

III JORNADA TRASLACIONAL DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:

A TRAVÉS DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN
SEVILLA, 12 Y 13 DE FEBRERO DE 2026

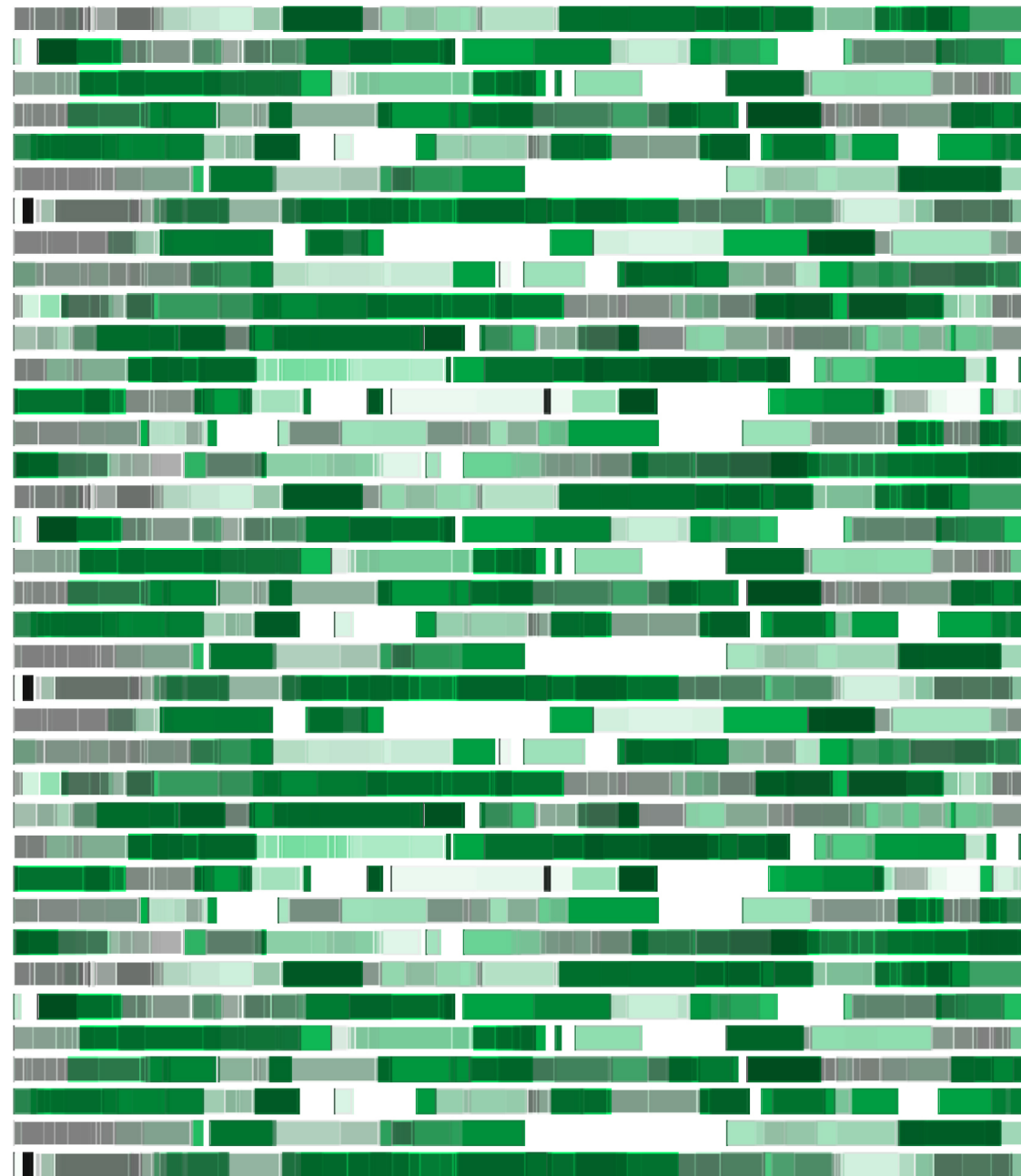
FRAGMENTÓMICAS, EXPANDÓMEROS Y NGS DE 3ª GENERACIÓN

Fco. Javier Freire Salinas

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Organizador por:

HENDERE HEALTHCARE

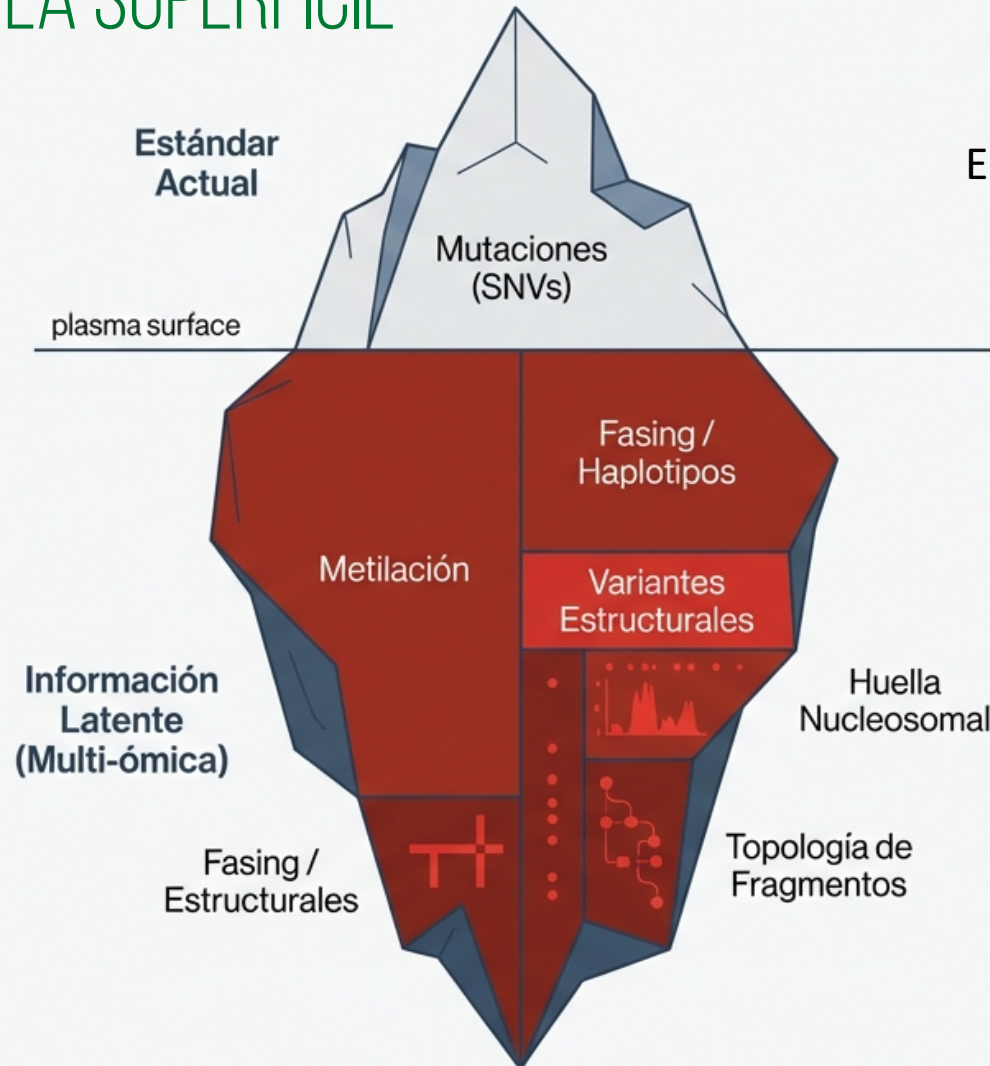




EXPLOTANDO LOS DATOS: MAXIMIZANDO LA INFORMACIÓN DEL DNA



RASCANDO LA SUPERFICIE



En el contexto de tumor sólido: **Uso de short reads**

1. Lecturas cortas impide extraer información estructural
2. Implica amplificación (dificultad para la correcta interpretación de extremos desparejados)
3. No capacidad de lectura única
4. Cambio epigenéticos: complejos de analizar.

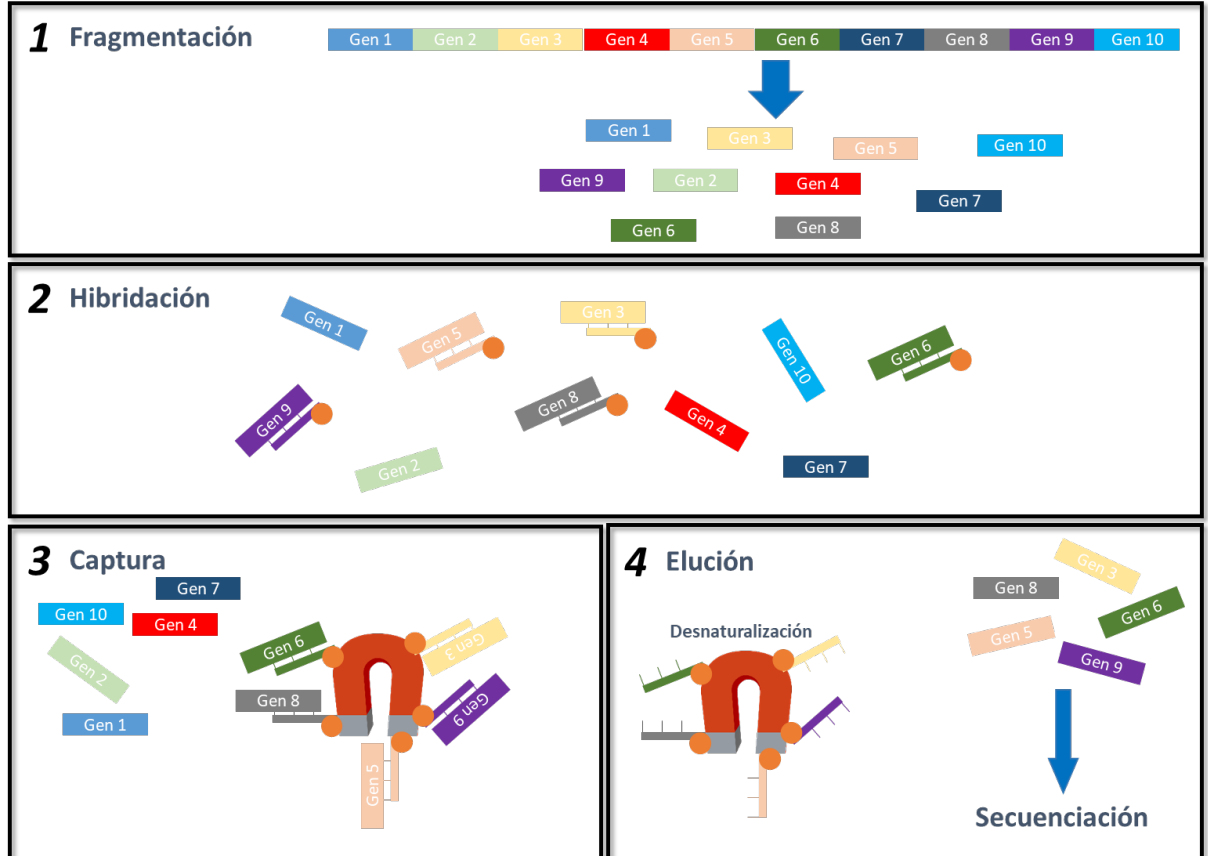
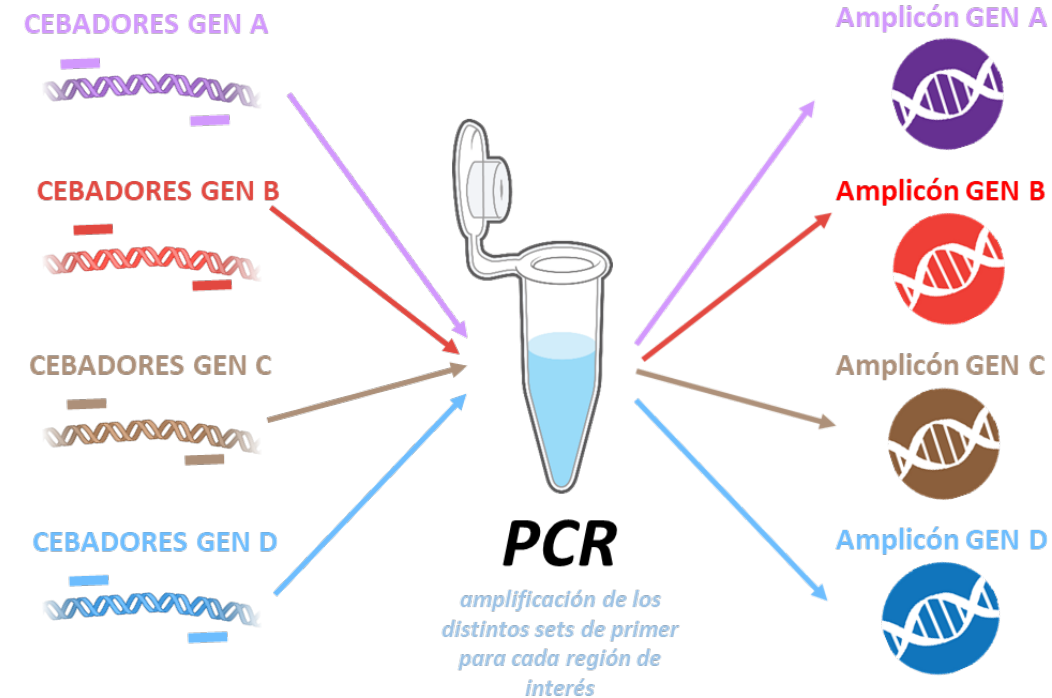


