

Título: Desarrollo de un repositorio de datos genómicos e implantación de prácticas online para mejorar el aprendizaje en el análisis genómico humano.

Raquel Almansa*, Juan José Tellería Orriols*, Miguel Ángel de la Fuente García*, María Simarro Grande*, José Antonio Garrote Adrados+ y Mercedes Durán Domínguez*.

*Departamento de Biología Celular, Genética, Histología y Farmacología, Facultad de Medicina. +Departamento de Pediatría e inmunología, Obstetricia y ginecología, Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia, Facultad de Medicina. *Departamento de Bioquímica y Biología molecular y Fisiología, Facultad de Medicina.

raquel.almansa@uva.es

Los alumnos que cursan asignaturas del área de Genética Humana se enfrentan a ciertas dificultades para comprender los resultados obtenidos en un estudio genético, ya que las técnicas de análisis son complejas y evolucionan a gran velocidad. El objetivo principal de este proyecto de innovación docente es dotar a los estudiantes de las herramientas necesarias para analizar e interpretar los resultados derivados de un análisis genómico humano. Para ello, se ha creado un repositorio de datos genómicos que, actualmente, contiene más de 100 secuencias de ADN, de las cuales, 60 presentan mutaciones de diversa naturaleza. Este repositorio se ha utilizado para implementar nuevas prácticas en la asignatura Genética Médica de primer curso del Grado en Medicina. A través del campus virtual, los alumnos han tenido acceso a una selección de secuencias para practicar, de forma autónoma, su lectura e interpretación. También han tenido a su disposición un video explicativo del uso del software de lectura y análisis y un guión de prácticas para facilitar el desarrollo de la misma. Además, se realizaron sesiones presenciales para explicar el objetivo de la práctica, el material generado y resolver dudas. Por último, se realizó una encuesta de valoración entre el alumnado, concluyendo que el nivel de satisfacción con el contenido global de prácticas de la asignatura era alto y que la nueva práctica implementada “*Identificación de mutaciones patogénicas*” les resultó interesante y les ayudó a comprender el contenido teórico de la asignatura.

PALABRAS CLAVE: proyecto, innovación, docente, docencia, genética, repositorio, ADN, prácticas.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, las titulaciones más demandadas en la Universidad de Valladolid pertenecen a la rama biosanitaria, encabezadas por los grados en Medicina y Biomedicina y Terapias avanzadas. En ambas titulaciones, la Genética Humana tiene una importancia trascendental, ya que los conocimientos generados en este campo y el desarrollo de nuevas tecnologías de análisis genómico han mejorado la comprensión del funcionamiento de nuestro organismo, así como la identificación de la causa de muchas enfermedades. Los estudios genómicos están permitiendo establecer pronósticos más exactos en determinadas patologías, orientar tratamientos más específicos, así como identificar familiares en riesgo y comenzar estrategias de prevención lo antes posible. Sin embargo, dada la velocidad con la que se desarrolla el campo de la genética, la dificultad intrínseca de las técnicas de análisis genómico y la poca formación en este campo que tienen los estudiantes al acceder a la Universidad, nuestros alumnos presentan dificultades para comprender e integrar los resultados obtenidos en un análisis genómico. Todo esto refuerza la necesidad de innovar en estrategias docentes que permitan a los alumnos que cursan estudios biosanitarios en nuestra Universidad, adquirir los conocimientos necesarios para analizar e interpretar los resultados derivados de un estudio genómico.

Gracias a la reciente creación del área de Genética en el Departamento de Biología Celular, Genética, Histología y Farmacología y a la formación de un grupo multidisciplinar de trabajo compuesto por profesores de éste y otros departamentos de la Facultad de Medicina que colaboran en la docencia de asignaturas relacionadas con la genética humana, hemos desarrollado este proyecto de innovación docente, con el objetivo principal de dotar a los estudiantes de los materiales y herramientas necesarias para interpretar la información derivada de un análisis genómico humano.

Durante este curso académico, hemos iniciado la creación de un repositorio de datos clínico-genómicos, totalmente anonimizado, que proceden de pacientes que acuden a la consulta de Consejo Genético del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, a la Unidad diagnóstica de cáncer familiar del Instituto de Biología y Genética Molecular y el laboratorio de Genética Molecular del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Río Hortega. Este repositorio cuenta actualmente con 100 secuencias de ADN, que se están utilizando para implementar nuevas prácticas en la asignatura Genética Médica de primer curso del Grado en Medicina. La primera práctica implementada, titulada “*Identificación de mutaciones patogénicas*”, ha tenido un elevado grado de satisfacción por parte de los alumnos.

