

Genes y Cáncer



María José Calasanz

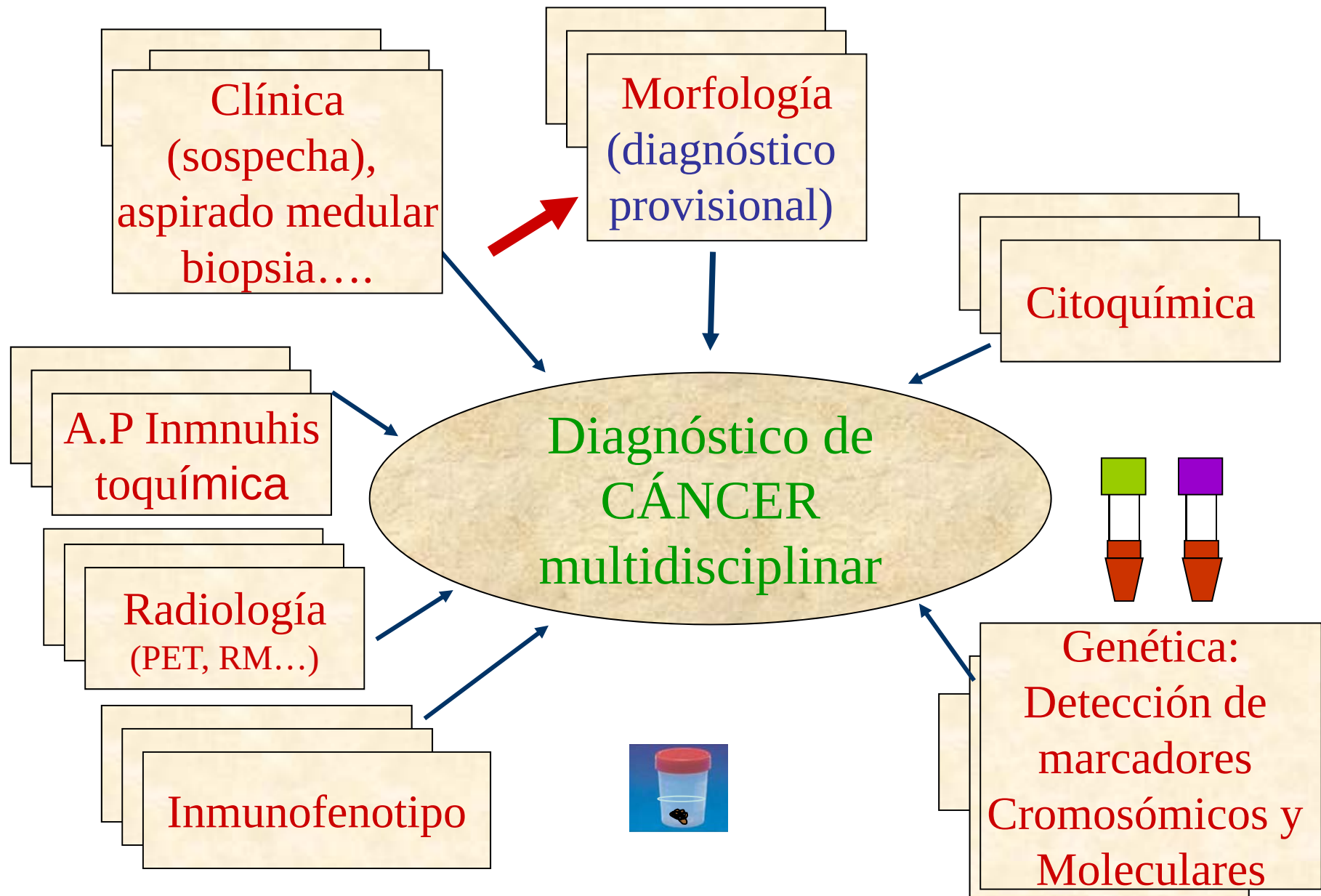
www.unav.edu/web/cimalab



Universidad
de Navarra

CIMA LAB
DIAGNOSTICS

Madrid, 17 de noviembre de 2018

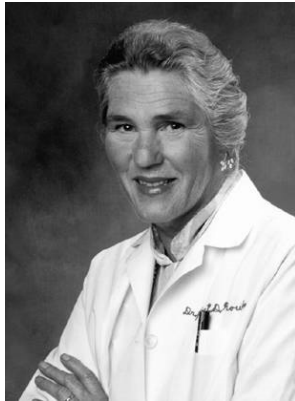


**El diagnóstico genético del cáncer:
TESTS GENÉTICOS
EN LA ACTUALIDAD ES ESENCIAL EN LA
PRÁCTICA CLÍNICA**

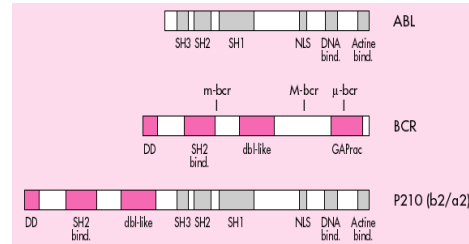
(ha pasado de ser una subespecialidad, a convertirse en una auténtica especialidad (6 de agosto de 2014) implicada en el diagnóstico y apoyo al tratamiento)

***Una herramienta esencial
para su curación***

LA NECESIDAD ACTUAL DEL ANÁLISIS GENÉTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIAS COMENZÓ AQUÍ: desde entonces práctica rutinaria



Rowley J



BCR/ABL(1983)



GLIVEC
(1994-1996)



t(9;22) (1973)

Cromosoma
Ph' (1960)



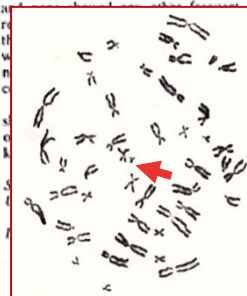
Nowell y Hungenford

A Minute Chromosome in Human Chronic Granulocytic Leukemia

In seven cases thus far investigated (five males, two females), a minute chromosome has been observed replacing one of the four smallest autosomes in the chromosome complement of cells of chronic granulocytic leukemia cultured from peripheral blood. No abnormality was observed in the cells of four cases of acute granulocytic leukemia in adults or of six cases of acute leukemia in children. There have been several recent reports of chromosome abnormalities in a number of cases of human leukemia [including two of the seven cases reported here: Nowell and Hungerford, *J. Natl. Cancer Inst.* 25, 85 (1960)], but no series has appeared in which there was a consistent change typical of a particular type of leukemia.

Cells of the five new cases were obtained from peripheral blood (and bone marrow in one instance), grown in culture for 24-72 hours, and processed for cytological examination by a recently developed air-drying technique (Moorhead, *et al.*, *Exptl. Cell Research*, in press). The patients varied from asymptomatic untreated cases to extensively treated

cases of several years duration in terminal myeloblastic crisis. All seven individuals showed a similar minute chromosome.



Nowell & Hungerford, 1960 Science 132.1497

Imatinib (Glivec): the
Breakthrough in Cancer
Treatment

Imagen cedida por Dr. José Cervera

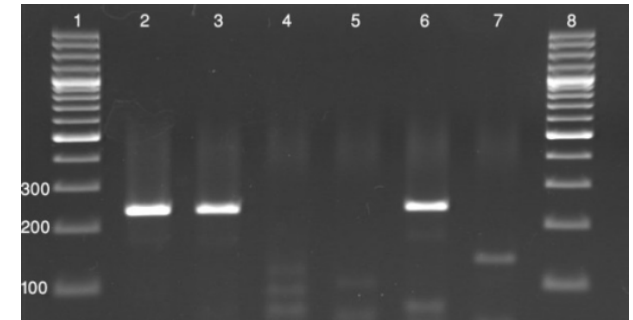
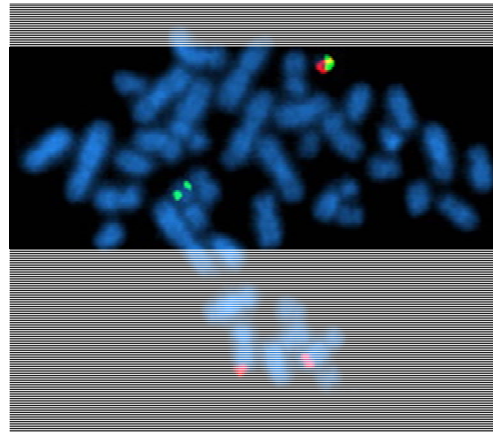
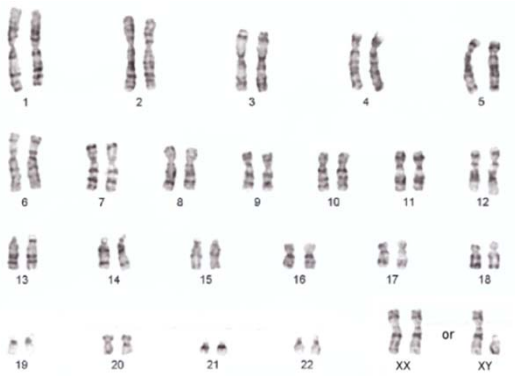
El diagnóstico genético es esencial en cáncer



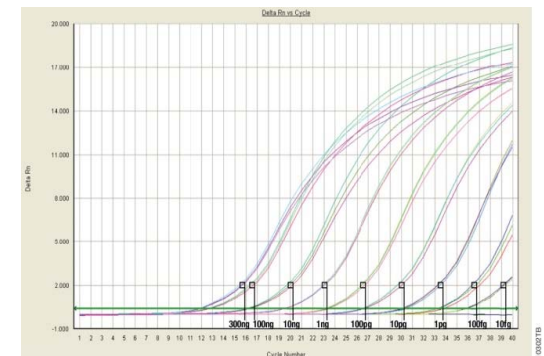
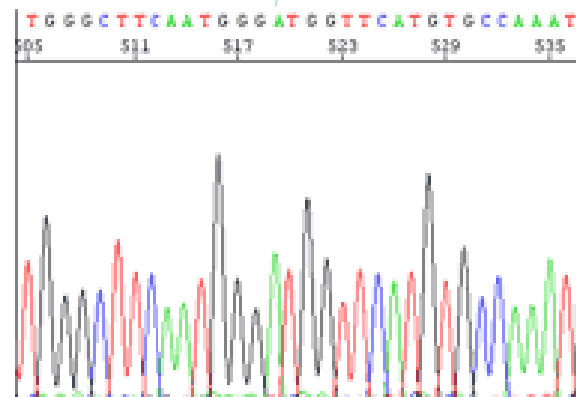
Un Laboratorio o Servicio de Análisis Genéticos

¿qué es?

Diagnóstico genético/genómico integrado



**DIAGNÓSTICO
GENÉTICO/GENÓMICO
INTEGRADO**



¿Qué es el cáncer?

¡¡ El cáncer es una enfermedad genética !!

