La Merced y San Francisco Javier

jesuitas Burgos

# Biología molecular: Oportunidad en el avance científico. Desarrollo de terapias antitumorales

Autores: Teresa Landaluce Miranda y Paula Fernández Rodríguez

Tutor: David López Hurtado

CENTRO EDUCATIVO LA MERCED Y SAN FRANCISCO JAVIER

JESUITAS BURGOS

CURSO 2018 - 2019

# CONTENIDO

1. RESUMEN (ABSTRACT)……3

2. HISTORIA – Introducción Evolución Histórica……3-4

3. JUSTIFICACION TEMA ELEGIDO
OBJETIVOS……5

4. METODOLOGÍA……7

5. BIOLOGIA MOLECULAR……7

5.1 DIAGNOSTICO MOLECULAR EN CANCER……9
5.2 LIMITACIONES DIAGNOSTICO MOLECULAR……10
5.3 SECUENCIADOR……10

6. ONCOLOGIA PRECISION……12

7. BIG DATA APLICACIÓN ONCOLOGIA……15

8. MEDICINA PERSONALIZADA Y ONCOLOGIA……20

9. ALMACENAMIENTO DE TEJIDOS Y MUESTRAS. BIOBANCOS……24

10. CONCLUSIONES……28

11. BIBLIOGRAFIA……29

12. TABLA ILUSTRACIONES……32

## 1. RESUMEN.ABSTRACT.

La Biología molecular es un área emergente en el campo médico en progresión y desarrollo que ha revolucionado el diagnóstico clínico. La especificación de material genético en una muestra biológica ha mostrado un significativo impacto en todas las áreas de la salud, sobre todo de manera novedosa en los últimos años en el área oncológica. El desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico, rápidas y específicas, ha permitido que el diagnóstico molecular ocupe un papel principal en el beneficio de todos los pacientes, incorporando tratamientos personalizados ó dirigidos. La incorporación de estos datos y su procesamiento informático permite que el big data se incorpore en el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

**ABSTRACT**

The molecular biology is an emerging area in the medical field in progression and development that has stir up the clinical diagnostic. The specification of the genetic material in a biological sample has shown a significant impact in all health areas , above all in a novel way in the last years in the oncological area. The development of new diagnostic fast and specific techniques, has permitted that the molecular diagnosis occupies a leading role in benefit of all of patients , incorporating personalized and targeted treatments. The incorporation of this data and its informatic prosecution allows the big data is incorporated in the diagnosis and treatment of cancer

## 2. INTRODUCCIÓN. EVOLUCIÓN HISTORICA.

Cuando en el año 1982 un investigador castellanoleonés, Eugenio Santos miembro del equipo en el que participaba otro investigador español muy prestigioso, Mariano Barbacid, clonaban y caracterizaban el primer oncogén humano, el denominado actualmente H-ras (entonces conocido como T-24 carcinoma de vejiga), estaban abriendo las puertas a una nueva visión de los procesos oncológicos, trascendente para la medicina moderna.

A la vez que el equipo español trabajaba en el Laboratory of Cellular and Molecular Biology del Instituto Nacional del cáncer de Bethesda en Maryland ( EEUU) con teorías sobre la regulación de los genes que inducían a pensar que algún día podían tener relación con las terapias oncológicas, en otros lugares ya se estaba investigando sobre el genoma secuenciado ( en 1977 se secuenció por primera vez el primer genoma del virus X174 ),y en 1982 se crea el primer animal ( un ratón ) transgénico en un laboratorio. Es en 1995 cuando ya se secuencia el primer genoma de una célula (bacteria Haemóphilus influenzae ) y dos años después la oveja Dolly es clonada. La clonación del primer mamífero es un hito en la historia de la medicina; dicha clonación se realiza a partir de células diferenciadas adultas. Las revistas de alto impacto Nature y Scince en 2001 publican el primer borrador ya completo de la secuencia del genoma humano.

**Figura 1. Genoma Humano.**

A raíz de conocer los genomas de los seres vivos podemos empezar a responder preguntas que hace un par de décadas era impensable hacerlo, como: ¿Afecta la variabilidad de genes al impacto de una misma enfermedad en diferentes individuos? O lo que es lo mismo: ¿Podremos predecir qué individuos padecerán un determinado proceso tumoral? Incluso podemos ir más allá: ¿Seremos capaces de determinar qué tipo de quimioterapia o de tratamientos están o no indicados para un determinado tipo histológico de cáncer?.

Para que todo esto sea ya una realidad en el 2018 han tenido que confluir en estos últimos 20 años muchos campos de investigación, algunos de los cuales son la biología celular, la biología molecular, la ingeniería genética, la microbiología, la bioquímica, la bioinformática y por supuesto la medicina, demandante de investigación aplicada ante el incremento exponencial de los casos de cáncer. En la actualidad el desarrollo tecnológico permite estudiar numerosos aspectos biológicos del cáncer y del paciente, interpretados gracias al análisis masivo de datos mediante los algoritmos bioinformáticos.

Por otro lado, la medicina hasta esos años 80 se basaba en los planteamientos clásicos, en el fondo rudimentario, con poca base científica pero con un gran componente hipocrático basado en la observación de síntomas y signos, en la intuición del médico, medicina individualizada, muy meritoria, pero menos contrastada y con gran componente emocional, sin lugar a dudas muy necesario. La corriente de la Medicina Basada en la Evidencia sustituyó en pocos años a esa medicina más tradicional, intentando buscar en la evidencia científica basada en ensayos clínicos, en análisis estadísticos prospectivos y retrospectivos, en estudios de casos y controles… la justificación a lo que los médicos hacen y deben hacer. Es decir se busca una rigurosidad en las terapias que se emplean.

## 3. JUSTIFICACIÓN TEMA ELEGIDO. OBJETIVOS

El tema elegido para este proyecto precisa, como reiterativamente se alude en la bibliografía, a nuevos planteamientos. Dicho de forma escueta: **para manejar los millones de genes de una secuencia y relacionarlos con miles de enfermedades y a su vez con miles de pacientes, se precisa de nuevas herramientas. Nos referimos a la nueva tendencia que en la medicina pronto se impondrá: "La medicina basada en algoritmos matemáticos"**. El papel de la informática y el procesado de esos millones de datos, la bioinformática, o el llamado **" Big Data"** todo apunta a que tendrán un papel clave en el desarrollo de la aplicación de las terapias génicas, y en ello la oncología médica es la especialidad médica mejor posicionada para beneficiarse de todo ello.

Como consecuencia del desarrollo tecnológico se han multiplicado el conocimiento **biológico en Medicina lo que permite un pilar fundamental para el desarrollo de nuevos fármacos y de estrategias preventivas**. La medicina en este momento incorpora paulatinamente estos avances. El diagnóstico anatomopatológico, con la ayuda de la medicina molecular integra nuevas técnicas y conocimiento permite analizar la expresión genética de la enfermedad y seguir su evolución con los tratamientos dirigidos a los portadores de determinados genes.

