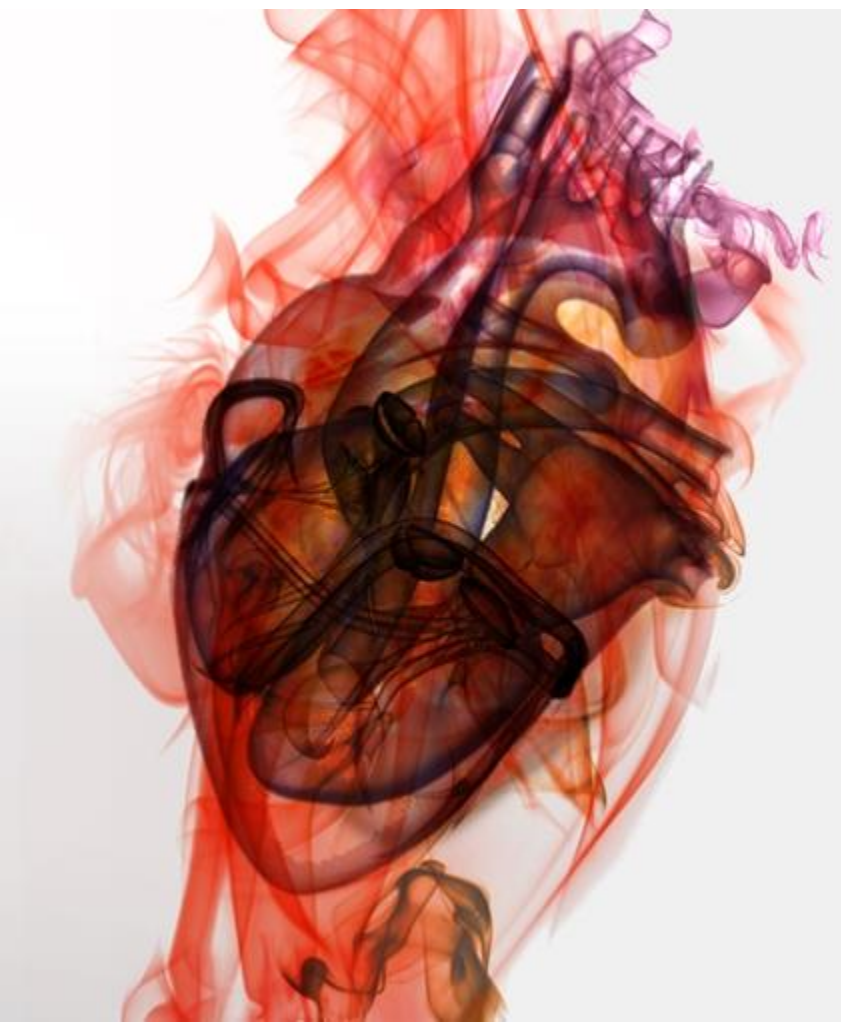




healthⁱⁿcode

[Diagnóstico avanzado de cardiopatías familiares]

Health in Code

David de Uña Iglesias

Agro**Biotech**. Ourense - 27/11/2015

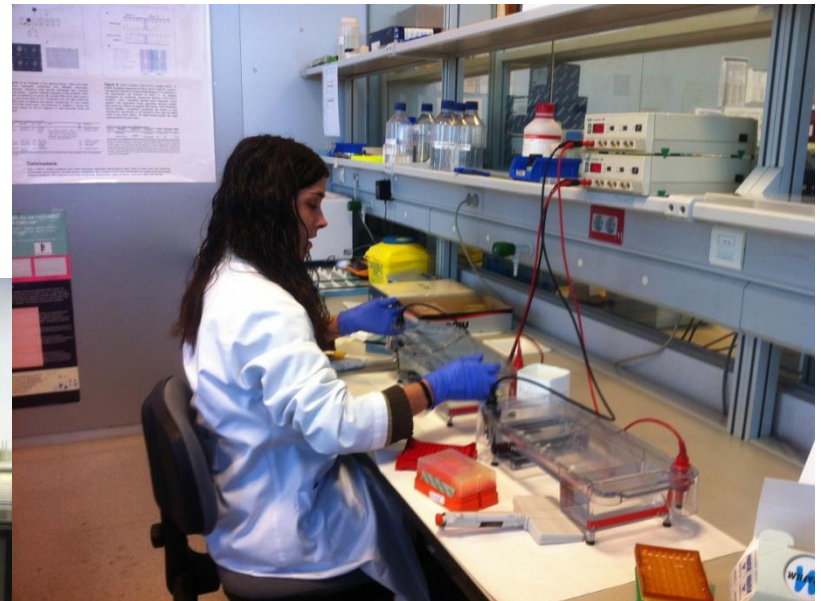
- ¿Quiénes somos y qué hacemos?
- Principales magnitudes
- ¿Cómo lo hacemos?
- A Futuro



HEALTH IN CODE

- Spin-off de la Universidad de A Coruña que nace en 2006
- Especializada en el diagnóstico genético en enfermedades cardiovasculares
 - Enfermedades familiares de causa genética que afectan al miocardio
 - Suelen tener una presentación clínica muy heterogénea con una evolución difícil de predecir
 - Diagnóstico genético y medicina individualizada
 - Causa importantes de muerte súbita, especialmente en individuos jóvenes
- Equipo multidisciplinar formado por médicos (cardiólogos y genetistas), biólogos, bioinformáticos e informáticos.
- Clientes en prácticamente toda España (>70 hospitales), y a nivel internacional en USA, UK, Irlanda, Dinamarca, Italia, Israel, Grecia, Alemania, Rusia, Australia, Argentina, Brasil, Qatar, etc.

- Identificar problemas de salud que se puedan beneficiar del diagnóstico genético
- Desarrollar y proporcionar servicios que permitan aplicar la genética en la práctica clínica



■ Medicina genómica

- Innovación en medicina
- Innovación en genética
- Innovación en gestión del conocimiento

■ Servicios

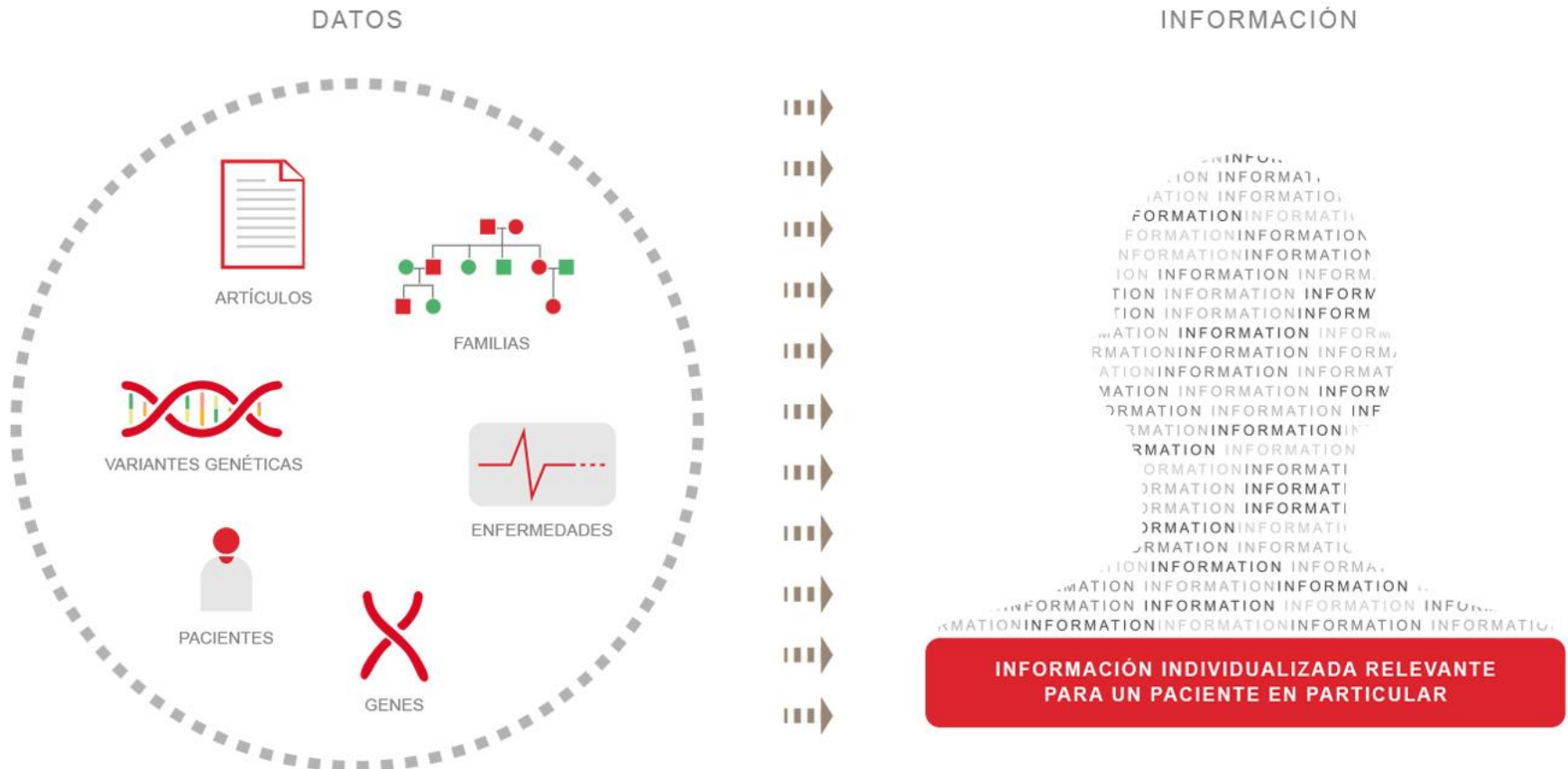
- Secuenciación y análisis de datos
- Diagnóstico genético
- Informes con orientación clínica