OBJETIVOS

En el presente proyecto de innovación docente los objetivos previstos eran los siguientes:

- Objetivo 1: Creación de un repositorio de resultados genéticos y clínicos, procedentes de análisis genómicos de pacientes anonimizados portadores de diferentes alteraciones genéticas.
- Objetivo 2: Clasificación y categorización de los resultados disponibles en el repositorio por tipo de técnica y grado de complejidad, con el fin de que cada alumno pueda practicar el análisis de secuencias y microarrays de forma escalonada según su nivel de aprendizaje.
- Objetivo 3: Elaborar protocolos de análisis y manuales prácticos que sirvan de guía al estudiante para leer e interpretar los resultados, utilizando softwares libres (FinchTV 1.4, Chromas 2.6.6) y bases de datos públicas (EMBL, GenBank, Decipher, ClinVar, Pharmgkb).
- Objetivo 4: Elaborar prácticas de análisis e interpretación de resultados genómicos utilizando el material generado, primero en la asignatura Genética Médica del primer curso del grado en Medicina. Esto servirá para apreciar posibles cambios o mejoras a hacer antes de introducir estas prácticas en asignaturas del área de genética de otros grados.
- Objetivo 5: Elaborar una encuesta de valoración para los estudiantes y analizar los resultados.
- Objetivo 6: Elaboración de un póster o comunicación con los resultados derivados del proyecto para su difusión en un congreso de innovación docente.

A continuación, se presenta el estado de desarrollo de estos objetivos y los problemas encontrados en alguno de ellos.

GRADO DE CUMPLIMIENTO DE LOS OBJETIVOS PROPUESTOS

Hasta la fecha se han recopilado más de 100 electroferogramas procedentes de secuenciación automatizada tipo Sanger, de las cuales, 60 presentan variaciones genéticas de diversa naturaleza (Figura 1). 30 de estas secuencias procedían de pacientes que acudieron a la Unidad de Diagnóstico de Cáncer Familiar para someterse a un estudio genético (Colección PI 20-1605) y las 30 secuencias restantes de pacientes procedentes de la Consulta de Consejo Genético (PI 22-2809).

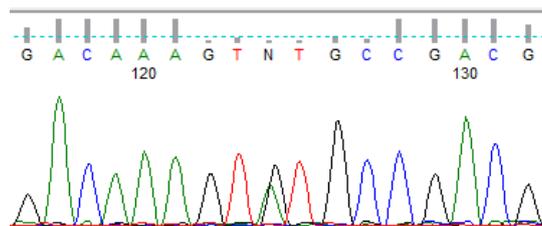


Figura 1: Ejemplo de un electroferograma.

Estas secuencias corresponden a fragmentos de ADN de 21 genes (Figura 2), que se clasificaron atendiendo a su naturaleza y dificultad de análisis, cumpliéndose los objetivos 1 y 2.

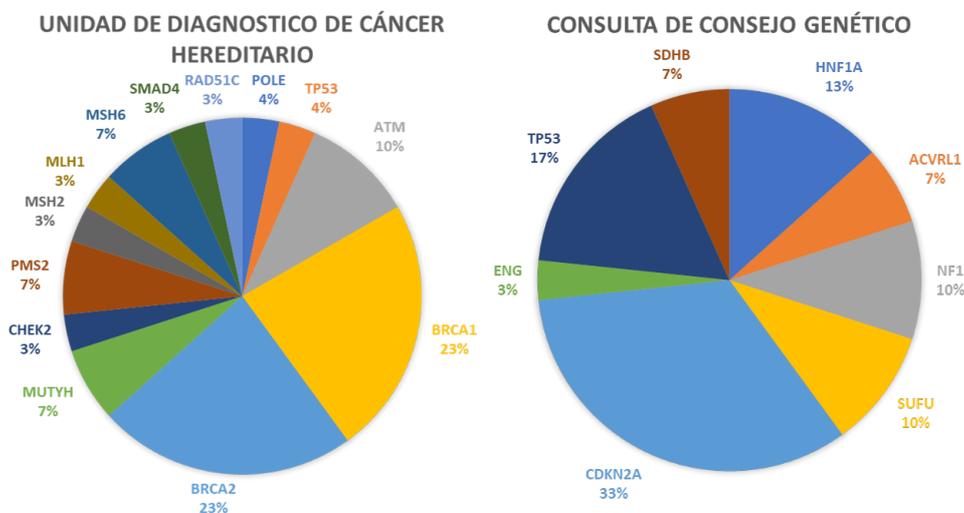


Figura 2: Porcentaje de genes representados en el repositorio.