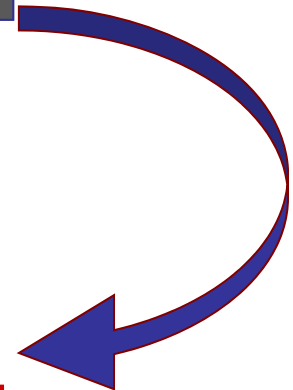


**Las mutaciones en los genes (ADN)
son la causa de la enfermedad**

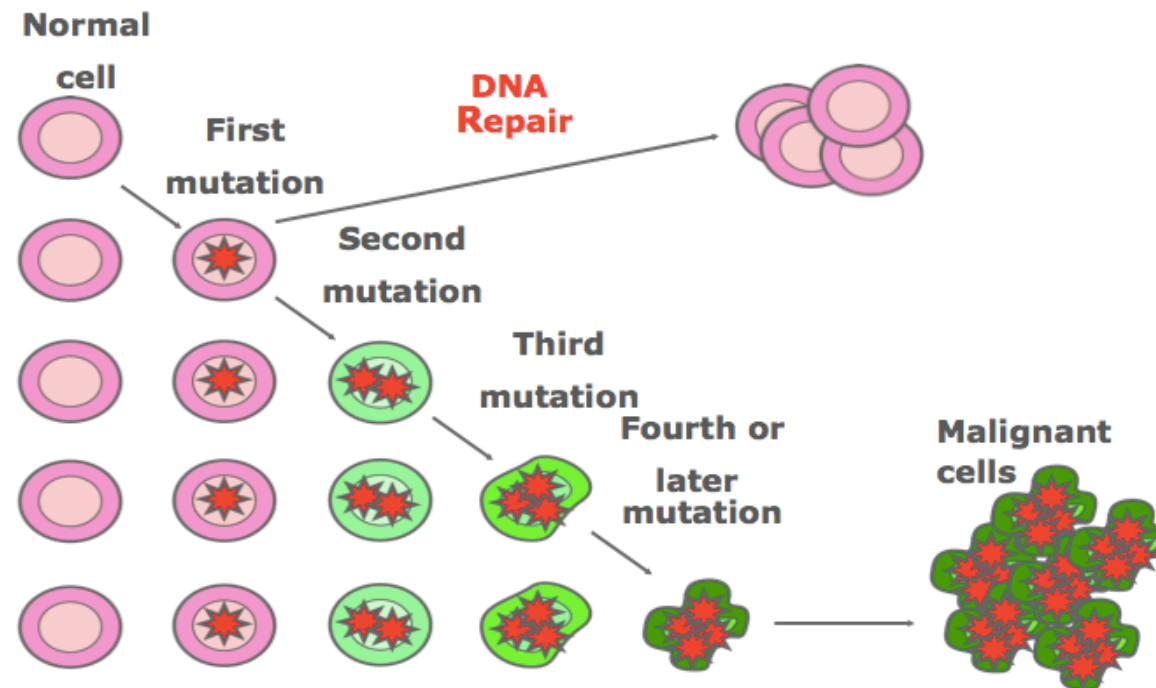
Consecuencia:



**La investigación oncológica
intenta descubrir la relación:
gen-enfermedad**



Aunque los factores ambientales (dieta, carcinógenos químicos, exposiciones ocupacionales) ciertamente juegan un papel, el punto de vista dominante por lo que respecta a las bases moleculares del cáncer consiste en la **acumulación de mutaciones (cambios) en el genoma (ADN) de una única célula** que causan su transformación neoplásica (enfermedad poligénica)



Evolución clonal de las células tumorales

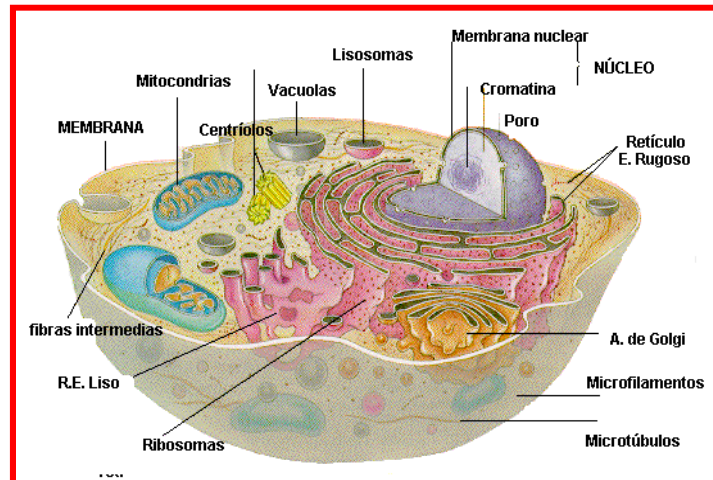
Conozcamos un poco nuestro
Material hereditario: ADN



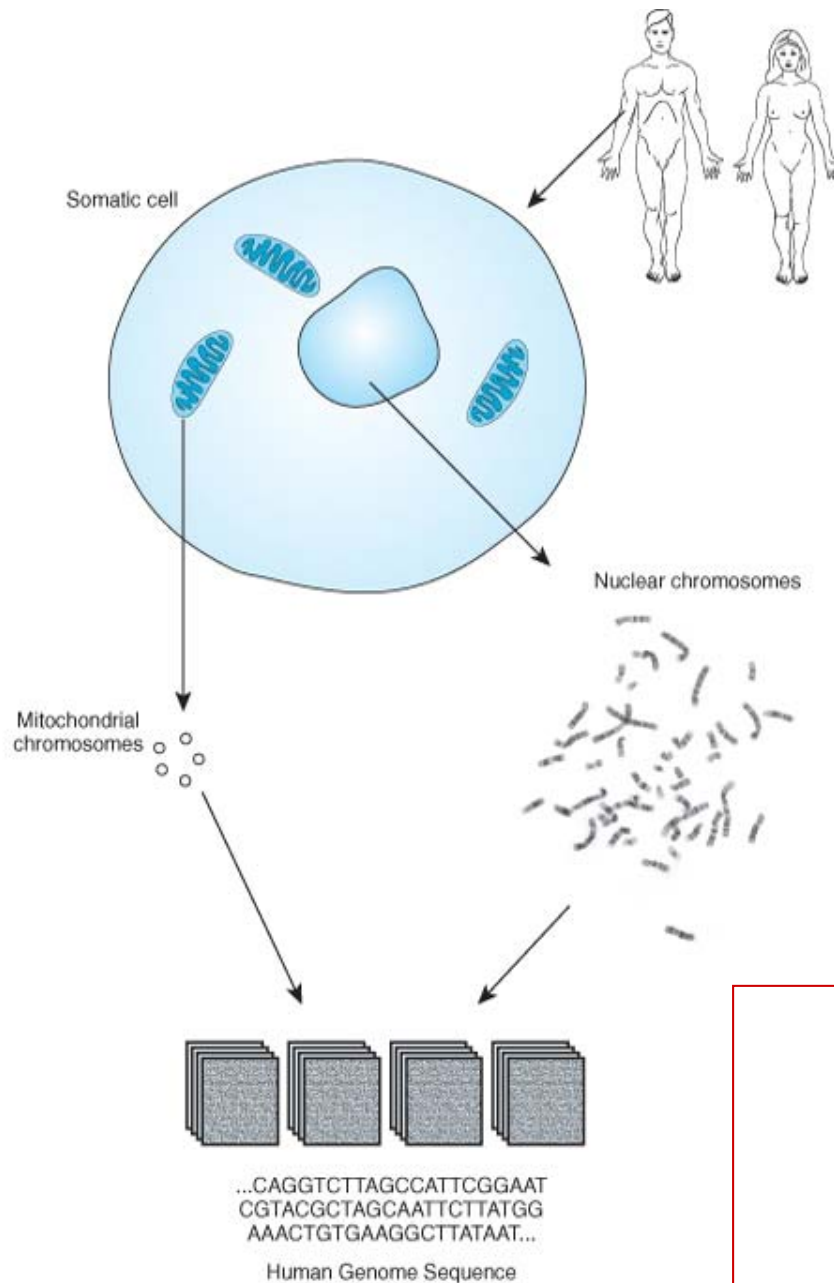
- Nuestra información genética está codificada en una macromolécula: el ADN (ácido dexoxirribonucleico).



- La mayoría de nuestro ADN reside en el núcleo de las células (99,9%). El resto es ADN mitocondrial (0,1%)



En el hombre cada célula somática contiene aproximadamente 0,006 ng de ADN. El total de ADN de todas sus células (trillones) es de aproximadamente **600 gr.**



**100 BILLONES DE CELULAS ESTIMADAS
DOCENAS Y CENTENARES DE
MITOCONDRIAS**

**El ADN de cada célula nucleada del
cuerpo humano 3.000 millones de pares
de bases (WHOLE GENOME), ocupa unos
2 metros.**

**Contiene 20.000 genes (EXOME)
2%**

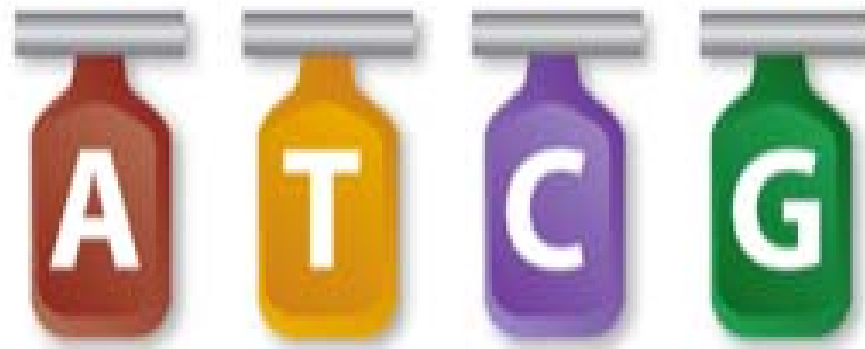
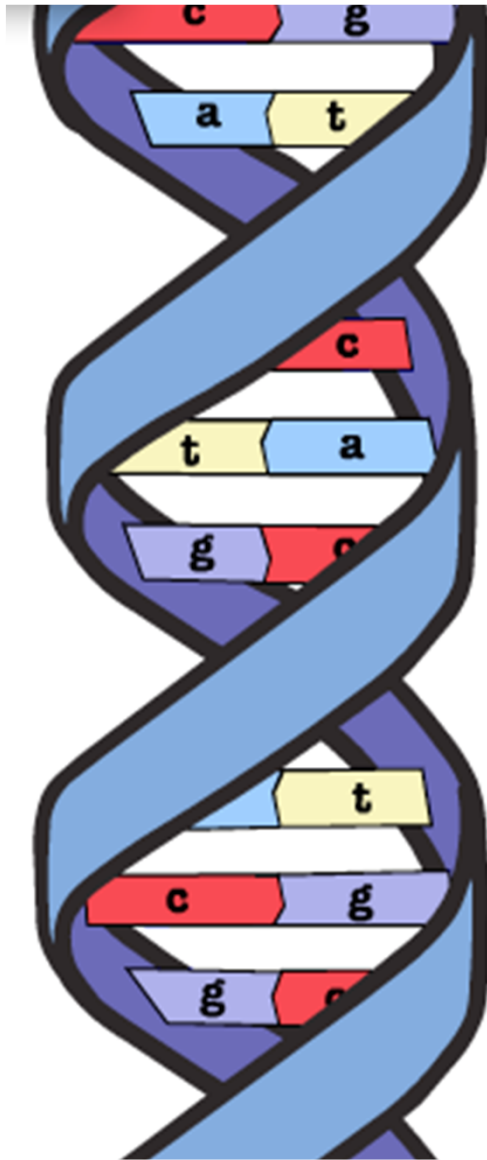
**Cada especie tiene un complemento
cromosómico característico (CARIOTIPO)**

**2200 relacionados con
enfermedad**

450 relacionados con cáncer

Estructura del ADN

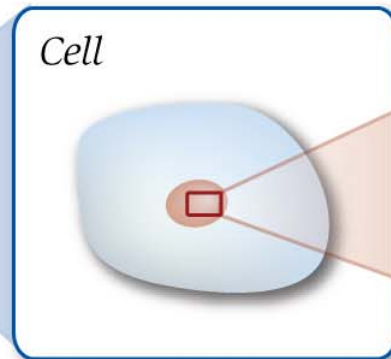
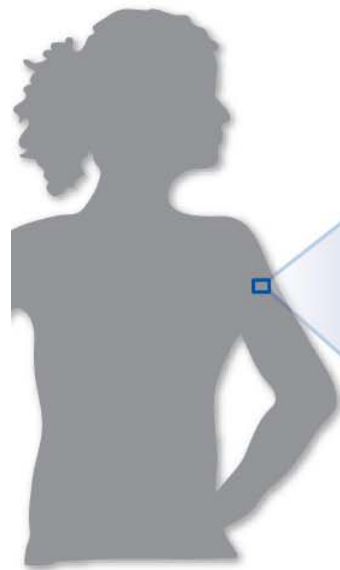
El ADN es un polímero formado por unidades denominadas nucleótidos: 4 tipos



