

# Programa CIBERER

## Enfermedades Raras No Diagnosticadas (ENoD)

**Aproximación colaborativa y multidisciplinaria al diagnóstico**



## ¿Qué es el Programa de Enfermedades No Diagnosticadas, ENoD del CIBERER?

- **El Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)**, es un referente en la Investigación traslacional en Enfermedades Raras. Cuenta con un equipo de más de 700 científicos pertenecientes a 61 grupos de investigación y 20 grupos clínicos vinculados de hospitales de todo el país.
- **El Programa de Enfermedades No Diagnosticadas, ENoD**, está enmarcado en una de las líneas prioritarias a nivel internacional (IRDIRC, H2020) como es la identificación de las causas genéticas de las enfermedades raras.
  - Es un programa transversal y colaborativo en el que participan profesionales clínicos, genetistas, investigadores básicos expertos en fisiopatología y bioinformáticos.
  - Abierto a todas las enfermedades raras de causa genética, investigando cada caso de manera individual

## Contexto y Necesidad del Programa

Se estima que **más del 80% de las enfermedades raras tienen una causa genética**. El diagnóstico clínico debe ir acompañado de un **diagnóstico genético** ya que es importante para el correcto manejo de estos pacientes y asesoramiento genético a las familias. La realidad es que **existen muchos casos clínicos (aprox. 40%) para los que no se ha conseguido llegar al origen genético de la enfermedad** tras aplicar los protocolos diagnósticos establecidos en el ámbito asistencial.

Hay que diferenciar el concepto de “PACIENTE NO DIAGNOSTICADO” de aquellos “sin diagnóstico”.

| Enfermedad Rara de origen genético   |   |
|--|---|
| PACIENTES NO DIAGNOSTICADOS  | Pacientes sin diagnosticar                  |
| Imposibilidad de definir la causa genética de la enfermedad a pesar de los esfuerzos realizados y tras aplicar los protocolos y pruebas disponibles desde la clínica asistencial | No referido al especialista adecuado        |
| No se dispone del conocimiento clínico. Cuadros solapantes. Nuevos genes   | A la espera de resultados                   |
| Las tecnologías disponibles en clínica asistencial no dan respuesta  | Se encuadran dentro del proceso asistencial |
| Dificultad de interpretación de las nuevas técnicas de secuenciación masiva  | Potencialmente “DIAGNOSTICABLES”            |

**Estos pacientes no diagnosticados** representan una necesidad no bien cubierta, situada en la frontera entre la práctica clínica y la investigación. Para su correcto diagnóstico precisan de un conocimiento profundo y actualizado de las patologías y/o aplicación de técnicas de vanguardia.

Es aquí donde **el Programa de Enfermedades No Diagnosticadas, ENoD, del CIBERER** pretende llegar y convertirse en un importante recurso de **investigación diagnóstica** al servicio de todos.

## Objetivo

- **Contribuir al diagnóstico molecular preciso para casos clínicos no resueltos una vez agotado el proceso asistencial.**
- Si procede, descubrir nuevas alteraciones en el genoma no descritas hasta el momento como causantes de enfermedades.

### Criterios de inclusión

- Patología de **probable origen genético** (patrón de herencia o sospecha clara) **sin diagnóstico confirmatorio**. Para casos con un diagnóstico clínico probable (cuadro conocido) se requiere que se hayan descartado todas las causas conocidas de la patología.
- El diagnóstico preciso **permitiría potencialmente una intervención clínica** (paciente y familia). NO serían abordables de entrada casos URGENTES (situación clínica inestable o casos prenatales).
- El caso ha de venir remitido por un **facultativo** responsable que aporte toda la información necesaria y pertenezca a un centro hospitalario cualificado para servir de nexo para todas las comunicaciones con el afectado y su familia. **Contará con el respaldo de un investigador del CIBERER.**
- Los **síntomas de la enfermedad** deben estar presentes como mínimo desde seis meses antes del envío de la propuesta (salvo casos justificados).

### ¿Qué ofrece el programa?

El programa pone a disposición de estos casos clínicos las capacidades y conocimientos de sus grupos y la posibilidad de realización de nuevas pruebas genómicas. Ofrece:

- **Orientación diagnóstica y consejo experto.** Se evalúa el caso por parte de clínicos y genetistas del CIBERER especializados en el área, sobre posibles actuaciones a emprender por parte del grupo que refiere el caso.
- Si existieran pruebas genómicas previas se ofrece una **reinterpretación de estos datos complejos** gracias a la infraestructura en Bioinformática de la que disponemos.
- Para los casos clínicos sin resolver realización de **técnicas de secuenciación masiva** (Exoma, Genoma y Transcriptoma) y posterior análisis bioinformático.

### Procedimiento

- Los casos podrán remitirse sólo desde grupos CIBERER o Clínicos Vinculados a CIBERER; pudiendo provenir de terceros si son vehiculados por los grupos mencionados. El programa facilitará el contacto entre facultativo y CIBERER, si fuera preciso.
- Para cada caso se elegirá a dos evaluadores que tendrán acceso a la historia clínica recogida en una plataforma creada a tal fin y que dictaminarán un informe. Periódicamente se reunirá un Comité Científico y se considerarán los casos evaluados que se hayan calificado como candidatos a la generación de nuevas pruebas.
- Con el fin de completar y validar el proceso diagnóstico, una vez obtenidos los resultados de la secuenciación, si fuera necesario, podrán emplearse recursos validados internacionalmente de intercambio de información anónima (MatchMaker Exchange) o se realizará validación funcional por parte del grupo CIBERER que remite el caso.
- Los datos generados se compartirán, de forma anónima y codificada, para colaborar en el diagnóstico de casos futuros.