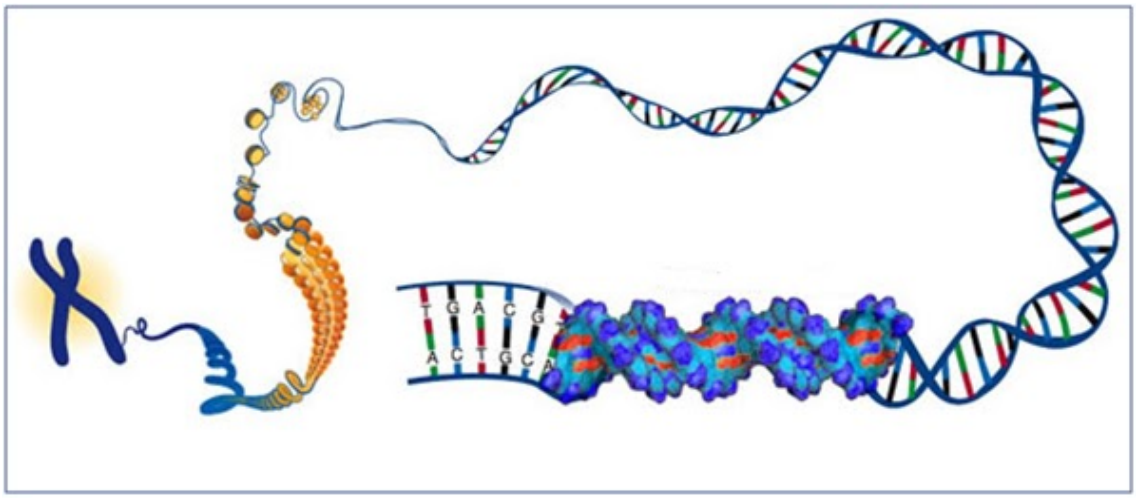

**Figura 2. Genoma Humano y Síntesis de Ácidos Nucleicos.**

Se *han* ***identificado genes*** relacionados con enfermedades. Por ejemplo el cáncer que es una enfermedad altamente complejo, ya ha sido clasificado desde el punto de vista molecular, en concreto el mejor conocimiento de las bases moleculares del cáncer ha permitido avances

extraordinarios en su manejo, aumento de la supervivencia y expectativas de vida. Así, la identificación de alteraciones específicas en genes determinados, dio lugar al ***desarrollo de fármacos dirigidos (anti diana en tumores sólidos)***.Mutaciones activadoras del gen EGFR y traslocaciones del gen ALK en cáncer de Pulmón, las mutaciones de los genes BCRA en cáncer de Ovario y Próstata y las mutaciones del gen BRAF .

Pero, dado que todo esto puede interpretarse como proyección de futuro, nuestro trabajo pretende analizar a día de hoy dónde estamos, qué logros están ya conseguidos para demostrar que esta realidad ya está aquí y este apasionante mundo que se abre será el estímulo que muchos investigadores necesitamos para seguir apostando por ello. Seguro que merecerá la pena.

- **OBJETIVOS.**

Los principales objetivos de este trabajo de investigación, es el contribuir al conocimiento del progreso científico desde las tres vertientes: Asistencia de pacientes, Docente e Investigador.

**3.1 Objetivos Conocimiento Asistencial en Medicina**: dentro de la práctica clínica, el conocimiento de los biomarcadores permite conocer patrones de expresión en los genes que permite ayudar a determinar el pronóstico de un paciente ó su reacción a un tratamiento prescrito aportando grandes beneficios al rechazar todas aquellos tratamientos que no van a ser sensibles a este biomarcador evitando efectos secundarios y toxicidades de los fármacos.

**3.2 Objetivo de Investigación:** Profundizar en el análisis masivo de los datos va a permitir depurar con exactitud a nivel e evidencia científica la metodología de investigación de resultados centrados en el paciente, bajo un prisma científico, se abren un campo de posibilidades para descubrir asociaciones con biomarcador predictivos frente a determinadas terapias. Así como conocer nuevos métodos diagnósticos basados en el conocimiento y expresión genómica mediante secuenciadores de Genes (ultra secuenciación) que permita conocer beneficios basados en el rendimiento, (análisis simultáneo de varios genes), en menor tiempo y aun coste asequible. Si bien es cierto que la salud de los enfermos es lo primordial hay que atenderlos a un coste disponible.

**3.3. Objetivos de Docencia:** profundizar en el conocimiento de la biología molecular, biomarcadores requiere un área de capacitación muy especifica que hace indispensable formar a profesionales biosanitarios que permitan un conocimiento genético, biológico, medico, farmacológico, tecnológico que engloba a múltiples disciplinas y que permita establecer relaciones para la mejor decisión en materia de investigación y /o clínica que permita converger disciplinas para poder seguir avanzando en este apasionante mundo de la medicina de precisión ó personalizada.

## 4. METODOLOGÍA

Cuando hablamos de investigación, el abordaje puede ser muy diferente. Todo depende del objetivo que se busque. Si nos referimos a revisiones sistemáticas de la literatura sí podemos catalogarlas como investigaciones científicas en las cuales la unidad de análisis son los estudios originales en los que se basa el análisis. Son una herramienta clave que ayuda a sintetizar la información científica de la que se dispone. La biblioteca Cochrane aglutina a investigadores de todo el mundo a los que encarga revisiones sistemáticas de los artículos catalogados en revistas de alto impacto (las revistas del llamado "primer cuartil").

Las revisiones de prestigio se basan por supuesto en medicina basada en la evidencia que aglutinan los estudios observacionales mejor diseñados, ensayos clínicos…

A la hora de plantearnos una revisión sistemática para intentar investigar los datos actuales que nos permitan encontrar una relación entre la genética y el cáncer, las citas bibliográficas son infinitas por ello el campo lo hemos acotado a una serie de palabras clave:

**Biología Molecular, Medicina Personalizada, oncología Precisión, Mutaciones activadoras de Gen, Secuenciación Masiva, Inmunoterapia, big data oncología, secuenciación.**

## 5. BIOLOGIA MOLECULAR.

Con el desarrollo de técnicas de diagnóstico molecular, el laboratorio de biología molecular es el área diagnóstica en emergencia y en crecimiento dentro los laboratorios clínicos, revolucionando el sistema de salud, a la cabeza en la investigación biomédica y permitiendo desarrollar tratamientos específicos frente a la expresión molecular de determinados genes presentes en el desarrollo de enfermedades.

La Biología molecular estudia las funciones biológicas de las macromoléculas (ADN, ARN, enzimas, hormonas, etc.) dentro de la célula y su desarrollo funcional en el servivo.

El concepto de **"diagnóstico molecular"** que incluye técnicas de biología molecular en beneficio de la salud humana, detectando y/o cuantificando secuencias genéticas específicas de ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN) o proteínas.

### ORIGENES DE LA BIOLOGIA MOLECULAR

Inicialmente, el concepto de **"Biología Molecular"** se aplicó a los trabajos realizados en ADN. Esta molécula, descubierta por el biólogo y médico suizo Johan Friedrich Miescher en el año 1869, capturó la atención de la comunidad científica, luego que los investigadores James D. Watson, Francis Crick y Rosalind Franklin descubrieran la estructura del ADN en el año 1953 (Watson y Crick, 1953). Este descubrimiento abrió amplió diferentes áreas de la ciencia, incluida la investigación biomédica.

**Figura 3. El diagnóstico molecular es un procedimiento que permite conocer con mayor precisión algunos tipos de cáncer y ofrecer un tratamiento dirigido.**

Inicialmente , el diagnóstico molecular y su aplicación biomédica se ha aplicado principalmente en el diagnóstico de enfermedades infecciosas, sin embargo, existe un crecimiento constante y vertiginoso de técnicas moleculares en el área de cáncer y enfermedades genéticas, convirtiendo al diagnóstico molecular en un área de importante relevancia modificando las estrategias y orientaciones en el tratamiento de diversas enfermedades con beneficio fundamental para los enfermos por encontrar "guías" basado en la expresión genética que permiten dirigir tratamientos específicos ofreciendo mayor oportunidades de éxito con el tratamiento elegido y evitando fármacos no indicados y sus efectos secundarios asociados a su administración.

En el caso del diagnóstico molecular, la detección de segmentos de ADN en una muestra problema fue la primera estrategia utilizada en clínica. Mediante **técnicas de hibridación de *Southern blot*,** utilizando fragmentos de ADN denominadas sondas, fue posible detectar la presencia de una región de ADN que contenía una secuencia complementaria a la sonda en una muestra problema. Posteriormente, la utilización de enzimas de restricción, tijeras moleculares que cortan el ADN en regiones específicas, junto con el desarrollo de métodos de secuenciación simples, amplió el número de técnicas disponibles para su uso en clínica

## 5.1 DIAGNÓSTICO MOLECULAR EN CÁNCER.

La biología molecular, como hemos explicado anteriormente tiene estudia los procesos que por sus propiedades macromolaculares se desarrollan en los seres vivos desde un punto de vista molecular.