LIDERAZGO EN GENÉTICA CARDIOVASCULAR



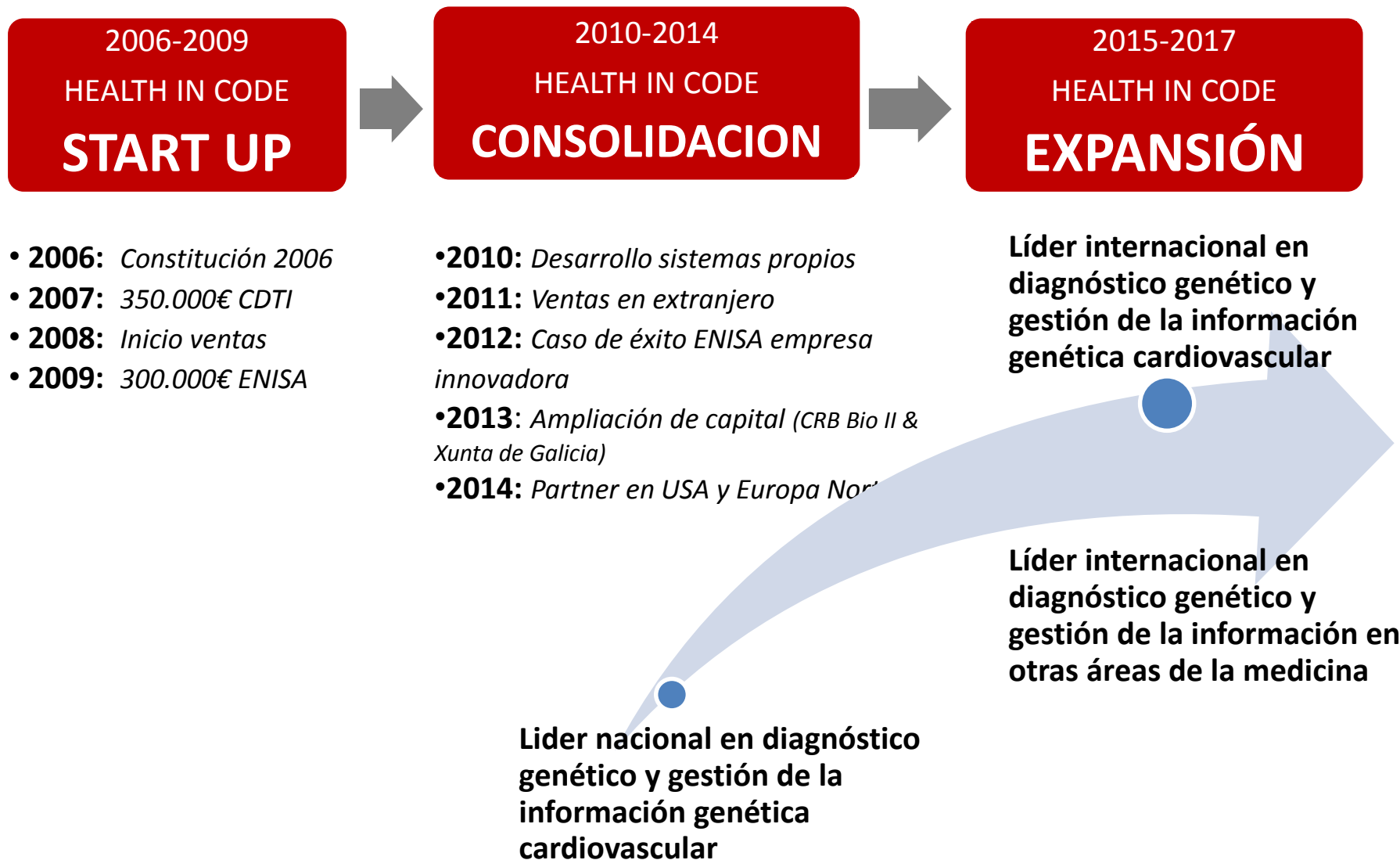
- Objetivo principal: Convertir datos en Información



- Aseguramiento y Control de la calidad
 - Certificación ISO 9001:2008
 - Certificación ISO 14001:2004
 - Acreditación ENAC ISO 15189
 - SANGER: 1T 2016
 - NGS: 2T 2016
 - Acreditada por la Xunta de Galicia
 - Registro: C-15-002226
 - Adaptada y auditada LOPD
 - Test internacionales EMQN
 - SANGER Scheme
 - NGS PreScheme
 - Autorización CLIA para USA (con Admera Health)
 - Validaciones Cruzadas
 - Admera Health (USA)
 - Univ. Heidelberg (Alemania)
 - UCL (University College of London)



Health in Code: ¿Quiénes somos y qué hacemos?



2010-2014: AMPLIACIÓN DE CAPITAL

- **Internacionalización:** Desarrollo de acuerdos internacionales con profesionales de referencia en el sector (KOL) de cara a la apertura de mercado americano y consolidación del mercado europeo.
- **Desarrollo Tecnológico:** Adquisición de equipamiento de laboratorio de tecnología Next Generation Sequencing e implantación sistemas de gestión, procesado y almacenamiento de información para dar servicio .

Esquema de inversión - financiación.

Inversión / actuación	Importe	Fuente financiación	Tipología	Importe
Equipos Laboratorio y Sistemas	2.221.955	CRB Bio II, FCR	Capital social	1.799.998
Capital circulante	778.046	Xesgalicia	Capital social	1.200.003
Total inversiones / actuaciones	3.000.001	Total financiación proyecto		3.000.001

