

GENETICA DE PATOLOGÍAS DEL DESARROLLO OCULAR

IP: Marta Cortón

Investigadora Miguel Servet II (desde 01/02/2013)

PTE FOTO

Alejandra Damián (Contrato PFIS F118_00123)

Alejandra Tamayo (Contrato P117/01164)

Inv. Clínicos (S. Genética)

Fiona Blanco-Kelly

Saoud T. Swafiri

M. José Trujillo

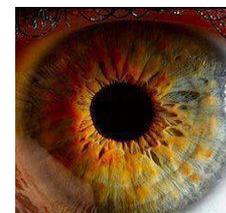
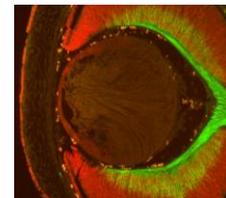
Almudena Ávila

U. Genómica

Cristina Villaverde

Colaboraciones actuales

- **Intramurales:** Oftalmología, U. Bioinformática
- **Nacionales:** UCLM, CBMSO, CNB, USC, H.U. RyC, H. U. Virgen Arrixaca, H.U. Clínico.
- **Internacionales:** Oxford U, U. College London, INSERM, Hôpital U. Purpan Toulouse
- **Consortios:** CIBERER, ANIRIDIA-NET, European Retinal Dystrophies Consortium, ClinGen LCA VCEP, Genetics of Ocular Diseases (GOOD) Consortium, Raregenomics
- **Asociaciones pacientes:** Asociación Española de Aniridia, Aniridia Europa.



PRINCIPALES LINEAS DE INVESTIGACIÓN

Bases genéticas de malformaciones oculares altamente heterogéneas

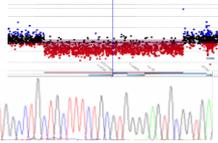
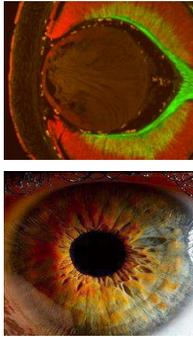
Microftalmia, coloboma, cataratas congénitas, disgenesias del segmento anterior, hipoplasia foveal

Identificación de nuevos mecanismos moleculares en ANIRIDIA

OFTALMOGÉNÉTICA

Bases genéticas del ALBINISMO

Desarrollo de nuevas herramientas genómicas



PRINCIPALES LINEAS DE INVESTIGACIÓN

Identificación de nuevas causas genéticas



- Paneles personalizados de NGS / aCGH
- Estudio de regiones **no codificantes** (paneles / WGS)
- Estudio de **variantes estructurales equilibradas** (WGS)
- Identificación de **nuevos genes** (WES / WGS)
- Implicación de **mosaicismo** (ddPCR)

Caracterización funcional de mecanismos moleculares



- Caracterización funcional de VUS y variantes no codificantes (deep-intronic, UTRs)
- Implicación de **splicing alternativo** **variantes no codificantes** y VUS
- Desarrollo de modelos experimentales para aniridia (minigenes, cultivos primarios, LCLs)

TRASLACION

Nuevas herramientas y algoritmos diagnósticos

Guías clínicas

Registro y biobanking de pacientes

Correlaciones genotipo – fenotipo

Nuevas asociaciones fenotípicas

Estudios epidemiológicos

Ensayos preclínicos / clínicos

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN
EN PACIENTES CON ANIRIDIA
English version
Draft September 2014

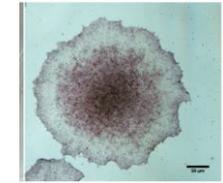
Juan Alvarez de Toledo
David Gil
Juan José Pérez Barriuso
Miguel A. Teuch