Nucleotides

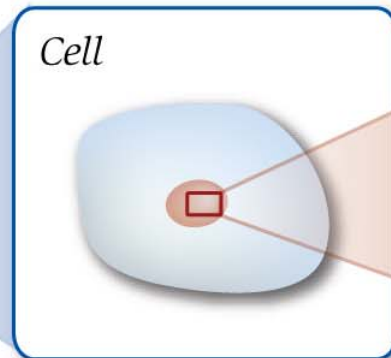
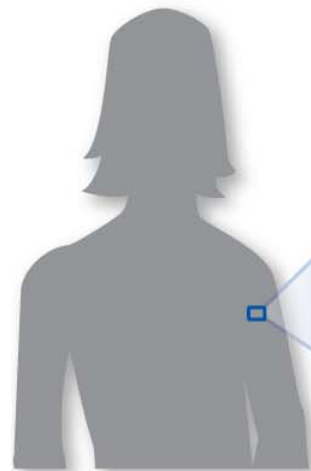
Estas bases determinan un LENGUAJE
denominado CODIGO GENETICO

Los genomas no son iguales: Polimorfismos (99,9%)



DNA sequence variant 1:

```
...AGGTTCAGGCATCAGATTCGCAATCGCTTG  
AGCAATCGCTTGCAGATACGAAAGCTTATAACC  
TATGTCCTAGGTCAGTGTTTCAAAAAGTTTGT  
TCCATAAAAAGTAACATTGTGCTGCAGGATTT  
CTCAGACGGACCAGTTTGCTAAAGTACTCCGG  
GTGTCTCCACAAAGCTTACATAGAATGTGAAG  
CTTACAAAACATCAGACAAGAGATTCATCTC  
CTGGACTGAGTTTAAAACACAATTTGGAAA...
```



DNA sequence variant 2:

```
...AGGTTCAAGCATCAGATTCGCAATCGCTTG  
AGCAATCGCTTGCAGATACGAAAGCTTATAACC  
TATGTCCTAGGTCAGTGTTTCAAAAAGTTTGT  
TCCATAAAAAGTAACATTGTGCTGCAGGATTT  
CTCAGACGGACCAGTTTGCTAAAGTACTCCGG  
GTGTCTCCACAAAGCTTACATAGAATGTGAAG  
CTTACAAAACATCAGACAAGAGAAACATCTC  
CTGGACTGAGTTTAAAACACAATTTGGAAA...
```

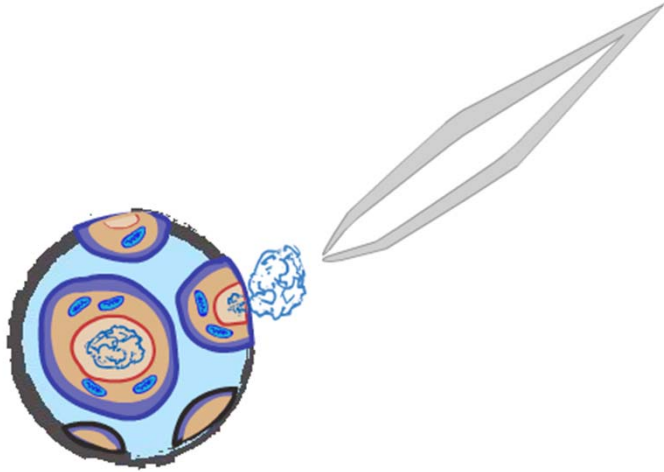


National Human Genome Research Institute

GENES EN EL GENOMA (2%) 20.000

TCTGAACATTTCATTGTTTCCTGAGCTCCAGGATGCGGATTTTATTG
AGAGAACGGAGACTGCTGGTGAACCTCTCAAGAGGGTTAATTGGAGT
TTTATCAAGCCAGATTTTCATGGTGTCTGCTTAATGTTAATCTCTCC
AAGCTTCCCACCAGACTGCAAAGGCTGAGGTGACTGCCTTGACTCT
ACTATGTCCCTAGAACTTAAAGCCCCGTGGGTGGTTCTTGCACTTG
ACAAACACATATTAAGGAAAGAACGAATCGATGAAGCATGGGTTT
GGGTGCCGGGCTGGGGAAACCAGGTTTGTGAGTGAGGGGATGAGGT
GACAGGACCCAAGCAGGGCTGGCATGGGTGGCAGCGGAGAACCACA
AGACGTAGGGGGCTGGCTTCCCTTAAACGCTGTTTGGGGAAGTACA
GCCTGACAGTAGGTTTTTCAGGAACTGGGAGGACCAGAAGGTGCCCT
GATTCCCTTCCTCCCTGATCTCCCCTGGCACCAGCTCCTTGCTCAG
CCTCCTCGCTTCTCTAATTTCTTGCAGCTGCAGTGTTCTGAATAGC
AGTCCAGCTATGAGGGGAGGTGCCCGTGGCAGGCCTCAGCTGACCC
TGGAGAGGCCATTAAGACCTGGCTGTCGCCTCCACAGCTGCTCGGA
GGTAGGTGAGTCTG

- El ADN de nuestras células se organiza en un número constante de cromosomas lineales **(23 pares)**

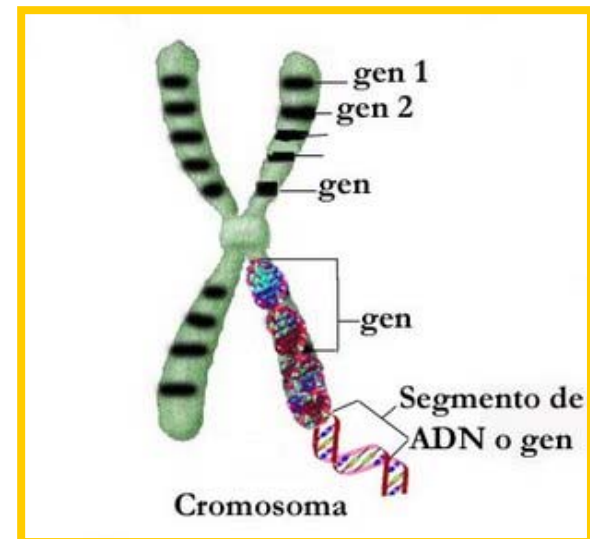
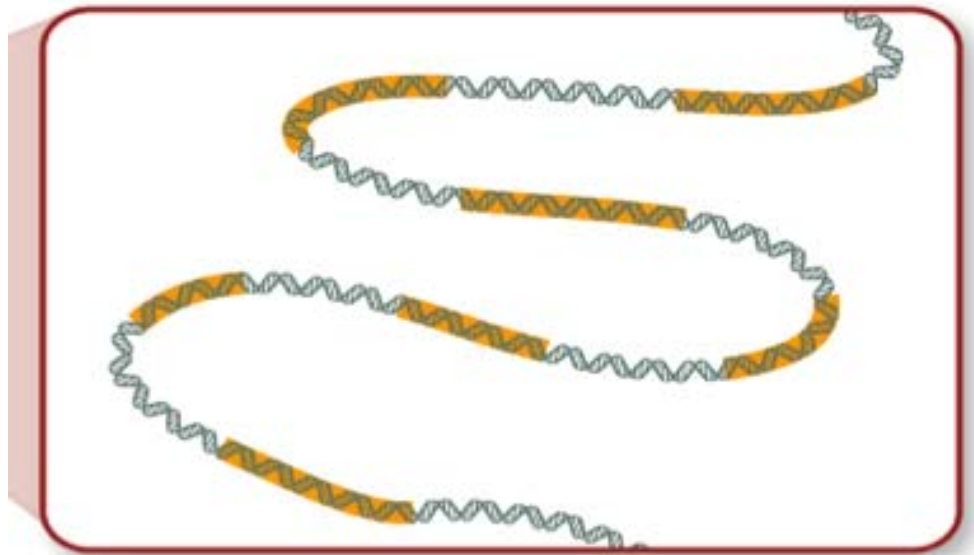


- Cada célula somática de nuestra especie contiene un número diploide ($2n$) de 46 cromosomas que se agrupan en parejas de cromosomas homólogos (uno heredado del padre y el otro de la madre)
- Juntos, suponen 2 copias idénticas del genoma

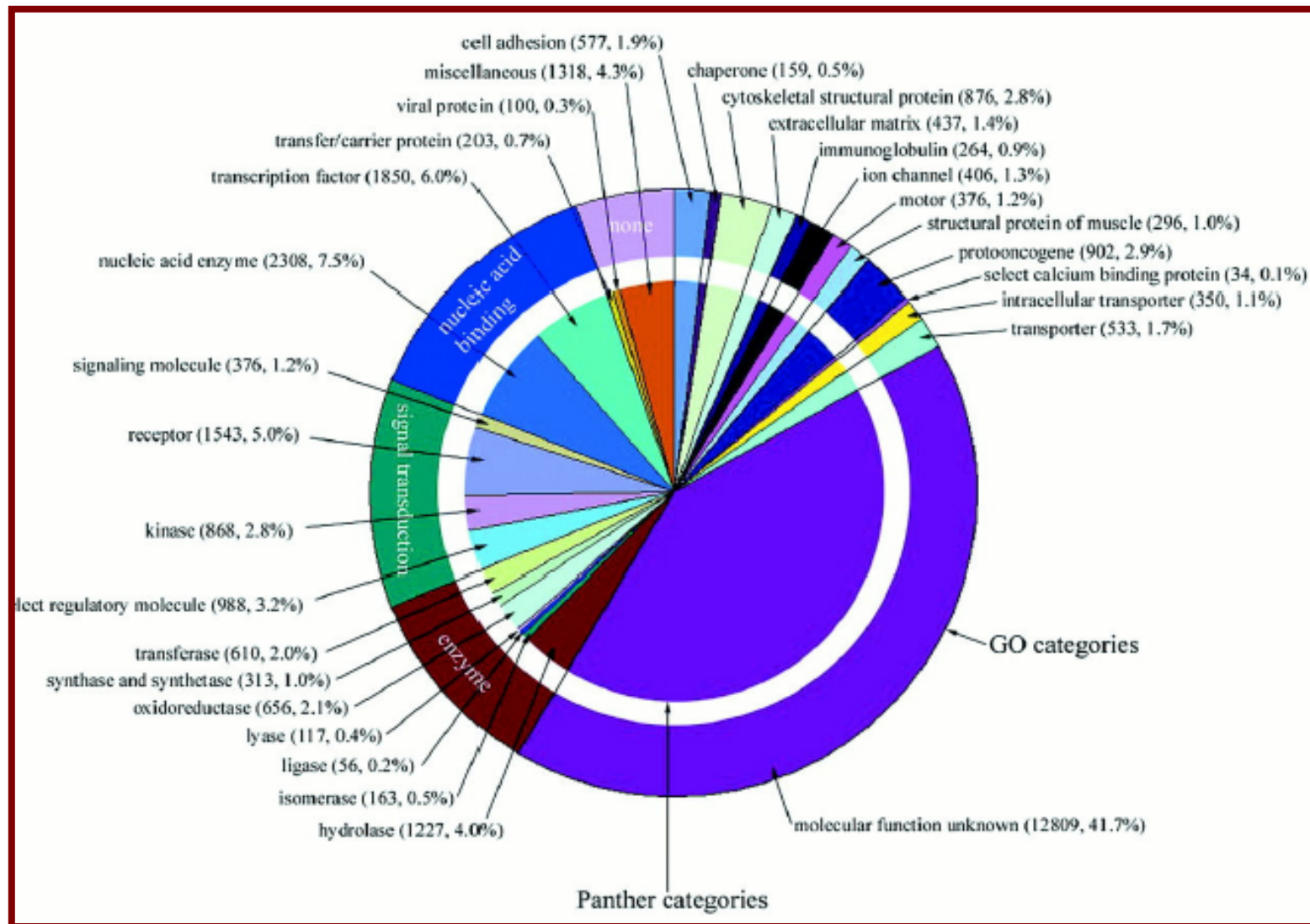
GENES EN EL GENOMA

(ADN codificante)