- **Hitos destacados 2013-2015**



**DESARROLLO TECNOLÓGICO INTERNO Y
ADQUISICIÓN secunciador NGS ILLUMINA
HISEQ 1500**



AMPLIACIÓN DE CAPITAL



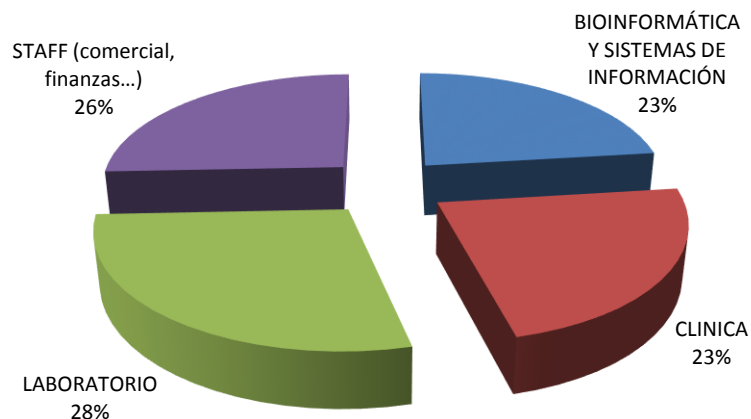
PARTNER AMERICANO



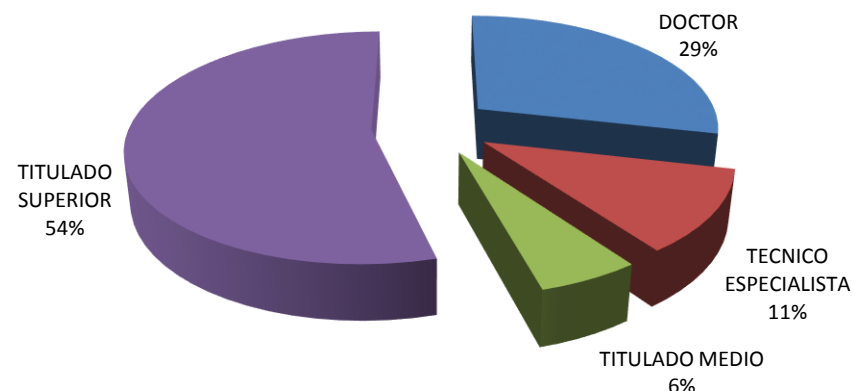
PARTNER EUROPEO

- Equipo Humano

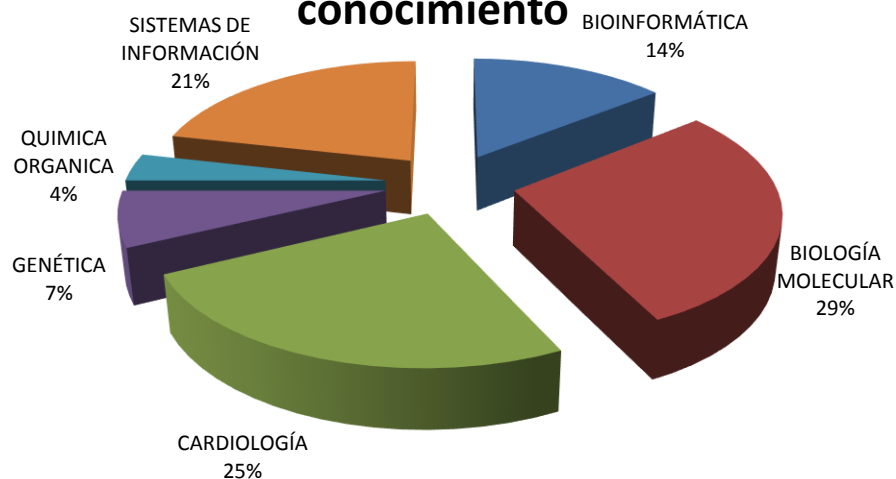
Distribución por departamentos



Distribución por titulación



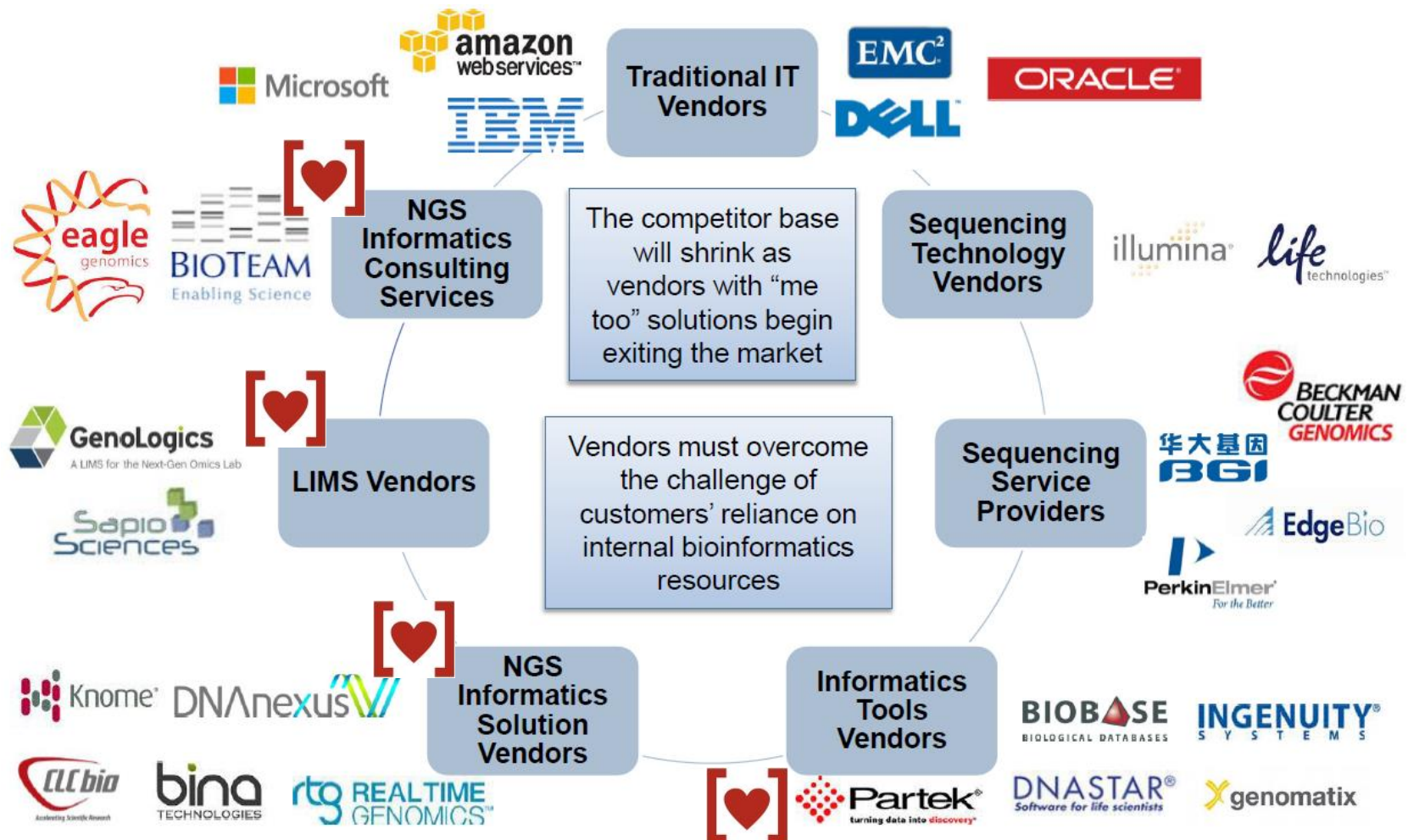
Distribución por áreas de conocimiento



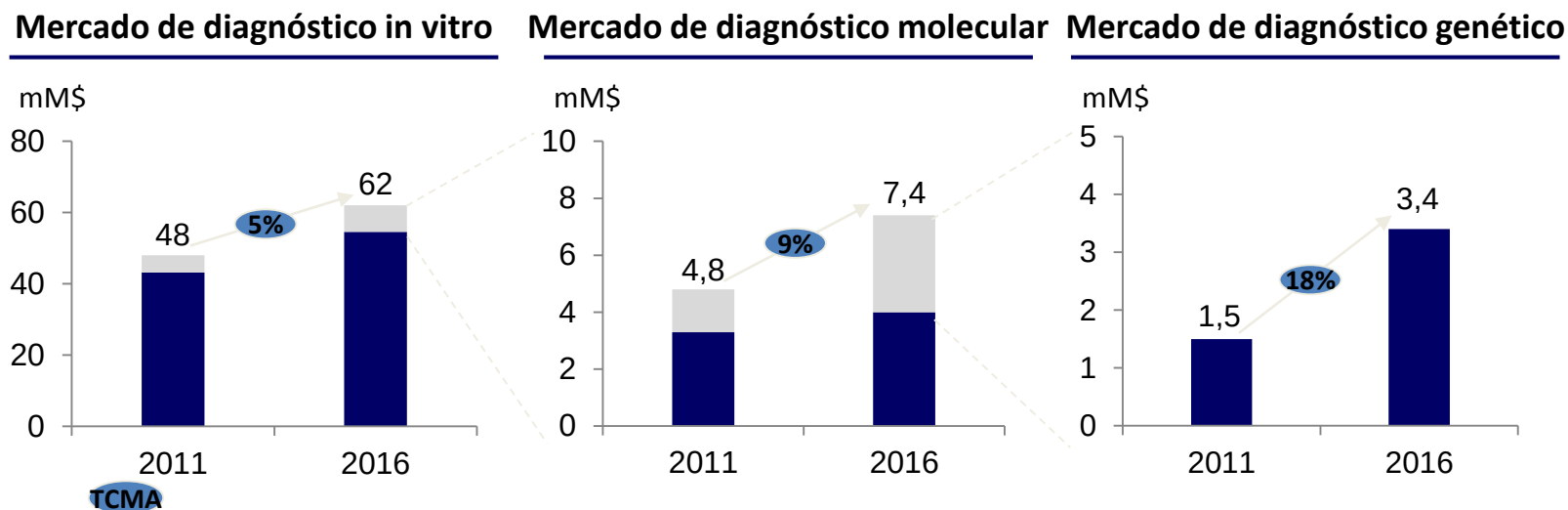
- **Prevalencia (individuos afectados)**
 - 1:225 200.000 en España
- **Mercado nacional potencial**
 - 340 millones euros
- **Reino Unido e Italia: (124 M hab)**
 - 937 millones euros
- **Unión Europea: (495 M hab)**
 - 3.740 millones euros
- **USA: (313 M hab):**
 - 2.365 millones euros