SHORT READS

Por amplicones



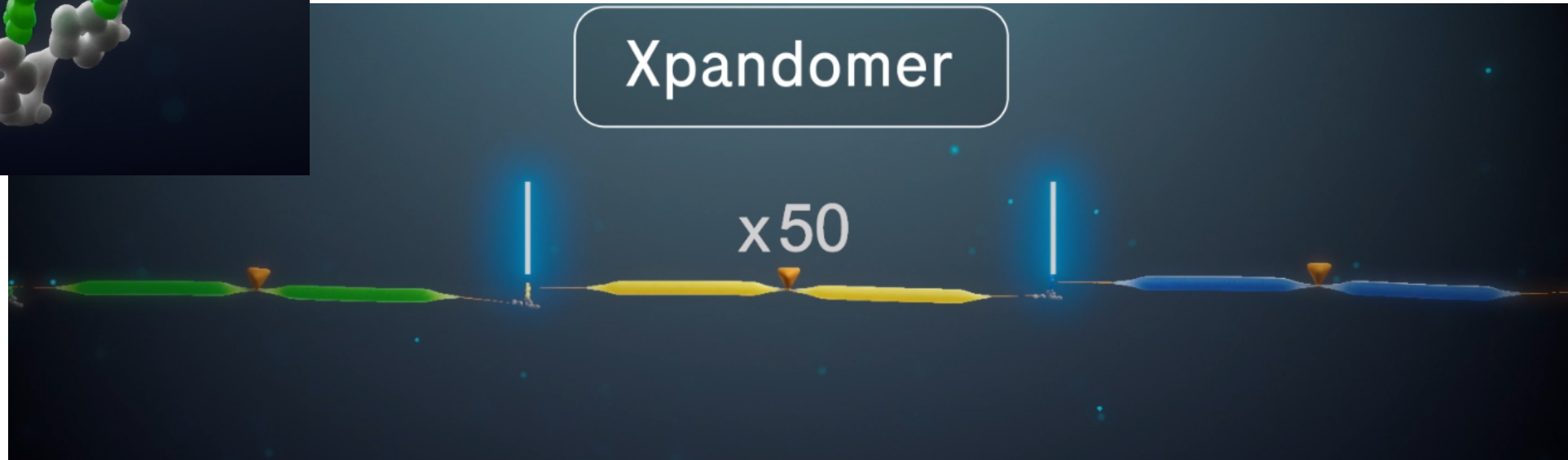
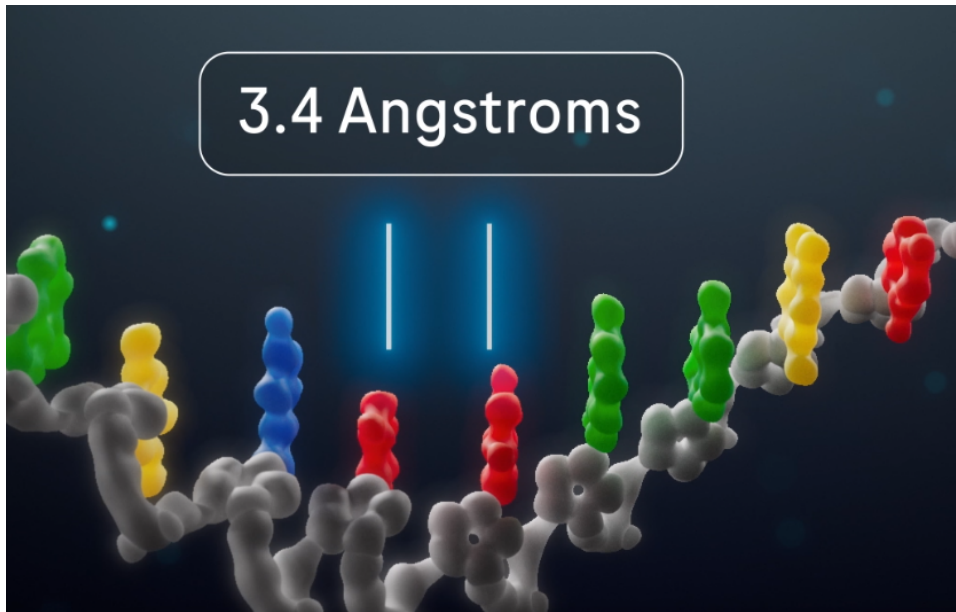
Captura de Híbridos





