri E Klein, Frederick E Dewey, Joel T Dudley, Kelly E Ormond, Aleksandra Pavlovic, Alexander A Morgan, Dmitry Pushkarev, Norma F Neff, Louanne Hudgins, Li Gong, Laura M Hodges, Dorit S Berlin, Caroline F Thorn, Katrin Sangkuhl, Joan M Hebert, Mark Woon, Hersh Sagreiya, Ryan Whaley, Joshua W Knowles, Michael F Chou, Joseph V Thakuria, Abraham M Rosenbaum, Alexander Wait Zaranek, George M Church, Henry T Greely, Stephen R Quake, Russ B Altman



	Patient	Reference range
Age (years)	40	..
Height (cm)	180	..
Weight (kg)	86	..
Body-mass index (kg/m ²)	26.5	..
Blood pressure		..
Systolic (mm Hg)	128	..
Diastolic (mm Hg)	80	..
Laboratory testing		
Haemoglobin (mmol/L)	9.7	8.4-11.0
Creatinine (μmol/L)	106.1	<110
Urea nitrogen (mmol/L)	7.1	1.8-8.9
Leucocyte count (10 ³ per μL)	4.9	4-11
Cholesterol		
Total (mmol/L)	5.6	..
LDL (mmol/L)	4.0	..
HDL (mmol/L)	1.2	..
Triglycerides (mmol/L)	0.8	..
High-sensitivity C-reactive protein (nmol/L)	<2	<25
Lipoprotein(a) (nmol/L)	285	<75

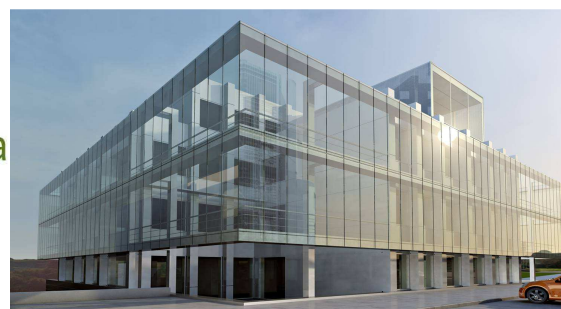


Clinical assessment incorporating a personal genome

Lancet 2010; 375: 1525-35

Euan A Ashley, Atul J Butte, Matthew T Wheeler, Rong Chen, Teri E Klein, Frederick E Dewey, Joel T Dudley, Kelly E Ormond, Aleksandra Pavlovic, Alexander A Morgan, Dmitry Pushkarev, Norma F Neff, Louanne Hudgins, Li Gong, Laura M Hodges, Dorit S Berlin, Caroline F Thorn, Katrin Sangkuhl, Joan M Hebert, Mark Woon, Hersh Sagreiya, Ryan Whaley, Joshua W Knowles, Michael F Chou, Joseph V Thakuria, Abraham M Rosenbaum, Alexander Wait Zaranek, George M Church, Henry T Greely, Stephen R Quake, Russ B Altman

Amino-acid substitution	Gene name	Chromosome number	Position	SNP location	Reference base*	Patient genotype	Associated disease†	Mutation databases‡	Functional prediction§	Mode of disease-gene inheritance
Previously described variants of unknown importance in disease-associated genes										
TMEM43 ²⁴ M41V	Transmembrane protein 43	3	14146021	None	A	A/G	ARVD/C	Reported in one of 150 probands with ARVD/C	Benign	Dominant, incomplete penetrance
MYBPC3 ²⁵ R326Q	Myosin-binding protein C, cardiac-type	11	47324447	rs34580776	C	C/T	Familial hypertrophic cardiomyopathy	Variant of unknown importance	Intermediate	Dominant, incomplete penetrance
Novel variants potentially associated with rare disease										
DSP ¹¹ R1838H	Desmoplakin	6	7528007	Novel	G	A/G	ARVD/C	Not found	Damaging	Dominant, incomplete penetrance
CDC73 ²⁶ Q430X	Parafibromin	1	191468879	Novel	C	C/T	Hyperparathyroidism, jaw tumour	Not found	Truncated protein	Dominant, loss of heterozygosity
CFTR ²⁷ G458R	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	7	116976093	Novel	G	A/G	Cystic fibrosis	Not found	Damaging	Recessive
HFE2 H174Y	Haemojuvelin precursor	1	144127058	Novel	C	C/T	Haemochromatosis, juvenile	Not found	Damaging	Recessive