- Actores del mercado

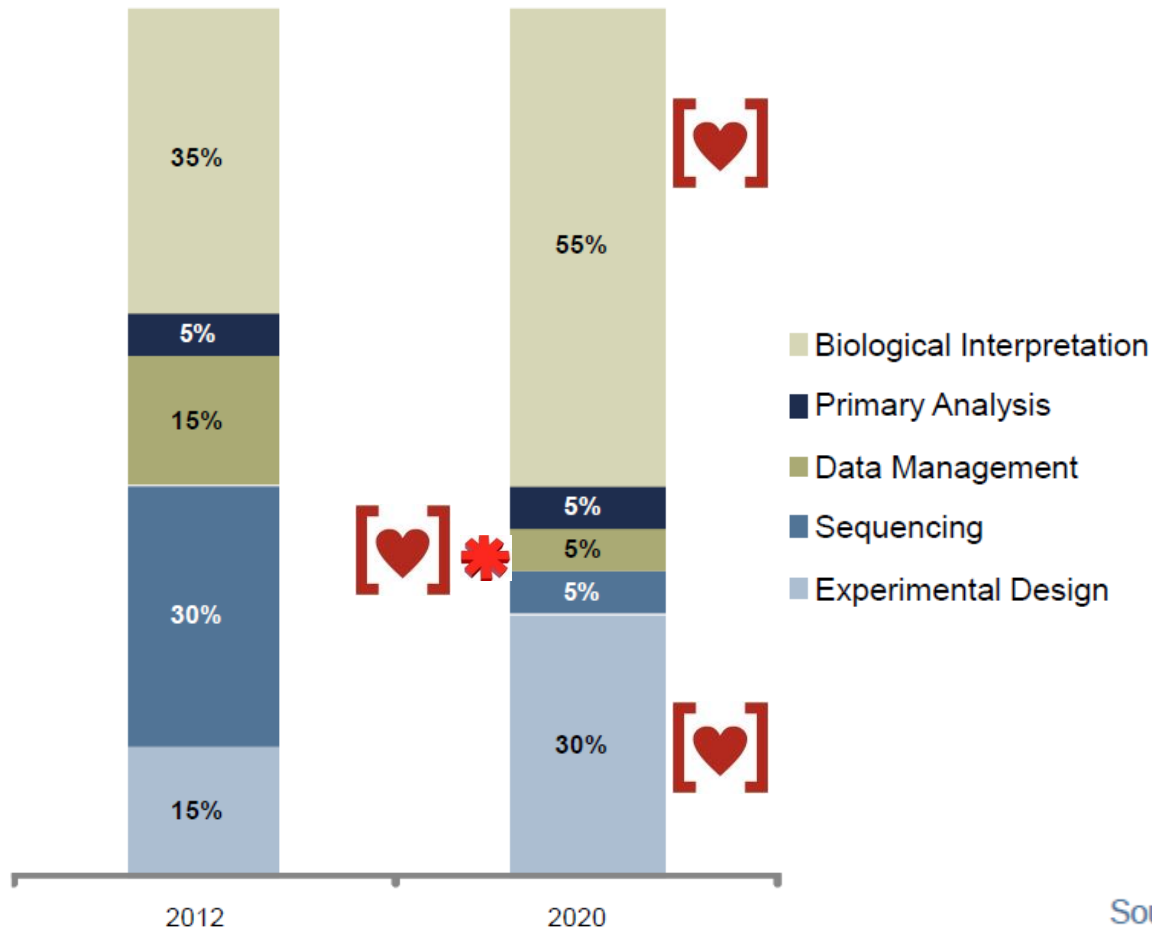


El diagnóstico genético representa una de las mayores áreas de crecimiento dentro del mercado de diagnóstico in vitro según el estudio de mercado realizado por BioIty.



Fuentes: Roche investor Day 2012 Diagnostics:Growth through innovation and Personalised Healthcare; Frost & Sullivan Molecular diagnostics study; ReportLinker: Molecular Diagnostics Market-Global Forecast to 2017; Global Industry Analysts: Genetic Testing- A Global Strategic Business Report; RNCOS: Global Genetic Testing Market Analysis; Renub Research: Genetic Testing Market and Forecast- Global Analysis 2010-2015; GlobalData: Genetic Testing Global Market Briefing to 2016.

Percent of NGS Costs by Function
2012 and 2020

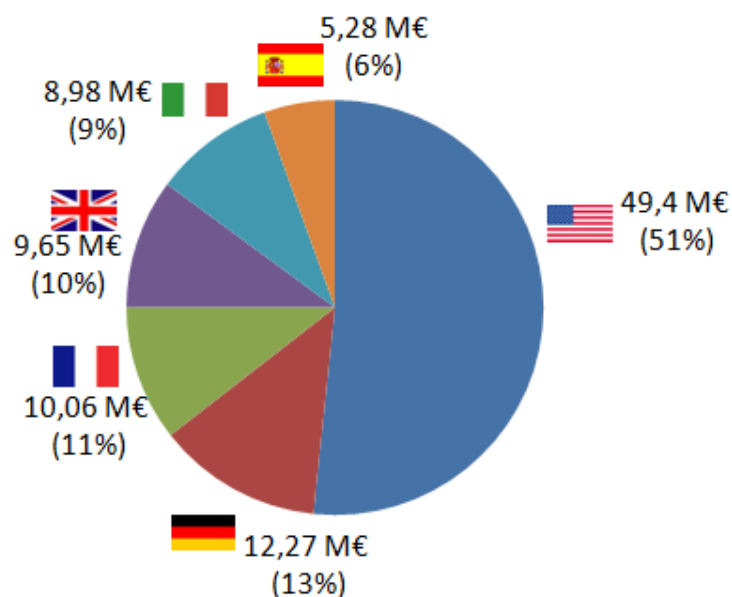


- Primary and secondary data analysis tools are likely to become commoditized as pipelines grow more standardized
- The drive to bring NGS into the clinical setting drives the high-value components of NGS informatics

Source: Yale University; Frost & Sullivan

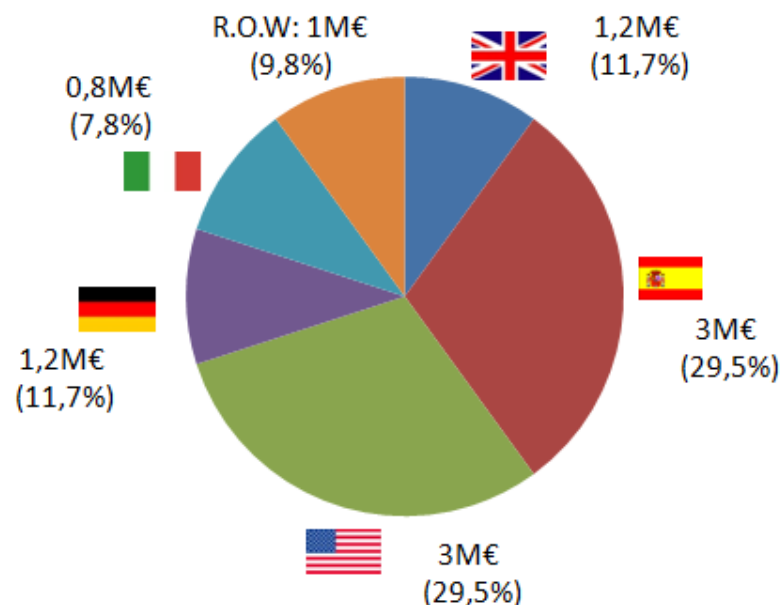
- Las estimaciones de ingresos por ventas de HiC en 2017 son de 10,2M€
- El mercado potencial de diagnóstico en cardiología alcanzará 96M€ en 2017, correspondiendo el 51% a EE.UU según el estudio de mercado de Biolty realizado en 2013.

Distribución del mercado potencial por países
2017 (% y M€)



TOTAL (100%) = 95,64 M€

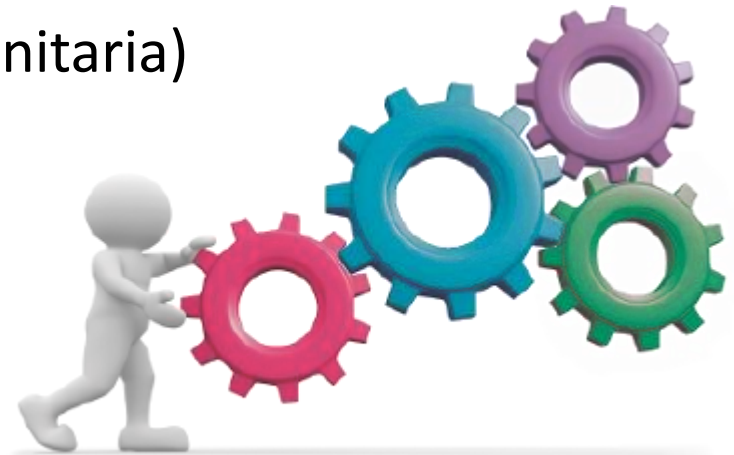
Distribución de ingresos HEALTH IN CODE
2017 (% y M€)



