

## Bitgenia: Experiencia en el Diagnóstico Genómico en Latinoamérica

Una de las principales sorpresas derivadas de la secuenciación del Genoma Humano fue describir que el mismo tiene muchos menos genes que lo esperado, solamente unos 20 mil. Aproximadamente un tercio de los mismos, cuando fallan, debido a la presencia de una coloquialmente llamada mutación, resulta en (o predisponen a) la aparición de una enfermedad genética. Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) estas enfermedades afectan a alrededor de un 10% de la población mundial. Analizadas individualmente, muchas de ellas, son consideradas Enfermedades Poco Frecuentes, pero otras tienen una amplia prevalencia.

Una de las principales dificultades para los pacientes que padecen estas enfermedades, es lograr obtener un diagnóstico genético molecular preciso, algo que suele demorar en promedio 7 años. El diagnóstico permite un correcto manejo de la enfermedad, la selección de posibles tratamientos y una adecuada planificación familiar. El diagnóstico molecular en gran parte de estos pacientes, consiste en la determinación mediante la secuenciación genómica de la (o las) mutación(es) (técnicamente llamada variante) responsable de la patología. Esta tarea es en extremo compleja, ya que el genoma de cada uno de nosotros presenta cerca de 5 millones de variantes (lo que nos hace únicos), y es el equipo de profesionales de Análisis Genómico el que debe encontrar “la” variante diagnóstica dentro de este universo.

**En Bigenia, en la última década, hemos realizado estudios genómicos a más de 5000 pacientes, distribuidos en las 23 provincias argentinas, cubriendo un rango de más de 50 patologías, y habiendo identificado más de 2500 variantes/mutaciones con relevancia clínica, otorgando un diagnóstico molecular preciso a más de 2400 pacientes.**

**Nuestra eficiencia diagnóstica, definida como el porcentaje de casos en los que se ha reportado al menos una variante con relevancia clínica para el paciente, es del orden del 47%, lo que es ligeramente superior a la media reportada en literatura que ronda el 30-35%.**

El camino elegido por Bitgenia para un proceso de estudio genómico eficiente y de máxima calidad se sustenta en un cuidado proceso que contempla:

- 1) Secuenciación exómica con calidad CLIA/CAP.
- 2) Protocolo propio de llamado y anotación de variantes, de acuerdo con buenas prácticas de GATK, asignación semiautomática de criterios de ACMG y valoración numérica, incorporación de criterios actualizados de ClinGen, así como guías específicas para cada gen si la hubiera, uso de estadísticas poblacionales internacionales estratificadas por grupo poblacional, y de estadísticas propias para disminuir posible sesgos de la población local.
- 3) Evaluación de SNVs, Indels, y CNVs.
- 4) Plataforma propia (B-platform) para el análisis e interpretación de variantes.
- 5) Procedimientos Operativos Estandarizados para el análisis de variantes y la generación semiautomática de reportes.

Este proceso es llevado adelante por un equipo interdisciplinario de profesionales (Médicos, Biólogos Moleculares, Bioquímicos, Informáticos) que analiza en conjunto cada uno de los casos, verificando las variantes encontradas con relevancia clínica en cada uno de los pasos, desde su identificación en las lecturas (Resultado del proceso de secuenciación), pasando por su anotación con información biomédica, hasta su interpretación clínica.

La realización de un amplio número de casos a lo largo de estos años también nos ha permitido comprender cuáles son los puntos críticos del proceso que potencian nuestra capacidad diagnóstica. El **primer punto** comprende la capacidad de “panelizar” el exoma: seleccionar un conjunto de genes candidatos donde focalizar el análisis en función de los síntomas observados en el paciente y el diagnóstico clínico presuntivo. Esta panelización, que realizamos con ayuda de un software basado en IA (Inteligencia Artificial), reduce de manera significativa el número de posibles falsos positivos y permite, por otro lado, encontrar variantes novedosas en genes nuevos con relevancia clínica, que, como mostramos en diversos trabajos científicos, permiten junto a estudios posteriores, ampliar la relación genotipo-fenotipo. El **segundo punto**, se basa en la anotación numérica y semiautomática de las categorías de ACMG y su revisión por ClinGen. La valoración numérica resulta altamente eficiente para rankear las variantes permitiendo focalizar el análisis en solo aquellas con puntaje de (Probablemente) Patogénica o cercano, disminuyendo de manera significativa los tiempos de análisis. En **tercer lugar**, el uso de una plataforma eficiente que permite visualizar y categorizar las variantes y su información de manera sistemática, a la vez que realizar una validación de la misma con fuentes externas de manera directa.