

The Rare Genomes Project

Research-based genomic sequencing for undiagnosed families

El proyecto de genomas raros

Secuenciación genómica basada en la investigación para familias no diagnosticadas

Financial Disclosure

Anne O'Donnell-Luria

Discloses the following relevant relationships with ineligible companies. Any potential interests have been mitigated:

Scientific Advisory Board Consultant:
Congenica Inc

Scientific Advisory Board Consultant:
Simons Foundation

Clinical Advisory Board Consultant:
Tome Biosciences

Divulgación Financiera

Anne O'Donnell-Luria

Divulga las siguientes relaciones relevantes con empresas no elegibles. Cualquier interés potencial ha sido mitigado:

Consultor del Consejo Asesor Científico:
Congenica Inc

Consultor del Consejo Asesor Científico:
Simons Foundation

Consultor del Consejo Asesor Clínico: Tome
Biosciences

Financial Disclosure

Randie Harpell

David Harpell

Do not have any relevant disclosures.

Poll question 1 and 2

1. Has anyone in your family ever been in search of a genetic diagnosis?

Yes or No

2. If yes, did they eventually find/receive a genetic diagnosis?

Yes or No

Pregunta de encuesta 1 y 2

1. ¿Alguien en su familia ha estado alguna vez en busca de un diagnóstico genético?

Sí o no

2. Si respondiste Si, ¿Finalmente encontraron/recibieron un diagnóstico genético?

Sí o no

Poll question 3

How long was the search for a diagnosis (the diagnostic odyssey)? May still be ongoing.

- <1 year
- 1-3 years
- 4-10 years
- >10 years

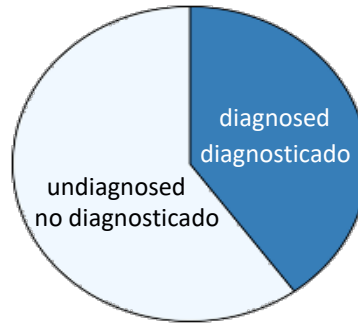
Pregunta de encuesta 3

¿Cuánto duró la búsqueda de un diagnóstico (la odisea del diagnóstico)? Todavía puede estar en curso.

- <1 año
- 1-3 años
- 4-10 años
- >10 años

Genetic diagnoses

- >60% of rare disease patients remain undiagnosed after clinical testing including exome sequencing
- Genetic diagnosis is needed to:
 - Guide medical management
 - Assist in family planning
 - Provide psychological relief
 - Connect with a rare disease community
 - Empower participation in research



Diagnósticos genéticos

- >60% de los pacientes con enfermedades raras permanecen sin diagnosticar después de las pruebas clínicas, incluida la secuenciación del exoma
- El diagnóstico genético es necesario para:
 - Guiar el manejo médico
 - Ayudar con la planificación familiar
 - Propocionar apoyo psicológico
 - Conectarse con una comunidad de enfermedades raras
 - Estimular la participación en la investigación

Why are some patients undiagnosed? ¿Por qué algunas pacientes no son diagnosticadas?