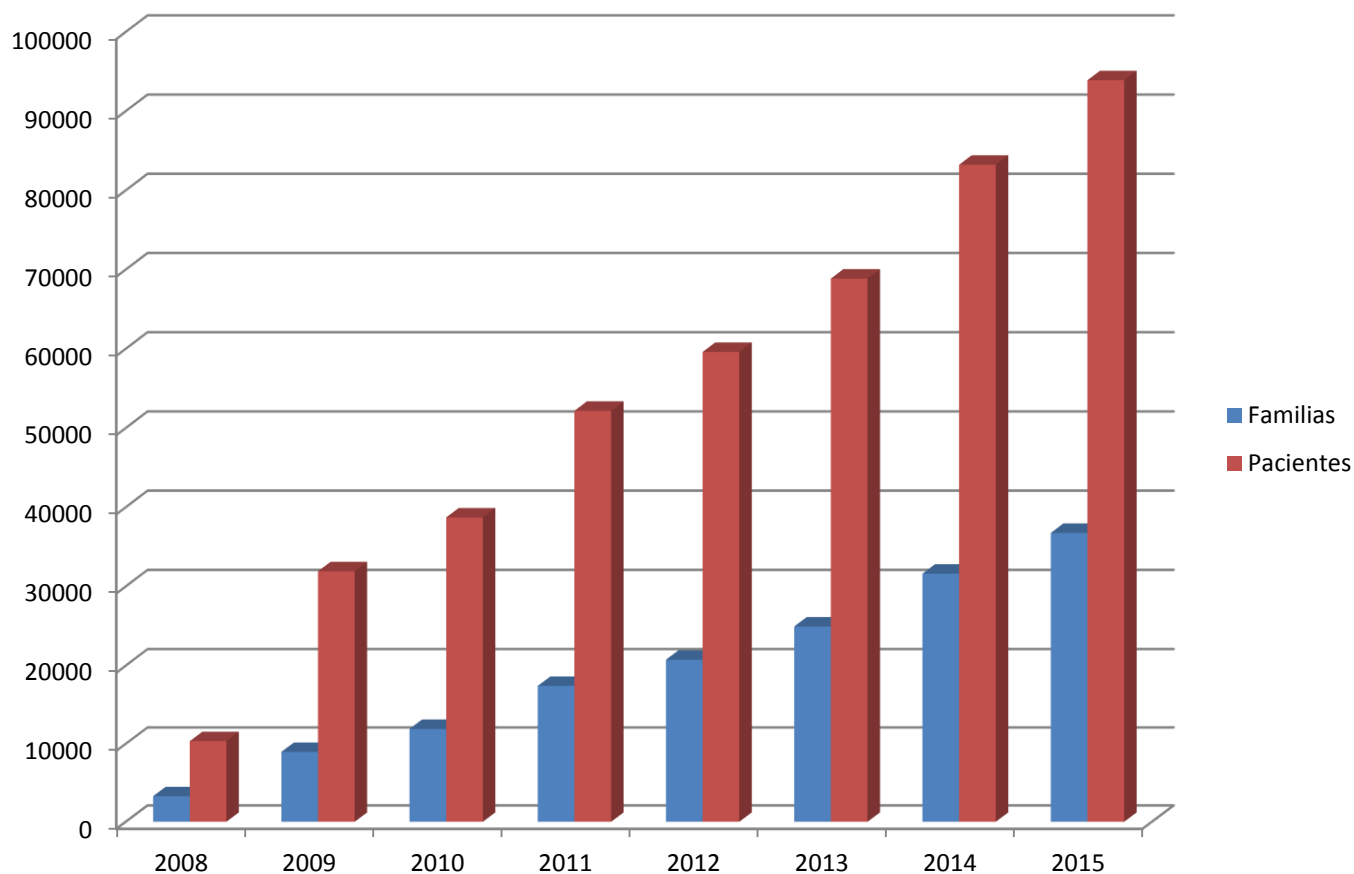
TOTAL (100%) = 10,2M€

- **Vocación I+D+i**

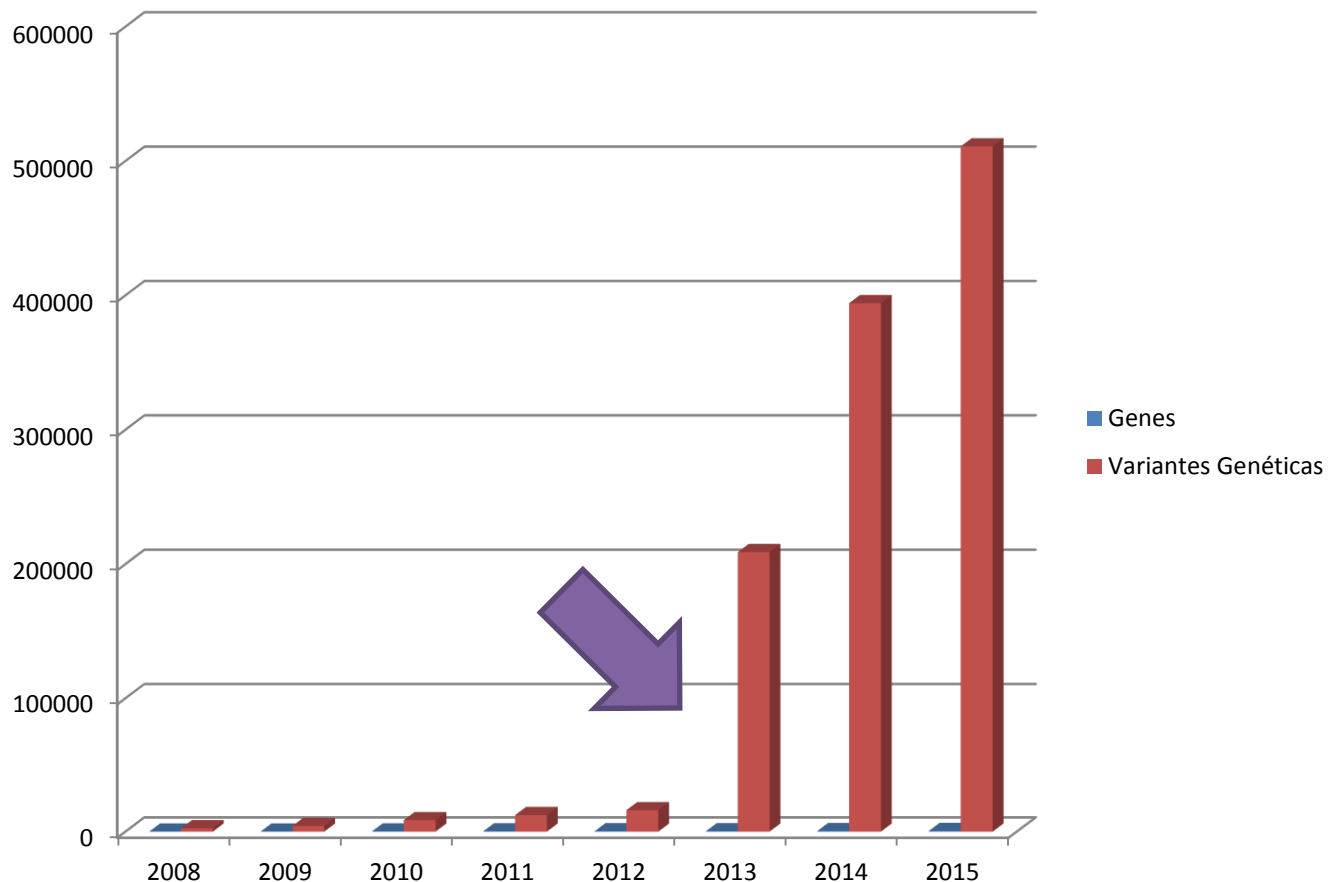
- 2 Proyectos VII Programa Marco de la UE
 - Inheritance: Miocardiopatía Dilatada
 - BestAgeing: Marcadores Cardiacos
- 1 INTERCONNECTA 2015: Proyecto CARDIOBIOME
- Proyectos FIS (Investigación Sanitaria)
- Proyectos I+D Xunta de Galicia
 - GAIN
 - IGAPE
- Proyectos MINECO
 - ENISA
- Más de 100 publicaciones científicas en revistas de alto impacto en los últimos años



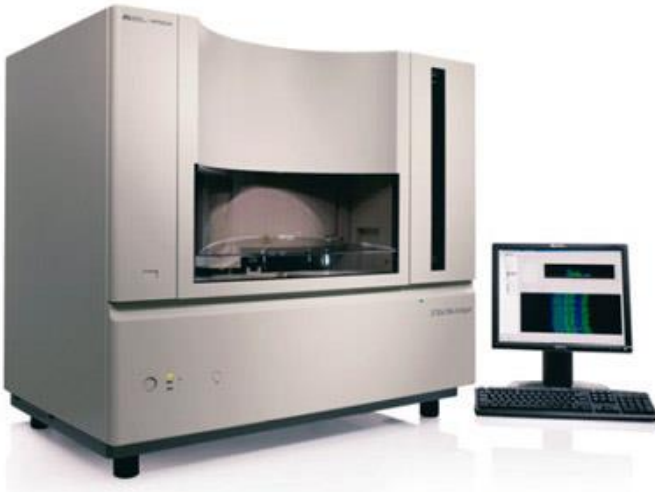
- Individuos y Familias incluidas en nuestra base de datos



