

# Ahora nos puedes ayudar

EQUIPO UDM

FUNDACIÓN RIOJA SALUD CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE LA RIOJA



Asociación  
Española  
Síndrome  
Rubinstein  
Taybi

# Síndrome de Rubinstein-Taybi SRT

El síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) es un desorden genético multisistémico que afecta por igual a hombre y mujeres. Se trata de un síndrome con variabilidad en su expresión clínica.

Su incidencia en la población general es difícil de conocer, ya que muchos casos pueden estar sin identificar o mal diagnosticados, pero su frecuencia se estima en alrededor de 1 caso por cada 100.000 o 125.000 nacimientos.

Se caracteriza por la presencia de pulgares anchos en manos y pies, anomalías faciales, retraso del crecimiento y discapacidad intelectual que puede variar de moderada a severa. Otros rasgos incluyen: microcefalia (cabeza pequeña), cejas muy arqueadas, pestañas largas, ojos de inclinación descendente, perfil nasal convexo, paladar ojival, mandíbula pequeña (micrognatia). Otros rasgos físicos que se pueden presentar incluyen anomalías oculares (obstrucción del conducto nasolacrimal, glaucoma congénito, errores de refracción), una serie de anomalías cardíacas congénitas, hipermovilidad en las articulaciones y anomalías cutáneas (en concreto, formación de queloides). Además, con frecuencia se observan dificultades en la alimentación en el periodo neonatal, y las infecciones respiratorias son muy habituales en la primera infancia y en la niñez. El estreñimiento suele ser un problema a lo largo de toda su vida y los pacientes pueden sufrir sobrepeso al final de la infancia o al principio de la pubertad. Durante la niñez, los pacientes presentan excelentes habilidades sociales. En la edad adulta, los cambios repentinos de humor y el comportamiento obsesivo-compulsivo se hacen cada vez más frecuentes.

## ¿Cuáles son las causas del síndrome de Rubinstein-Taybi?

El SRT es un trastorno autosómico dominante en el que la mayor parte de los casos son esporádicos y ocurren debido a mutaciones *de novo*, es decir, que no estaban presentes en los padres. Se han descrito dos genes relacionados con este síndrome: el gen *CREBBP*, ubicado en el cromosoma 16p13.3, y el gen *EP300*, que se localiza en el cromosoma 22q13.2.

En el 50-60% de los casos el SRT está causado por mutaciones en el gen *CREBBP* (STR 1, OMIM #180849), y en el 5-8% de los casos en el *EP300* (SRT 2, OMIM #613684).

## ¿Cómo se diagnostica?

El diagnóstico del SRT es esencialmente clínico y se basa en la presencia de pulgares anchos y angulados en manos y pies, característica típica del SRT, así como la presencia de rasgos dismórficos típicos y problemas médicos tempranos como reflujo gastroesofágico o infecciones recurrentes. Mientras que algunos niños son diagnosticados al nacer debido a la severidad de los síntomas, otros tienen manifestaciones más leves y pueden no ser diagnosticados hasta la adolescencia o incluso quedar sin diagnóstico.

El análisis genético de *CREBBP* y *EP300* confirma el diagnóstico clínico en aproximadamente el 65% de los casos, mientras que el otro 35% sigue sin tener un diagnóstico genético.

## Manejo y tratamiento

El tratamiento es principalmente sintomático. Son necesarios programas educativos especializados, enfocados en el desarrollo psicomotor y la logopedia tempranos.



# UDM

## ¿Quiénes somos?

La Unidad de Diagnóstico Molecular (UDM) empezó su actividad en 2009. Desde entonces lleva a cabo el diagnóstico genético de enfermedades raras y cáncer hereditario, así como pruebas de farmacogenética que permiten determinar la respuesta que un individuo va a tener a determinados fármacos.