Access challenges: Testing not offered or insurance will not cover

Retos en el acceso: Pruebas no ofrecidas o el seguro no cubrirá

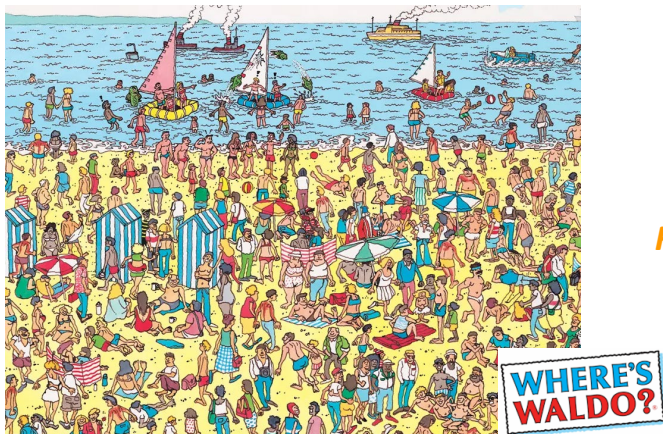


Causal challenges: Condition may not be genetic

Retos causales: la condición puede no ser genética

Analytical challenges: Causative variant not recognized during interpretation

Retos analíticos: variante causal no reconocida durante la interpretación



Technical challenges: Causative variant not captured by genetic testing strategy

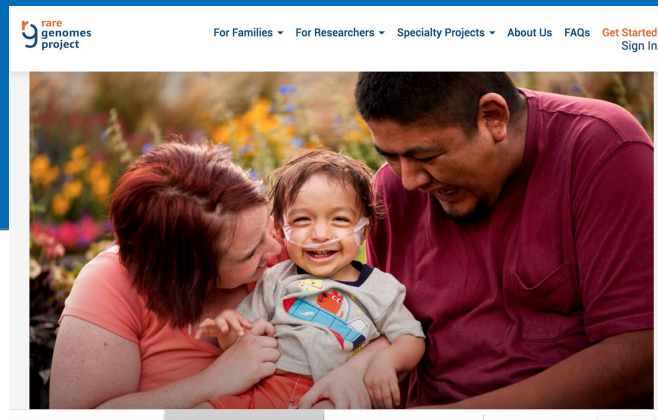
Retos técnicos: variante causal no capturada por la estrategia de prueba genética

RGP Goals

Metas RGP

1. **Increase** access to genomic sequencing
2. **Identify** causes of undiagnosed monogenic diseases
3. **Share** information broadly to drive rare disease research
4. **Return** results to families in conjunction with their providers
5. **Engage** participants as partners in the research process

1. **Aumentar** el acceso a la secuenciación genómica
2. **Identificar** las causas de las enfermedades monogénicas no diagnosticadas
3. **Compartir** información amplia para impulsar la investigación de enfermedades raras
4. **Devolver** los resultados a las familias junto con sus proveedores
5. **Involucrar** a los participantes como socios en el proceso de investigación



Our Team

Nuestro equipo

Genomic researchers dedicated to improving rare disease diagnosis

- Experienced in rare disease genomic analysis and variant interpretation
- Generate community resources:
 - The largest reference population datasets to help interpret variants (gnomAD)
 - Expert-curated resources for genes and variants (ClinVar and ClinGen)

©clinical geneticists

©genetic counselors

©molecular geneticists

©variant analysts

©software engineers

©bioinformaticians

©statistical geneticists



Investigadores genómicos dedicados a mejorar el diagnóstico de enfermedades raras

- Experiencia en análisis genómico de enfermedades raras e interpretación de variantes
- Generar recursos comunitarios:
 - Los conjuntos de datos de población de referencia más grandes para ayudar a interpretar variantes (gnomAD)
 - Recursos seleccionados por expertos para genes y variantes (ClinVar y ClinGen)

Eligibility criteria

Criteria de Elegibilidad

Participants members must:

- Have or be a family member of a person with a suspected monogenic condition
- Reside in the United States
- Have a medical provider who is involved in their care

Some exclusions...

- Unlikely to be monogenic
- Unsuitable for our genomic sequencing approach
- Isolated cancer phenotypes



Los miembros participantes deben:

- Tener o ser familiar de una persona con sospecha de enfermedad monogénica
- Residir en los Estados Unidos
- Tener un proveedor médico que participe en su atención.

Algunas exclusiones...

- Es improbable que sea monogénico.
- Inadecuado para nuestro enfoque de secuenciación genómica
- Fenotipos de cáncer aislados

Our process

Nuestro proceso



Recruitment

- Partner with advocacy groups
- Clinical providers
- Word of mouth

Reclutamiento

- Padre o grupo defensores
- Clínica de proveedores
- Anuncio verbal

Enrollment

- Apply online
- Remote (video) consent
- Collect samples and records

Inscripción

- Aplicación en línea
- Consentimiento Remoto (video) consent
- Recoger muestras y registros

Our process

Nuestro proceso



Analysis

- Causal variant search of WGS data
- Employ add'l seq methods
- Collaborate & share

Análisis

- Búsqueda de variantes causales de datos WGS
- Emplear métodos de secuenciación adicionales
- Colaborar y compartir