Son su **objeto de estudio**, DOS macromoléculas:

1. Las proteínas, que son los agentes activos de los organismos vivos.
2. Los ácidos nucleídos, el más utilizado es el ácido desoxirribonucleico (ADN), el componente de genes.

En el caso del diagnóstico molecular, se ha ido avanzando en base a estrategias:

1. La detección de **segmentos de ADN** en una muestra problema
2. **Técnicas de hibridación de *Southern blot*,** (fragmentos de ADN denominadas sondas), fue posible detectar la presencia de una región de ADN que contenía una secuencia complementaria a la sonda en una muestra problema.
3. Utilización de **enzimas de restricción**, tijeras moleculares que cortan el ADN en regiones específicas,
4. **Métodos de secuenciación simples**, aumentando el número de técnicas disponibles para su uso en clínico.

Las alteraciones genéticas existentes en los diferentes tipos de tumores d en órganos sólidos y hematológicos se ha convertido en una herramienta que permitan establecer la evolución del tumor y la elección del tratamiento farmacológico adecuado.

Un ejemplo es **el cromosoma Filadelfia**, (translocación del cromosoma 9 y 22 )que origina una fusión entre los genes BCR y ABL **(fusión BCR-ABL)** presente 95% de los casos leucemia mieloide crónica y el 25-30% de leucemia linfoblástica aguda en el adulto. Mediante técnicas de diagnóstico molecular se puede detectar

- la fusión **BCR-ABL** que indica la presencia del cromosoma Filadelfia.
- técnicas de RPC-TR es posible monitorear la enfermedad cuantificando los transcritos de la fusión BCR-ABL normalizados con la expresión del gen ABL (Cross y cols., 2015).

Otro Ejemplo en el **cáncer colorectal**, la detección de mutaciones en el gen que codifica para la proteína K-Ras (KRAS) permite determinar la respuesta a la terapia utilizando anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los pacientes que presentan mutaciones en el **gen KRAS** clínicamente se traducen en una mala respuesta al tratamiento con terapias anti-EGFR. Por lo tanto, el diagnóstico molecular de mutaciones en KRAS es un test realizado en pacientes que podrían verse beneficiados por esta terapia (Dietel y cols, 2015).

## 5.2 LIMITACIONES DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR

La gran limitación existente en el desarrollo de los avances de l diagnóstico molecular es el alto precio de los test que se precisan para obtener estos resultados.

Dado el impacto de **los test de diagnóstico molecular** en el desarrollo de la patología de los enfermos, los institutos de investigación biomédica, hospitales y centros sanitarios han incorporadolas técnicas de de biología molecular en los laboratorios de anatomía patológica, microbiología y análisis clínicos como avance de primera línea desde el punto de vista diagnóstico de tratamiento.

Es muy importante asegurar un crecimiento armónico de estas técnicas con un respaldo regulado por ley que pueda ser accesible en igualdad de condiciones con implicaciones clínicas, legales y/o sociales desde el punto de vista de la biooncología médica y su integración de manera transversal en la carteras de Servicio de los hospitales garantizando igualdad en el acceso a las técnicas independientemente de condicionantes sociodemográficos.

## 5.3 SECUENCIADOR.

El desarrollo de la secuenciación del ADN ha revolucionado la investigación. Las técnicas actuales han evolucionado y se realizan a gran velocidad ejemplo a gran escala es la Secuenciación en el **Proyecto Genoma Humano.**

**Figura 4. Secuenciador Técnica PCR.**

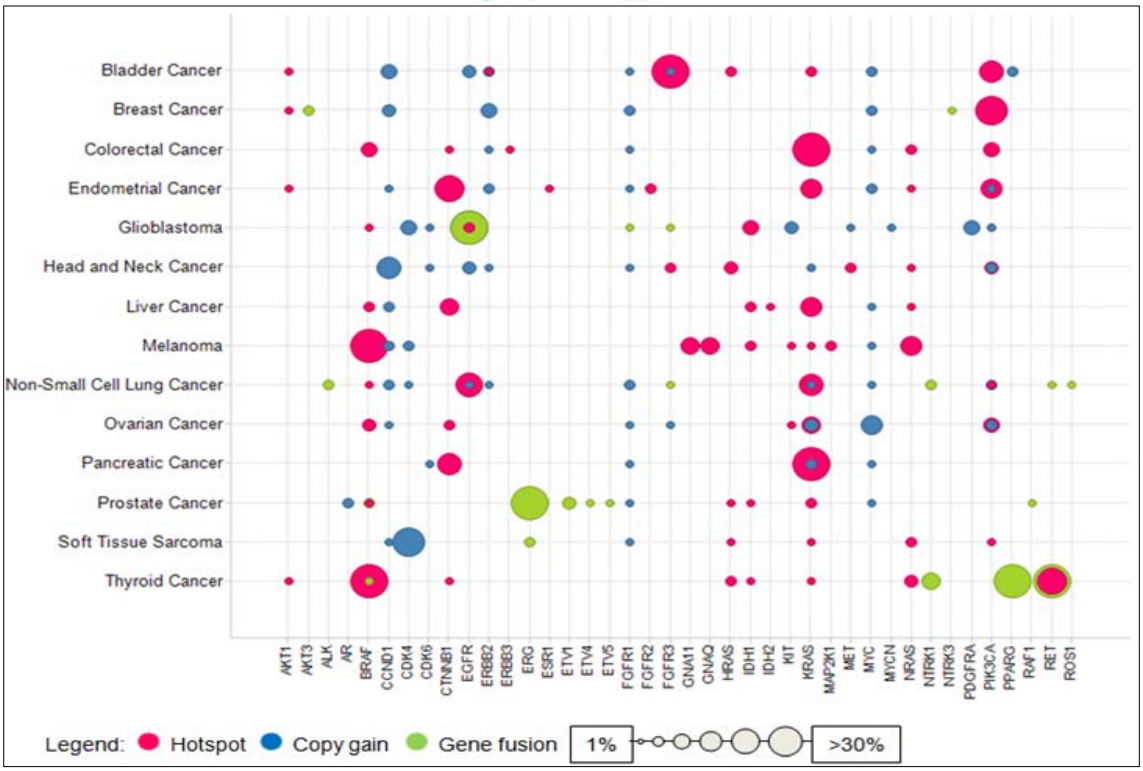


**Figura 5. Tipos de tumor frente a genes implicados. Rojo: punto caliente; azul: multicopia; verde: fusión génica. Adaptado por *Thermo Fisher Scientific* de (Hovelson et al., 2015).**

**El beneficio** para los pacientes básicamente radica en un tratamiento personalizado de cada paciente con terapias dirigidas contra las dianas moleculares que están en el origen de su proceso neoplásico. A diferencia de la Quimioterapia clásica estas nuevas terapias no se administran de una forma indiscriminada sino después de seleccionar a los pacientes sensibles a las mismas a partir de las muestras de biopsia.

Según el último informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en España se registraron 247.771 nuevos tumores en 2015.No es una cifra pequeña. Ante estos datos, la práctica clínica tiene como prioridad abordar la enfermedad de la mejor manera posible. Por ello, la **oncología de precisión** se está generalizando en los hospitales españoles y busca la aplicación de la medicina personalizada, para tratar a cada paciente de la forma que realmente necesita.

## *SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN.*

El análisis de los tejidos tumorales mediante técnicas de Secuenciación masiva está permitiendo una personalización de los tratamientos con Quimioterapia, en lugar de tratamientos estándar que posibilita una mayor efectividad y con menos efectos secundarios.

Estas técnicas son capaces de estudiar cientos de miles de secuencias de una manera más rápida y económica en diferentes tipos de tumores como Ca. Pulmón, Sarcomas, linfomas y Leucemias…

Existen diferentes tipos de secuenciación de última generación:

- Secuenciación por Síntesis
- Secuenciación por fijación
- Secuenciación por Semiconducción.