Nuestro grupo tiene una amplia experiencia en genética clínica y hemos trabajado en tres áreas de investigación: enfermedades raras, especialmente enfocadas a las que conllevan discapacidad intelectual (DI), biomarcadores en cáncer y diagnóstico genético prenatal no invasivo (como participante del proyecto europeo "A New GENetic LABoratory for non-invasive prenatal diagnosis (ANGELab)", con una dotación de 11M€).

La Unidad cuenta con un equipo multidisciplinar formado por doctoras en varias áreas de Ciencias de la Salud (Genética, Biología Celular y Molecular, Bioquímica y Biomedicina), con una importante trayectoria de investigación y amplia experiencia en el diagnóstico molecular, lo que les otorga las aptitudes necesarias para el desempeño de sus tareas.

## Proyectos de investigación

Nuestro grupo también ha participado en otros **proyectos** de investigación financiados por diferentes organizaciones, como son:

- A New Genetic Laboratory for Non-Invasive Prenatal Diagnosis (ANGELAB). Proyecto de 4 años (01/10/2012 - 30/09/2016), financiado por la Unión Europea, dentro del VII Framework Programme y dotado con 11.000.000 € (Cuantía subproyecto a nuestro grupo: 1.200.000 €).
- Análisis de los biomarcadores SEPT9 y ALX4 en individuos susceptibles de cribado de cáncer colorrectal. Proyecto de un año (02/01/2011 - 02/01/2012), financiado por la AECC con 16.000 €.
- Desarrollo de un sistema de detección de mutaciones más relevantes en cáncer colorrectal en muestras de origen fecal. Proyecto de un año (01/01/2010 - 01/01/2011), financiado por Fundación Rioja Salud con 4.000€.
- Acuerdo de colaboración con Asociación Española de Síndrome de Rubinstein-Taybi (AESRT).
- Proyecto de investigación para el estudio de mecanismos epigenéticos y moleculares en Rubinstein-Taybi financiado por Jose Sáenz SL. Donación de 1€ por par de calzado vendido.



## Colaboraciones

Además, nuestro grupo **colabora** con diferentes entidades y grupos nacionales e internacionales:

 <p><b>Asociación Española Síndrome Rubinstein Taybi</b></p>	 <p><b>IDIBELL</b> Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge</p>
<p>Nuestra unidad colabora con la <b>Asociación Española de Síndrome de Rubinstein-Taybi (AESRT)</b> y con diferentes hospitales, nacionales e internacionales.</p>	<p><b>Dr. Manel Esteller y Dra. María Berdasco del IDIBELL:</b> en Síndrome de Rubinstein-Taybi y epigenética.</p>
 <p><b>amc</b> Amsterdam Medical Center Universiteit van Amsterdam</p>	 <p><b>santpau</b> Institut de Recerca</p>
<p><b>Prof. Raoul Hennekam</b> del Department of Pediatrics, Academic Medical Center, <b>University of Amsterdam</b> (Síndrome de Rubinstein-Taybi y otros síndromes epigenéticos).</p>	<p><b>Dr. Josep M<sup>a</sup> Padró y Dr. Leif Hove-Madsen</b> del <b>Hospital Santa Creu i San Pau</b> y el Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau en fibrilación auricular y mtDNA.</p>
 <p><b>SickKids</b></p>	 <p><b>université de BORDEAUX</b></p>
<p><b>Dr. Saadet Mahmutoglu.</b> Division of Clinical and Metabolic Genetics, <b>The Hospital for Sick Children, Toronto.</b> RedCap network.</p>	<p><b>Prof. Didier Lacombe</b> de la <b>Universidad de Burdeos</b></p>
 <p><b>UNIVERSIDAD DE SALAMANCA</b> CAMPUS DE INVESTIGACIÓN INTERNACIONAL</p>	 <p><b>UCL</b></p>
<p><b>Dr. Isidro Sanchez-García,</b> del Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC), CSIC/Universidad de Salamanca, en Síndrome de Rubinstein-Taybi.</p>	<p><b>Dr. Vincenzo Salpietro</b> del Department of Molecular Neuroscience, <b>Institute of Neurology, London,</b> en el estudio de la ataxia episódica familiar.</p>
	 <p><b>Hospital Universitario Puerta del Mar</b></p> <p><b>Dr. Luis M. Valor,</b> del Hospital Puerta del Mar, Cádiz, en Síndrome de Rubinstein-Taybi.</p>