- Genes y Variantes Genéticas en nuestra base de datos



- Nueva tecnología de secuenciación: NGS



NUESTRO
SECUENCIADOR
SANGER



NUESTRO
SECUENCIADOR NGS
ILLUMINA HISEQ 1500

65.000 ABI = 1 HiSeq

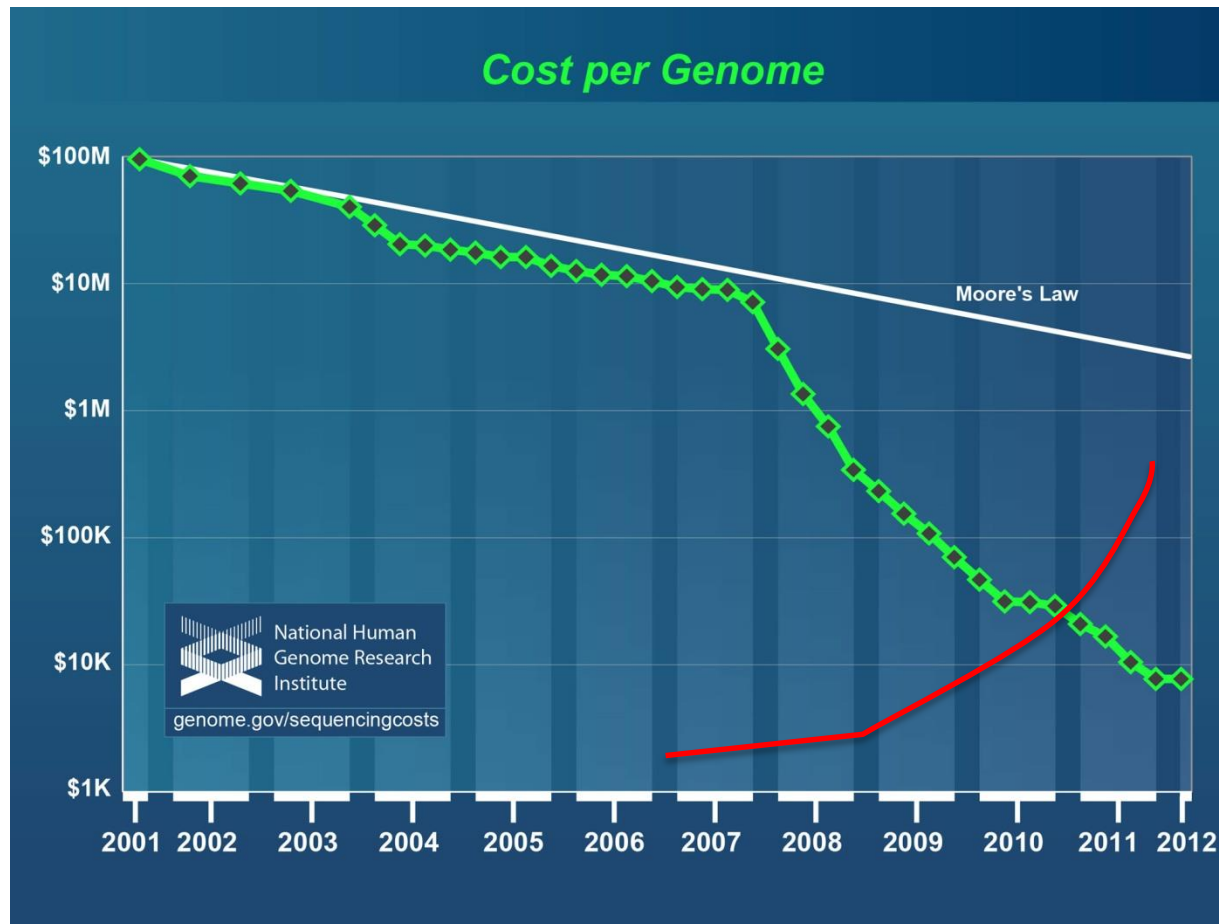
HIC 2010



HIC 2012-2015



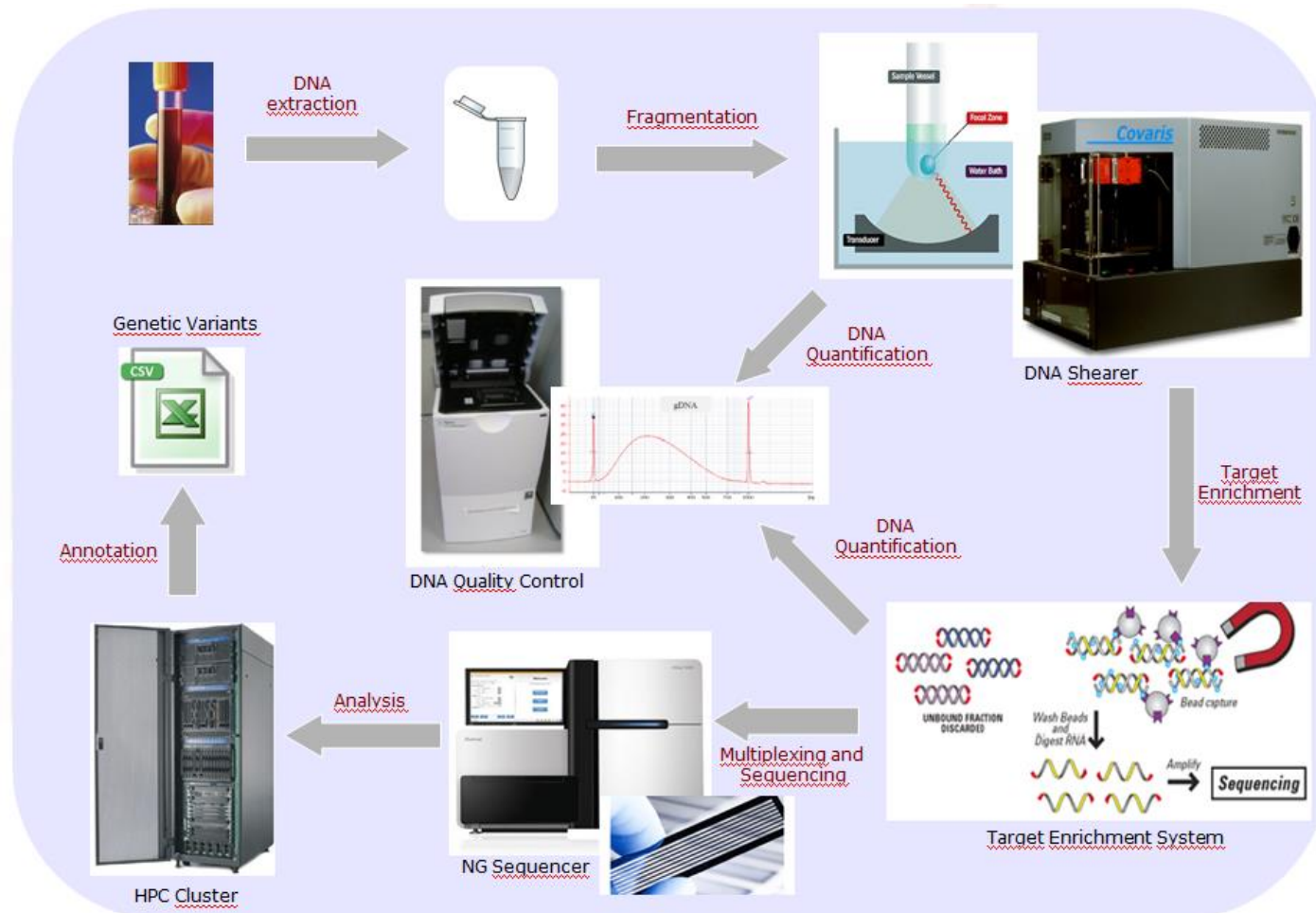
- < Coste secuenciación, pero > coste de interpretación