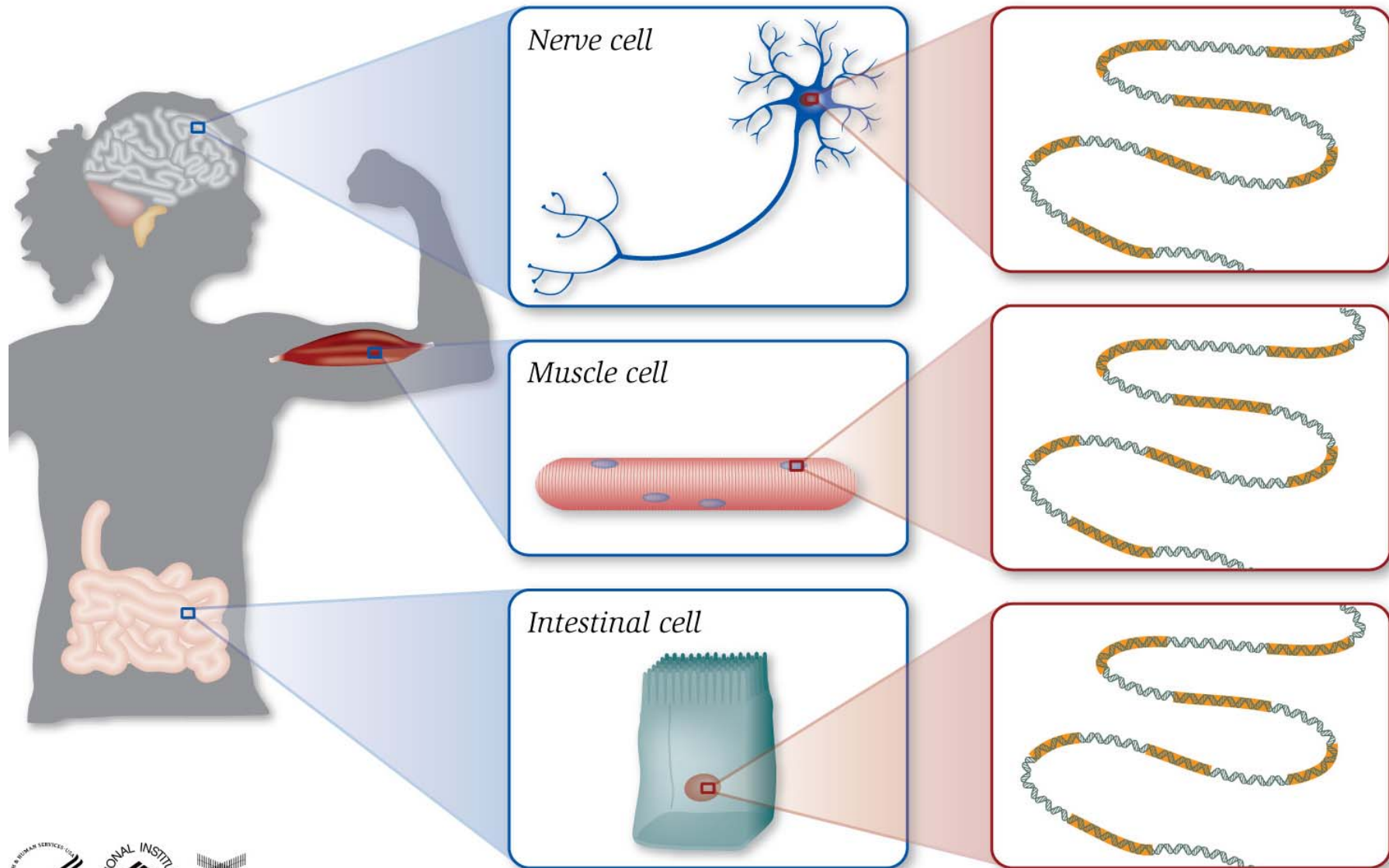
La unidad de información en el ADN es el **gen** que es una secuencia de ADN que contiene la información para la producción de una proteína, así como las instrucciones regulatorias para determinar cuándo y en qué cantidad esa proteína se producirá



Funciones de los 20000 genes humanos

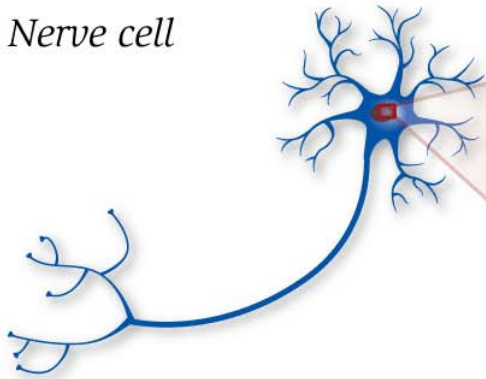


Los mismos genes...



Pero no todos “encendidos”

Nerve cell

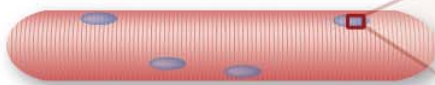


- Only genes that are “on” (active) produce messenger RNA (mRNA)

Genes from **Sample A**



Muscle cell



Genes from **Sample B**



¿Qué es el cáncer?

El cáncer es una enfermedad Genética

El cáncer es una enfermedad genética: las mutaciones en los genes son la causa de la enfermedad

Si el gen controla la división celular y deja de estar regulado tiene como consecuencia un crecimiento celular anómalo.

Una mutación en el ADN puede hacer que un gen esencial para la vida celular se comporte de forma errónea y la función que realiza deja de estar controlada:

Tumor, neoplasia, cáncer

Hay 3 tipos de genes del cáncer:

- ✓ Oncogenes
- ✓ Genes supresores de tumores
- ✓ Genes de reparación



✓ Genes supresores de tumor

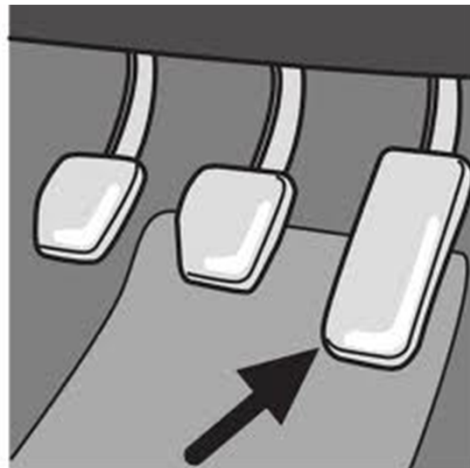
Genes que, cuando mutan, rompen el control (el freno) celular



✓ Oncogenes



Genes que, cuando se mutan, se aceleran las funciones celulares



✓ Genes de reparación



Controlan integridad del ADN.

Sus mutaciones propician mutaciones en otros muchos genes.



Principales armas contra el cáncer (D) Diagnóstico (T) Tratamiento

TÉCNICAS TRADICIONALES



Seguimiento a personas con riesgo (D)

Técnicas de *screening* que permiten detectar la enfermedad precozmente.
Ejemplos:
Mamografía, colonoscopia, citología de cuello de útero, TAC para fumadores, etc.



Técnicas de imagen (D)

Visualización de su tamaño, extensión, progresión.
Ejemplos:
TAC, PET, resonancia magnética nuclear, radiografía, etc.



Biopsia (D)

Estudio celular, morfológico y genético del tumor.



Cirugía (T)

Para la extracción de tumores y, a veces, de ganglios y tejidos cercanos.



Radioterapia (T)

Tratamiento localizado del cáncer o refuerzo tras una cirugía.



Quimioterapia (T)

Varios medicamentos para tumores diseminado o con riesgo de metástasis.



Hormonoterapia (T)

Tratamiento para cáncer de próstata y de mama.

TÉCNICAS CON MÁS NOVEDADES EN PERSONALIZACIÓN



Análisis genéticos (D)

La secuenciación de alto rendimiento hace que se puedan estudiar varias mutaciones a la vez, en biopsias o en muestras de sangre.
Aplicaciones:



(T) Medicamentos específicos para la mutación del tumor del paciente, más eficaces y con menos efectos secundarios que la quimioterapia.



(D-T) Seguimiento de la evolución del tumor y ajuste del tratamiento.



Inmunoterapia (T)

Tratamientos para activar el sistema inmunitario y que ataque al tumor.
Aplicaciones:
Melanoma, pulmón, vejiga, riñón, hígado, próstata, leucemia...



Ensayos clínicos (D-T)

La investigación es la forma de incorporar a la práctica médica nuevos tratamientos de cualquiera de las técnicas mencionadas.

Visión general en la actualidad del diagnóstico genético en cáncer: marcadores genéticos

Analizar un marcador genético (cromosómico o estrictamente genético) en cáncer a nivel clínico:

- **Puede tener utilidad diagnóstica**

ASOCIACIONES ESPECÍFICAS DE DIAGNÓSTICO

- **Puede tener utilidad pronóstica**

CONTRIBUYE A MODULAR LA TERAPIA ADAPTADA AL RIESGO

- **Además puede servir para seleccionar a los pacientes que se beneficiarán de terapias dirigidas a una diana molecular**

TERAPIA DIRIGIDA (BIOMARCADORES)

Perspectiva actual de la innovación e técnicas de diagnóstico genético en leucemias y su aplicabilidad a la clínica: medicina genómica de precisión



En la última década ha habido avances sin precedentes

**Estamos ante una auténtica revolución en la
investigación del cáncer**

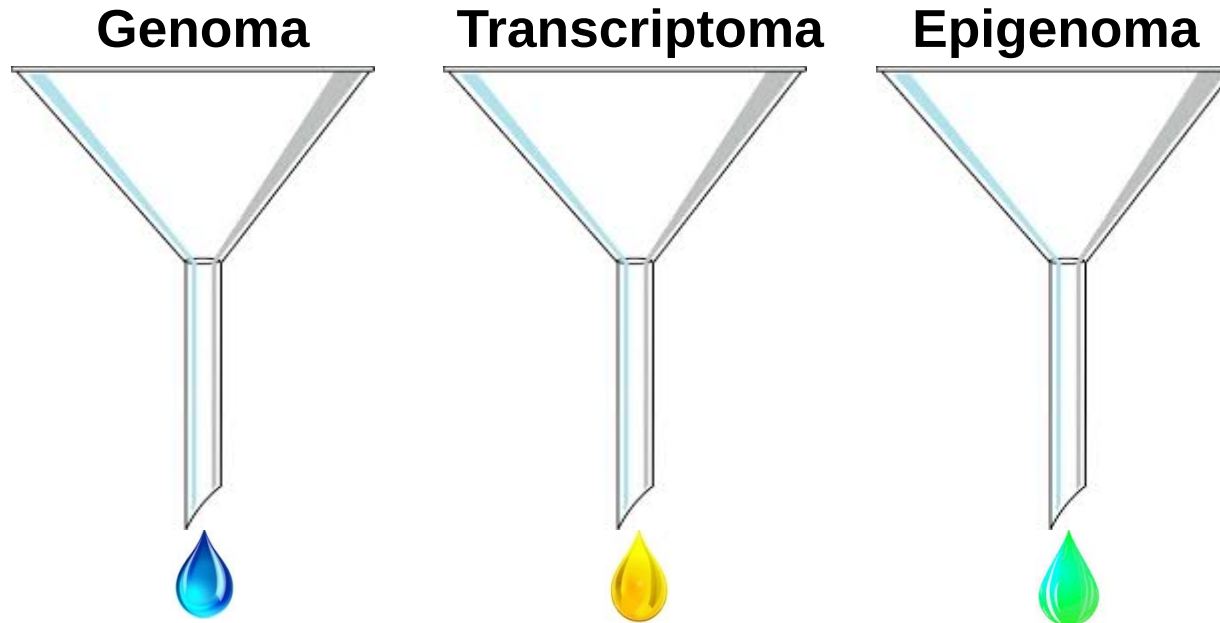
ERA GENÓMICA

**EL IMPACTO DE LA
INVESTIGACIÓN EN LA CLÍNICA**

Las 4 N

- **N**uevas tecnologías
- **N**uevos marcadores genéticos (BIOMARCADORES)
- **N**uevos fármacos DIANA
- **N**uevos conceptos