Return Results

- Confirm in clinical lab
- Return with local provider
- Next steps

Resultados devueltos

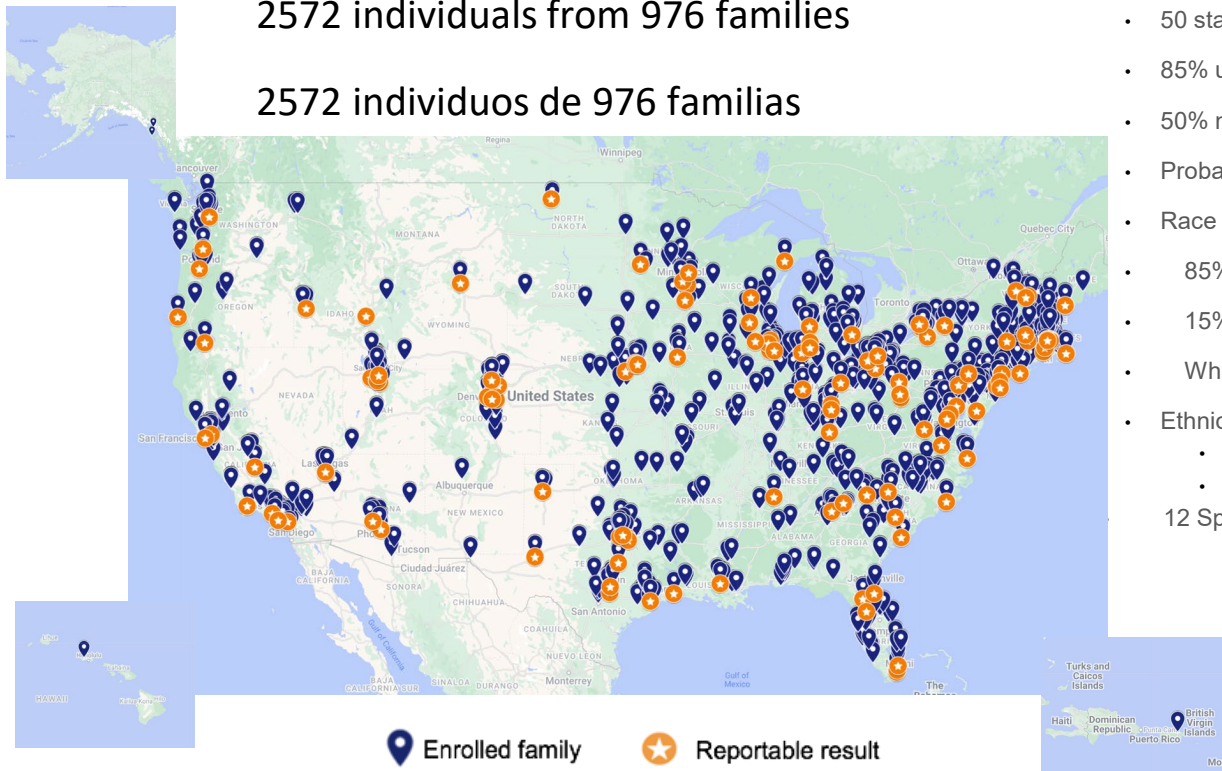
- Confirmar en laboratorio clínico
- De regreso al proveedor local
- Próximos pasos

Who is enrolling?

¿Quién se está inscribiendo?

2572 individuals from 976 families

2572 individuos de 976 familias



- 50 states + DC + PR
 - 85% urban; 15% rural
 - 50% male; 50% female
 - Proband age range 1m-89y
 - Race
 - 85% White
 - 15% Other than 100%
 - White
 - Ethnicity
 - 90.5% Non-Hispanic
 - 9.5% Hispanic
 - 12 Spanish-speaking families
- 50 estados + DC + PR
 - 85% urbano; 15% rural
 - 50% masculinos; 50% femeninos
 - Rango de edad probando 1m-89y
 - Raza
 - 85% blanca
 - 15% Otro destino 100%
 - Blanca
 - Etnicidad
 - 90.5% Non-Hispano
 - 9.5% Hispano
 - 12 familias de habla hispana

What are we finding?

¿Qué hemos encontrado?

