

Curso de posgrado: “Bioinformática Aplicada a la Genómica Clínica”

Descripción

Con el advenimiento del siglo XXI, la biología sufrió un cambio de paradigma producto del avance tecnológico en las técnicas de secuenciación masivas (*Next Generation Sequencing Methods*) y al convertirse en una ciencia digital. Tal es así, que la incontenible cantidad de datos biológicos generados en los proyectos genómicos, es uno de los principales motores de la industria de software y hardware. Almacenar, procesar, analizar y convertir estos datos en “conocimiento” es el principal desafío de la Biología hoy en día, lo cual da lugar al nacimiento de la bioinformática.

En paralelo a estos desarrollos, en la última década ha ocurrido una creciente presión para llevar los desarrollos innovadores que ocurren en la mesada del laboratorio a la clínica (investigación traslacional), para mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de cada vez más enfermedades. Es en este contexto, surgen los programas y proyectos de Genómica Clínica y Medicina de Precisión que tienen como objetivo llevar el conocimiento y acceso de estas tecnologías mencionadas previamente a los profesionales del sistema de salud.

En este contexto, el curso tiene como objetivo *introducir a los alumnos en los conceptos fundamentales relacionados con la temática, así como desarrollar las habilidades necesarias para el manejo y análisis de datos genómicos. Además, se buscará aplicar estos conocimientos a ejemplos reales provenientes de la práctica clínica, que sirven como pruebas de concepto para la implementación de estrategias de Medicina de Precisión en el ámbito local. De este modo, se pretende acercar esta innovadora y prometedora disciplina a los estudiantes de doctorado y alumnos avanzados de la Universidad Nacional del Sur.*

Objetivos

Se espera que los alumnos logren:

- *Comprender los alcances y limitaciones de la técnica NGS.*
- *Conocer sobre el procesamiento de la secuenciación, llamado y anotado de variantes.*
- *Explorar Bases de datos Humanas.*
- *Comprender las distintas predicciones de las variantes.*
- *Interpretar guías de ACMG para la clasificación de variantes genéticas.*

- *Conocer los criterios del análisis de variantes y formas de ser informadas.*
- *Resolver casos interesantes.*
- *Instruir sobre los criterios de implementación.*

Destinatarios

El curso será destinado a los alumnos que estén cursando su doctorado o alumnos avanzados de grado de la UNS. Es requerimiento necesario contar con conocimiento básico de genética y biología molecular.

Modalidad y metodología

El curso se dictará en formato virtual, con una carga horaria de 50 hs, de la cual se destinará el 60% a clases teóricas y el 40% a clases prácticas. La metodología de enseñanza se basará en clases sincrónicas mediante la plataforma de Zoom institucional. Asimismo, las clases se grabarán por lo que aquellos que no puedan asistir de manera sincrónica podrán hacerlo de manera asincrónica.

Toda la información del curso, Trabajos Prácticos, presentaciones, clases grabadas, material de lectura y foro de consulta será centralizado en la plataforma de Moodle UNS.

En las clases teóricas se explicarán los diferentes conceptos teóricos, se darán ejemplos y se invitará a los alumnos a hacer preguntas para incentivar el intercambio de conocimiento. Se llevarán a cabo los viernes de 17:00- 21:00 hs. Incluye a la III Jornadas de Genómica Clínica, en donde los alumnos podrán escuchar las disertaciones de diversos especialistas en el área. Durante la primera media hora de la clase, se revisarán los conceptos de la clase anterior y se interrogará a los alumnos en cuanto a sus dudas. A continuación, se dicta un primer módulo de teoría en cual se interactúa con los estudiantes, se realiza un intervalo, y luego se continúa con un segundo módulo de teoría, en el que se trabaja de manera similar al primer módulo. Ambos módulos tienen una duración de 1 hs/ 1:30 hs. Durante la última media hora del encuentro, se brindan indicaciones para la realización de las prácticas.

En las clases prácticas se explicarán los Trabajos prácticos que los alumnos deberán resolver, se harán preguntas para fijar conceptos y se discutirán sus dudas. Se llevarán a cabo los sábados de 9:00- 13:00 hs. Se podrán hacer de manera asincrónica en base a las indicaciones provistas, pero el espacio sincrónico se emplea para arribar a acuerdos respecto a la resolución de los TPs y resolver dudas. Finalmente, se entregarán los TPs por vía de un buzón de tareas de la plataforma Moodle UNS.

Evaluación y acreditación

La forma de evaluación será la resolución de los Trabajos prácticos y examen al final del curso obligatorio, consistente en un cuestionario de 10 preguntas a través de la plataforma Moodle UNS. La valoración de los TPs se emplea como evaluación formativa. El curso se aprobará teniendo en cuenta la calificación del examen final cuya nota mínima es de 6 puntos.