## 6. ONCOLOGÍA PRECISIÓN

La medicina de precisión es un *concepto nuevo que hace referencia a la adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente*. Implica que las decisiones referentes al tratamiento o la prevención de enfermedades se tomarán en base a la integración de las características genómicas y moleculares del tumor, la información sobre la situación clínica y los hábitos del paciente. Además siempre tendremos que tener en cuenta sus deseos y expectativas.

Los aspectos que sustentan esta idea son: ***el conocimiento de las alteraciones genéticas y moleculares que producen el desarrollo de tumores y de metástasis, el desarrollo de fármacos que actúen a nivel de dichas alteraciones, el almacenamiento "en red" de los datos relevantes de los pacientes (datos moleculares, genéticos, clínicos, respuesta a tratamientos, etc.), las nuevas posibilidades de gestión y explotación de grandes volúmenes de datos generados y el análisis de Big Data para la creación de nuevo conocimiento.***

La implementación de todos estos aspectos implica un cambio muy importante en la manera de prestar atención sanitaria al paciente oncológico. Para ello se requieren planes estratégicos a nivel nacional con el fin de establecer proyectos de investigación, indicadores de calidad**, historias clínicas electrónicas** que integren los datos de los pacientes y que permitan compartir la información generada, todo ello bajo un marco regulatorio que asegure el tratamiento de los datos y la confidencialidad de la información. Es por ello que países como EEUU, Inglaterra, Alemania, Francia, Finlandia o Estonia ya tienen iniciativas a nivel nacional de medicina de precisión.

**Figura 6. Identificación Individuos. Técnicas Genéticas basadas en Análisis ADN.**

Son también necesarios cambios en la organización de los hospitales y los servicios de Oncología Médica para poder ofrecer a los pacientes una atención sanitaria de calidad en los procesos oncológicos. Para ello, el oncólogo médico no debe focalizarse exclusivamente en su labor asistencial sino que debe ser también un investigador, dedicando parte de la jornada laboral a este fin. Solo si estamos a la vanguardia de la investigación podremos ofrecer a nuestros pacientes los mejores tratamientos. El número de ensayos clínicos y la producción científica de los servicios de Oncología Médica han de ser entendidos como parámetros de calidad, ya que, en última instancia, redundan en el beneficio de los pacientes.

**Figura 7. Técnica de diagnóstico molecular**.

En los próximos años, los datos procedentes de ensayos clínicos aportarán información relevante sobre el impacto de la medicina guiada por alteraciones genómicas en parámetros relevantes, como supervivencia y costes asociados al uso de estas técnicas y tratamientos. Además, los avances científicos abrirán opciones terapéuticas adicionales. A medida que los datos se acumulen, y la experiencia de la implantación clínica madure, el paradigma de la Oncología de precisión se convertirá en el estándar de tratamiento.

La **medicina personalizada está transformando la investigación clínica y biomédica y la asistencia sanitaria con la incorporación de nuevas metodologías en el itinerario de la enfermedad en base a los conocimientos adquiridos en el campo de la investigación.**

| NRAS | | | |
|---|---|---|---|
| Exon | Mutation Reported | Mutation | Nucleic Acid Sequence |
| 2 | G12X | G12A | c.35G>C |
| 2 | G12X | G12C | c.34G>T |
| 2 | G12X | G12D | c.35G>A |
| 2 | G12X | G12R | c.34G>C |
| 2 | G12X | G12S | c.34G>A |
| 2 | G12X | G12V | c.35G>T |
| 2 | G13X | G13A | c.38G>C |
| 2 | G13X | G13C | c.37G>T |
| 2 | G13X | G13D | c.38G>A |
| 2 | G13X | G13R | c.37G>C |
| 2 | G13X | G13S | c.37G>A |
| 2 | G13X | G13V | c.38G>T |
| 2 | A18T | A18T | c.52G>A |
| 3 | Q61X | Q61Ht | c.183A>T |
| 3 | Q61X | Q61Hc | c.183A>C |
| 3 | Q61X | Q61K | c.181C>A |
| 3 | Q61X | Q61L | c.182A>T |
| 3 | Q61X | Q61P | c.182A>C |
| 3 | Q61X | Q61R | c.182A>G |
| 3 | Other NRAS Ex3/4 | A59D | c.176C>A |
| 3 | Other NRAS Ex3/4 | A59T | c.175G>A |
| 3 | Other NRAS Ex3/4 | K117Nc | c.351G>C |
| 3 | Other NRAS Ex3/4 | K117Nt | c.351G>T |
| 3 | Other NRAS Ex3/4 | A146T | c.436G>A |
| 3 | Other NRAS Ex3/4 | A146V | c.437C>T |

**Figura 8 . Mutaciones detectadas mediante RT-PCR para el gen NRAS, con la tecnología Idylla (A) y COBAS (B).**

La medicina de precisión no es el futuro del tratamiento del cáncer, ya es el presente. Así en los ensayos clínicos publicados se ha demostrado que los pacientes cuyo tratamiento se escogió en base a las características moleculares del tumor tuvieron una evolución significativamente mejor.

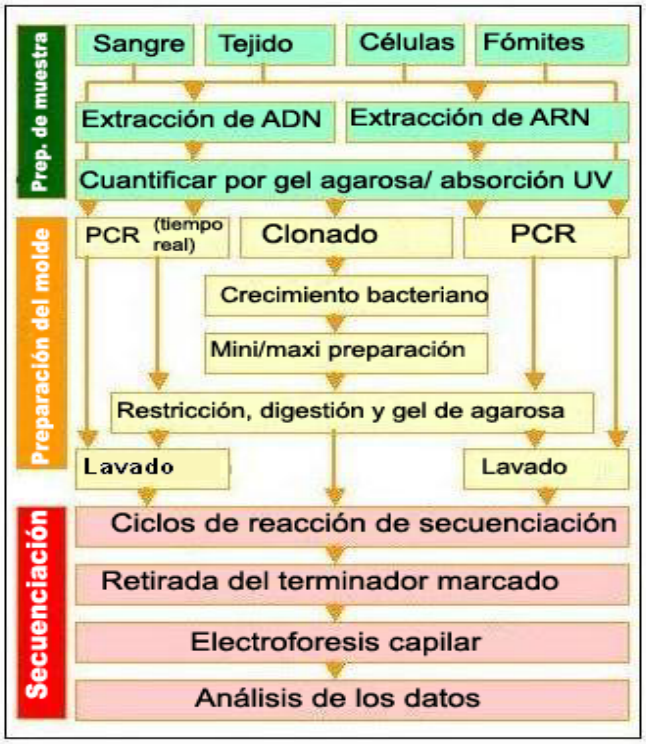


**Figura 9. Algoritmo de Secuenciación de Muestras.**

## 7. BIG DATA APLICACIÓN ONCOLOGIA.

**El Big Data** llega al diagnóstico y tratamiento del cáncer, se han desarrollado y constituido plataformas que permiten entender mejor el comportamiento de las enfermedades oncológicas, una de elles ONCOBYTES, que lleva cuatro décadas de investigación oncológica.

Estudian en profundidad el análisis y comportamiento de los tumores almacenando en datos todas las variables siendo estos de gran ayuda a los médicos y nuevas oportunidades y líneas de tratamiento a los enfermos.

La sinergia del conocimiento médico y el desarrollo de la ingeniería permiten integrar protocolos d diagnóstico y tratamiento, uno de ellos desarrollado en España ERESA–CETIR, constituyendo una ayuda para la detección precoz del cáncer y su tratamiento para enfrentarse a las células responsables ó diana.

