

# El Vhbch validará una plataforma de NNGS en virología y oncología

Esta nueva tecnología permite secuenciar hasta 20.000 nucleótidos

MAR BARBERÀ  
Barcelona

El Vall d'Hebron Barcelona Campus Hospitalario (Vhbch) probará y validará la Plataforma de Medicina Personalizada *Next-Next Generation Sequencing* (NNGS) de Roche Diagnostics. Esta es una nueva tecnología de cuarta generación en secuenciación masiva del ADN que mejora la secuenciación de sistemas genómicos de alta variabilidad como virus, bacterias o células tumorales. Esta Plataforma ha sido creada por seis instituciones catalanas: el Hospital del Mar, el Vall d'Hebron Instituto de Investigación (VHIR), el Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO), el Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH), el Instituto de Investigación Biomédica Bellvitge (Idibell-ICO) y el Instituto de Investigación del Sida IrsiCaixa.

En el Vhbch se integran el VHIO y el VHIR y, según Josep Comella, director de este último centro, el proyecto supone “una revolución a nivel mundial, ya que acorta el tiempo de diagnóstico y obtiene la información más adecuada para optimizar los tratamientos y permite clasificar los tipos y subtipos de la hepatitis y detectar infecciones mixtas”.

Un equipo de investigadores del VHIR validará la máquina, pionera a nivel mundial, que cuenta con un equipo de alta tecnología denominado SMRT-NNGS y, una vez validada, pasará a incorporarse en el año 2017 al Hospital del Mar, el VHIO, el Hospital Universitario Vall d'Hebron, el Idibell y el Instituto Catalán de Oncología (ICO).

## Ventajas de la tecnología NNGS

La nueva plataforma utiliza la tecnología SMRT (*Single Molecule Real Time Sequencing*), un método de secuenciación a partir de una única molécula de ADN y en tiempo real. Actualmente se utiliza la secuenciación masiva también llamada de alto rendimiento o *Next Generation Sequencing* (NGS), que permite analizar muchas muestras a la vez y realizar la lectura del ADN en paralelo para producir millones de lecturas. La principal ventaja de la nueva Plataforma de Medicina Personalizada *Next-Next Generation Sequencing* es que aumenta por 32 la potencia de análisis de secuenciación. Y mientras que las tecnologías actuales solo pueden analizar cerca de 600 nucleótidos, la nueva tecnología permite secuenciar hasta 20.000.

Los investigadores podrán estudiar sinergias entre diferentes mutaciones que están en el mismo genoma (combinadas), y abordar la secuenciación de fragmentos de ADN altamente repetitivos, o grandes fragmentos de genoma insertados o delecionados que



Un técnico de laboratorio del Vall d'Hebron Instituto de Investigación (VHIR) operando en la máquina de Roche, pionera a nivel mundial.

pueden estar relacionados con la enfermedad.

Josep Quer, investigador del VHIR, destacó que, “además de ahorrar tiempo, esta tecnología permitirá ver repeticiones del genoma y analizar fragmentos muy largos del mismo”. Otra ventaja es que posibilita la detección directa de modificaciones epigenéticas sin necesidad de manipulación previa por tratamientos con bisulfito. Además, es una secuenciación de alta sensibilidad que permite detectar variantes minoritarias de baja frecuencia y no existe sesgo por amplificaciones intermedias. Según Mur, “la plataforma puede cambiar el paradigma de la secuenciación, ya que podemos secuenciar, al mismo tiempo, miles de genomas enteros de un virus como puede ser el de la hepatitis B”.

## Áreas del proyecto

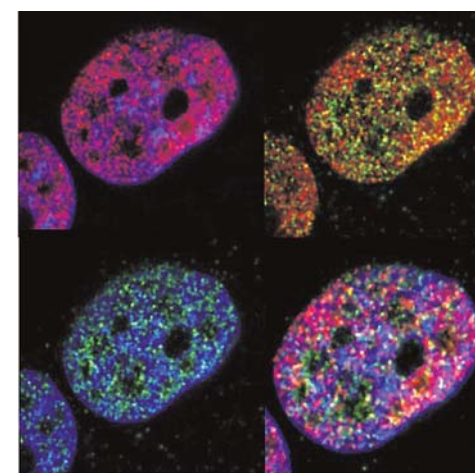
El proyecto de validación se dividirá en dos grandes áreas de trabajo. Por un lado, el desarrollo de aplicaciones NNGS para el diagnóstico de enfermedades

infecciosas, virus y bacterias, del que se encargará el VHIR en colaboración con el Instituto de Investigación del Sida IrsiCaixa. Por otro lado, el desarrollo de aplicaciones NNGS para el diagnóstico en oncología, una colaboración entre el VHIO y el Idibell en cáncer hereditario y el Hospital del Mar en cáncer no hereditario.

En adelante, el VHIR y el IrsiCaixa trabajarán con el objetivo de determinar por secuenciación los subtipos concretos de los virus de las hepatitis B, C, Delta y E, así como el virus del sida, gripe, enterovirus o zika.

Respecto al área del cáncer hereditario, el proyecto propone desarrollar un test genético, económicamente viable, que determine por secuenciación todos los tipos de mutaciones de cerca de un centenar de genes con riesgo medio o alto de cáncer hereditario.

Según Conxi Lázaro, directora del Instituto Catalán de Oncología (ICO), “cualquier diagnóstico que esté basado en el estudio del genoma podrá beneficiarse de esta tecnología”.



En verde, la señal producida en presencia de hormona del receptor de progesterona fosforilado en la serina 294.

## Descrito un mecanismo de represión activo en cáncer de mama

GACETA MÉDICA  
Barcelona

Investigadores del Centro de Regulación Genómica (CRG) han descubierto un mecanismo de represión activo en las células de cáncer de mama hormono-dependientes que actúa sobre genes relacionados con la proliferación y la muerte celular. En un trabajo publicado en *The EMBO Journal*, los expertos han hallado que en las líneas celulares derivadas de cáncer de mama unos mil genes son activados por la hormona esteroidea progesterona, pero otros 650 se reprimen por esa misma hormona. “Hemos descrito, por primera vez, un mecanismo de represión activa, que implica al receptor de progesterona y un complejo represor compuesto por diversas proteínas”, añade Guillermo Vicent, autor principal del trabajo.

## Remodelar la cromatina

Las células deben controlar la expresión de los genes mediante factores de transcripción que se encargan de leer e interpretar las instrucciones que contiene el ADN para fabricar las proteínas. Pero no es un proceso sencillo puesto que el ADN está empaquetado en la cromatina y para acceder a dicha información, es necesario modificarla. Los investigadores del CRG han identificado una proteína, llamada FOXA1, que señala al receptor de progesterona los genes que hay que reprimir. Y para ello FOXA1 interacciona con BRG1, uno de los componentes del complejo represor, que compacta aún más la cromatina, restringiendo el acceso a la maquinaria que transcribe los genes e imposibilitando su lectura.

“Uno de los componentes del complejo represor también participa durante la activación génica pero formando parte de otro complejo que posee la capacidad de remodelar la cromatina y hacerla más accesible. En cambio, cuando ejerce un papel de represión lo hace en un contexto diferente y promueve el cierre de otros genes”, señala Vicent, quien explica que los genes silenciados están involucrados en proliferación celular y también en muerte celular o apoptosis.