Medicina genómica



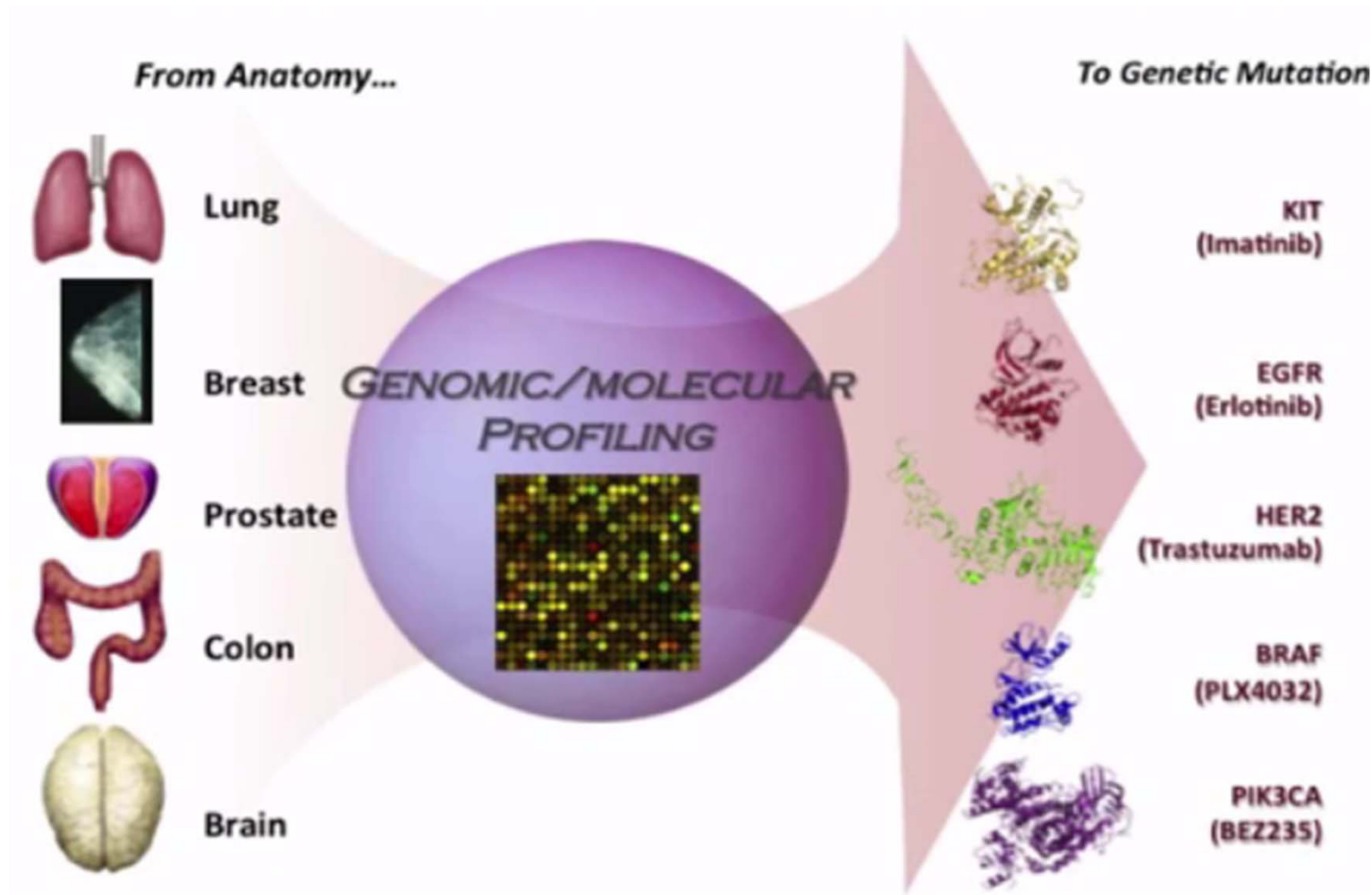
Diagnostico integrado utilizando los biomarcadores mas informativos

Cambios en la rutina diagnóstica Medicina Genómica

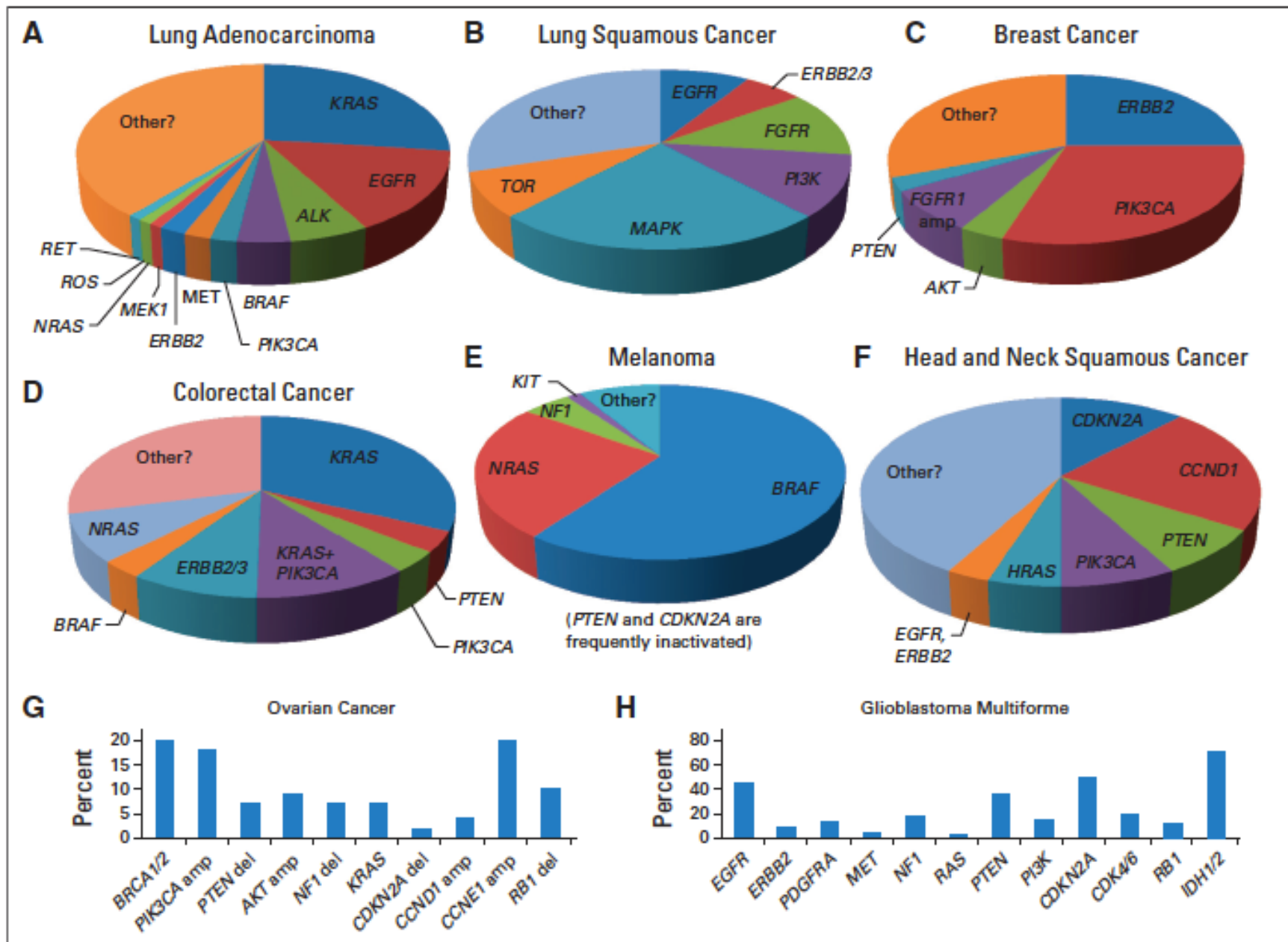


El mayor conocimiento de la biología de los tumores hematológicos junto con la disponibilidad de tecnologías de secuenciación cada vez más coste-efectivas, hace que cada vez más estudios genéticos se estén incorporando a la rutina clínica. Los datos mutacionales están jugando un papel cada

NUEVO PARADIGMA EN EL ANÁLISIS DEL CÁNCER



Distintas dianas moleculares (Biomarcadores)



Terapias dirigidas x biomarcador aprobadas por la FDA para tumores sólidos:

Agent	Target(s)	FDA-approved indication(s)
Ceritinib, Alectinib	ALK	Non-small cell lung cancer (with ALK fusion)
Crizotinib	ALK, MET, ROS1	Non-small cell lung cancer (with ALK fusion or ROS1 gene alteration)
Vemurafenib, Dabrafenib	BRAF	Melanoma (with BRAF V600 mutation)
Palbociclib	CDK4, CDK6	Breast cancer (ER+, HER2-)
Ipilimumab	CTLA-4	Melanoma
Osimertinib	EGFR	Non-small cell lung cancer (with EGFR T790M mutation)
Panitumumab, Cetuximab	EGFR (HER1/ERBB1)	Colorectal cancer (KRAS wild type), Head and Neck
Erlotinib	EGFR (HER1/ERBB1)	Non-small cell lung cancer, pancreatic
Afatinib, Gefitinib	EGFR (HER1/ERBB1), HER2 (ERBB2/neu)	Non-small cell lung cancer (with EGFR exon 19 deletions or L858R)
Cabozantinib	FLT3, KIT, MET, RET, VEGFR2	Medullary thyroid cancer, Renal cell carcinoma
Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib	HER2 (ERBB2/neu)	Breast cancer (HER2+)
Imatinib	KIT, PDGFR, ABL	GI stromal tumor (KIT+)
Axitinib	KIT, PDGFR β , VEGFR1/2/3	Renal cell carcinoma
Trametinib	MEK	Melanoma (with BRAF V600 mutation)
Temsirolimus, Everolimus	mTOR	Several
Olaparib	PARP	Ovarian cancer (with BRCA mutation)
Nivolumab, Pembrolizumab	PD-1	Several
Atezolizumab	PD-L1	Urothelial carcinoma
Vismodegib	PTCH, Smoothed	Basal cell carcinoma
Bevacizumab	VEGF ligand	Several
Pazopanib	VEGFR, PDGFR, KIT	Renal cell carcinoma
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, KIT, RAF	Several

FOR A COMPLETE LIST:

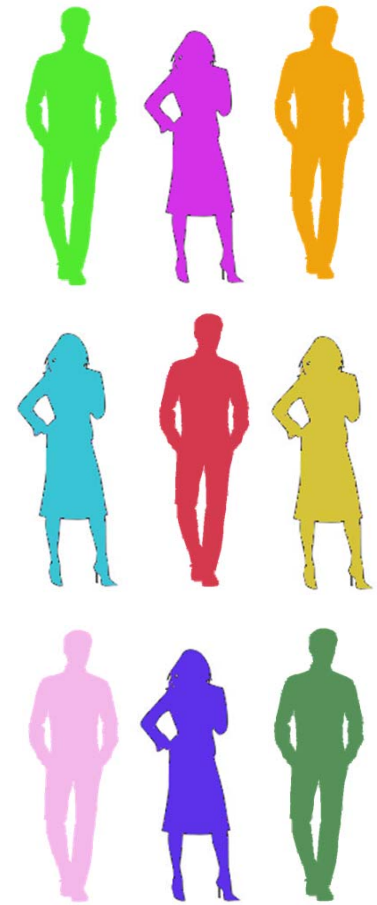
<https://www.mycancergenome.org/content/molecular-medicine/overview-of-targeted-therapies-for-cancer/>

Medicina personalizada de precisión

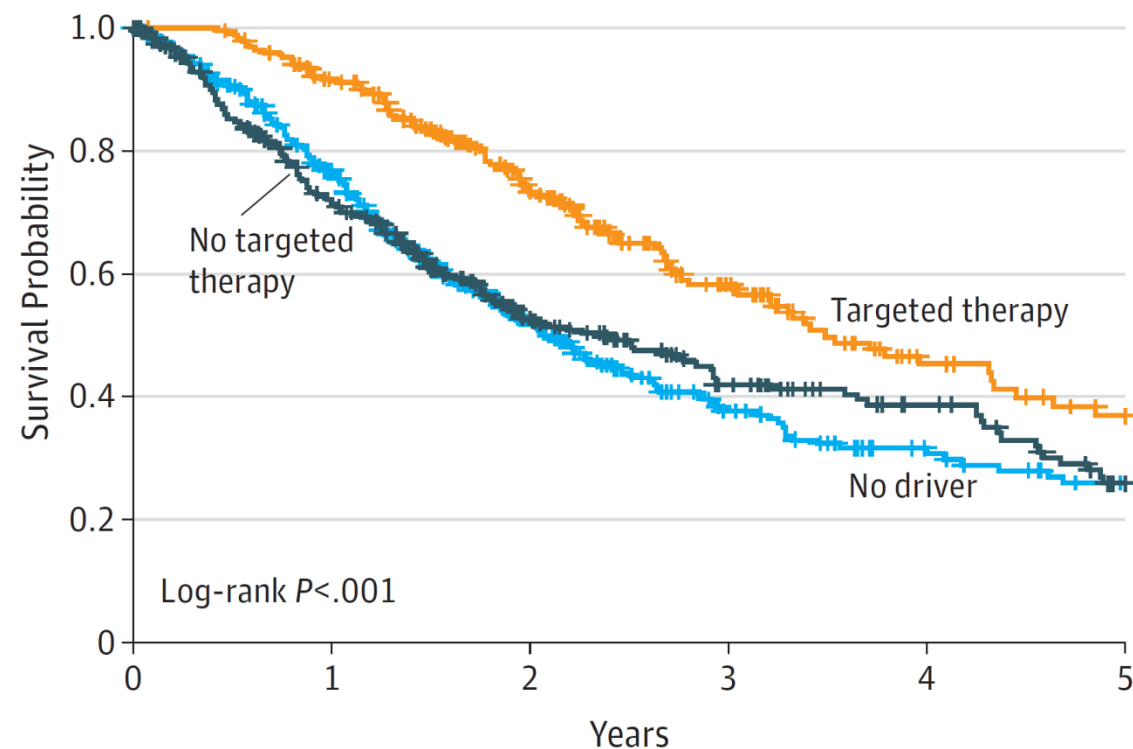
Diagnóstico



Medicina Personalizada

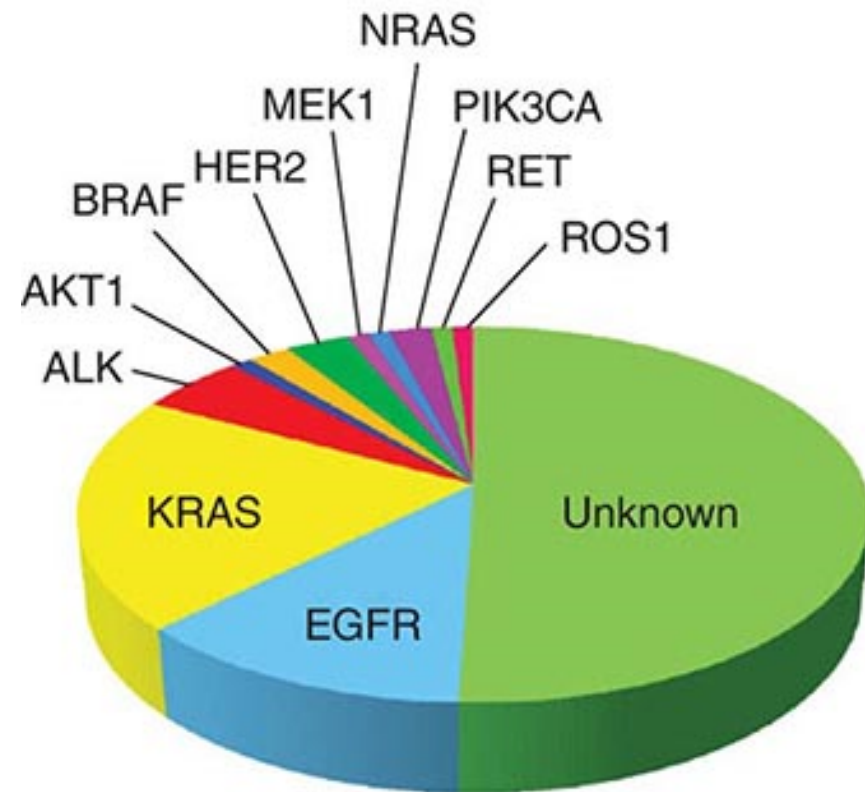


La Oncología Personalizada salva vidas



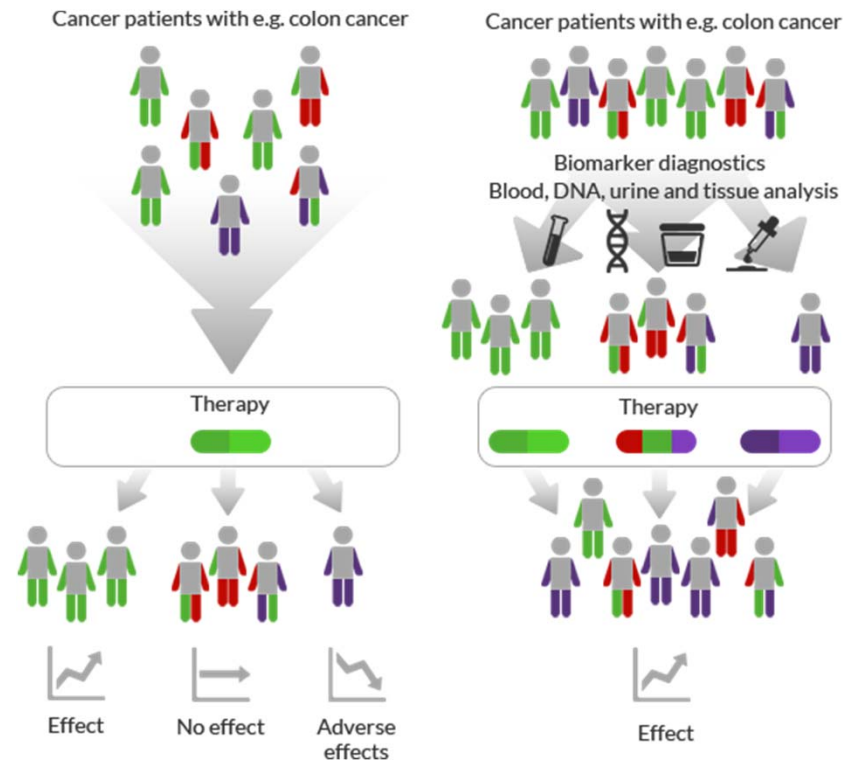
Kris et al. *JAMA* 2014

Cáncer de pulmón: El paradigma de la Oncología Personalizada



Lung Cancer, Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Manual of Medicine*, 19e; 2016
Copyright © 2018 McGraw-Hill Education. All rights reserved

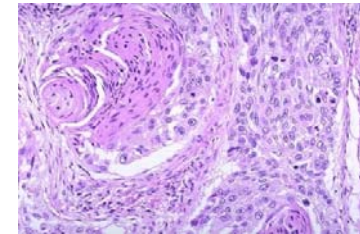
ANÁLISIS GENÓMICO



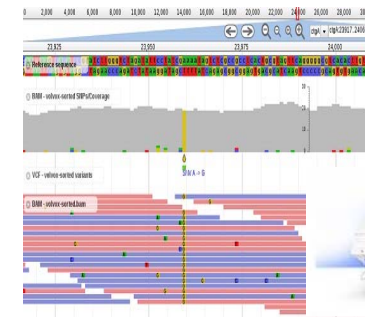
Pathology driven



Histology driven



Genomics driven





Universidad
de Navarra

CIMA LAB
DIAGNOSTICS

NGS una nueva herramienta para el diagnóstico genómico en cáncer



MiSeq, Illumina



S5 + CHEF, ThermoFisher Sci



NextSeq, Illumina



ASISTENCIA CLÍNICA GENÓMICA (NGS) DEL CÁNCER

PANELES DE GENES DE CÁNCER

Oncomine™ Comprehensive Assay

- Mutaciones, amplificaciones, reordenamientos
- 161 genes
- Entre 1500 – 2000 € // 10 días laborables
- Cualquier tipo de tejido tumoral (>50%)

VALOR PREDICTIVO
Tumor sólido adultos

Hotspot genes				Full-length genes			Copy number genes		Gene fusions (inter- and intragenic)		
AKT1	FOX L2	MET	AKT2	ATM	TP53	MSH6	AKT1	PPARG	ALK	RET	NF1
ALK	GATA2	MTOR	AKT3	BAP1	TSC1	NBN	AR	TERT	AXL	ROS1	NOTCH1
AR	GNA11	MYD88	AXL	BRCA1	TSC2	NOTCH2	CCND1	AKT2	BRAF	AKT2	NOTCH4
ARAF	GNAQ	NFE2L2	CCND1	BRCA2	ARID1A	NOTCH3	CCNE1	AKT3	EGFR	AR	NRG1
BRAF	GNAS	NRAS	CDK6	CDKN2A	ATR	PALB2	CDK4	ALK	ERBB2	BRCA1	NTRK2
BTK	HNF1A	PDGFRA	ERCC2	FBXW7	ATRX	PMS2	CDK6	AXL	ERG	BRCA2	NUTM1
CBL	HRAS	PIK3CA	FGFR4	MSH2	CDK12	POLE	EGFR	BRAF	ETV1	CDKN2A	PDGFRB
CDK4	IDH1	PPP2R1A	H3F3A	NF1	CDKN1B	RAD50	ERBB2	CCND2	ETV4	ERBB4	PIK3CA
CHEK2	IDH2	PTPN11	HIST1H3B	NF2	CDKN2B	RAD51	FGFR1	CCND3	ETV5	ESR1	PRKACA
CSF1R	JAK1	RAC1	MAP2K4	NOTCH1	CHEK1	RAD51B	FGFR2	CDK2	FGFR1	FGR	PRKACB
CTNNB1	JAK2	RAF1	MDM4	PIK3R1	CREBBP	RAD51C	FGFR3	CDKN2A	FGFR2	FLT3	PTEN
DDR2	JAK3	RET	MYC	PTCH1	FANCA	RAD51D	FGFR4	CDKN2B	FGFR3	JAK2	RAD51B
EGFR	KDR	RHEB	MYCN	PTEN	FANCD2	RNF43	FLT3	ESR1	NTRK1	KRAS	RB1
ERBB2	KIT	RHOA	NTRK1	RB1	FANCI	SETD2	IGF1R	FGF19	NTRK3	MDM4	RELA
ERBB3	KNSTRN	SF3B1	NTRK2	SMARCB1	MLH1	SLX4	KIT	FGF3	PDGFRA	MET	RSPO2
ERBB4	KRAS	SMO	PDGFRB	STK11	MRE11A	SMARCA4	KRAS	NTRK1	PPARG	MYB	RSPO3
ESR1	MAGOH	SPOP	PIK3CB				MDM2	NTRK2	RAF1	MYBL1	TERT
EZH2	MAP2K1	SRC	ROS1				MDM4	NTRK3			
FGFR1	MAP2K2	STAT3	SMAD4				MET	PDGFRB			
FGFR2	MAPK1	U2AF1	TERT				MYC	PIK3CB			
FGFR3	MAX	XPO1	TOP1				MYCL	PIK3CB			
FLT3	MED12						MYCN	TSC1			
							PDGFRA	TSC2			
							PIK3CA				