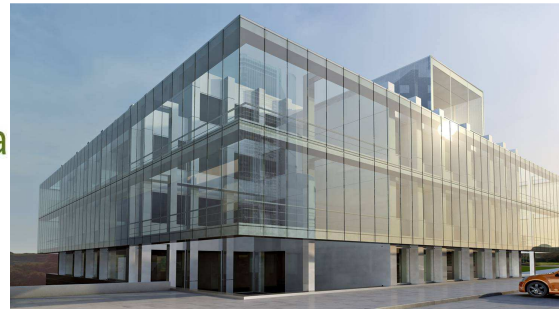
Clinical assessment incorporating a personal genome

Lancet 2010; 375: 1525-35

Euan A Ashley, Atul J Butte, Matthew T Wheeler, Rong Chen, Teri E Klein, Frederick E Dewey, Joel T Dudley, Kelly E Ormond, Aleksandra Pavlovic, Alexander A Morgan, Dmitry Pushkarev, Norma F Neff, Louanne Hudgins, Li Gong, Laura M Hodges, Dorit S Berlin, Caroline F Thorn, Katrin Sangkuhl, Joan M Hebert, Mark Woon, Hersh Sagreiya, Ryan Whaley, Joshua W Knowles, Michael F Chou, Joseph V Thakuria, Abraham M Rosenbaum, Alexander Wait Zaranek, George M Church, Henry T Greely, Stephen R Quake, Russ B Altman

	Gene name	SNP location	Patient genotype	Drug(s) affected	Summary of effects	Level of evidence
SLCO1B1	Solute carrier organic anion transporter family, member 1B1	rs4149056	T/T	HMG-CoA reductase inhibitors (statins)	No increased risk of myopathy	High ³²⁻³⁴
CYP2C19	Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	rs4244285	A/G	Clopidogrel and CYP2C19 substrates	CYP2C19 poor metaboliser; many drugs might need adjustment	High ³⁵
VKORC1	Vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1	rs9923231	C/T	Warfarin	Reduced dose needed	High ³⁶
CYP4F2	Cytochrome P450, family 4, subfamily F, polypeptide 2	rs2108622	C/C	Warfarin	Reduced dose needed	High ³⁷
ADRB1	β1 adrenergic receptor	rs1801252	A/A	Atenolol, metoprolol	Might be preferable to calcium-channel blockers	High ^{38,39}
SLCO1B1	Solute carrier organic anion transporter family, member 1B1	rs11045819	A/C	Fluvastatin	Good response	Medium ⁴⁰
HMGCR	HMG-CoA reductase	rs17238540	T/T	Pravastatin	Patient might have good response	Medium
HMGCR	HMG-CoA reductase	rs17244841	A/A	Pravastatin, simvastatin	No reduced efficacy	Medium
ADRB2	β2 adrenergic receptor, surface	rs1042713	A/G	β blockers	Other treatment options might be preferable	Medium ⁴¹
ADRB2	β2 adrenergic receptor, surface	rs1042714	C/C	β blockers	Other treatment options might be preferable	Medium ^{41,42}
CYP2D6	Cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6	rs3892097 rs1800716	C/C	Metoprolol and other CYP2D6 substrates	Normal CYP2D6 metaboliser	Medium ⁴³
CDKN2A/B	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/2B	rs10811661	T/T	Metformin	Reduced likelihood of response	Medium ⁴⁴
CDKN2A/B	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/2B	rs10811661	T/T	Troglitazone	Reduced likelihood of response	Medium ⁴⁴