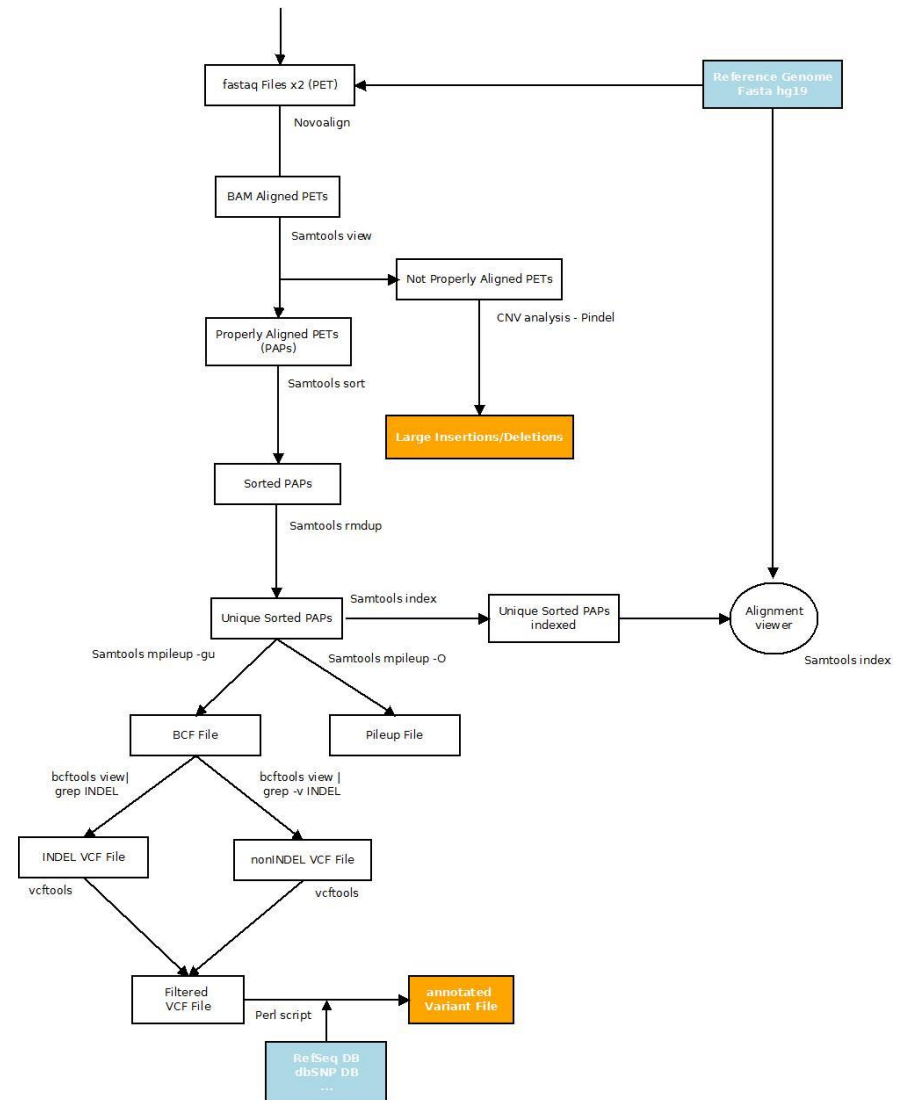
	SANGER	NGS Exome	NGS Genome	NGS 214 HiC
Genes	<5	Hasta 30.000	Hasta 30.000	214
Variantes Genéticas	<10	> 10.000	> 50.000	<1.500

- Illumina Hiseq 1500
 - Rapid Run => +- **75Gb datos en 24 horas**
 - High Output Mode => +- **700Gb en 5 días**
 - Multiplexado medio => +- 40 muestras línea
 - Tamaño datos obtenidos por paciente => +- 950 Mb
 - Tamaño datos generados por paciente => +- 3.800 Mb
 - Cobertura Media => +- 300

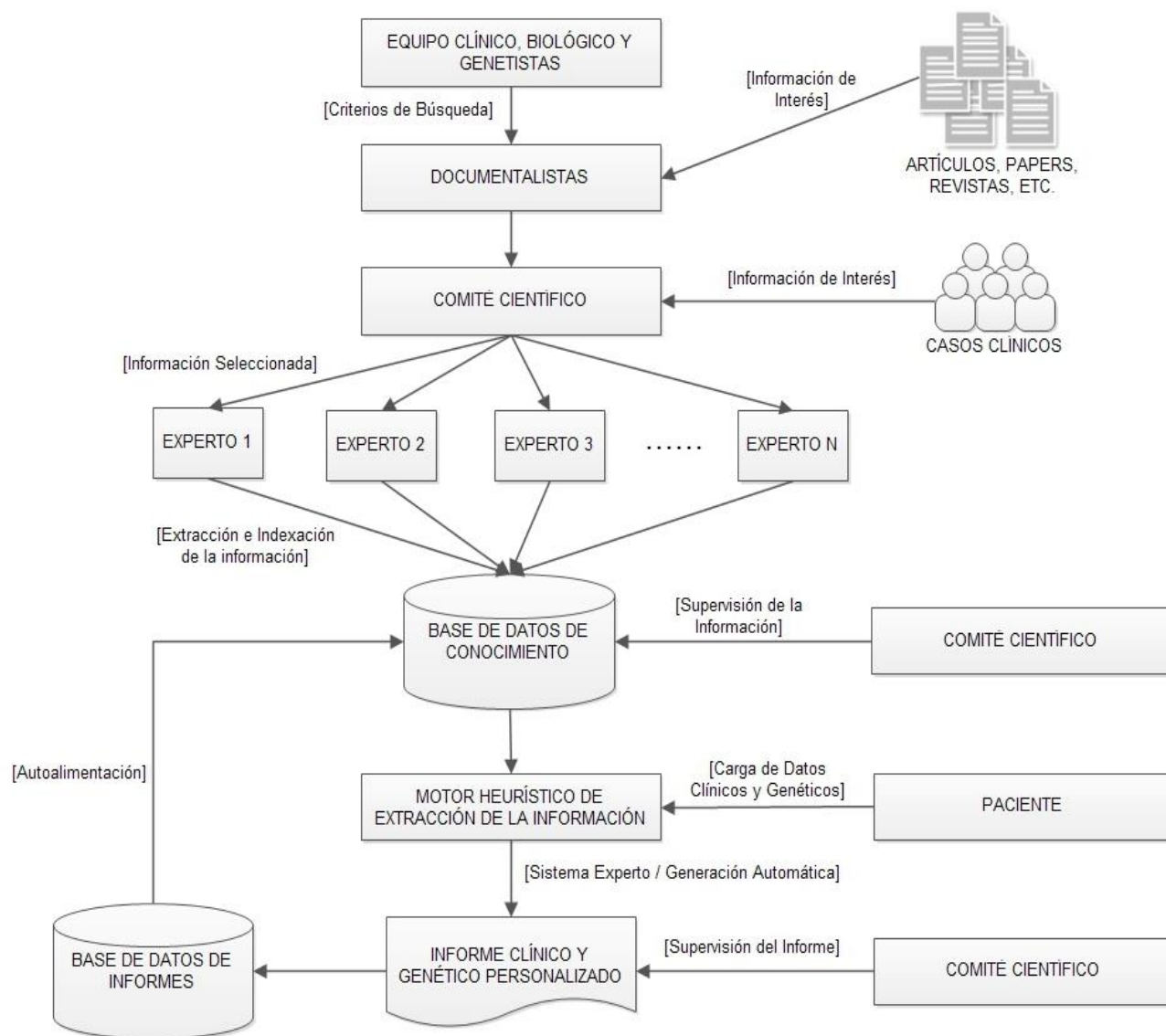
- NEXT GENERATION SEQUENCING: 30-40-150-214 Genes.....
...Exoma.... Genoma



- Pipeline bioinformático de análisis desarrollado a medida
- Diferentes programas
 - Software comercial
 - Software libre
 - Desarrollos propios
- Automatización del proceso
- Controles de calidad en cada paso
- Validaciones constantes
- Desarrollo especial para detección de CNVs



Health in Code: Cómo lo hacemos?



Health in Code: Cómo lo hacemos?

• Valor diferencial: El informe clínico

INFORME DE ESTUDIO GENÉTICO

ID del paciente XXXXX XXXXX XXXXX
Fecha de nacimiento XX/XX/XXXX
Muestra / Proyecto XXXXX XXXXX
Tipo de muestra Sangre

Motivo del estudio Miocardiopatía hipertrófica
Estado actualizado Dr. XXXXXXX
Método utilizado Dr. XXXXXXX
Centro solicitante XXXXXXX XXXXXXX
Fecha del informe 14/11/2012

RESULTADOS DEL ESTUDIO

Se ha identificado 1 variante genética potencialmente relacionada con enfermedad (baja probabilidad): 1 polimorfismo.

Variantes genéticas relacionadas con la enfermedad

Gen	Variante	Resultado	Patogenicidad	Frecuencia en la población	NP de referencia
JPH2	NP_065166.2:p.Gly505Ser/NC_000020.10:g.42744802C>T	Heterocigoto	Potencialmente desconocida	Polimorfismo presente en <1% de los controles	3 de 3

Se han identificado otras variantes genéticas no relacionadas con la enfermedad (ver Anexo 2).

Aspectos técnicos del estudio

Ver Anexo 2

Comentarios y recomendaciones

Cuando se identifica una o más variantes genéticas potencialmente asociadas al desarrollo de patología, se recomienda su detección en el resto de la familia (ver Anexo 2).

Firmas

Dr. Diego García
Cardiólogo - Centro científico

Dr. Lorenzo Monserrat Iglesias
Director científico

Health in Code - info@healthincode.com - T: +34 902 082 903 - F: +34 902 107 293
902 903 - 107 293 - Acreditado por la Junta de Galicia - Registrado en Base de Datos de la JRC

RESULTADOS DETALLADOS

Gen: JPH2 (Codifica la proteína Juncophilin 2)

NP_065166.2:p.Gly505Ser/NC_000020.10:g.42744802C>T
Se ha identificado una mutación de tipo mutación puntual en heterocigoto: NM_020433.4:c.1513G>A (NC_000020.10:g.42744802C>T (código de nucleótidos), NP_065166.2:p.Gly505Ser (código de aminoácidos). Nombres alternativos a nivel de ADN: c.1513G>A. Nombres alternativos a nivel de proteína: Gly505Ser, NP_065166.2:p.G505S. Evidencia inicial: 4. Se considera a esta variante genética como un polimorfismo (presente en <1% de los controles) (patogenicidad desconocida) (ver más información abajo).