A modo de resumen, se han identificado y clasificado: 10 secuencias con duplicaciones/inserciones; 15 secuencias con deleciones y 35 secuencias con mutaciones puntuales (Figura 3). También se han seleccionado secuencias sin mutaciones que servirán como controles.



Figura 3: Tipo de mutaciones detectadas en las secuencias.

Siempre que fue posible acceder a la información clínica de los pacientes, se recogieron un mínimo de datos clínicos que se incluyeron en el repositorio (edad del paciente, antecedentes familiares...). Esta información está totalmente anonimizada de manera que no hay posibilidad de identificar al paciente.

Dado que la diversidad de variaciones genéticas que pueden causar patologías humanas es muy amplia, se seguirán incluyendo datos derivados de estudios genéticos para aumentar el repositorio. Además, en la memoria inicial también se planteó recoger resultados mediante el uso de otras herramientas de análisis genético como los Microarrays CGH. Sin embargo, hasta la fecha no ha sido posible incluir resultados de esta técnica en el repositorio.

El objetivo 3 del proyecto también se ha alcanzado. Se ha generado un guión de prácticas (PID 21_22_003 Anexo1) y videos explicativos para mejorar las competencias de los estudiantes para la lectura e interpretación de análisis genómicos (Figura 4). Este material está disponible en la Plataforma Moodle, vinculado a la asignatura Genética Médica de primer curso del Grado en Medicina.



Figura 4: Guión de las prácticas para la identificación de mutaciones patogénicas.

A continuación, se seleccionaron 7 casos prácticos del repositorio, con diferentes grados de complejidad para, junto con el material anteriormente mencionado, implementar la práctica de “identificación de mutaciones patogénica” en la asignatura Genética Médica de primer curso del Grado en Medicina, cumpliendo así con el cuarto objetivo. Todos los recursos estuvieron disponibles para los alumnos a través de la Plataforma Moodle, de manera que los estudiantes pudieran practicar de forma autónoma la identificación de mutaciones en cualquier momento. Además, se realizaron sesiones presenciales para detallar los materiales disponibles para el desarrollo de la práctica, los objetivos a alcanzar y aclarar dudas. Dado a que el curso académico estaba muy avanzado cuando se llevó a cabo esta práctica, no se realizaron cuestionarios online, pero sí se plantearon cuestiones a través del foro de la asignatura.

Con el objetivo de conocer la opinión de los estudiantes sobre el material generado y su valoración de la práctica implementada, se diseñó una encuesta en la Plataforma Moodle ([PID 21_22_003 Anexo2](#)) que los alumnos realizaron de forma anónima y voluntaria (objetivo 5). De esta manera se ha podido conocer el grado de satisfacción de los estudiantes. Estos datos se han analizado y se discutirán en el apartado correspondiente de esta memoria.

Actualmente, el último de los objetivos, centrado en difundir los resultados del proyecto de innovación docente, se encuentra en desarrollo.

HERRAMIENTAS Y RECURSOS UTILIZADOS

Tal y como se ha indicado en el apartado anterior, el repositorio se ha generado gracias a los resultados de secuenciación SANGER, obtenidos de pacientes a los que se realizó un estudio genético, así como información clínica relevante para el estudio. Estos datos están almacenados en el departamento de Biología Celular, Genética, Histología y Farmacología de la Facultad de Medicina, en el ordenador de la coordinadora del proyecto.

Para la realización del video explicativo sobre la utilización del software de lectura y análisis de secuencias, FINCHTV, se utilizó el programa Kaltura. Además, para que los alumnos pudieran seguir de forma autónoma el desarrollo de la práctica se realizó un guión que, además de detallar los pasos necesarios para la resolución de la práctica, aportaba los enlaces a bases de datos y programas de análisis gratuitos para la identificación de variantes y la evaluación del impacto de la variante en la salud del paciente. (Ensembl: <https://www.ensembl.org/index.html>, ClinVar: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>, PolyPhen: <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>).

Para la implementación de la práctica en la asignatura Genética Médica, se utilizó la plataforma Moodle que albergó parte de las secuencias del repositorio, el video sobre el manejo de FINCHTV y el guión. Además los alumnos tuvieron a su disposición un foro para plantear las dudas a los profesores.

