UNIDAD DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Servicio de Análisis Clínicos

La Unidad de Biología Molecular (UBM) (Servicio de Análisis Clínicos) del Hospital Universitari i Politècnic La Fe centra su actividad asistencial en la identificación de alteraciones moleculares necesarias para el diagnóstico, establecimiento del riesgo individual, predicción de la respuesta al tratamiento o monitorización de la respuesta al mismo, ayudando a establecer una medicina personalizada en diversas patologías de interés en el ámbito hospitalario.

La creciente demanda de estudios moleculares promueve que la UBM esté en constante actualización metodológica para cubrir los requerimientos de la medicina actual, incorporando plataformas de alto rendimiento como los analizadores de secuenciación masiva e incorporando aproximaciones ultrasensibles como la PCR digital para el estudio de biopsias líquidas.

LÍNEAS DE TRABAJO PRINCIPALES

PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER DE MAMA Y OVARIO

La UBM es centro de referencia para la detección de mutaciones en los genes responsables del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario incluido en el Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario de la Comunidad Valenciana.[1,2]

ONCOHEMATOLOGÍA

La UBM incluye en su cartera de servicios más de 30 biomarcadores para para la caracterización molecular de las leucemias agudas. Es referente en la detección cuantitativa de los reordenamientos *PML::RARA* y *BCR::ABL1,* que se precisan para establecer el diagnóstico, respuesta al tratamiento y monitorización de enfermedad mínima residual en la leucemia promielocítica aguda y leucemia mieloide crónica, respectivamente.

BIOMARCADORES Y DIANAS TERAPÉUTICAS EN TUMORES SÓLIDOS

La UBM contribuye con la medicina de precisión mediante el establecimiento de biomarcadores en diversos tipos de tumores que ayudan a decidir el manejo más adecuado para el paciente oncológico. Es centro pionero en la determinación de los mismos y referente en plataformas diagnósticas de ámbito autonómico y nacional.

OTRAS PATOLOGÍAS

La UBM es centro de referencia para el estudio molecular de talasemias y hemoglobinopatías, y centro de diagnóstico molecular del Programa de Cribado Neonatal de Anemia Falciforme de la Comunidad Valenciana.[3]

1.DOGV Num. 6865/ 19.09.2012 y Artículo 12.2, pág. 26540 Orden 3 de Marzo del 2005; DOGV-Núm 4.964) 2.ORDEN 5/2015, de 5 de junio [2015/6013](DOCV núm. 7559 de 29.06.2015) Ref. Base Datos 005856/2015. 4. Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas. Comunidad Valenciana. Valencia: Conselleria de Sanitat; 2011.

CONTACTO

Unidad de Biología Molecular (UBM)
Torre A, 4ª planta
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Avda de Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia (Spain)
Teléfono +34 961 244 710

PROFESIONALES

Jefa de Servicio

Dra. Begoña Laiz (FE AA clínicos)

Adjuntas

Dra. Eva Barragán (FE Bioquímica Clínica)
Dra. Sarai Palanca (FE. AA clínicos)
Dra. Inmaculada de Juan (FE AA clínicos)
Dra. Marta Llop (Lda. CC. Biológicas)

Técnicos Especialistas de Laboratorio

Nuria Martín	Rubén Carrero	Mª José Terrés
Amparo Aranda	Carola Guzmán	
Gema Pérez	Carla Guzmán	

Auxiliares (clínica y administrativo)

Andrés León	Aux. administrativo

Personal Investigador

Claudia Sargas, Javier Simarro
José Vicente Gil , Alberto Miralles,
Amara Carratalà, Sandra de las Heras