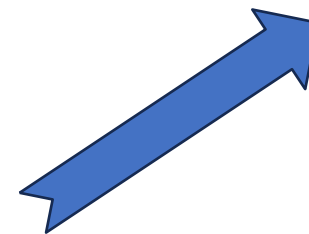
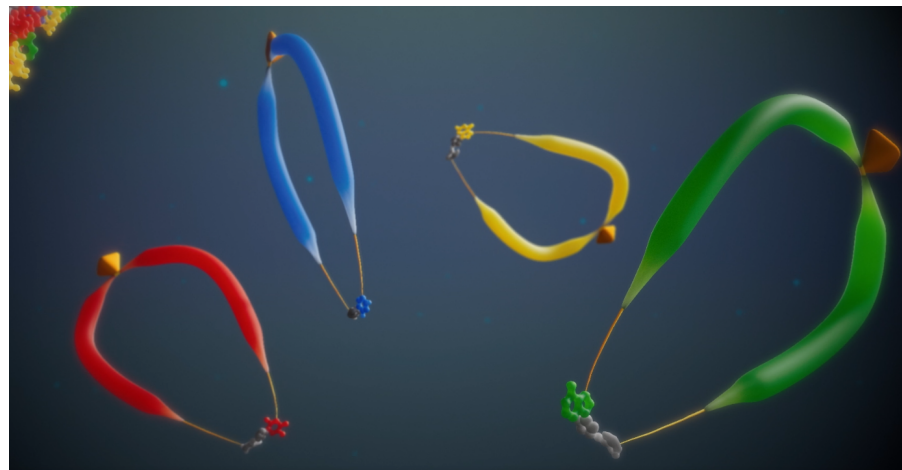
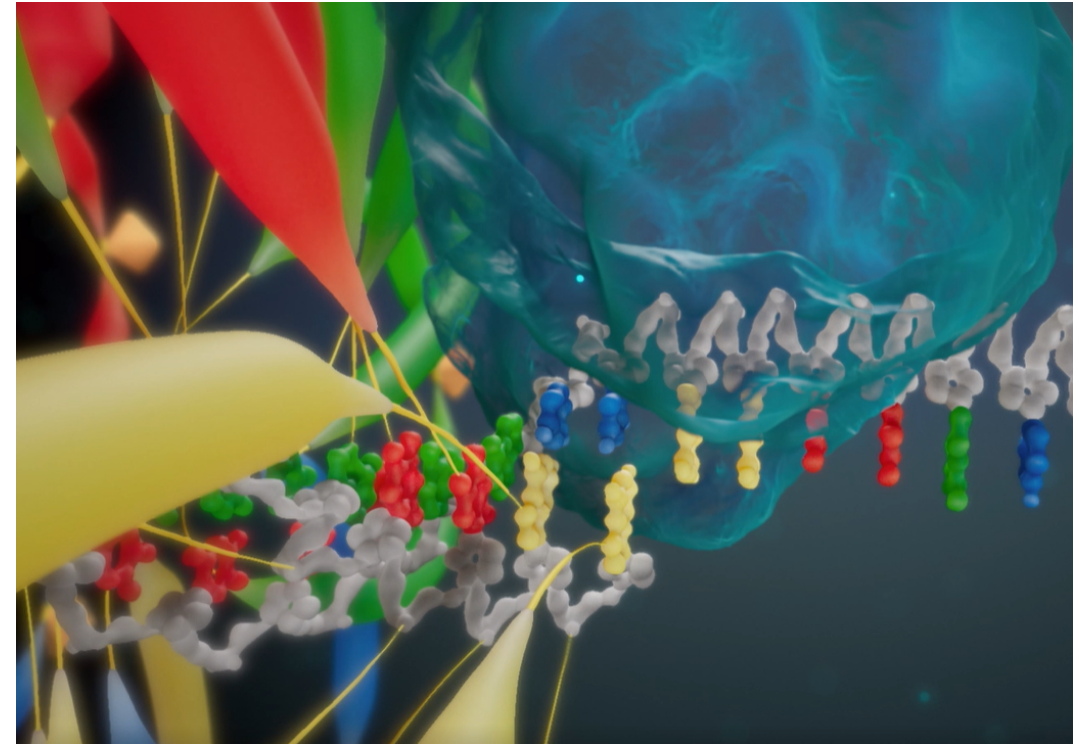
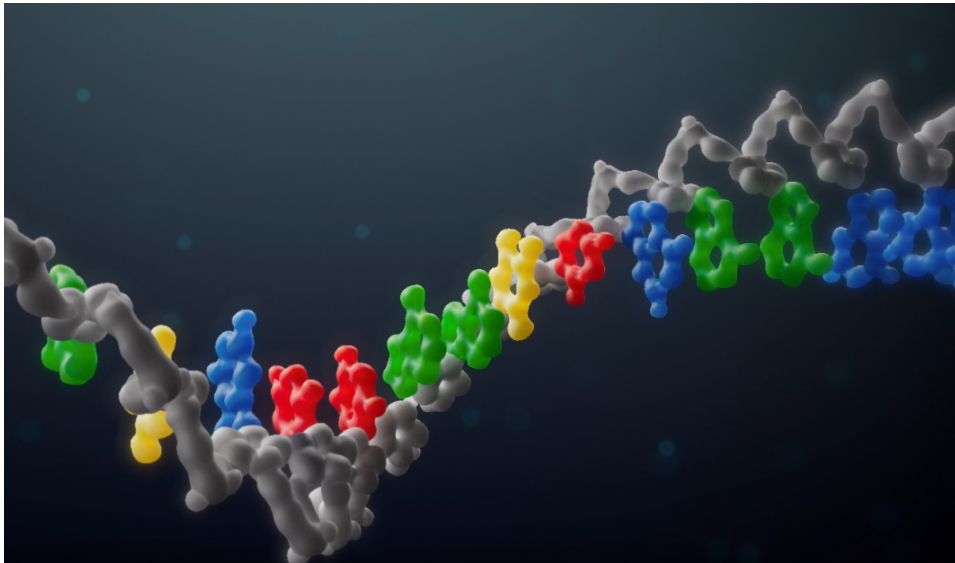
XPANDORMERS