La plataforma Moodle también se utilizó para realizar la encuesta de valoración de las prácticas a los estudiantes. Esta encuesta contó con 22 preguntas, dos de ellas sobre la edad y sexo de los participantes y tres de respuesta abierta sobre los aspectos positivos y de mejora de la parte práctica de la asignatura y en particular de la nueva práctica “identificación de mutaciones patogénicas”. El resto de preguntas valoraban, mediante una escala Likert, la utilidad y adecuación de los materiales disponibles para el desarrollo de la práctica, el conocimiento y calidad docente del profesorado implicado en la misma y el grado de satisfacción general de los alumnos. ([PID 21_22_003 Anexo3](#)). Para representar los resultados obtenidos en cada cuestión planteada en la encuesta se utilizó la hoja de cálculo de Microsoft Excel.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Las características del repositorio genómico (técnicas, número de secuencias incluidas, genes secuenciados, tipo de mutaciones identificadas) ya se ha detallado en apartados anteriores de esta memoria. Como punto fuerte, cabe destacar que una gran parte de las secuencias cuentan con información clínica asociada, lo que permite crear supuestos casos clínicos que motivan a los estudiantes a la hora de resolver la práctica. Un punto débil del repositorio es la falta de resultados de otras técnicas de análisis genómicos, pero su inclusión en un futuro se plantea como una propuesta de mejora.

El grado de participación del alumnado de la asignatura Genética Médica en la práctica “Identificación de mutaciones patogénicas” fue elevado. A pesar de que la asistencia era voluntaria, un alto porcentaje de los alumnos acudieron a la sesión práctica, contribuyendo de forma activa al desarrollo de la misma. Sin embargo, los alumnos no participaron en el foro creado para la resolución de dudas de la práctica. Uno de los motivos de esta baja participación puede deberse a que esta práctica fue la última que se llevó a cabo, prácticamente coincidiendo con el final de la asignatura y en fechas próximas a los exámenes finales. Se propone como mejora para futuros cursos adelantar la realización de las prácticas y motivar a los alumnos con retos y cuestionarios asociados a las nuevas prácticas que se vayan implementando.

A continuación, se exponen brevemente los resultados obtenidos en la encuesta de valoración de los estudiantes. El porcentaje de participación de los alumnos hasta la fecha es bajo (13.9%). La baja participación se achaca al hecho de que la encuesta de valoración se realizó una vez concluidos los exámenes, por lo que parte del alumnado pudo no estar pendiente de las notificaciones de los profesores. Esto indica también la necesidad de adelantar la fecha de realización de la práctica en el curso. El 61.5% de los encuestados fueron mujeres y su edad media fue de 20,2 años (error estándar; 0,8).

En general, los alumnos mostraron un alto nivel de satisfacción con el contenido práctico en su conjunto de la asignatura (Figura 5), mostrando un alto nivel de interés por la nueva práctica “Identificación de mutaciones patogénicas” (Figura 6). Además, los encuestados consideraron que los contenidos tratados en la práctica ayudaban a afianzar los contenidos teóricos de la asignatura (Figura 7).

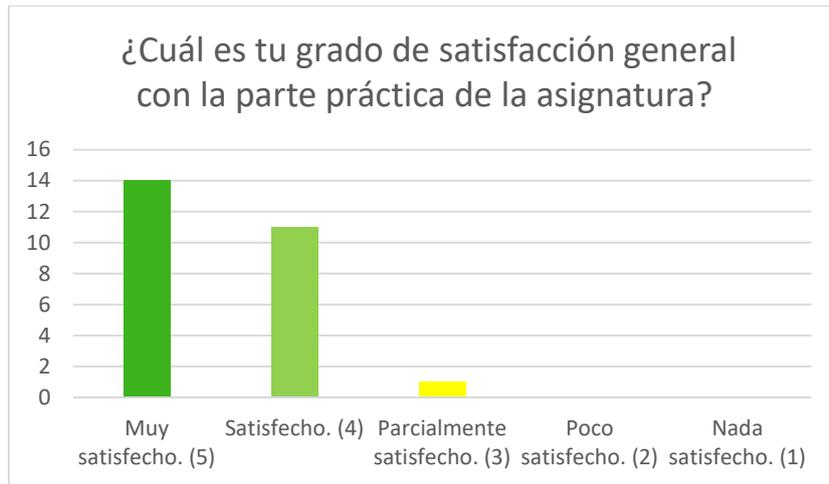


Figura 5: Grado de satisfacción de los alumnos con la parte práctica de la asignatura Genética Médica.