CARTERA DE SERVICIOS de la UBM

Estudio Molecular	Tipo de muestra	Días naturales Rta.
ESTUDIOS MOLECULARES EN CÁNCER HEREDITARIO		
Cribado de mutaciones en *BRCA1/2* y genes de moderada penetrancia en pacientes con síndrome de cáncer de mama/ovario hereditarios (CMOH) mediante secuenciación masiva	SP	21/15*
Estudio somático de mutaciones en *BRCA1/2* en pacientes con cáncer de ovario y próstata mediante secuenciación masiva	MT	15
Estudio dirigido en familiares de pacientes son síndrome de *CMOH*	SP	15
Estudio de grandes reordenamientos genómicos de *BRCA1/2*	SP	15
ESTUDIOS MOLECULARES EN HEMATOLOGÍA		
Cuantificación de la expresión de *PML::RARA*	MO/SP	7
Cuantificación de la expresión de *CBFB::MYH11*	MO/SP	7
Cuantificación de la expresión de *RUNX1::RUNX1T1*	MO/SP	7
Cuantificación de la expresión de *BCR::ABL1*	MO/SP	15
Detección cualitativa de transcritos atípicos de *BCR::ABL1*	MO/SP	20
Detección de mutaciones en el dominio tirosín cinasa de *BCR::ABL1*	MO/SP	20
Cuantificación de la expresión de *ETV6::RUNX1*	MO/SP	15
Cuantificación de la expresión de *KMT2A::AFF1* (*MLL-AF4)*	MO/SP	15
Detección cualitativa de los reordenamientos de *KMT2A*	MO/SP	15
Detección cualitativa de *ETV6::PDGFRB, FIP1L1::PDGFRA* y otros reordenamientos recurrentes en la leucemia aguda	MO/SP	15
Cuantificación de la expresión de *EVI1*	MO/SP	15
Duplicaciones internas en tándem (ITD) de *FLT3*	MO/SP	5
Mutaciones puntuales (D835) de *FLT3*	MO/SP	5
Mutaciones de *NPM1*	MO/SP	5
Cuantificación de la expresión de *NPM1* mutado	MO/SP	15
Mutaciones de *CEBPA*	MO/SP	20
Mutaciones de *DNMT3A*	MO/SP	15
Mutaciones de *IDH1* e *IDH2*	MO/SP	15
Cuantificación de la expresión de *WT1*	MO/SP	15
Detección sensible y cuantitativa de la mutación D816V de *CKIT*	MO/SP	15
Estudio de biomarcadores en LMA mediante NGS	MO/SP	15
Estudio de biomarcadores en LLA pediátrica mediante NGS	MO/SP	30

* Casos preferentes según criterios del programa de consejo genético de la Comunidad Valenciana

Estudio Molecular	Tipo de muestra	Días naturales Rta.
ESTUDIOS MOLECULARES EN ONCOLOGÍA		
Mutaciones de *EGFR*	MT/BL	5
Mutaciones de *K-RAS*	MT/BL	5
Mutaciones de *N-RAS*	MT/BL	5
Mutaciones de *BRAF*	MT/BL	5
Mutaciones de *PIK3CA*	MT/BL	5
Metilación del promotor de *MGMT*	MT	7
Mutaciones de *IDH1* e *IDH2*	MT	7
Mutaciones del promotor de *TERT*	MT	7
Mutaciones de *C-KIT* (melanoma, GIST)	MT	7
Mutaciones de *PDGFR-A*	MT	7
Metilación del promotor de *MLH1*	SP	7
Mutaciones de beta-catenina (*CTNNB1*)	MT	7
Estudio de biomarcadores mediante NGS	MT	15
Estudio de biomarcadores en biopsia líquida mediante NGS	BL	15
Polimorfismos *DPYD*	SP	7
ESTUDIO MOLECULAR EN LAS HEMOGLOBINOPATIAS	**SP**	
α-talasemias deleción 3.7		15
α-talasemias (otras deleciones del gen)		30
β-talasemias (CD-6, CD-39, CD37, IVSI-1, IVSI-6, IVSI-110)		15
β -talasemias (secuenciación completa del gen)		30
δ β -talasemias Spanish		15
δ β -talasemias Hemoglobina Lepore		15
Drepanocitosis		15
OTROS ESTUDIOS GENÉTICOS	**SP**	
Hemocromatosis hereditaria: Mutaciones C282Y y H63D de l gen *HFE*		15
Trombofilia: Polimorfismo G20210A en el gen *FII (protrombina)* Polimorfismo G1691A en el gen *FVL (Factor V Leyden)* Polimorfismo C677T en el gen *MTHFR*		15
Síndrome de Gilbert: Polimorfismo UGTA1*28 en el gen *UGTA1*		15
Enfermedad de Alzheimer: Isoformas del gen *APOE*		*30*

SP: Sangre periférica MO: Médula ósea MT: Muestra Tumoral BL: Biopsia líquida
NGS*: next-generation sequencing* (secuenciación masiva)

CONDICIONES DE OBTENCIÓN Y ENVÍO DE LAS MUESTRAS

Las muestras remitidas a la UBM deberán estar correctamente identificadas e ir acompañadas de la **solicitud o volante,** que debe incluir:

- Nombre y apellidos
- SIP (si no tiene SIP, incluir el NIF e Historia clínica)
- Tipo de muestra, sospecha diagnóstica y momento
- Determinaciones moleculares que se solicitan

Es responsabilidad del médico peticionario que el paciente firme el **consentimiento informado**

Sangre periférica o Médula ósea

- Cantidad mínima SP: **5 mL**
- Cantidad mínima MO: **2-3 mL**
- Contenedor: **tubo de K2-EDTA** (tapón morado)
- Recepción: preferentemente antes de **48 h** tras la extracción (transporte Tª ambiente o refrigerado)