594

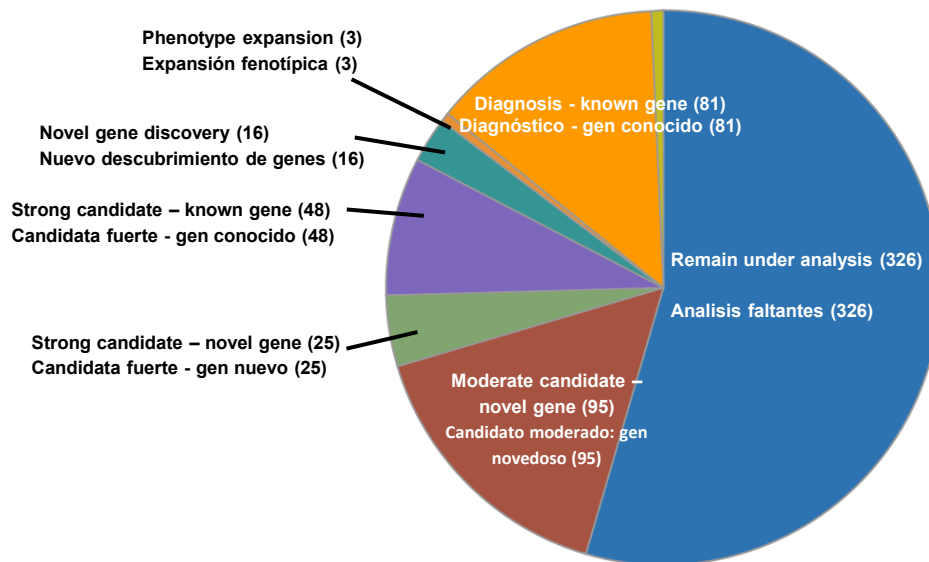
Families Analyzed
Familias analizadas

139

Reportable Results
Resultados reportados

Análisis de resultados

Results of analysis



4

Secondary Findings
Hallazgos secundarios

3

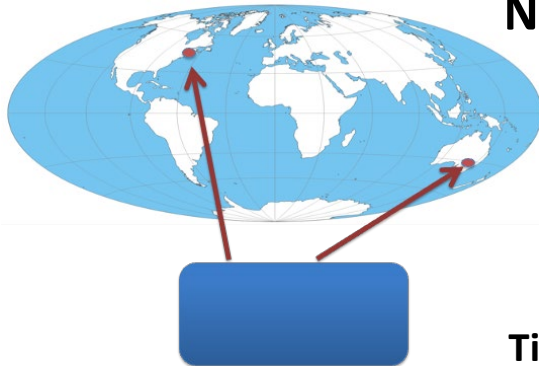
Determined non-causal
Determinada no causal

What are we finding?

¿Qué hemos encontrado?

New disease genes

Nuevos genes de enfermedades



Types of variants missed by standard testing

- Small structural variants
- Tandem repeat expansions

Tipos de variantes omitidas por las pruebas estándar

- Pequeñas variantes estructurales
- Expansiones repetidas en tándem



What are we finding?

¿Qué hemos encontrado?

Resolving variant of uncertain significance

- RNAseq to see impact on gene expression
- Identifying more patients that share a variant
- Functional study (through collaboration)



Variante de resolución de significado incierto

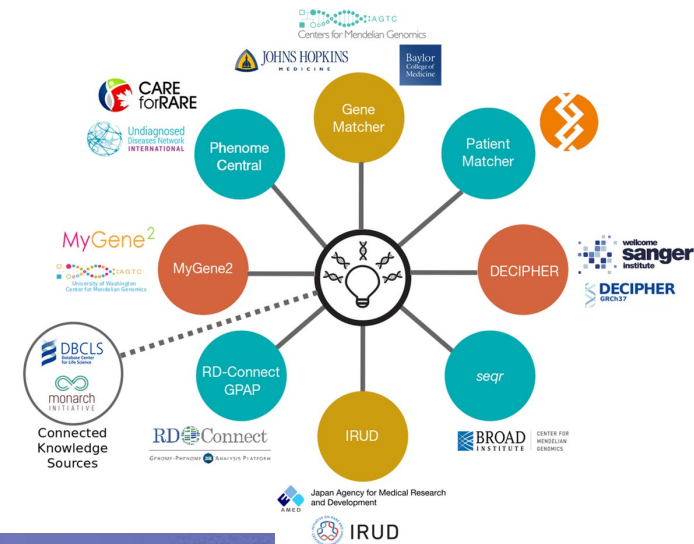
- RNAseq para ver el impacto en la expresión génica
- Identificar más pacientes que comparten una variante
- Estudio funcional (a través de la colaboración)

Data sharing and genomic matchmaking

Intercambio de datos y emparejamiento genómico



- Collaborative community data sharing efforts are important to improve rare disease diagnosis
 - Share *genome* and *phenotype* data through controlled access database *AnVIL* where researchers can apply for access
 - Share *candidate genes* through *Matchmaker Exchange*
 - Share *variants* of interest in
-
- Los esfuerzos colaborativos de intercambio de datos de la comunidad son importantes para mejorar el diagnóstico de enfermedades raras
 - Comparta datos de genoma y fenotipo a través de la base de datos de acceso controlado AnVIL donde los investigadores pueden solicitar acceso
 - Comparta genes candidatos a través de **Matchmaker** Exchange
 - Compartir variantes de interés en