Busca ligar lo mejor de cada mundo: Capacidad long reads en flujos de Short reads





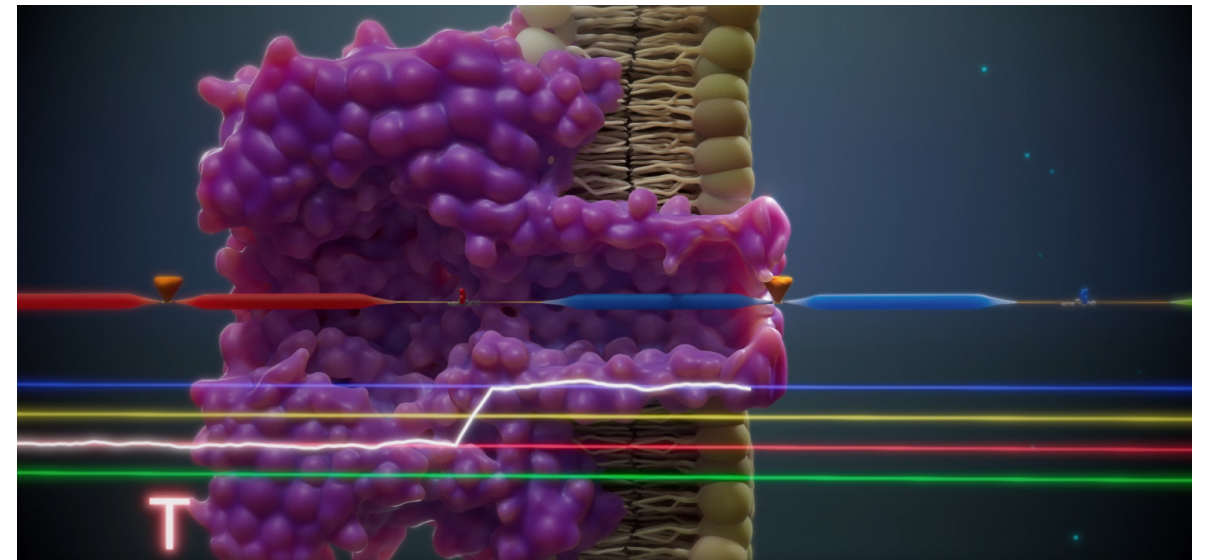
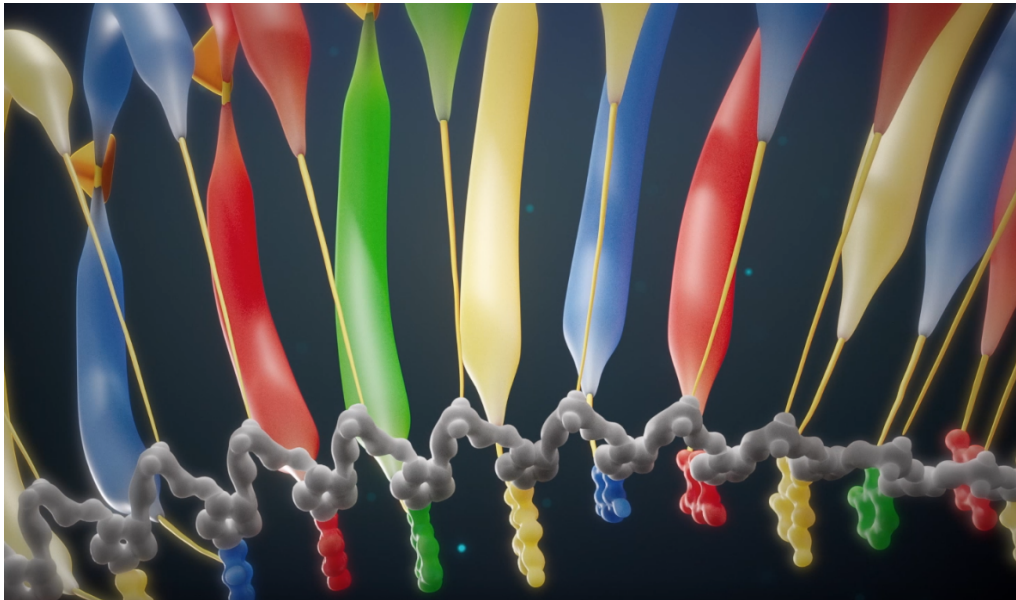
XPANDORMERS





XPANDORMERS

Busca ligar lo mejor de cada mundo: Capacidad long reads en flujos de Short reads





COMPARTIVA DE LONG READS

| Característica | PacBio HiFi | Oxford Nanopore (ONT) | Xpandomers (Roche) |
|------------------------------------|---------------------------|---|--|
| Longitud de lectura | 10–25 kb | Hasta >1 Mb | ~10–20 kb (también shorts) |
| Precisión | >99% | ~98–99% | Muy alta (Q30–Q40) |
| Rendimiento | Moderado–alto | Muy alto | Alto, escalable |
| Coste instrumento | Alto | Más bajo | Moderado |
| Coste consumibles | Alto/Gb | Bajo/Gb | Bajo–moderado |
| Flujo secundario / estandarización | Muy robusto y validado | Menos estandarizado, variable | En desarrollo, orientado a entorno clínico controlado |
| Fortalezas principales | Uso activo en diagnóstico | Lecturas ultralargas Epigenética directa | Precisión + escalabilidad + potencial clínico-industrial |



SHORT VS LONG READS

Long Reads para somático: ¿Qué mejora respecto al estándar?