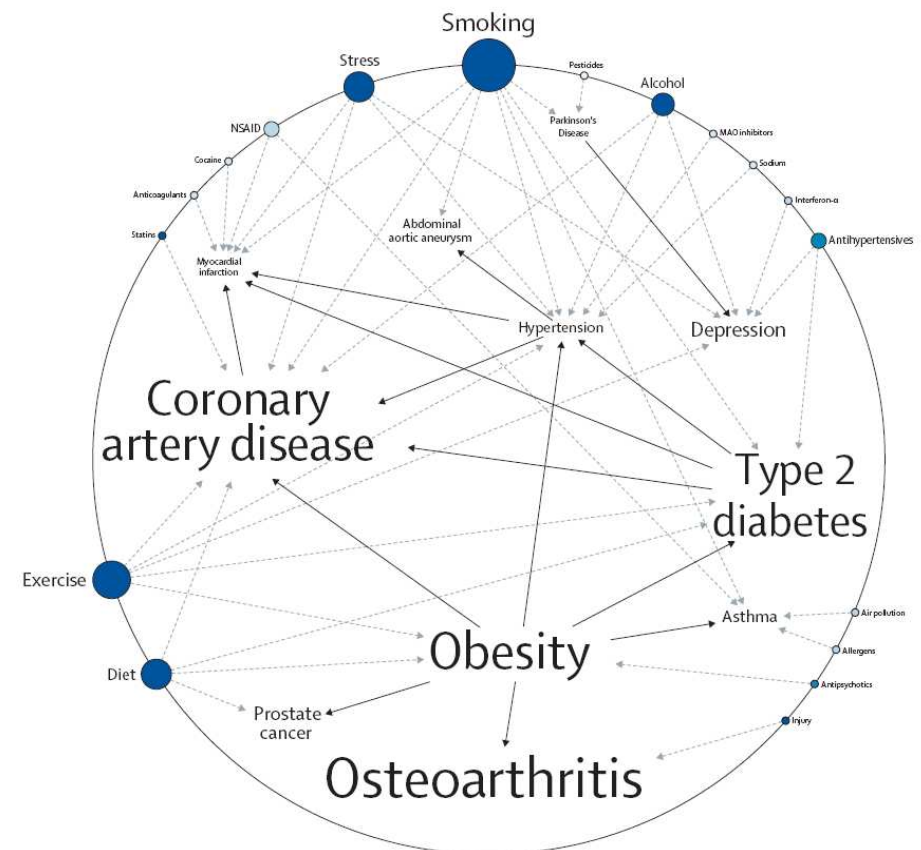
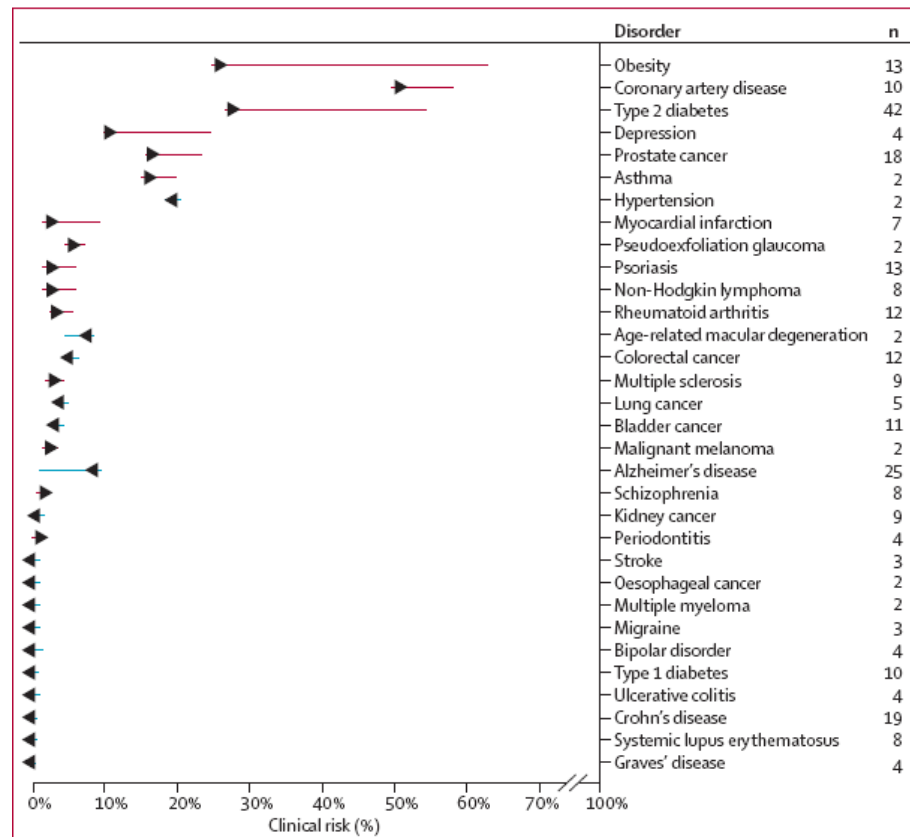
SNP=single nucleotide polymorphism. HM G-CoA=3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A.