Matchmaker Exchange

Kyla's Story

Randie and David Harpell

Historia de Kyla

Randie y David Harpell

Meet Kyla

Conoce a Kyla

August 29th, 2002

29 de agosto del 2002



First day of preschool

Primer día en primaria

Meet Kyla

Conoce a Kyla

• Diagnoses

- Delayed visual maturation
- Hypotonia
- Hypotonic cerebral palsy
- Preschool handicapped program
- Global developmental delays
- PDD - pervasive developmental disorder
- Multiply disabled
- Cognitively impaired

• November 29, 2013

- t-cell ALL leukemia

• Diagnósticos

- Maduración visual retrasada
- Hipotonía
- Parálisis cerebral hipotónica
- Programa preescolar para discapacitados
- Retrasos en el desarrollo global
- PDD - trastorno generalizado del desarrollo
- Deterioro múltiple deshabilitado
- Deterioro cognitivo

• 29 de noviembre de 2013

- LLA de células T leucemia



Enrolling into RGP

Inscribase a RGP

facebook

**SWAN USA (Syndromes
Without A Name)**

**SWAN USA (Síndromes
sin nombre)**



NAA10-related syndrome/Ogden syndrome

- Dr. Gholson Lyon
- Ogden Syndrome Foundation

www.ogdencares.org

Síndrome relacionado con NAA10-síndrome de Igden

- Dr. Gholson Lyon
- Fundación Síndrome Ogden Syndrome

www.ogdencares.org

WHAT YOU NEED TO KNOW ABOUT **OGDEN SYNDROME**

5 FAST FACTS

- 1 Ogden Syndrome is caused by a single spelling error on the crucial **NAA10** gene.
- 2 The entire NAA10 Gene is almost **6000** nucleotide bases long.
- 3 **40%** of proteins are acetylated by the NAA10-NAA15 protein complex known as NatA.
- 4 NAA10 is located on the X Chromosome at position Xq28. As an **X-LINKED** disorder it is usually more severe in males.
- 5 With only about **100** cases confirmed Worldwide the odds of getting an Ogden Syndrome diagnosis are **1/71 BILLION**.



HOW A RARE DISEASE IS MADE

The NatA complex (NAA10-NAA15) catalyzes a crucial process known as Acetylation within our cells.

ACETYLATION [a-SEN-tih-LAY-shun] NOUN

A chemical reaction in which a small molecule called an acetyl group is added to a compound

It is through this attachment mechanism that the cell regulates protein stability, activity and localization. Mutations to the NAA10 gene change the structure of the protein which makes it less effective at N-Terminal Acetylation than a non-mutated protein.

This reduced activity that sometimes affects NAA10 stability is what causes the symptoms of Ogden Syndrome to manifest.

Symptoms of Ogden Syndrome

INTELLECTUAL DISABILITY

DEVELOPMENTAL DELAY

DYSMORPHIC FEATURES/AGED APPEARANCE

FAILURE TO THRIVE/SLOW GROWTH

FEEDING/SWALLOWING DIFFICULTIES

CARDIAC ANOMALIES

SEIZURES

AUTISM SPECTRUM DISORDER

AND DON'T FORGET: TOTAL AWESOMENESS

Kyla Today



Kyla hoy

20 years old
20 Años de edad

Feel free to connect: harpsmith5@optonline.net

Puedes contactarla: harpsmith5@optonline.net

How you can get involved

Cómo puedes involucrarte



English ▾

HOME ABOUT ▾ SIGN UP LOGIN

Welcome to
GenomeConnect

The ClinGen Patient Portal

LOGIN

SIGN UP



If diagnosed or have VUS:

Share your genetic test report through Genome Connect: www.genomeconnect.org

If undiagnosed and interested in research:

Check out the Rare Genomes Project
<https://www.raregenomes.org>
raregenomes@broadinstitute.org

Si se diagnostica o tiene VUS:

Comparta el informe de su prueba genética a través de Genome Conectar : www.genomeconnect.org

Si no ha sido diagnosticado y está interesado en la investigación:

Echa un vistazo al proyecto de genomas raros
<https://www.raregenomes.org>
raregenomes@broadinstitute.org

Open question

What are the obstacles that you or your family have experienced in receiving a diagnosis?

Submit any answer

Some obstacles that we have talked about today:

- Insurance approval
- Specialist access
- VUS (variants of uncertain significance)
- Testing negative

Preguntas abiertas

¿Cuáles son los obstáculos que usted o su familia han experimentado para recibir un diagnóstico?

Enviar cualquier respuesta

Algunos obstáculos de los que hemos hablado hoy:

- Aprobación del seguro
- Acceso de especialista
- VUS (variantes de significado incierto)
- Prueba negativa