## Publicaciones

Nuestro grupo ha publicado varios **artículos** en revistas científicas de alto impacto:

López et al. *BMC Medical Genetics* (2018) 19:36  
https://doi.org/10.1186/s12881-018-0548-2

BMC Medical Genetics

RESEARCH ARTICLE Open Access

Rubinstein-Taybi 2 associated to novel *EP300* mutations: deepening the clinical and genetic spectrum

María López<sup>1</sup>, Alberto García-Oguiza<sup>2</sup>, Judith Armstrong<sup>3</sup>, Inmaculada García-Cobaleda<sup>4</sup>, Sixto García-Miñaur<sup>5</sup>, Fernando Santos-Simarro<sup>6</sup>, Verónica Seidel<sup>6</sup> and Elena Domínguez-Garrido<sup>1\*</sup>

Espectro clínico y fenotípico en pacientes Rubinstein-Taybi con mutaciones en *EP300*.

Cervera-Acedo et al. *BMC Nephrology* (2017) 18:325  
DOI 10.1186/s12882-017-0735-y

BMC Nephrology

RESEARCH ARTICLE Open Access

Phenotype variability in a large Spanish family with Alport syndrome associated with novel mutations in *COL4A3* gene

C. Cervera-Acedo<sup>1</sup>, A. Coloma<sup>2</sup>, E. Huarte-Loza<sup>2</sup>, M. Sierra-Carpio<sup>2</sup> and E. Domínguez-Garrido<sup>1\*</sup>

Variabilidad fenotípica en síndrome Alport asociado a mutaciones en *COL4A3*

López et al. *BMC Medical Genetics* (2016) 17:97  
DOI 10.1186/s12881-016-0361-8

BMC Medical Genetics

CASE REPORT Open Access

First case report of inherited Rubinstein-Taybi syndrome associated with a novel *EP300* variant

María López<sup>1</sup>, Verónica Seidel<sup>2</sup>, Paula Santibáñez<sup>1</sup>, Cristina Cervera-Acedo<sup>1</sup>, Pedro Castro-de Castro<sup>3</sup> and Elena Domínguez-Garrido<sup>1,4\*</sup>

Primer caso descrito de Rubinstein-Taybi debido a mutación en *EP300* heredado.

**Case Report** Pediatrics 2018. In preparation

New insights of clinical features of Wiedemann-Steinert syndrome causing by de novo mutations in *KMT2A* gene.

García-Oguiza A<sup>1</sup>, López M<sup>2</sup>, Domínguez-Garrido E<sup>2</sup>.

Se describen dos nuevos casos de síndrome de Wiedemann-Steinert clínicamente similar al SRT.