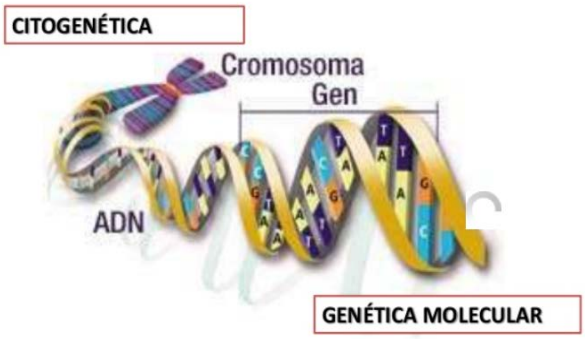


**Figura 10. De la Citogenética a la Genética Molecular.**

**Bioinformática de vanguardia**

Este sistema interrelaciona los procedimientos clínicos y análisis de información, así como su interpretación. Desde un punto de vista teórico **Oncobytes,** avance en la aplicación del big data al ámbito de la oncología, extrae y analiza toda información del tumor incluso en sus etapas iniciales (detección las células cancerígenas en sus primeras fases de desarrollo y revelar factores clave como la heterogeneidad o la multifocalidad tumoral) pudiendo incorporar tratamientos rápidos, precisos e innovadores despreciando aquellos tratamientos que nos son útiles.

Esta integración de datos y protocolos de actuación no es sólo una herramienta tecnológica perite hacer el seguimiento en tres etapas en la fase inicial (diagnóstico), durante la evolución de la enfermedad con el tratamiento y en etapas posteriores como el seguimiento postoperatorio de manera personalizada.

Esto permite la integración de millones de pruebas: Resonancias Magnéticas, Tomografías Computerizadas y pruebas de Medicina Nuclear, además del tratamiento de alrededor pacientes en unidades de radioterapia almacenando todos estos datos en la plataforma informática permitiendo establecer sinergias en su uso ante situaciones similares de manera predictiva.

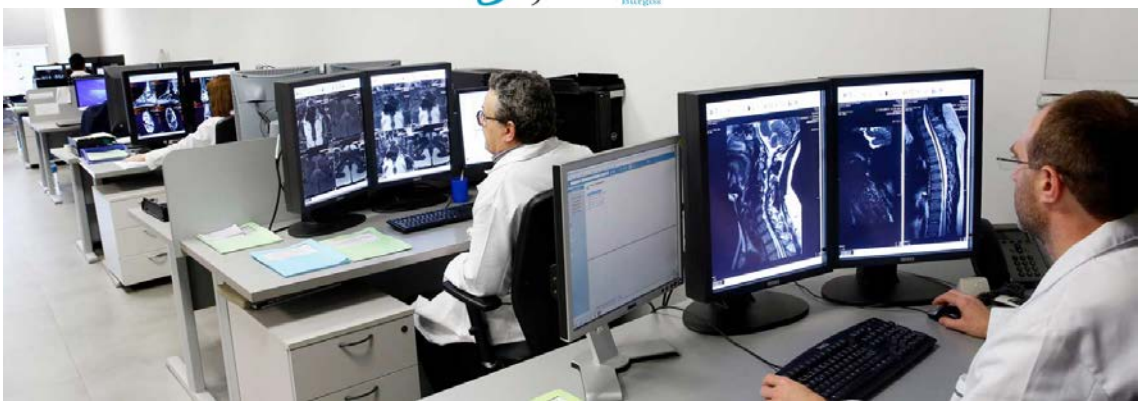

**Figura 11. Plataforma Tecnológica Oncobytes.**

***<u>Una herramiente contra el cáncer de mama</u>***

la aplicación **del big data en oncología, Oncobytes,** se utiliza como una herramienta mediante la incorporación del análisis genético asociado a las pruebas complementarias realizadas (mamografías) y al tratamiento iniciado y al seguimiento de la enfermedad.

la Mamografía, Ecografía, Resonancia y Mammi-PET, TC, estudio de ganglio centinela y PET para diagnóstico y para descartar posibles metástasis. Un complejo proceso, solo enfocado a diagnóstico, que genera una enorme cantidad de datos. Hay que incorporar al tratamiento pautado según el caso, así como su evolución: Radioterapia, cirugía y tratamientos oncológicos (Quimioterapia, Inmunoterapia y Hormonoterapia).

Oncobytes analizará y procesará toda la información generada, pudiendo hacer sencillo lo complejo. Identificará casos similares incrementando de manera predictiva situaciones clínicas comunes. Es decir, el objetivo también es que el sistema se retroalimente con la experiencia y datos de cada caso.

**Figura 12: Big Data en Oncología.**

Los macrodatos (Big Data):

- están adquiriendo un papel fundamental para el desarrollo de **la medicina personalizada** y se prevé que lo haga también a medio plazo en el descenso de la mortalidad por cáncer y en el control del gasto sanitario. Los oncólogos han destacado que la adaptación de los hospitales a la "era digital", sumada a la aparición de nuevas técnicas diagnósticas, han conducido a un auge del 'Big Data' en el sector oncológico, gracias a la informatización de los hospitales se dispone de una ingente base de datos clínicos y moleculares.

- Su adecuado análisis y procesamiento **bioinformático** permitirá una aproximación diagnóstica más precisa y un mejor conocimiento de la biología tumoral y de los resultados de las distintas estrategias de tratamiento, así como conocer resultados de tratamiento de tumores raros y las áreas de mejora para una mejor planificación sanitaria.

## 7.1. MEJORA PRONÓSTICO Y MORTALIDAD POR CÁNCER

Supone una oportunidad para poder ofrecer la mejor solución al paciente y, así, mejorar también el pronóstico y la mortalidad del cáncer.

A través de esta plataforma, los oncólogos pueden obtener información útil y comprensible a partir de la introducción de datos sin procesar, directamente desde el laboratorio. Por otra parte, pueden **compartir y obtener conocimiento de otros profesionales de otras partes del mundo que también estén conectados a la misma red,** consiguiendo así nuevos puntos de vista, y siempre manteniendo el anonimato de sus pacientes, como marca la normativa.

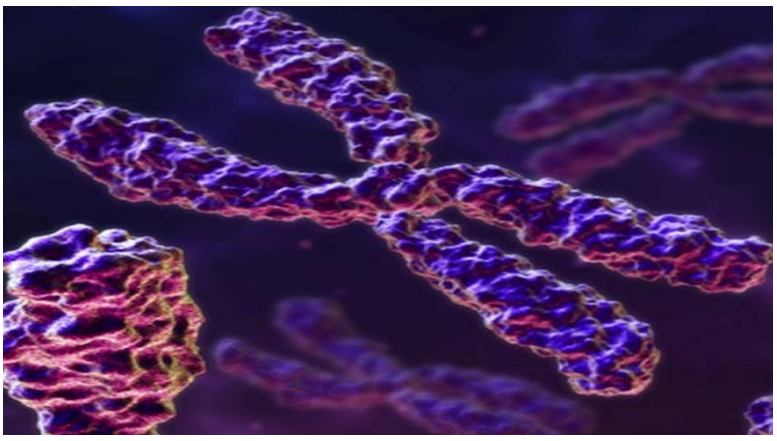

**Figura 13. Análisis Genoma**

Estos **nuevos softwares** permiten trabajar a los clínicos sin desperdiciar ni uno solo de los datos recabados, que crezcan a un ritmo vertiginoso y que, si no se gestionan de forma ordenada, pueden generar más ruido que información. Indudablemente, mejorar los procesos médicos también mejora la atención al paciente.

En España se detectan anualmente unos 250.000 nuevos casos de dolencias oncológicas de carácter invasivo, según datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Una cifra elevada que mantiene a los clínicos alerta ante cualquier indicio o sospecha, pero también ante cualquier técnica de diagnóstico o terapia novedosa que aparezca en el entorno científico sanitario.

La **medicina personalizada**, por ejemplo, lleva años revolucionando a los especialistas en oncología, que son conscientes de que ningún tumor es igual a otro y de que, por tanto, los tratamientos deben adaptarse a ellos y a las particularidades propias de cada enfermo para conseguir mejores resultados.

A través de la **oncología de precisión** es posible detectar cuáles son las mutaciones o alteraciones genéticas que han generado un determinado tipo de cáncer. Detectarlas de forma precoz y tomar la delantera con terapias personalizadas es determinante para ganar la partida. Para ello son útiles los test genómicos, cada vez más coste efectivos y menos invasivos. Las llamadas biopsias líquidas, ofrecen un análisis exhaustivo de las características de un tumor con una simple muestra de sangre, y son válidas para algunas de las variantes más habituales: cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de colon y cáncer de mama. (Ejemplo. Onco SELECT).