INFORMACIÓN DISPONIBLE SOBRE MUTACIONES IDENTIFICADAS

Gen: JPH2

NP_065166.2:p.Gly505Ser/NC_000020.10:g.42744802C>T

La mutación ha sido asociada con miocardiopatía hipertrófica.

La variante NP_065166.2:p.Gly505Ser en el gen JPH2 ha sido descrita previamente en 3 artículos o comunicaciones.

Esta variante ha sido descrita en 4 familias. Hay información disponible acerca de 6 portadores (5 pacientes con miocardiopatía hipertrófica, 1 no afectado o sano). También disponemos de información acerca de 1 no portador (1 no afectado o sano). Además se han encontrado 5 familiares sin estudio genético (2 pacientes con miocardiopatía hipertrófica, 2 no afectados o sanos, 1 sin estudio genético).

Información clínica

Descripción previa de la variante: Esta variante ha sido identificada en 4 casos pertenecientes a una cohorte japonesa de pacientes con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica. En dos de ellos se pudo realizar el estudio familiar, aunque solo se pudieron evaluar pocos familiares de primer grado. El probando de uno de las familias fue diagnosticado a los 14 años de edad, presentando hipertrofia de distribución anterolateral. Su madre fue diagnosticada a los 40 años presentando un septo sigmoides. La hermana del paciente murió prematuramente a los 3 años, sin poderse determinar la causa o sin poder realizarse el estudio genético. El padre, no afectado, no era portador de la variante. En la otra familia, la probando era también portadora de 2 mutaciones claramente patogénicas en el gen MYH7 (A23V y F131C). Uno de sus hijos era portador sano de G505S (aunque era un neonato). Otra hija no había sido genotipada y presentaba una CIV. Con estos datos no sería posible demostrar coherencia de la variante con el fenotipo, en ambas familias. Los otros pacientes eran dos varones, uno de ellos diagnosticado de MOI obstructiva a los 7 meses de vida con hipertrofia septal y posterior, y el otro a los 35 años con factores de riesgo (TVN), hipertrofia septal y aneurisma apical en la resonancia. La histología mostró hallazgos típicos de mutaciones sancionadas (hipertrofia, disarreg y fibrosis). En este estudio la variante fue identificada en un 0,8% de los pacientes con miocardiopatía y en ninguno de los 236 controles.

Aparición en bases de datos públicas: La variante aparece recogida en dbSNP sin datos de frecuencia. En la base del proyecto 1000 genomas aparece con una frecuencia de alelo menor del 1,3%. La frecuencia informada es aún mayor en la base de NHLBI (secuenciación de exomas de 5000 controles), con una

Continuation of Report Patient Name:

RESULTS SUMMARY

Gene	Gene Region	DNA Change	Genotype	Protein Change	Class	
1	MYBPC3	exon 18	162R>C	G/C	Glu 542 Gln	I
2	MYBPC3	exon 6	565 G>A	G/A	Asp 188 Leu	II
3	MYH7	exon 4	321 T>G	T/G	Asp 107 Glu	III

*Not observed in the MYBPC3 "Glu 542" in some literature based on an example transcript.

This report includes any detected variants categorized as Class I (deleterious or probable deleterious mutations), Class II (variants of unknown significance), or Class III (polymorphisms; variants not generally expected to cause disease).

Methods and Limitations: Genomic DNA was amplified by polymerase chain reaction to generate templates for direct sequencing of the targeted exons and flanking intronic regions of the genes MYH7, GLA, LAMP2, MYBPC3, MYH7, MYH2, MYL3, PRKAG2, TNNT2, TNNT3, TNNT4, and TNNT5. Pure polymorphisms may exist that could be false negative results. Interpretation and classification of variants are subject to change in light of new evidence. See MYBPC3 Technical Specifications for details.

TEST RESULTS

Positive for the deleterious mutation MYBPC3 Glu 542 Gln, a Class I variant.

INTERPRETATION

MYBPC3 Glu 542 Gln - Deleterious Mutation: This mutation is a Class I variant, meaning it is strongly expected to predispose to cardiomyopathy, such as Hypertrophic Cardiomyopathy. In the published literature, MYBPC3 Glu 542 Gln has been reported in four individuals and probands, and has been functionally characterized as deleterious (Carter et al. Clin Res 1997 80:427-34; Published 1998:464; Fargnoli et al. Mol Biol 2000 24:443-56; Published 1997:70; Richard et al. Clin Res 2000 87:227-32; Published 2000:1270-229; Van Driel et al. J Am Coll Cardiol 2004 43:253-55; Published 1997:70; Hughes et al. J Mol Genet 2003 42:455; PubMed 1615944). The G542C nucleotide change in the MYBPC3 coding sequence would normally be predicted to produce a missense protein product (Glu 542 Gln). However, Carter et al. analyzed patient DNA and found that this mutation produced a frameshift (Glu 542 Gln) and the authors attributed the abnormal transcript to a splicing defect caused by the position of the G542C nucleotide change, which occurs at the last nucleotide of an exon-intron boundary. Instead of a missense product, the new mRNA is predicted by this study to produce a truncated nonsense protein lacking the last 100 amino acids. MYBPC3 Glu 542 Gln has not been observed in a FAMUSON control population of over 10,000 individuals ethnically diverse, presumed healthy individuals.

Due to the detection of a mutation in this patient, family members may benefit from clinical evaluation and genetic counseling. Age at onset and mutation penetrance may vary within families; some mutation carriers may be asymptomatic but at risk of disease or having affected offspring. In addition, testing in family members may be useful in deciding the pathogenicity of a mutation. If you have any questions about the test result, please contact: ClinGen@nih.gov

For more testing for relatives, use the following code on the test requisition:

GPI-0000000000

One or more polymorphisms (Class II variants) were found. These variants have previously been observed among healthy controls and are not generally expected to cause disease. Family screening for the presence of Class II variants is not recommended.

Transgenic: 5 Science Park New Haven, Connecticut 06511 877.274.9432 1 of 4

Transgenic: 5 Science Park New Haven, Connecticut 06511 877.274.9432 2 of 4

- Informe detallado (22 páginas)
- Lenguaje clínico y genético
- Explicación sobre la bibliografía relacionada con la variante, con enfoque clínico y genético
- Detalle de historia y eventos sucedidos a familias y personas con la mutación
- Bibliografía y estudio bioinformático completo
- Recomendaciones de próximos pasos

- Informe breve (2 páginas)
- Lenguaje genético, no clínico y no fácil de interpretar para cardiólogo
- Explicación detallada de aspectos genéticos
- Prácticamente ausencia de explicaciones sobre impacto clínico
- Sin recomendaciones sobre manejo de paciente y familiares

- **Diagnóstico genético NGS & SANGER**
 - **Cardiopatías familiares**
 - Miocardiopatías
 - Canalopatías
 - Aorta
 - Cardiopatías congénitas
 - Miopatías
 - Rasopatías (Síndrome de Noonan, Síndrome LEOPARD, etc.)
 - Telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT)
 - Otras patologías genéticas (mama, colon,...)
- **Patología cardiovascular: Biopsias endomiocárdicas**
 - Con nuestro socio IKDT, referencia internacional



- Servicios de secuenciación genética
 - NGS con Illumina Hiseq 1500
 - Sanger con Applied Biosystems ABI 3730
- Preparación de Muestras para Sanger y NGS
 - Laboratorio automatizado: Robots Tecan Genesis y Bravo
 - TapeStation
 - Fragmentador Covaris
 - Extractor ADN automatizado QIAasympphony
 - LIMs propio de la compañía
- Diseño de librerías y paneles para secuenciación
- Análisis de datos bioinformáticos
 - Custom pipeline



- Servicios Tecnologías de la Información
 - Productos comercializables
 - HiC-LIMs: LIMs específico laboratorios genéticos
 - HiC-Mutaciones: Sistema de gestión del conocimiento genético
 - Desarrollo de soluciones a medida para el sector biosanitario
 - BestAgeing (Biomarcadores cardiacos)
 - RNMSDXT (Registro Nacional Muerte Súbita en el Deporte)
 - Inheritance (Miocardiopatía dilatada)
 - riTHHa (Registro de Telangectasia Hemorrádica Hereditaria)
 - Cardioregister (Historia clínica cardiología)
 - Precardia (eCRF ensayo clínico)
 - Asesoramiento y consultoría sobre infraestructuras para laboratorios genéticos (almacenamiento, proceso de datos, etc.)

Muchas gracias por su atención