## Phenotype and Genotype in 52 Patients With Rubinstein–Taybi Syndrome Caused by *EP300* Mutations

Patricia Fergelot,<sup>1</sup> Martine Van Belzen,<sup>2</sup> Julien Van Gils,<sup>3</sup> Alexandra Afenjar,<sup>4</sup> Christine M. Armour,<sup>5</sup> Benoit Arveiler,<sup>1</sup> Lex Beets,<sup>6</sup> Lydie Burglen,<sup>4</sup> Tiffany Busa,<sup>7</sup> Marie Collet,<sup>8</sup> Julie Deforges,<sup>3</sup> Bert B. A. de Vries,<sup>9</sup> Elena Dominguez Garrido,<sup>10</sup> Nathalie Dorison,<sup>11</sup> Juliette Dupont,<sup>12</sup> Christine Francannet,<sup>13</sup> Sixto García-Minaur,<sup>14</sup> Elisabeth Gabau Vila,<sup>15</sup> Samuel Gebre-Medhin,<sup>16</sup> Blanca Gener Querol,<sup>17</sup> David Geneviève,<sup>18</sup> Marion Gérard,<sup>19</sup> Cristina Giovanna Gervasini,<sup>20</sup> Alice Goldenberg,<sup>21</sup> Dragana Josifova,<sup>22</sup> Katherine Lachlan,<sup>23</sup> Saskia Maas,<sup>6</sup> Bruno Maranda,<sup>24</sup> Jukka L. Moilanen,<sup>25</sup> Ann Nordgren,<sup>26</sup> Philippe Parent,<sup>27</sup> Julia Rankin,<sup>28</sup> Willie Reardon,<sup>29</sup> Marlene Rio,<sup>7</sup> Joëlle Roume,<sup>30</sup> Adam Shaw,<sup>32</sup> Robert Smigiel,<sup>31</sup> Amaia Sojo,<sup>17</sup> Benjamin Solomon,<sup>1</sup> Agnieszka Stembalska,<sup>33</sup> Constance Stumpel,<sup>34</sup> Francisco Suarez,<sup>35</sup> Paulien Terhal,<sup>36</sup> Simon Thomas,<sup>37</sup> Renaud Touraine,<sup>38</sup> Alain Verloes,<sup>39</sup> Catherine Vincent-Delorme,<sup>40</sup> Josephine Wincent,<sup>26</sup> Dorien J. M. Peters,<sup>2</sup> Oliver Bartsch,<sup>41</sup> Lidia Larizza,<sup>42</sup> Didier Lacombe,<sup>1</sup> and Raoul C. Hennekam<sup>6\*</sup>

López et al. *SpringerPlus* (2016) 5:1181  
DOI 10.1186/s40064-016-2852-7

SpringerPlus

CASE STUDY

Open Access



## A novel mutation in the *CDH1* gene in a Spanish family with hereditary diffuse gastric cancer

María López<sup>1</sup>, Cristina Cervera-Acedo<sup>1</sup>, Paula Santibáñez<sup>1</sup>, Raquel Salazar<sup>2</sup>, Jesús-Javier Sola<sup>3</sup> and Elena Domínguez-Garrido<sup>1\*</sup>

OPEN

Citation: *Human Genome Variation* (2015) 2: 15037. doi:10.1038/hgv.2015.37  
Official journal of the Japan Society of Human Genetics 2054-345X/15  
www.nature.com/hgv



DATA REPORT

## A novel *SLC6A8* mutation associated with motor dysfunction in a child exhibiting creatine transporter deficiency

Cristina Cervera-Acedo<sup>1,3</sup>, María López<sup>1,3</sup>, Jana Aguirre-Lamban<sup>1</sup>, Paula Santibáñez<sup>1</sup>, Alberto García-Oguiza<sup>2</sup>, María Luisa Poch-Olive<sup>3</sup> and Elena Domínguez-Garrido<sup>1</sup>

## Lab on a Chip



PAPER

View Article Online  
View Journal | View Issue



Cite this: *Lab Chip*, 2016, 16, 208

## Digital droplet PCR on disk†

Friedrich Schuler,<sup>\*ab</sup> Martin Trotter,<sup>a</sup> Marcel Geltman,<sup>a</sup> Frank Schwemmer,<sup>b</sup> Simon Wadle,<sup>ab</sup> Elena Domínguez-Garrido,<sup>d</sup> María López,<sup>d</sup> Cristina Cervera-Acedo,<sup>d</sup> Paula Santibáñez,<sup>d</sup> Felix von Stetten,<sup>ab</sup> Roland Zengerle,<sup>abc</sup> and Nils Paust<sup>ab</sup>

En colaboración con varios grupos de Europa, descripción de un amplio grupo de pacientes Rubinstein-Taybi

Descripción de una nueva mutación causante de cáncer gástrico encontrada en una familia con varios miembros afectados.