**Figura 14. Plataforma Bioinformática.**

## 7.2 PLATAFORMAS BIOINFORMÁTICAS

Enfocado al ámbito oncológico, existen plataformas bioinformáticas que han dado un paso más en este campo, que son personalizables y que integran e interpretan resultados de cualquier tecnología genómica, datos de patología molecular, estudios de expresión e información clínica... Un ejemplo es el sistema OncoKDM, que forma parte de la denominada *Data Driven Medicine* (o medicina basada en datos) capaz de procesar esta información, organizarla e interpretarla, ayudando a los oncólogos a determinar un tratamiento diana para cada uno de sus pacientes.

A través de esta plataforma, los oncólogos pueden obtener información útil y comprensible a partir de la introducción de datos sin procesar, directamente desde el laboratorio. Por otra parte, pueden compartir y obtener conocimiento de otros profesionales de otras partes del mundo que también estén conectados a la misma red, consiguiendo así nuevos puntos de vista, y siempre manteniendo el anonimato de sus pacientes, como marca la normativa.

**Figura 15. Microscopio Electrónico**

## 8. MEDICINA PERSONALIZADA EN PATOLOGÍA MOLECULAR Y ONCOLOGÍA

La rápida evolución de las tecnologías denominadas **Omics** (genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica entre otras) y su aplicación en la **investigación traslacional y práctica clínica** del cáncer es una realidad demostrada a nivel internacional. Estas tecnologías han hecho que la nueva aproximación de la sanidad sea la Medicina Personalizada.

Esta es una modalidad médica en la que la enfermedad se gestiona a través de decisiones, prácticas y terapias individualizadas por paciente. En este modelo, las pruebas diagnósticas se emplean para seleccionar los tratamientos de forma apropiada y óptima en función del estudio genético del paciente o análisis molecular del tejido o tumor.

La **Medicina Personalizada** representa un cambio de pautas generales de tratamiento a esquemas personalizados o al menos dirigidos a grupos de pacientes cuya patología comparta ciertas características moleculares. Para hacer esto posible, la Medicina Personalizada utiliza

las tecnologías Omics con objeto de conseguir mejores efectos de los fármacos administrados y reduciendo toxicidades de una forma coste-efectiva para los sistemas sanitarios.

Es necesario integrar toda la información con las últimas tecnologías en la forma en la que pueda ser trasladada desde la investigación básica hasta los médicos y de aquí generar el beneficio en la sociedad y los pacientes. Por ejemplo, se sabe que el 90% de los fármacos solo son efectivos en el 40% de los pacientes. Por tanto, decisiones basadas en la implementación del conocimiento son necesarias para conocer qué pacientes se beneficiarán de un tratamiento específico o una combinación de ellos en la dosis apropiada y de esta forma hacer efectiva y real la era de la Medicina Personalizada.

La Oncología a través de la Patología Molecular es probablemente el campo donde la Medicina Personalizada posee más importancia en el presente y, sobre todo, en el futuro de una medicina predictiva ligada a la innovación y condicionada por la gestión de los recursos de una sanidad pública.

De hecho, en la última década las técnicas de patología molecular diagnóstica se han convertido de forma progresiva en rutina diagnóstica. Desde entonces, la clasificación molecular de los tumores es una realidad imprescindible, recogida en las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con implicaciones de colaboración entre varios servicios clínicos del mismo hospital y en muchas ocasiones centros de referencia externos.

La Oncología Molecular se fundamenta en una visión multidisciplinar del cáncer que a través de estrategias de patología molecular, repercute positivamente en el aspecto asistencial. Esto es, en la actualidad cuando un paciente es diagnosticado se realizan análisis moleculares (como el estudio de mutaciones somáticas o germinales en el DNA, análisis de expresión y sobre-expresión a nivel de RNA, alteración de le expresión de proteínas, modificaciones epigenéticas, detección de células tumorales en sangre o captura de DNA tumoral libre circulante entre otros) que aportan un resultado personalizado al paciente y permiten terapias con mayor éxito de respuesta.

**Los tipos de test empleados son:**

- **Test diagnósticos** que permiten el diagnóstico o detección precoz. Mediante la determinación de alteraciones moleculares específicas (sarcomas, linfomas, etc.) o bien mediante el estudio de alteraciones moleculares no tan específicas en el DNA libre en plasma, pero que junto al resto de pruebas diagnósticas (de imagen, etc.) pueden llegar a serlo.

- **Test predictivos** que permiten predecir la respuesta de un paciente oncológico a un determinado fármaco empleado en quimioterapia y consecuentemente seleccionar los grupos de pacientes que se podrían beneficiar del empleo de fármacos en particular. Por ejemplo, mediante análisis de la expresión de HER2 mediante FISH se seleccionan los pacientes con cáncer de mama que responderán a Herceptin®. También mutaciones de EGFR y reordenamientos de ALK en cáncer de pulmón, mutaciones de BRAF en melanomas o mutaciones de K-NRAS y BRAF en cáncer de colon entre otras. Otro ejemplo es el estudio de la carga mutacional con paneles concretos como criterio de selección para inmunoterapia.

- **Test pronósticos** que permiten predecir la evolución de la enfermedad del paciente y dirige al oncólogo a la hora de tomar decisiones acerca de si es necesario o no el tratamiento quimioterápico. Por ejemplo paneles como Mammaprint®, OncotypeDx® o Endopredict® en cáncer de mama, que mediante análisis de expresión génica, permiten seleccionar pacientes por probabilidad de recaída de la enfermad.

- **Test farmacogenéticos** que permitirán identificar aquellos pacientes que pueden sufrir efectos secundarios por el empleo de determinados fármacos y ajustar la dosis en función de los resultados de estos test. Por ejemplo el análisis de polimorfirmos en el gen DPYD para ajustar la dosis en pacientes oncológicos recibiendo fluoropirimidinas.

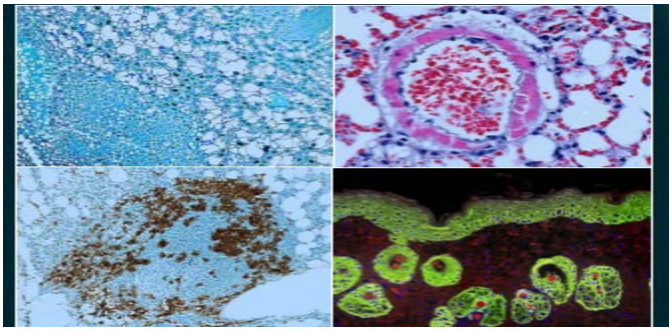

**Figura 16. Análisis Oncobiopatológico muestra tejido**

Estos test se desarrollan y coordinan bajo la indicación e integración de la información generada por los especialistas clínicos y de diagnóstico (oncólogos y patólogos fundamentalmente), pero su complejidad cada vez mayor precisa de la participación de otros profesionales no facultativos y altamente especializados (generalmente con el perfil de biólogos moleculares) para asegurar el procesamiento adecuado, la incorporación de nuevas técnicas y la interpretación correcta de los resultados obtenidos.

Debido a la trascendencia de los resultados aportados por los estudios moleculares en estos test, todos los profesionales: patólogo, oncólogo y biólogo molecular, han de estar implicados en el diagnóstico molecular. En la Oncología Molecular el patólogo clínico ha pasado a ocupar un papel relevante en el proceso diagnóstico en el que de forma conjunta con el biólogo molecular procesa un informe integrado (morfológico-molecular) que permite al oncólogo médico la selección de la terapia y dosis de fármaco más adecuados.