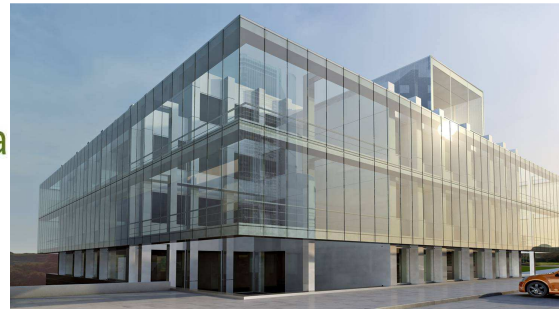


Clinical assessment incorporating a personal genome

Lancet 2010; 375: 1525-35

Euan A Ashley, Atul J Butte, Matthew T Wheeler, Rong Chen, Teri E Klein, Frederick E Dewey, Joel T Dudley, Kelly E Ormond, Aleksandra Pavlovic, Alexander A Morgan, Dmitry Pushkarev, Norma F Neff, Louanne Hudgins, Li Gong, Laura M Hodges, Dorit S Berlin, Caroline F Thorn, Katrin Sangkuhl, Joan M Hebert, Mark Woon, Hersh Sagreiya, Ryan Whaley, Joshua W Knowles, Michael F Chou, Joseph V Thakuria, Abraham M Rosenbaum, Alexander Wait Zaranek, George M Church, Henry T Greely, Stephen R Quake, Russ B Altman



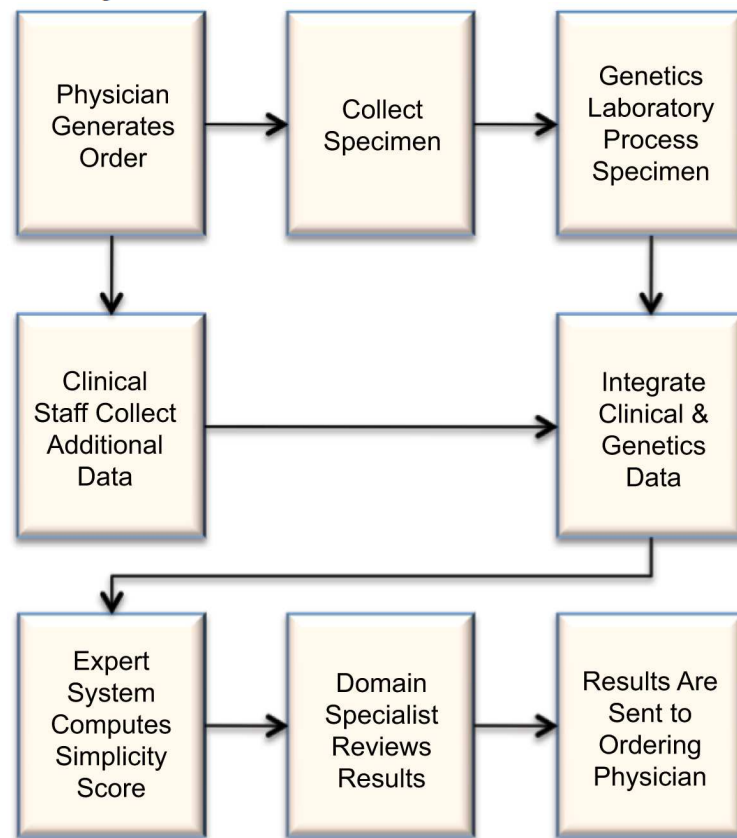


Personalizing Drug Selection Using Advanced Clinical Decision

Support

Biomed Inform Insights. 2009 June 23; 2: 19–29

John Pestian¹, Malik Spencer¹, Pawel Matykiewicz¹, Kejian Zhang², Alexander A. Vinks³,
and Tracy Glauser⁴



Logout | Exit Patient File

File Status: pending File Date: 06/10/2009 Patient ID: test, test (03/12/2009)

Clinical: pending Lab: pending Signoff: pending Finish: pending

complete 10%

Demographics Navigation Palate Completion Indicator

Age group Less than 1 month old

Race White

Clinical

Patient Information

Genetic Pharmacology Service
Children's Hospital Medical Center
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229-3039
Epilepsy panel ordered

MRN: 9458975906833
Last Name: testcase
First Name: 0001
DOB: 07/26/1972
Physician: Spencer
Specimen condition: Good
Cerner: 4697622076706

Specimen type: Cytobrush
Specimen date: 07/14/2008

Test successful with Clinical and Genetic data

Clinical Data: Clinical data submitted
Childhood Absence Epilepsy; Absence Seizure; On medication for condition; Seeking treatment for epilepsy; Has taken medication for condition; Adult; Male; African American; Pubertal;