Descripción de una nueva mutación causante de retraso motor, del lenguaje y crisis epilépticas.

En colaboración con un grupo alemán participante en el proyecto Angelab.

# UDM en el mundo

Los resultados obtenidos en las investigaciones del grupo se han difundido en diferentes **congresos** nacionales e internacionales del ámbito de la genética mediante exposiciones orales y/o presentación de póster:



# Nuestro proyecto

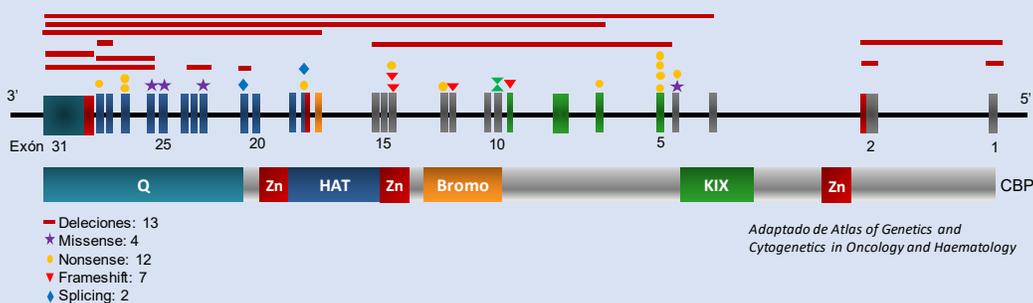
## ¿Qué queremos hacer?

Mediante la colaboración con la Asociación Española de Síndrome de Rubinstein-Taybi (AESRT) y con diferentes hospitales, en nuestra Unidad se han estudiado 74 pacientes con sospecha clínica de SRT:

- Se han completado las historias clínicas, con una descripción detallada de los fenotipos (características físicas) y se han recogido los consentimientos informados necesarios para el estudio, la toma de imágenes y publicación de resultados en revistas científicas.
- Se ha llevado a cabo el procedimiento estandarizado para el diagnóstico molecular de estos pacientes, que incluye pruebas tales como MLPA, secuenciación masiva, secuenciación Sanger y WES (*Whole Exome Sequencing*).

Gracias a los estudios realizados, se ha podido dar un diagnóstico genético a 55 de los 74 pacientes estudiados (74%). En 46 (62.2%) de los casos se confirmó el diagnóstico de SRT al encontrarse mutaciones en los genes CREBBP o EP300, mientras que en 9 (12.2%) de los casos se pudo determinar una causa genética asociada a otra patología. En 19 (25.7%) de los pacientes no se encontraron mutaciones relacionadas con SRT ni otra patología.

De acuerdo con descripción previa de SRT, sólo un 65% de los casos se asocian con mutaciones en CREBBP o EP300 y, no menos relevante, en nuestra población tenemos más de un 25% de los casos sin causa molecular conocida que pueda explicar las manifestaciones clínicas de estos pacientes.



**Patrón de mutaciones encontradas en CREBBP en una población de 74 casos con sospecha clínica de SRT.**

## ¿Cuáles son los objetivos?

La finalidad de este proyecto es ampliar el conocimiento sobre los mecanismos epigenéticos y moleculares relacionados con SRT, así como encontrar nuevos genes que puedan estar asociados con este síndrome. La complejidad de SRT en particular, y de las enfermedades que cursan con discapacidad intelectual en general, hacen necesaria la integración de información

a diferentes niveles para poder no sólo conocer los genes implicados, sino los mecanismos moleculares concretos que pueden estar modulando la aparición de los síntomas y produciendo el abanico fenotípico tan amplio que existe.