| SECUENCIACIÓN LONG-READ | |
|---|---|
| VENTAJAS | LIMITACIONES |
| <ul style="list-style-type: none"> Lecturas largas (10 kb a >1 Mb) cubren regiones complejas y repetitivas Mejor detección de variantes estructurales grandes y complejas Mejor resolución de puntos de ruptura y haplotipos Mayor rendimiento diagnóstico para trastornos genéticos raros que involucran SVs Mejoras emergentes en la precisión de lectura sin procesar (Q20+ con actualizaciones recientes) | <ul style="list-style-type: none"> Mayores costos de instrumentos y consumibles por genoma Menor rendimiento comparado con plataformas de lectura corta (varía según el dispositivo) Históricamente menor precisión sin procesar, aunque mejorando rápidamente Archivos de datos más grandes que requieren más recursos de almacenamiento y cómputo Tuberías de análisis menos maduras, aunque evolucionando rápidamente |

| SECUENCIACIÓN SHORT-READ | |
|---|--|
| VENTAJAS | LIMITACIONES |
| <ul style="list-style-type: none"> Alta precisión sin procesar (>99.9%) Menor costo de secuenciación por base Alto rendimiento y escalabilidad Tecnología establecida con disponibilidad generalizada Tuberías y herramientas de análisis maduras | <ul style="list-style-type: none"> Lecturas cortas (100-150 pb) limitan la capacidad para detectar SVs grandes o complejas Dificultad para resolver regiones repetitivas o altamente homólogas Menor sensibilidad para SVs complejas y repeticiones largas en tándem Rendimiento diagnóstico reducido en casos de enfermedades raras que involucran SVs Desafíos en la resolución de fases y haplotipos |

El genoma oculto

- Variante Estructurales (SVs):** Detección superior de inserciones y elementos repetitivos.
- Fasing (Phasing):** Rehabilitación de haplotipos para distinguir mutaciones en cis vs. trans.
- Epigenética Nativa:** Detección directa de metilación CpG sin daño por bisulfito.



EL PROBLEMA:

FFPE Muestras **Muestra Fresca o Congelada**

DNA/RNA EXTRACTION

VS

- ✓ ¡Siempre listas!
- ✓ Procesamiento fácil
- ✓ Morfología excelente
- ✗ R/DNA fragmentado ?
- ✗ R/DNA degradado ?

- ✓ R/DNA intacto
- ✓ R/DNA intacto
- ✗ Difícil de manejar ?
- ✗ Morfología complicada

¿FFPE o Muestras Frescas en Patología Molecular?



Y LA BIOPSIA LÍQUIDA: QUÉ HACEMOS CON ELLA

Caso clínico (irreal):

ADC Colorectal: K/NRAS wt en tratamiento con inhibidor de EGFR

- En seguimiento por ctDNA: utilizamos kit KRAS por digital PCR
 - Resultado: KRAS: G12C (p.Gly12Cys para Michele Biscuola 😂)
 - **VAF: 0,03%**

Cambiamos terapia?



Y LA BIOPSIA LÍQUIDA: QUÉ HACEMOS CON ELLA

Caso clínico (irreal):

ADC Colorectal: K/NRAS wt en tratamiento con inhibidor de EGFR

- En seguimiento por ctDNA: utilizamos kit KRAS por digital PCR
 - Resultado: KRAS: G12C
 - **VAF: 0,03%**

Fracción tumoral del ctDNA: 0,07%

Cambiamos terapia?



Y LA BIOPSIA LÍQUIDA: QUÉ HACEMOS CON ELLA

Caso clínico (irreal):

ADC Colorectal: K/NRAS wt en tratamiento con inhibidor de EGFR

- En seguimiento por ctDNA: utilizamos kit KRAS por digital PCR
- Resultado: KRAS G12C
- VAF 0,93%

Fración tumoral del ctDNA: 0,07%

Cambiamos terapia?

FALTA CONTEXTO BIOLÓGICO

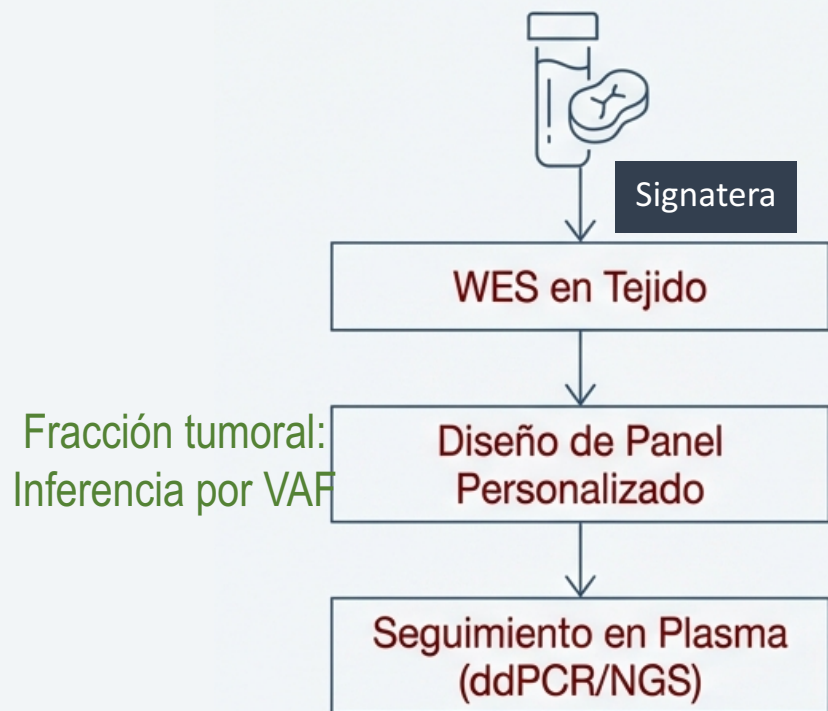


BIOPSIA LÍQUIDA: NECESIDADES

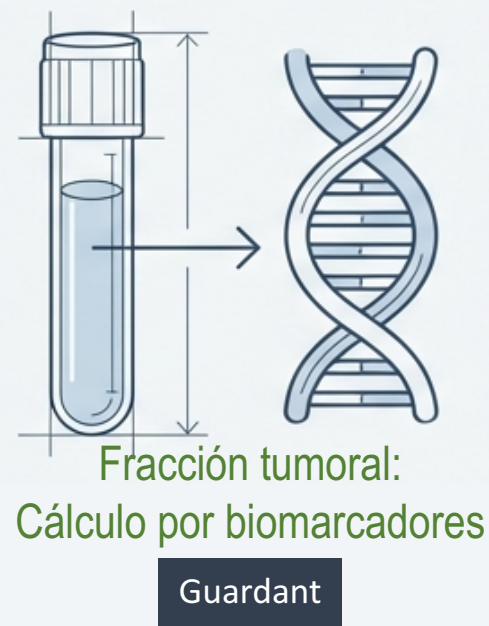
Fracción tumoral para entender el contexto clínico