Biopsia líquida

- Cantidad mínima SP: **8 mL**. Cantidad mínima otros fluidos biológicos: **4 mL**
- Contenedor: 2 tubos **K2-EDTA** de tapón nácar
- Recepción: antes de **2h** desde su extracción (transporte Tª ambiente)
- Recomendación: El orden de uso de los tubos durante la extracción es importante para prevenir la contaminación, aconsejándose que el tubo para la biopsia líquida nunca sea el primero en utilizarse

Muestras tumorales

Muestras tisulares:

- Requisitos: mínimo 300 células tumorales y 20 % celularidad tumoral por sección.
- Requerimientos: ADN (3 cortes de 5 µm) - ARN (3 cortes de 15 µm)

Muestras citológicas:

- Requisitos: mínimo 500 células tumorales y 20 % celularidad tumoral por sección.
- Recomendación: realizar macrodisección de la muestra marcando las agrupaciones tumorales sobre el cubreobjetos

TODAS las solicitudes de marcadores moleculares deben ir acompañada del **Informe de Anatomía patológica**, indicándose:

- ✓ **Recuento de células tumorales totales**
- ✓ **Porcentaje (%) de celularidad tumoral**

APLICACIÓN DE UNA TECNOLOGÍA DE VANGUARDIA

La UBM está en **constante innovación metodológica** y **tecnológica** para poder abordar con calidad y eficiencia el estudio de biomarcadores relevantes tanto en la **asistencia clínica** como en el ámbito de la **investigación traslacional**.

Actualmente la UBM cuenta con diferentes plataformas de alto rendimiento que están en constante actualización, entre las que destacan:

Sistemas automatizados de extracción de ácidos	*QIAsymphony SP*
Sistemas automatizados de pipeteo	*epMotion 5070*
Secuenciadores convencionales	*SeqStudio Genetic Analyzer*
Sistemas automatizados para la preparación de librerías y *template* (NGS)	*Ion Chef Instrument*
Secuenciadores de alto rendimiento (NGS)	*Ion GeneStudio S5* *Genexus Integrated Sequencer*
PCR ultrasensible	*Droplet digital PCR*
Análisis integrado de datos moleculares	*Ion Reporter* *Oncomine Knowledgebase Reporter*

ACTIVIDAD CIENTÍFICA de la UBM

En la UBM se desarrollan proyectos de investigación traslacional con el objetivo de conocer las bases moleculares del cáncer

PROYECTOS 2023

Estos son algunos de los proyectos liderados por la UBM para mejorar el diagnóstico molecular del cáncer:

- Nuevos biomarcadores y terapias dirigidas en la leucemia mieloide aguda. Combinación de datos ómicos con Machine learning (PI19/00730). Instituto de Salud Carlos III (2020-2022). IP Eva Barragán
- Observational Study based on REAL world data to identify predictor models for an early LUNG cancer diagnosis (SREAL-eLUNG) (2020-2023). IP Sarai Palanca
- Implementación del estudio de enfermedad residual medible mediante secuenciación masiva en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (CIGE/2022/83) Consellería de Innovación, Universidades, ciencia y sociedad digital (2022-2023). IP Marta Llop

PUBLICACIONES 2023

- Gil JV et al. Design and Validation of a Custom Next-Generation Sequencing Panel in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Int. J. Mol. Sci. 2023;24(5):4440
- Díaz-González A et al. Cytogenetic Assessment and Risk Stratification in Myelofibrosis with Optical Genome Mapping. Cancers.2023; 15(11):3039
- Sargas C et al. Molecular Landscape and Validation of New Genomic Classification in 2668 Adult AML Patients: Real Life Data from the PETHEMA Registry. Cancers. 2023; 15(2):438.
- Sargas et al. Comparison of the 2022 and 2017 European LeukemiaNet risk classifications in a real-life cohort of the PETHEMA group. Blood Cancer J. 2023 ; 13(1): 77
- Sanchez-Garcia J et al. Identifying prognostic gene panels in acute myeloid leukemia. Expert Rev Hematol. 2023;16(4):277-287.
- Simarro J et al. Impact of Molecular Testing Using Next-Generation Sequencing in the Clinical Management of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer in a Public Healthcare Hospital. Cancers. 2023; 15(6):1705
- Boluda B et al. Incidence and Risk Factors for Development of Cardiac Toxicity in Adult Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. Cancers (Basel). 2023;15(8):2267
- Arriola E et al. Cost-Effectiveness of Next-Generation Sequencing Versus Single-Gene Testing for the Molecular Diagnosis of Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer From the Perspective of Spanish Reference Centers. JCO Precis Oncol. 2023;7:e2200546