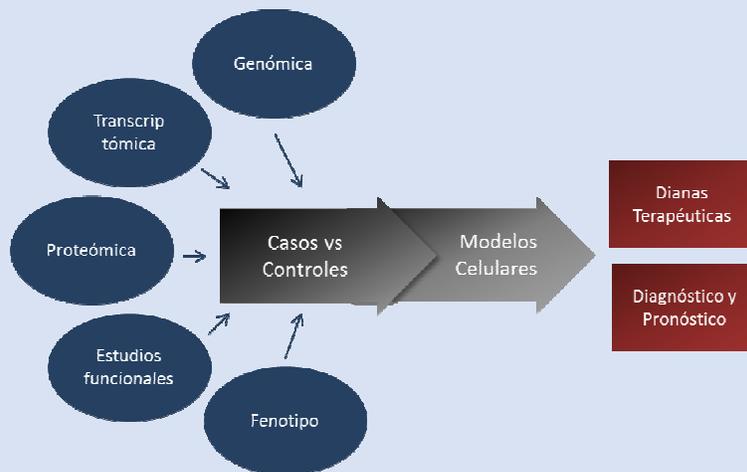
La adquisición de este conocimiento podría permitir mejorar el diagnóstico, tanto en precisión como en su aplicación temprana, pero también ofrecer un pronóstico de evolución que permita optimizar el manejo y cuidado del paciente. Asimismo, conocer las rutas moleculares concretas afectadas por la alteración de *CREBBP*, *EP300* u otros genes por identificar, podría allanar el camino para encontrar nuevas dianas terapéuticas que proporcionen, al fin, un tratamiento efectivo contra los síntomas derivados de este tipo de síndromes.

## Proyecto multidisciplinar

Por tanto, desde UDM creemos que una *pipeline* de investigación que integre todas las perspectivas moleculares implicadas (genómica, transcriptómica, proteómica y estudios funcionales), es la clave para poder dilucidar los mecanismos moleculares que causan una sintomatología concreta.

Para ello, además de estudios comparativos de enfermos y controles, este proyecto pretende generar modelos celulares representativos de SRT en los que llevar a cabo estudios funcionales que permitan conocer los mecanismos alterados en un tejido diana para este tipo de síndromes con DI.

Finalmente, este proyecto pretende también establecer una escala de gravedad fenotípica que permita objetivar la evaluación clínica del paciente con sospecha de SRT, de forma que mejore la precisión del diagnóstico basado en características fenotípicas de cara al paciente y las familias, así como para el estudio de la correlación genotipo-fenotipo.



**Pipeline del proyecto Rubinstein-Taybi: integración de la información a diferentes niveles.**

## ¿Cuáles son los siguientes pasos?

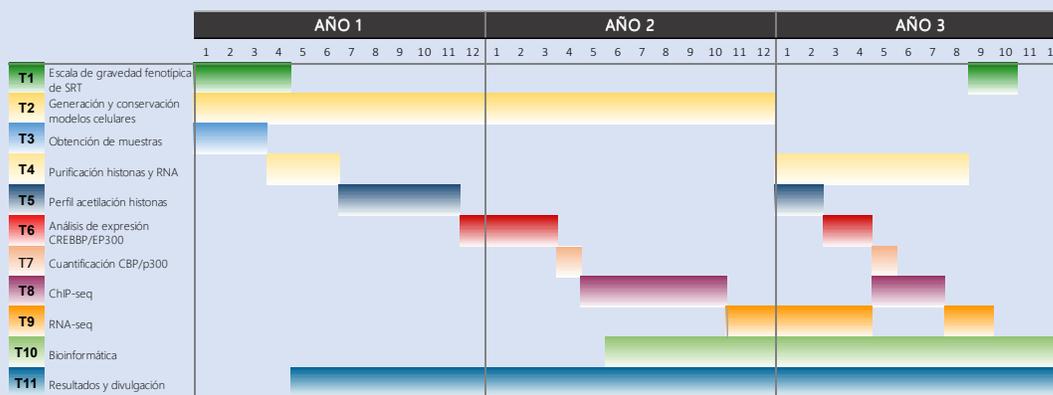
- Determinación de una escala fenotípica objetiva
- Generación y conservación de líneas celulares.
- Reproducir mutaciones características de SRT en modelos celulares mediante CRISPR-Cas9. Generar modelos de sobreexpresión y anulación de CREBBP y EP300.