Seguimiento de pacientes

- Tumor informed



Tumor agnóstico



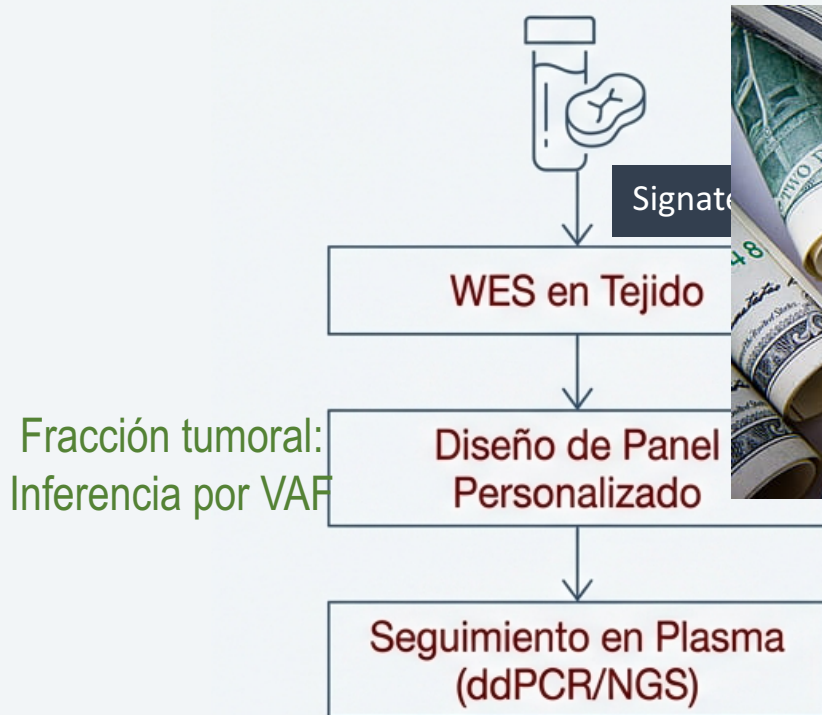


BIOPSIA LÍQUIDA: NECESIDADES

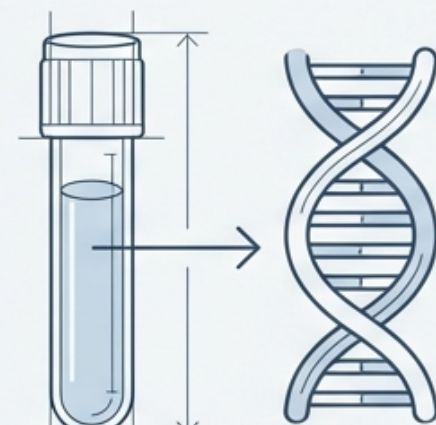
Fracción tumoral para entender el contexto clínico

Seguimiento de pacientes

- Tumor informado



Tumor agnóstico



Fracción tumoral:
Cálculo por biomarcadores

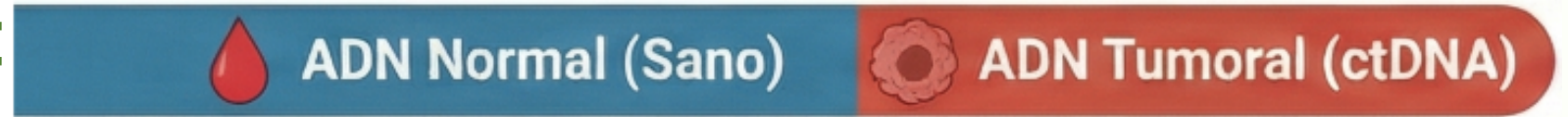
Guardant



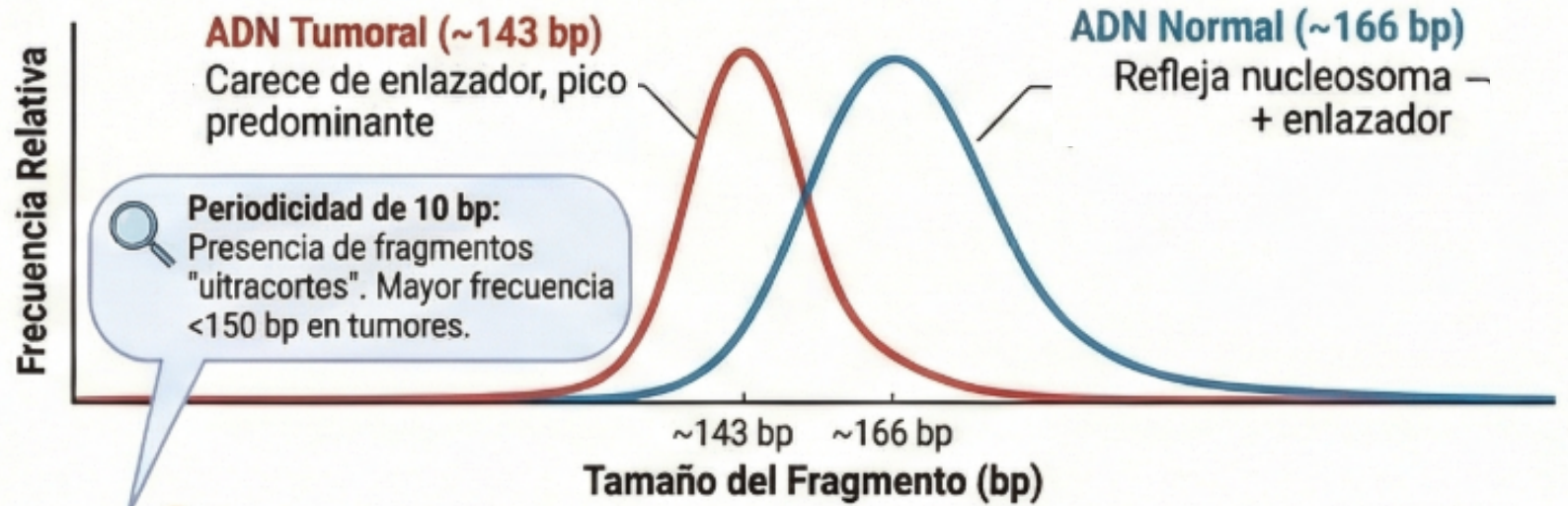
BIOPSIA LÍQUIDA: TUMOR AGNOSTIC "¿IN HOUSE?"