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
DE ANIRIDIA

- Blanco-Kelly F. (2017) Improving molecular diagnosis of aniridia and WAGR syndrome using customized targeted array-based CGH. PLoS ONE
- Tarilonte M et al. (2018) Parental Mosaicism in PAX6 Causes Intra-Familial Variability: Implications for Genetic Counseling of Congenital Aniridia and Microphthalmia. Front Genet.
- Lima Cunha D, et al. (2020). Novel PAX6 missense heterozygous variants in two families with isolated foveal hypoplasia and nystagmus: evidence of paternal post-zygotic mosaicism. Eur J Hum Genet.
- Bonet-Fernández JM, et al. (2020). CPAMD8 loss-of-function underlies non-dominant congenital glaucoma with anterior segment dysgenesis and abnormal extracellular matrix. Hum Genet
- Plaisancié J*, Tarilonte M*, et al. (2018) Implication of non-coding PAX6 mutations in aniridia. Hum Genet.
- Ceroni F, et al. (2019). Novel variants in GJA8: expanding the phenotypic spectrum to include microphthalmia and coloboma. Hum Genet.
- Ragge N, et al. (2019). Expanding the Phenotype of the X-linked BCOR Microphthalmia syndromes. Hum Genet.
- Marakhonov AV, et al. (2020). Expanding the phenotype of CRYAA nucleotide variants to a complex presentation of anterior segment dysgenesis. Orphanet J Rare Dis. 2020
- Lima Cunha D, et al. (2019). The Spectrum of PAX6 Mutations and Genotype-Phenotype Correlations in the Eye. Genes

- Eintracht J, et al. (2020). CUGC for syndromic microphthalmia including next-generation sequencing-based approaches Eur J Hum Genet.

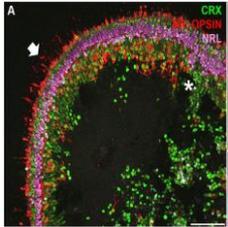
PERSPECTIVAS FUTURAS



Identificación de nuevas causas genéticas



- Implementación de técnicas de NGS de lecturas largas (O. Nanopore)
- Multi-omics: WGS + RNA-seq
- Detección mosaicismo mediante NGS



Caracterización funcional de mecanismos moleculares

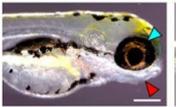
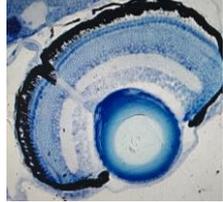


- Desarrollo de modelos experimentales de pez cebra con distintos fines (caracterización nuevos genes, estudio VUS en regiones codificantes / no codificantes / enhancers)
- Obtención de líneas iPSCs y organoides oculares para modelización de mutaciones

Estrategias terapéuticas



- Modulación de variantes que afectan al splicing
- Modulación variantes nonsense



Proyecto AES20 (PI20/00851). “Deciphering the ocular developmental disorders by integration of multi-omics data and experimental modelling to facilitate diagnosis and therapeutic opportunities”.

Proyecto ONCE de Investigación 2020. Caracterización de nuevos mecanismos genéticos y moleculares asociados a malformaciones oculares congénitas.

NUESTRA EXPERIENCIA

ANÁLISIS GENÓMICO

Next Generation Sequencing

- Amplia experiencia en diseños personalizados de paneles
- Implementación protocolos para distintas plataformas y utilizadas (DNA, RNA, mtDNA, mosaicismo)

• Análisis de WES

- Validación de variantes con distintas técnicas (aCGH, PCR digital, etc)

CGH arrays: Diseños personalizados o comerciales

• Análisis de mosaicismo

- Análisis de expresión y de isoformas de splicing

• Análisis bioinformático

Coding, non-coding SNV & CNVs

BIOBANKING

- DNA y RNA de distintos tejidos
- Lymphocytes cell lines
- Fibroblastos

ANÁLISIS IN VITRO VARIANTES SSPLICING

- Vectores específicos *exon-trapping*
- Análisis cuantitativo y cualitativo de isoformas de *splicing*

SE AGRADECE AYUDA EN

DESARROLLO MODELOS PEZ CEBRA

Solicitud de autorizaciones y/o diseño experimental

Asesoramiento en diseño de guías **CRISPR-Cas** para obtención de KO

Cualquier otra ayuda / asesoramiento en microinyecciones de ADN /ARN en embriones

DESARROLLO DE iPSCs

- Solicitud de autorizaciones / CI
- Cuarto de cultivo para trabajo con células madre inducidas y/o vectores virales

TÉCNICAS / EQUIPOS

- Lupa estereoscópica de fluorescencia (fenotipado de larvas y/o peces adultos / organoides)
- Técnicas de Inmunofluorescencia
- Ensayos de luciferasa
- Electroporador