Tanto a partir de muestras de sangre de pacientes SRT y controles sanos, como de cultivos celulares, se realizarán las siguientes tareas:

- Extracción de DNA y RNA así como aislamiento de linfocitos.
- Estudios de expresión: específico de CREBBP y EP300 así como perfil general del transcriptoma para determinar patrones de expresión característicos de SRT y genes downstream implicados.
- Extracción de histonas y estudio del estado de acetilación específico.
- Estudios de interacción e identificación de genes asociados con perfil epigenético alterado en SRT.
- Análisis de proteínas y estudios funcionales.
- Determinación de una escala fenotípica objetiva.
- Análisis, evaluación y difusión de los resultados.

## ¿Cuál es el plan de trabajo?

Las siguientes fases del proyecto de investigación se han planificado en un tiempo de 3 años con la siguiente distribución cronológica de tareas:



## ¿Qué resultados esperamos obtener?

Debido a que hay una clara relación entre los síndromes que cursan con DI y las alteraciones en el funcionamiento de la maquinaria epigenética, y concretamente en el SRT, con este proyecto se espera establecer una relación de este síndrome con algunas modificaciones epigenéticas. La integración de toda la información obtenida a nivel de genoma, perfiles y regulación de

expresión, y proteómica, permitirá dilucidar los mecanismos moleculares que derivan en la patología, encontrar nuevos genes potencialmente implicados y posibles mecanismos compensatorios que puedan modular la correlación genotipo-fenotipo. Por tanto, este proyecto ayudará a encontrar una explicación molecular al SRT, con especial interés en el 35% de los casos que se quedan sin diagnóstico molecular. Además, permitirá encontrar una explicación a las variaciones del fenotipo y estandarizar su valoración clínica, lo que facilitará el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

Los resultados obtenidos en este proyecto abrirán el camino para el diagnóstico genético de otras DI que actualmente continúan sin tener asociado ningún gen en concreto.

Por otro lado, teniendo en cuenta el carácter reversible de las modificaciones epigenéticas y que algunos abordajes terapéuticos están enfocados a restaurar los posibles desequilibrios epigenéticos, los mecanismos que se describan en este trabajo podrían marcar los pasos a seguir en el descubrimiento de nuevos tratamientos. El disponer de modelos celulares específicos de SRT facilitará el estudio de efectividad de estas posibles dianas terapéuticas.

Cabe destacar que las colaboraciones establecidas en este proyecto con entidades nacionales e internacionales permitirán establecer redes de trabajo relacionadas, no sólo con el SRT sino también con otras enfermedades raras dentro del grupo de enfermedades que cursan con DI.

Con este proyecto se potencia la investigación traslacional a través de la cooperación entre hospitales, universidad y centros de investigación, así como con las asociaciones de pacientes, grupos de trabajo en ER,...

El proceso del traslado de los conocimientos de las ciencias básicas a la búsqueda de las intervenciones terapéuticas o preventivas eficaces, exige una incesante interacción, un deliberado intercambio de recursos y conocimientos, cuya finalidad es conseguir que los descubrimientos de las ciencias básicas redunden en beneficio de los pacientes. El objetivo es aplicar con eficiencia el conocimiento de los procesos celulares, moleculares, fisiológicos, químicos o genéticos a la búsqueda de tratamientos eficaces o de técnicas de prevención o diagnóstico, con un enfoque que en inglés se resume en la expresión *from bench to bed-side* (del laboratorio a la cabecera del enfermo).