Las sociedades médicas SEAP (Sociedad Española de Anatomía Patológica) y SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) elaboran por ello guías de consenso en las que el trabajo multidisciplinar se adapte con la incorporación de nuevas tecnologías y profesionales que aseguren el óptimo uso de las mismas y su correcta interpretación, para poder integrar toda la información resultante (clínica, morfológica y molecular) para obtener el mayor beneficio clínico para grupos muy seleccionados de pacientes. Así, este esfuerzo consigue sin duda una asistencia mucho más eficiente.

## 9. ALMACENAMIENTO DE TEJIDOS Y MUESTRAS.BIOBANCOS.

### 9.1 ¿Qué son los Biobancos?

Son establecimientos sin ánimo de lucro, que albergan colecciones de muestras biológicas junto con datos personales, clínicos y epidemiológicos a disposición de la Comunidad Científica.

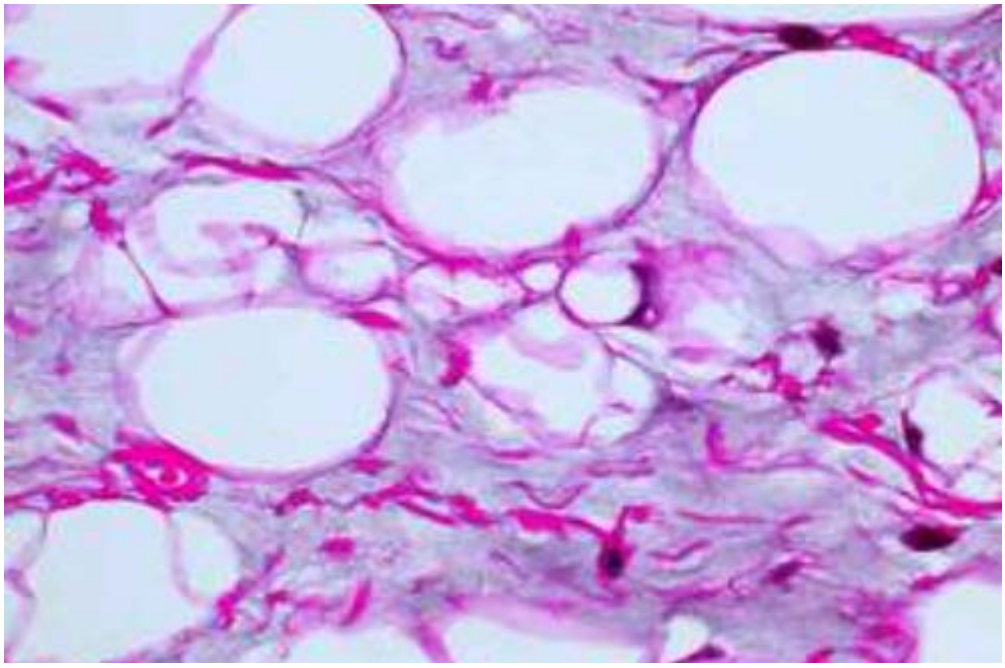

**Figura 17. Muestra Biobanco**

Estos Biobancos se encuentran regulados desde la publicación en 2007 de la Ley de Investigación Biomédica, por lo que todas las muestras se almacenan con los más altos criterios de calidad, cumpliendo la legislación vigente en materia de protección de datos (3) y respetando en todo momento los derechos de los donantes.

Las muestras sólo serán cedidas a Proyectos de Investigación aprobados por Comités Éticos y Científicos.

Existe derecho a revocar su consentimiento de donación y solicitar la eliminación o anonimización de todos sus datos personales y muestras que permanezcan almacenadas en el Biobanco. Esta eliminación no se extendería a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hubieran llevado a cabo. No se percibirá compensación económica o de otro tipo por las muestras donadas.

La información generada a partir de los estudios realizados sobre la muestra donada puede ser fuente de beneficios, que revertirán en la salud de la población, aunque no de forma individual en el donante.

**9.2PROCESO DE DONACIÓN:**

- Consentimiento Informado que deberá leer y autorizar para que se pueda continuar con el proceso.

- Debido a que una muestra sin información asociada no tiene valor, tiene que cumplimentar un cuestionario epidemiológico. Su médico aportará los datos clínicos necesarios.

- Tras la obtención de la muestra, esta será registrada junto con sus datos asociados (datos clínicos y epidemiológicos), procesada y almacenada en el Biobanco a la espera de ser utilizada en Proyectos de Investigación.

- La muestra será codificada de forma que su identidad estará protegida y se garantizará su trazabilidad durante todo el proceso.

- La Investigación Biomédica actual necesita muestras biológicas y datos asociados para posibilitar el desarrollo de métodos de diagnóstico precoz y de nuevos fármacos o avances en la medicina personalizada.

Una muestra biológica según la Ley de Investigación Biomédica (1) y su Real Decreto (2), es cualquier material biológico de origen humano susceptible de conservación que puede albergar información sobre la dotación genética característica de una persona. Si decide donar la muestra, ésta será utilizada para Investigación. Si por el contrario, decide no hacerlo, el destino final de ese excedente será destruido.

**Figura 18. Algoritmo de Donación para Biobanco.**

## 9.3 PROCEDIMIENTO DE DONACIÓN:

• Donación de muestra excedente tras el procedimiento quirúrgico de su enfermedad: con frecuencia queda excedente de tejido extirpado en la intervención, una vez realizado el diagnóstico y factores pronósticos para un tratamiento individualizado y así lograr su curación.

• Donación de muestras biológicas obtenidas mediante procedimientos no invasivos como extracción de sangre periférica o una muestra de saliva obtenida mediante una bola de algodón esterilizado.

## 9.4. LEGISLACIÓN APLICABLE EN CASTILLAY LEÓN.

Biobanco en Red de Enfermedades Oncológicas de Castilla y León. La Red está constituida por siete Biobancos, y coordinada en el Centro de Investigación del Cáncer en Salamanca.

**Figura 19. Ubicación Biobancos en Castilla y León.**

## 9.5 LEGISLACIÓN

**(1**) Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

**(2)** Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los Biobancos

**(3)** Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal**.**

La **Biología Molecular** es una disciplina científica que tiene como objeto el estudio de la bases moleculares de la variación genética, heredabilidad y patrones de expresión molecular (a nivel celular, DNA, RNA, proteína…etc.), con una enorme aplicación al estudio del tumor o en pacientes oncológicos.

Los servicios de Anatomía Patológica disponen de las muestras a partir de las cuales se puede obtener esta información molecular y además determinadas infraestructuras y facilidades para llevar a cabo estudios moleculares. Sin embargo, la presión asistencial clínica no permite a los patólogos asumir con las suficientes garantías las últimas tecnologías venidas de la investigación traslacional. Por ello se hace necesaria la creación de equipos multidisciplinares con participación de nuevos profesionales.

Por otra parte, es un campo tremendamente dinámico en la actualidad, en el que se hace necesaria la incorporación constante de nueva tecnología que permita que estas determinaciones sean una realidad accesible y mejoren las expectativas de nuestros pacientes.

De esta forma se podrá integrar el conocimiento científico con el empleo de equipamiento altamente especializado para ponerlo al servicio de la práctica clínica a través de la incorporación de las técnicas de investigación traslacional en procedimientos in vitro de diagnóstico, pronóstico y predicción, sensibles y específicos que, apoyando a patólogos y oncólogos, repercuta positivamente en pacientes oncológicos.

## 10.CONCLUSIONES

El **diagnóstico molecular en oncología basado en el estudio de la biología molecular es un área emergente en el campo de la medicina y de la investigación biomédica**

El análisis y la cuantificación específica de material genético en una muestra biológica ha mostrado una importante aplicación en nuevas tecnologías, más rápidas y precisas transformado al diagnóstico molecular en una herramienta clave y su posterior tratamiento de los datos almacenados que con carácter predictiv nos pueden guiar en procesos similares.

El campo de acción de la **Biología Molecular en la Onco-Patolología** molecular se extenderá en tres áreas fundamentales:

- **En el área asistencial** donde la información molecular **apoyará al patólogo en el diagnóstico, integrándola con la información morfológica para aumentar la precisión de dicho diagnóstico.** Esta mayor precisión diagnóstica y la información predictiva permitirá diseñar el mejor tratamiento para cada caso. A día de hoy el estudio molecular de múltiples tumores es ya una realidad exigida tanto para su clasificación como para su tratamiento.