NGS (next generation sequencing) TUMORES SÓLIDOS

 Universidad de Navarra	CIMA LAB DIAGNOSTICS	Laboratorio-1.05 GENÓMICA	Teléfonos: 948/194700 Laboratorio: ext. 1011, 1032 Secretaría: ext. 1021 Pio XII-55, Pamplona-31008 (España)
---	---------------------------------	--	---

¶

¶

Caso: Mujer de 58 años con carcinoma con diferenciación neuroendocrina metastásico a hígado. **Muestra analizada:** ADN extraído de biopsia hepática (MB4689). ¶

¶

→ Resumen de hallazgos principales: ¶

¶

Gen	Tipo de mutación	Clasificación variante	Implicación clínica
<i>MET</i>	Delección ex. 14	Mutación	Sensibilidad incrementada a inhibidores de MET.
<i>IDH2</i>	Cambio de sentido	Mutación	Sin valor clínico establecido para tratamiento (predictivo). Valorar EECC con inhibidores IDH2 (AG-221).

Cr.	Gen	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Tipo de mutación	Clasificación variante	Frecuencia	Profundidad
7	<i>MET</i>	<i>MET</i> ex14	<i>MET</i> ex14	Delección ex. 14	Mutación		46x
15	<i>IDH2</i>	c.515G>C	p.Arg172Thr	Cambio de aminoácido	Mutación	51%	1998x

Gen *IDH2*: ¶

Se ha identificado el cambio c.515G>C (NM_002168.2) en el exón 4 del gen *IDH2* en el 51% de las lecturas (profundidad de lectura 1998x). Este cambio da lugar a la sustitución de una arginina por una treonina en el aminoácido 172 de la proteína (p.Arg172Thr o p.R172T). Este es un codón frecuentemente mutado en *IDH2* y esta variante específicamente ha sido registrada en la base de datos COSMIC (COSM1636997), como una variante patogénica previamente identificada dos tumores linfoides y un condrosarcoma. ¶

¶

En la actualidad existen diversos ensayos clínicos para tumores sólidos en los que se valora la eficacia de inhibidores de IDH1/2 en pacientes con mutación en *IDH2* (AG-221). ¶

Gen *MET*: ¶

¶

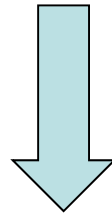
Se ha identificado una delección del exón 14 del gen *MET* que conduce a la fusión o yuxtaposición de los exones 13 y 15 del gen (*MET*ex14; coordenadas chr7:116411708 - 116414934). Esta mutación produce la delección del dominio yuxtamembrana de MET, lo que a su vez conduce a un incremento de la señalización a través de la vía del receptor. Se han descrito más de 100 alteraciones diferentes que conducen finalmente a la delección del exón 14 de MET en diferentes tipos de tumores, entre los cuales los más frecuentes son adenocarcinomas y otros tipos de cánceres de pulmón, gliomas y tumores de origen desconocido, entre otros (Frampton et al, 2015; Cancer Discov; 5(8):850-9). ¶

¶

Existen evidencias preclínicas e información sobre casos clínicos que indican que los tumores con alteraciones del exón 14 de *MET*, entre las cuales *MET*ex14, poseen sensibilidad incrementada a inhibidores de MET: crizotinib, cabozatinib, capmatinib. ¶

TIEMPOS DE RESPUESTA

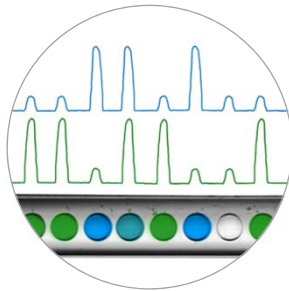
Recepción de muestra



Informe genético

DONDE ESTAMOS Y HACIA DONDE VAMOS

NUESTRO PRESENTE-FUTURO PRÓXIMO



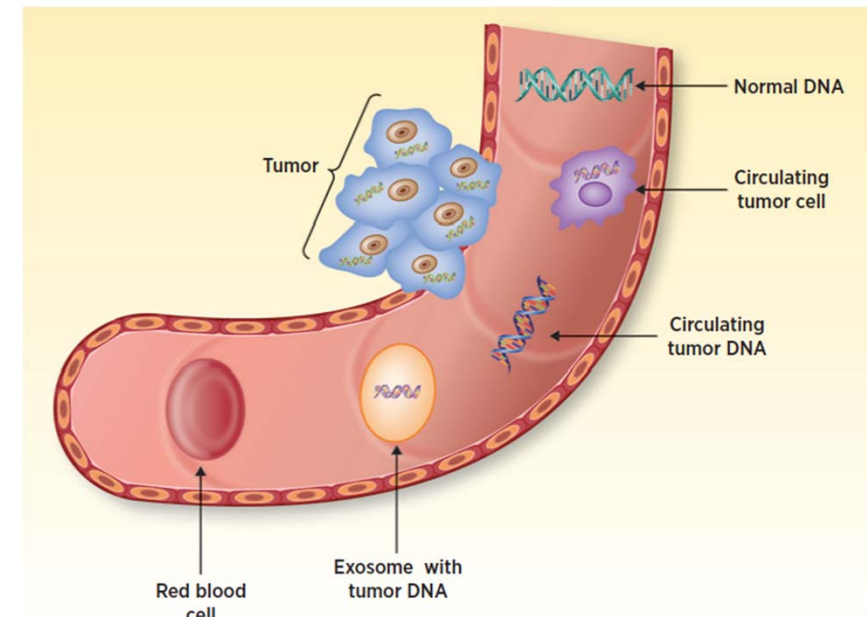
Droplet Digital PCR

Cuantificación absoluta



BIOPSIA LIQUIDA (*digital drop PCR*)

Biopsia líquida
cfDNA (cell free DNA)
ctDNA (circulating tumor DNA)



© 2016 American Association for Cancer Research

VENTAJAS:

No muestra tumoral suficiente

Acceso a tumores inaccesible

No invasivo

Se pueden realizar determinaciones seriadas

Sensibilidad y especificidad

Todas las lesiones contribuyen al cfDNA

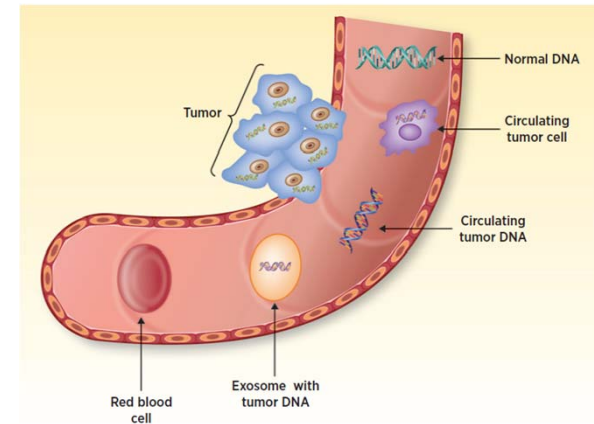
Cambios en patrones de mutación



Universidad
de Navarra

CIMA LAB
DIAGNOSTICS

BIOPSIA LÍQUIDA, gen a gen *Digital drop PCR*



© 2016 American Association for Cancer Research

BL- Mutación T790M (resistencia) gen EGFR en ADN circulante

BL- Mutación L858R (sensibilidad) gen EGFR en ADN circulante

BL-Mutación V600E gen BRAF en ADN circulante

- **Plazo: 1 semana**



Universidad
de Navarra

CIMA LAB
DIAGNOSTICS

ASISTENCIA CLÍNICA

Farmacogenómica: ONEOme

27 GENES -- 370 FÁRMACOS



CYP1A2	*1C, *1D, *1E, *1F, *1J, *1K, *1L, *1V, *1W
CYP2B6	*4, *5, *6, *7, *9, *16, *18
CYP2C Cluster	G/A
CYP2C9	*2, *3, *4, *5, *6, *8, *11
CYP2C19	*2, *3, *4, *4B, *10, *17
CYP2D6	*2A, *2, *3, *4, *4N, *4M, *5, *6, *6C, *7, *8, *9, *10, *11, *12, *13, *14A, *14B, *15, *17, *18, *19, *29, *31, *34, *35, *36, *39, *41, *42, *59, *63, *64, *68, *69, *70, *91, *109
CYP3A4	*1B, *22
CYP3A5	*3, *6, *7
CYP4F2	*3
COMT	VAL158MET
DPYD	*2A (1905+1G>A, IVS14+1G>A), ASP949VAL, *13
DRD2	PROMOTER VARIANT -241A>G
F2	20210G>A
F5	ARG534GLN (LEIDEN, 1691G>A)
GRIK4	NON-CODING (INTRONIC) T>C VARIANT
HLA-A	HLA-A*31:01
HLA-B	HLA-B*15:02, HLA-B*57:01, HLA-B*58:01
HTR2A	INTRON 2, T>C VARIANT
HTR2C	PROMOTER VARIANT -759C>T

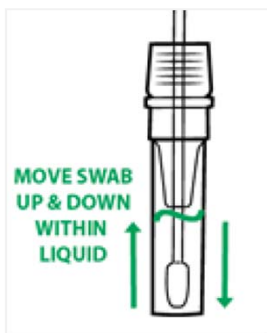
IL28B (IFNL4)	NON-CODING (INTRONIC) C>T VARIANT
MTHFR [†]	677C>T; 1298A>C
NUDT15	ARG139CYS
OPRM1	ASN40ASP; 118A>G
SLC6A4	C.-1810A>G; -1791_-1749DEL43
SLCO1B1	*5, *17, *21
TPMT	*2, *3A, *3B, *3C, *4
UGT1A1	*6, *28 (TA7)
VKORC1	PROMOTER VARIANT -1639G>A



MEDICAL CONDITIONS

The RightMed comprehensive test covers medications used for many medical conditions.