## **¿Qué necesitamos?**

Para poder llevar a cabo el proyecto de investigación presentado se necesita financiación. El presupuesto estimado para la consecución de las tareas previstas en 3 años es el siguiente:

Descripción	Coste
<b>MATERIAL FUNGIBLE</b>	
Cultivos celulares	
Líneas, medios y reactivos cultivo, material cultivo	8.587,92 €
Edición del genoma	
Plásmidos y reactivos CRISPR/Cas9, primers, cultivo	5.182,80 €
Perfil acetilación-Western Blot	
Geles, membranas, reactivos	8.539,20 €
Estudios de expresión CREBBP/EP300	
Primers, Sonda SYBR, placas, reactivos	4.472,10 €
Anticuerpos	
Anticuerpos para WB y ChIP, secundarios	13.630,80 €
Extracción y purificación histonas y ácidos nucleicos	
Tubos extracción, kits purificación y cuantificación	4.502,40 €
Cuantificación CBP/p300	
Ensayo ELISA comercial	1.824,00 €
ChIP-seq	
Kit inmunoprecipitación, secuenciación	5.036,40 €
RNA-seq	
GeneChip Assay, software	38.400,00 €
Material general de laboratorio	
Puntas, guantes, reactivos, material	5.000,00 €
<b>VIAJES Y DIETAS</b>	
Inscripción y alojamiento congreso internacional	1.500,00 €
<b>OTROS</b>	
Publicaciones en revistas científicas	3.500,00 €
<b>TOTAL</b>	<b>100.175,62 €</b>



## Equipo UDM

### Elena Dominguez-Garrido

Licenciada en Bioquímica por la Universidad de Zaragoza en 1999 y licenciada en Ciencias Químicas (especialidad Química Orgánica) en 2002 por la Universidad de Zaragoza, obtuvo en 2006 el título de Doctor por esta misma Universidad con la defensa de su tesis doctoral sobre envejecimiento y DNA mitocondrial. Realizó estancias en el IGBMC (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire) con el profesor Jean-Louis Mandel, en Strasbourg, y con Thomas von Zglinicki en la Newcastle University. En 2000 ocupó la dirección técnica del Centro de Análisis Genéticos de Zaragoza. En 2008 se incorporó a Fundación Rioja Salud, donde es responsable de la Unidad de Diagnóstico Molecular.

### Virginia Pérez-Grijalba

En 2008 obtuvo la licenciatura en Bioquímica por la Universidad de Zaragoza, siendo galardonada con el Premio Grande Covián de licenciatura. Realizó su tesis doctoral en la misma universidad, obteniendo el título de Doctor en Ciencias Biomédicas y Biotecnológicas en 2016 con calificación de sobresaliente *Cum Laude* y Premio Extraordinario de Doctorado. Acumula 10

años de experiencia en el campo de la investigación biomédica como responsable de proyectos de investigación en Araclon Biotech-Grifols. Desde Enero de 2018 forma parte del equipo investigador de Fundación Rioja Salud en la Unidad de Diagnóstico Molecular.

### Alberto García-Oguiza

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Alcalá en 2001, obtuvo el título de Máster en Enfermedades Lisosomales en 2017. Adjunto de Pediatría con especialidad neuropediatría en el Hospital San Pedro de Logroño desde 2010, se encuentra realizando su tesis doctoral en el Programa Oficial de Doctorado en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del Crecimiento y el Desarrollo por la Universidad de Zaragoza.

### Jana Aguirre Lambán

Es licenciada en Bioquímica por la Universidad de Zaragoza desde febrero 2004. Realizó la tesis doctoral en el Servicio de Genética de la Fundación Jiménez Díaz, por la que obtuvo la calificación de Sobresaliente *Cum Laude* en 2009. En octubre de 2010 se unió a la Unidad de Diagnóstico Molecular. Es miembro de la de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) y de la European Society of Human Genetics (ESHG). Posee la Acreditación en Genética Humana desde 2015.