Programa analítico

- 1) Introducción a la bioinformática Traslacional, la Medicina de Precisión y la Genómica clínica: Que es la bioinformática?, Que es la bioinformática Traslacional? La revolución digital de la biología. Conceptos de medicina de precisión, genómica, genómica personal y medicina personalizada. Ejemplos de casos de aplicación en la clínica.
- 2) Las tecnologías de Secuenciación de Próxima Generación (NGS, del inglés Next Generation Sequencing): Como y cuando surgen las tecnologías NGS. Cómo funcionan las tecnologías NGS. Qué equipos hay en el mercado y cuales son sus características. Cuál es el impacto de NGS en las Biociencias y en la Medicina. A dónde evolucionan las tecnologías de NGS.
- 3) Mapeo, Alineamiento y llamado de variantes: Conceptos generales de Mapeo, Alineamiento y llamado de variantes. BLAST. Algoritmos para genomas humanos. Algoritmos para el llamado de variantes. Calidad de las variantes. Calibración en base a cobertura y sesgo por hebra.
- 4) Anotación estructural y funcional de las variantes: El genoma humano de referencia. ENSEMBLE. Conceptos de anotación estructural ADN-ARN-Proteínas. Conceptos de anotación funcional. Bases de datos de variantes (dbSNP), frecuencias y efecto clínico (ClinVar, OMIM, HGMD, GenomAD, SNPeff, Uniprot).
- 5) Aplicación de Filtros y Modelos de enfermedad: Filtros de selección de variantes según efecto biológico potencial, frecuencia, heterocigosidad. Comparación y filtros por modelos genéticos de enfermedad (Dominante, Recesiva, de Novo). Uso de familiogramas.
- 6) Predicción del efecto patológico de las variantes. Predicción de Efecto de los SAS SIFT, Polyphen. Uso de estructura para la predicción. Predicción zonas no codificantes. Uso de bases de datos proteína y familia específicas.
- 7) Clasificación de variantes de acuerdo a los criterios del American College of Medical Genetics (ACMG).
- 8) Interpretación molecular y clínica de variantes para diagnóstico de enfermedades poco frecuentes. Diseño de reportes de resultados.

Cronograma

	Día	Tipo de Clase	Fecha	Contenido
1	Jueves	Teórica 1	10/10/2024	Introducción a la Genómica Clínica
2	Viernes	Teórica 2	18/10/2024	NGS y Genoma humano- Presentación TP1: Bases de datos
3	Viernes		25/10/2024	Día completo: III Jornadas de Genómica Clínica
4	Viernes	Teórica 3	01/11/2024	Mapeo, llamado y anotación de variantes
5	Sábado	Práctica 1	02/11/2024	Discusión TP1- Presentación de TP2: Procesamiento de datos de tecnologías de Secuenciación masiva
6	Viernes	Teórica 4	08/11/2024	Criterios ACMG y análisis de casos
7	Sábado	Práctica 2	09/11/2024	Discusión TP2- Presentación de TP3: Priorización y ACMG
8	Viernes	Teórica 5	15/11/2024	Genómica Clínica y perspectivas futuras
9	Sábado	Práctica 3	16/11/2024	Discusión TP3- Presentación de TP4: Clasificación ACMG
10	Sábado	Práctica 4	23/11/2024	Discusión TP4- Presentación de TP5: Informes de casos clínicos
11	Sábado	Práctica 5	30/11/2024	Discusión TP5- Repaso, presentación del parcial y cierre
12	Viernes		07/12/2024	Entrega Parcial

Bibliografía

1. [Translational Bioinformatics, PLOS Computational Biology, December 2012 | Volume 8 | Issue 12 | e1002796](#)
2. Bioinformatics: Sequence and Genome Analysis, by David Mount (Author), Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2013 (Biblioteca UBA)
3. Essentials of Genomic and Personalized Medicine, by Geoffrey S. Ginsburg (Editor), Huntington F Willard PhD (Editor). Academic Press; 1 edition (October 8, 2009) (Biblioteca UBA)
4. [Cingolani et. al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms. SnpEff: SNPs in the genome of Drosophila melanogaster strain w1118; iso-2; iso-3. Fly 6:2, 1-13; April/May/June 2012; © 2012 Landes Bioscience](#)
5. [Fernald and Altman, Bioinformatics challenges for personalized medicine, Bioinformatics Vol. 27 no. 13 2011, pages 1741–1748 doi:10.1093/bioinformatics/btr295](#)
6. [Jason R. Miller, Assembly algorithms for next-generation sequencing data, Genomics 95 \(2010\) 315–327](#)
7. [Rasmus Nielsen et al. Genotype and SNP calling from next-generation sequencing data, Nat Rev Genet. 2011 June ; 12\(6\): 443–451. doi:10.1038/nrg2986](#)
8. [Jeanette J. McCarthy et. al. Genomic Medicine: A Decade of Successes, Challenges, and Opportunities, ScienceTranslationalMedicine 12 June 2013 Vol 5 Issue 189 189sr4](#)
9. [Euan A Ashley Clinical assessment incorporating a personal genome, www.thelancet.com Vol 375 May 1, 2010](#)
10. [Matthew N. Bainbridge et al. Whole-Genome Sequencing for Optimized Patient Management, Sci Transl Med 3, 87re3 \(2011\); DOI: 10.1126/scitranslmed.3002243](#)