Acute migraine	Cancer	Immunosuppression
ADHD	Chronic hepatitis C	Migraine prophylaxis
Allergies	Depression	Overactive bladder
Alzheimer's disease	Diabetes	Pain
Anticoagulation	Dyslipidemia	Parkinson's disease
Antiplatelet therapy	Fungal infection	Psychosis
Anxiety	Gastroesophageal reflux disease	Rheumatoid arthritis
Arrhythmias	Gout	Seizures
Bacterial infection	HIV infection	Sleep disorders
Benign prostatic hyperplasia	Hypertension	Smoking cessation

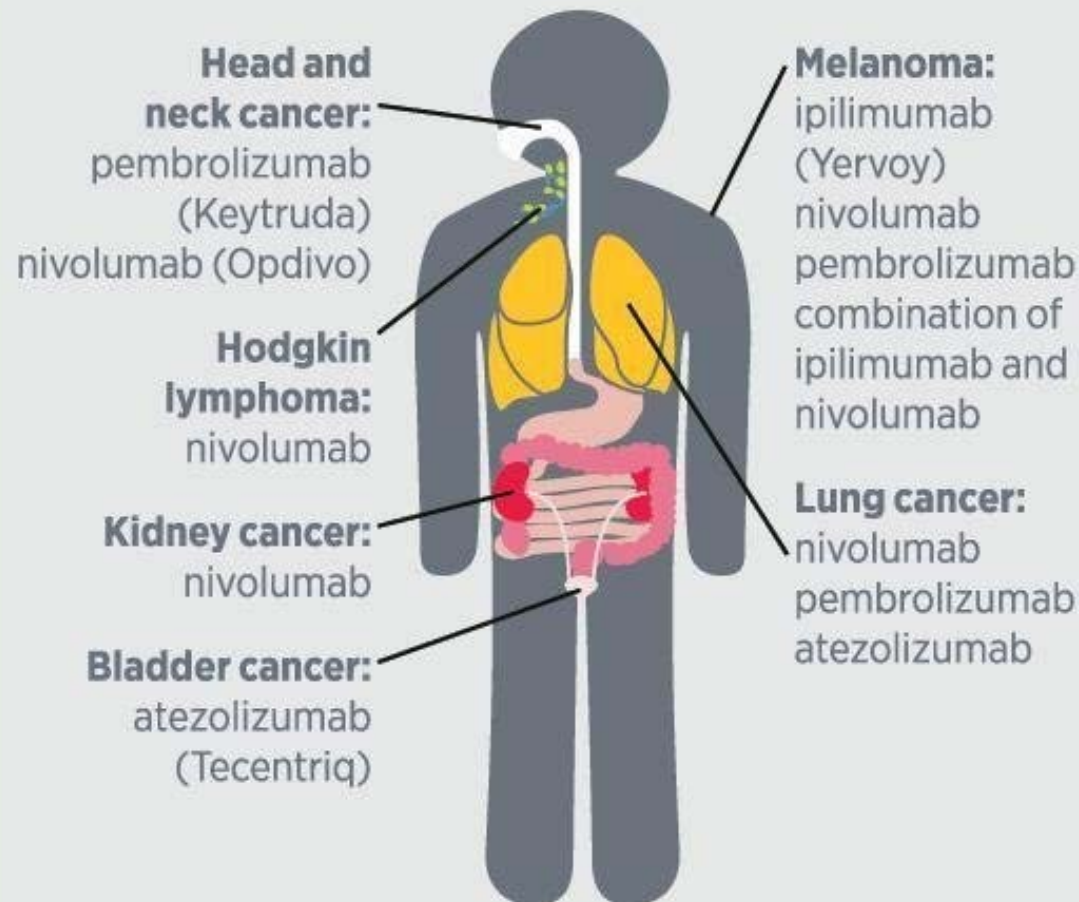


- 2 semanas

IMMUNOTHERAPIA

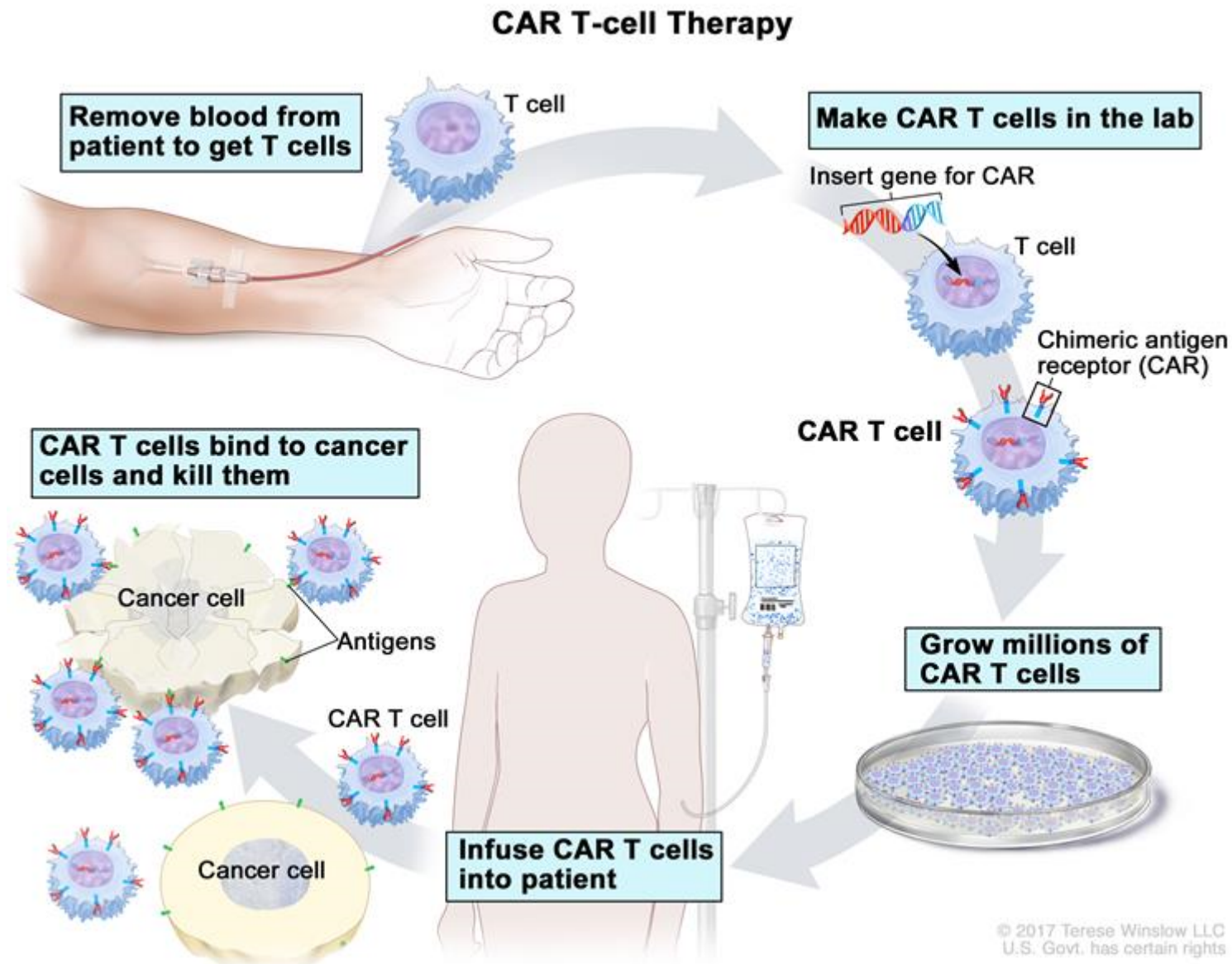
THE EXPANDING SCOPE OF CANCER IMMUNOTHERAPEUTICS

AS OF JANUARY 2017, THE FOLLOWING CHECKPOINT INHIBITORS WERE FDA-APPROVED:



Adapted from the American Association for Cancer Research (AACR) Cancer Progress Report 2016

CAR- T CELLS

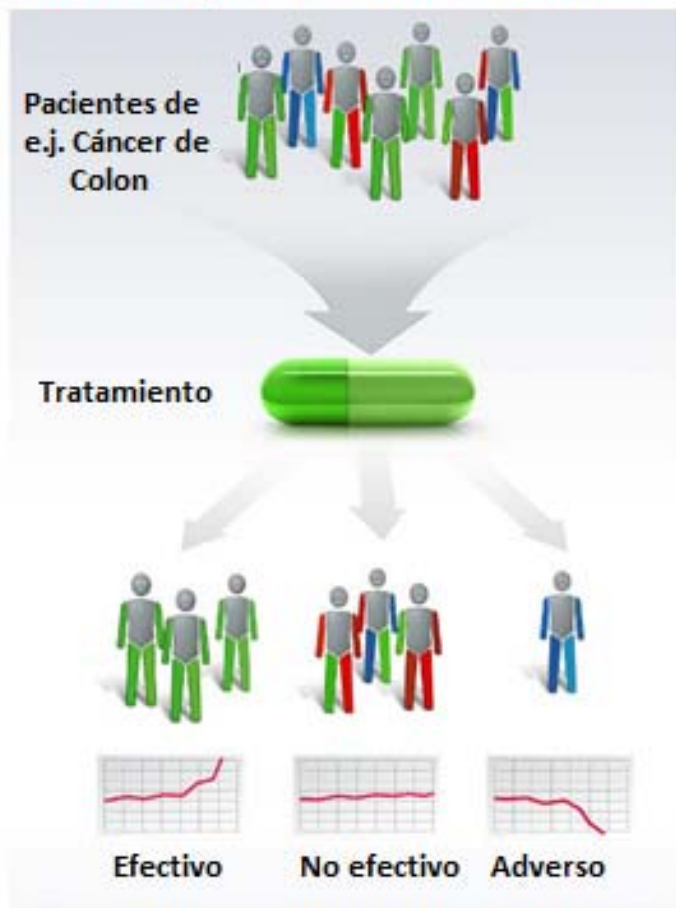




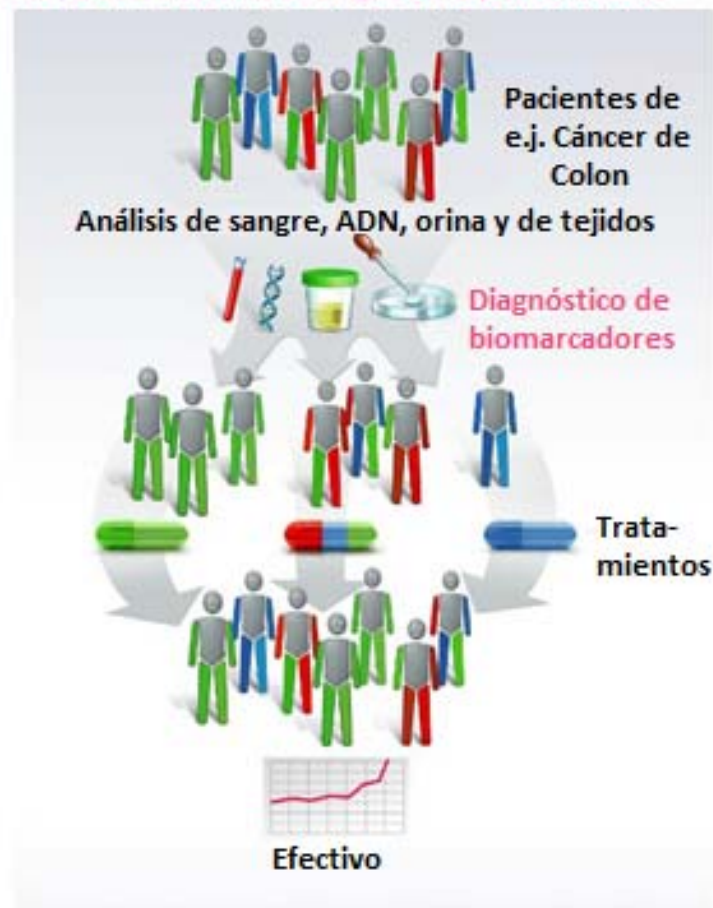
DIANA

Diagnóstico Biomédico
e Innovación en Navarra

Medicina del presente: un tratamiento único



Medicina del futuro: diagnóstico personalizado





“No hay enfermedades sino enfermos”

(Hipócrates, s. IV-V a.C.)

El equipo de CIMA LAB Diagnostics