Genetic Data:
1. CYP2C9: *1/*1 EM

Drug-Drug Interaction Chart

	Topiramate	Felbamate	Levetiracetam	Topiramate	Zonisamide
Bupropion / Wellbutrin	—	—	—	—	—
Carbamazepine	—	—	—	—	—
Gabapentin / Neurontin	—	—	—	—	—
Norethindrone / Aygestin, Micronor, Nor-Q-D, Estrostep Fe, Loestrin Fe	—	—	—	—	—
Phenytoin / Dilantin, Phenytek	—	—	—	—	—
Primidone / Mysoline	—	—	—	—	—
Valproic acid / Depakote, Depakene	—	—	—	—	—
Warfarin / Coumadin	—	—	—	—	—
Wellbutrin SR	—	—	—	—	—
Wellbutrin XL	—	—	—	—	—

Drug-Drug Interaction Details

When Bupropion / Wellbutrin and Topiramate are taken together, the chance of developing seizures may be increased. This effect may occur within hours or days. The potential exists for seizures to occur in patients receiving Topiramate who are also receiving drugs such as Bupropion / Wellbutrin that are known to lower the seizure threshold.

When taken together, the effectiveness of Carbamazepine (felbamate) may be decreased and the possibility of toxicity from Felbamate (carbamazepine) may be increased. The effects can occur within a week. For more information, contact your physician or pharmacist. Carbamazepine may decrease plasma concentrations of CARBAMAZEPINE and increase concentrations of its epoxide metabolite. Felbamate may decrease plasma concentrations of FELBAMATE. Dosage reductions of Felbamate may be needed when Carbamazepine is added.

Toxic effects of Levetiracetam may be significantly increased by Carbamazepine.

Simplicity Score

Graph

Legend

1. Drug practical issues
2. Drug effect on patient co-morbidities
3. Drug related idiosyncratic reaction

Topiramate

Zonisamide





ATSEFFGC The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
Preparing for a Consumer-Driven Genomic Age
James P. Evans, M.D., Ph.D., David C. Dale, M.D., and Cathy Fomous, Ph.D.

Risks of Presymptomatic Direct-to-Consumer Genetic Testing
Justin P. Annes, M.D., Ph.D., Monica A. Giovanni, M.S., C.G.C., and Michael F. Murray, M.D.



o+ehun

biobanco vasco para
la investigación

Fundación Vasca de Innovación
e Investigación Sanitarias



b+odonostia
Instituto de Investigación

is
Instituto
de Salud
Carlos III

Challenges in the clinical application of whole-genome sequencing

www.thelancet.com Published online April 30, 2010 DOI:10.1016/S0140-6736(10)60599-5

The personal genome—the future of personalised medicine?

*Nilesh J Samani, Maciej Tomaszewski, Heribert Schunkert www.thelancet.com Vol 375 May 1, 2010

Kelly E Ormond, Matthew T Wheeler, Louanne Hudgins, Teri E Klein, Atul J Butte, Russ B Altman, Euan A Ashley, Henry T Greely

- ***La complejidad de los datos requiere una información también compleja, para que el paciente decida si quiere realizarse los test***
- ***La interpretación debe tener en cuenta las limitaciones técnicas del método de secuenciación usado (tasa de error < 1 pb en 10⁻⁷)***
- ***Deben crearse bases de datos accesibles, bien mantenidas y depuradas que vinculen estos hallazgos a enfermedades concretas***
- ***Los médicos se enfrentarán a una gran cantidad de datos, algunos de significado incierto, que obligarán a cotejar información suplementaria de otros miembros de la familia***
- ***Para todo ello es preciso formar especialistas bien entrenados que sean capaces de manejar esta información***
- ***Los datos del WGS deben ser revisados y actualizados con información nueva sobre riesgos asociados***
- ***Hay que establecer el beneficio real en un contexto clínico de toma decisiones y también su coste/eficiencia***

o+ehun

biobanco vasco para
la investigación

Fundación Vasca de Innovación
e Investigación Sanitarias



b+odonostia
Instituto de Investigación

isc

Instituto
de Salud
Carlos III

ALGUNAS CONSIDERACIONES FINALES

- *Diferenciar aquellas muestras que son estables a lo largo de la vida de la persona (ADN) de aquellas que tienen un significado concreto en el curso de la biografía de un individuo (RNA, microRNAs, ncRNAs, modificaciones epigenéticas del ADN y las histonas, plasma,...)*
- *Participación Biobanco en autorías, patentes → autofinanciación*
- *En muchos casos el biobanco da soporte a registros internacionales de pacientes con información que por su extensión desborda la capacidad del biobanco (registro de tumores, enfermedades raras, cohortes poblacionales, farmacogenómica,...)*



PharmGKB
Pharmacogenomics Knowledge Base

biodonostia
Instituto de Investigación



ciberNed

MUCHAS GRACIAS