- **En el área formativa** la incorporación de nuevas tecnologías moleculares con aplicación diagnóstica, pronostica y predictiva tendrá una **repercusión en la formación y en la motivación de los profesionales implicados** (patólogos, oncólogos, biólogos moleculares, médicos residentes y técnicos) y esto condicionará una mejor gestión y resultado asistencial en beneficio de todos los pacientes.

- **En la investigación traslacional** de oncología que posea **su base en la anatomía patológica, de forma que el experto en Biología Molecular** liderará y apoyará la integración del equipo de investigación.

Con el desarrollo e incorporación de nuevas tecnologías informáticas (bioinformática)esta transferencia del conocimiento permite realizarlo de manera multidisciplinar mediante **software específicos** que trabajando en red permiten compartir ensayos clínicos que incorporarán nuevas opciones terapéuticas tras el análisis exponencial de los datos y aplicar las nuevas opciones terapéuticas y conclusiones en base al procesamiento de toda la información clínica obtenida integrada con las muestras del laboratorio y los tratamientos elegidos en base a las características moleculares del cáncer permitiendo una evolución significativamente mejor en los tratamientos personalizados.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

1.-J. Watson, F.H. CrickMolecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid

2.-Nature., 171 (4356) (1953 25), pp. 737-738

3.-Tsongalis y Silverman, 2006
G.J. Tsongalis, L.M. SilvermanMolecular diagnostics: a historical perspective

4.-Clin Chim Acta., 369 (2) (2006 23), pp. 188-192

5.-ArticleDownload PDFView Record in Scopus Saiki et al., 1988

6.-R.K. Saiki, D.H. Gelfand, S. Stoffel, S.J. Scharf, R. Higuchi, G.T. Horn, K.B. Mullis, H.A. ErlichPrimer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase

7.-Science., 239 (4839) (1988 29), pp. 487-491

8.-View Record in Scopus Espy et al., 2006

9.-M.J. Espy, J.R. Uhl, L.M. Sloan, S.P. Buckwalter, M.F. Jones, E.A. Vetter, et al.Real-time PCR in clinical microbiology: applications for routine laboratory testing

10.-Clin Microbiol Rev., 19 (1) (2006), pp. 165-256

11.-Leber AL. Pertussis: relevant species and diagnostic update. Clin Lab Med. 34(2):237-55.

12.-M.J. Farfán, J.P. Torres, A. Vergara, G. Donoso, A. Alba, C. Paris, M.E. SantolayaComparación de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real y antigenemia para la detección de citomegalovirus en sangre de niños trasplantados

13.-Rev Chil Infect., 28 (2) (2012), pp. 113-117

14.-N.C. Cross, A. Hochhaus, M.C. MüllerMolecular monitoring of chronic myeloid leukemia: principles and interlaboratory standardization

15.-Ann Hematol., 94 (Suppl 2) (2015), pp. S219-S225

M. Dietel, K. Jöhrens, M.V. Laffert, M. Hummel, H. Bläker, B.M. Pfitzner, A. Lehmann, C. Denkert, S. Darb-Esfahani, D. Lenze, F.L. Heppner, A. Koch, C. Sers, F. Klauschen, I.A. Anagnostopoulos2015 update on predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: a review focussing on clinical relevance

16.-Cancer Gene Ther., 22 (9) (2015), pp. 417-430

17.-CrossRefView Record in Scopus

18.-N.E. BabadyThe FilmArray® respiratory panel: an automated, broadly multiplexed molecular test for the rapid and accurate detection of respiratory pathogens

19.-Expert Rev Mol Diagn., 13 (8) (2013), pp. 779-788

20.-CrossRefView Record in Scopus

21.-B. Tan, C. Ng, J.P. Nshimyimana, L.L. Loh, K.Y. Gin, J.R. ThompsonNext-generation sequencing (NGS) for assessment of microbial water quality: current progress, challenges, and future opportunities

22.-Front Microbiol., 25 (6) (2015), p. 1027

23.-S.B. Chau, R.E. ThomasThe AmpliChip: A Review of its Analytic and Clinical Validity and Clinical Utility

24.-Curr Drug Saf., 10 (2) (2015), pp. 113-124

25.-Biología Molecular Aplicada al diagnóstico Clínico. BQ. MAURICIO. J. Farfán

26.-C. PETIT y G. PRÉVOST, Genetique et évolution, «Journal of Molecular Biologyu, Londres 1967; C. A. VILLE, Biología, México 1966.

27.-Calabria, I., Pedrola, L., Berlanga, P., Aparisi, M.J., Sanchez-Izquierdo, D., Canete, A., Cervera, J., Millan, J.M., Castel, V., 2016. [The new challenge in oncology: Next-generation sequencing and its application in precision medicine]. Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003) 85, 273.e271-273.e277.

28.-Hovelson, D.H., McDaniel, A.S., Cani, A.K., Johnson, B., Rhodes, K., Williams, P.D., Bandla, S., Bien, G., Choppa, P., Hyland, F., Gottimukkala, R., Liu, G., Manivannan, M., Schageman, J., Ballesteros-Villagrana, E., Grasso, C.S., Quist, 29.-M.J., Yadati, V., Amin, A., Siddiqui, J., Betz, B.L., Knudsen, K.E., Cooney, K.A., Feng, F.Y., Roh, M.H., Nelson, P.S., Liu, C.J., Beer, D.G., Wyngaard, P., Chinnaiyan, A.M., Sadis, S., Rhodes, D.R., Tomlins, S.A., 2015. Development and validation of a scalable next-generation sequencing system for assessing relevant somatic variants in solid tumors. Neoplasia (New York, N.Y.) 17, 385-399.

30.-Minarik, G., Repiska, G., Hyblova, M., Nagyova, E., Soltys, K., Budis, J., Duris, F., Sysak, R., Gerykova Bujalkova, M., Vlkova-Izrael, B., Biro, O., Nagy, B., Szemes, T., 2015. Utilization of Benchtop Next Generation Sequencing Platforms Ion Torrent PGM and MiSeq in Noninvasive Prenatal Testing for Chromosome 21 Trisomy and Testing of Impact of In Silico and Physical Size Selection on Its Analytical Performance. PloS one 10, e0144811.

31.-Yoshida, T., Oya, Y., Tanaka, K., Shimizu, J., Horio, Y., Kuroda, H., Sakao, Y., Hida, T., Yatabe, Y., 2016. Differential Crizotinib Response Duration Among ALK Fusion Variants in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 34, 3383-3389.

# TABLA DE ILUSTRACIONES

**Figura 1: Genoma Humano……4**

**Figura 2: Genoma Humano y Síntesis de Ácidos Nucleicos……5**

**Figura 3: Diagnóstico Molecular……8**

**Figura 4: Secuenciador Técnica PCR……10**

**Figura 5: Tipos Tumor frente a Genes Implicados……12**

**Figura 6: Identificación Individuos. Técnicas Genéticas basadas en Análisis ADN……13**

**Figura 7: Técnica Diagnóstico Molecular……13**

**Figura 8: Mutaciones detectadas mediante RT-PCR para Gen NRAS……14**

**Figura 9: Algoritmo de secuenciación Muestras……15**

**Figura 10: De la Citogenética a la Genética Molecular……16**

**Figura 11: Plataforma Tecnológica Oncobytes……17**

**Figura 12: Big Data en Oncología……17**

**Figura 13: Análisis Genoma……18**

**Figura 14: Plataforma Bioinformática……19**

**Figura 15: Microscopio Electrónico……20**

**Figura 16: Análisis Oncobiopatológico Muestra Tejido……23**

**Figura 17: Muestra Biobanco……24**

**Figura 18: Algoritmo de Donación para Biobanco……26**

**Figura 19: Ubicación Biobancos en Castilla y León……26**