FRAGMENTÓMICA:

1. TAMAÑO



Perfil de Tamaño (Size Profile)

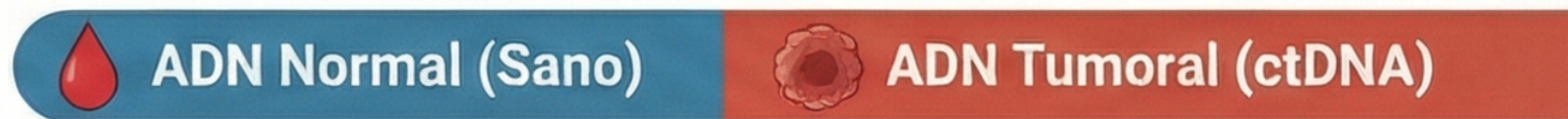




BIOPSIA LÍQUIDA: TUMOR AGNOSTIC “¿IN HOUSE?”

FRAGMENTÓMICA:

1. TAMAÑO
2. TERMINACIÓN



Características de los Extremos “Jagged” (Extremos Desdentados)

¿Qué es un extremo “Jagged”? Salientes de cadena sencilla (protrusiones 5')

Menos frecuentes y cortos



Extremos de cadena sencilla generados durante la fragmentación.

Motivo CCCA es el más frecuente en el extremo 5'.

Extremos de cadena sencilla generados durante la fragmentación.



DNASE1L3



DFFB

Más frecuentes y más largos



Significativamente más largos y frecuentes que en ADN hematopoyético.

Reducción del motivo "CC" y aumento de extremos "A".

Baja expresión de DNASE1L3", y aumento de extremos "A". Baja expresión de DNASE1L3, cortes preferenciales de DFFB.



BIOPSIA LÍQUIDA: TUMOR AGNOSTIC “¿IN HOUSE?”

FRAGMENTÓMICA:

1. TAMAÑO
2. TERMINACIÓN
3. SITIO DE CORTE

Organización Genómica y Extremos Preferidos



Huella nucleosomal
(Nucleosome Footprint) estándar.
Ocupación y accesibilidad
normales.



**Extremos Preferidos
Distintos**



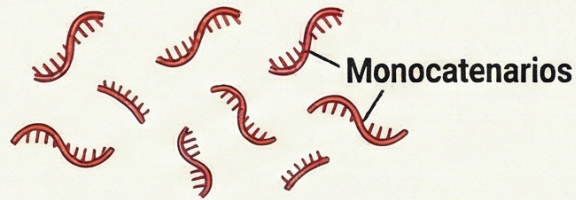
Alteración en la protección del
nucleosoma y accesibilidad.
Sitios de corte varían según el
tejido tumoral específico.




Y LA BIOPSIA LÍQUIDA: FRAGMENTÓMICA Y LONG READS COMO SE FUSIONAN

~50 pb

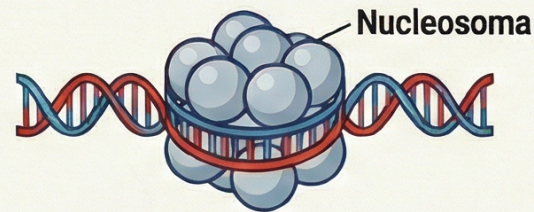
cfDNA Ultracorto:
Pequeños pero Potentes



A menudo monocatenarios, se concentran en regiones promotoras de genes y pueden detectarse incluso en la orina. 

~166 pb

El Estándar:
El Pico de 166 pb



Históricamente, el cfDNA se asociaba a este tamaño debido a la protección de los nucleosomas durante la muerte celular.

>500 pb (hasta 20,000 pb)

cfDNA Largo:
Los Nuevos Gigantes



Moléculas de más de 500 pb (pudiendo superar los 20,000 pb) que contienen abundante información genética y epigenética para identificar el tejido de origen.



CONCLUSIONES:

- **Maximización de Datos:** Long reads y fragmentómica mejoran el diagnóstico y seguimiento del cáncer, superando las limitaciones de las técnicas convencionales.
- **Lecturas Cortas vs Largas:** Las long reads permiten un análisis más preciso y completo, especialmente en información estructural y compleja.
- **Fragmentómica:** La combinación de fragmentómica con long reads ofrece datos más robustos para una mejor interpretación genética.
- **Biopsia Líquida:** Aunque prometedora, la biopsia líquida enfrenta retos en la interpretación de datos y la fracción tumoral.
- **Implementación Clínica:** La integración de fragmentómica y long reads con biopsia líquida puede mejorar el tratamiento personalizado en cáncer.

GRACIAS!

II JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:

A TRAVÉS DE LAS VÍAS
DE SEÑALIZACIÓN
SEVILLA, 6 Y 7
DE FEBRERO DE 2025