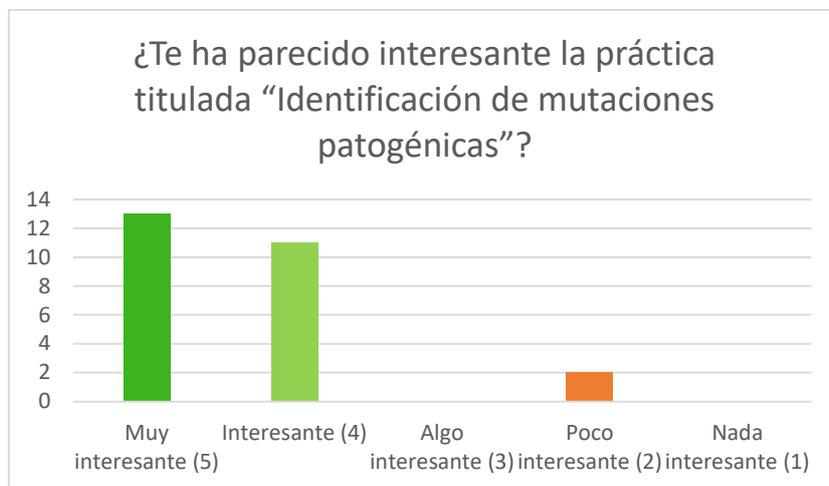


Figura 6: Grado de interés por la práctica de identificación de mutaciones patogénicas.

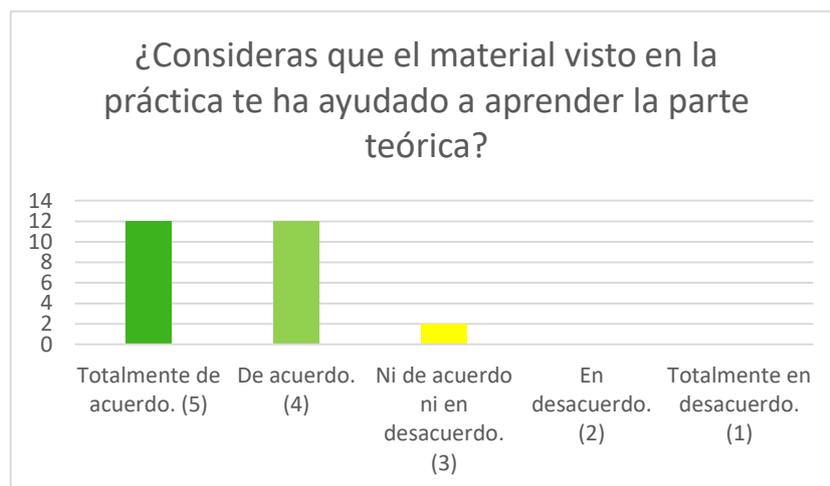


Figura 7: Adecuación del contenido práctico para afianzar los conceptos teóricos.

Respecto al material empleado para el desarrollo de la nueva práctica, la gran mayoría de los estudiantes opinaban que les había resultado útil la visualización del video sobre el manejo del programa FINCHTV. También coincidían en que el contenido del guión de la práctica era muy adecuado, que los objetivos planteados eran claros y alcanzables y que el guión les resultaba útil para completar la práctica. Además, los encuestados consideraron que el repositorio era un recurso útil para practicar de forma autónoma y que el número de casos disponibles les parecía suficiente ([PID_21_22_003 Anexo3](#)).

En cuanto a la opinión sobre la calidad del profesorado encargado de impartir las prácticas, los encuestados estaban totalmente de acuerdo con que los profesores dominaban la materia vista en la práctica, coincidiendo en que el profesorado explicaba claramente los objetivos, mostraba interés por los alumnos, fomentando la participación del estudiante en clase durante el desarrollo de la práctica y, además, estaban accesibles en las horas de tutoría o después de clase para resolver dudas (PID_21_22_003_Anexo3).

CONCLUSIONES Y POSIBILIDADES DE GENERALIZACIÓN DE LA EXPERIENCIA.

La creación de un repositorio de datos genómicos con información clínica asociada resulta una herramienta útil a la hora de implementar prácticas y afianzar los contenidos teóricos de las asignaturas relacionadas con la Genética Humana.

Los objetivos propuestos en este proyecto de innovación se cumplieron satisfactoriamente por parte del profesorado implicado, pero también por parte de los alumnos, que valoraron muy positivamente el interés, utilidad, calidad y aprovechamiento de la nueva práctica implementada.

Este repositorio, así como todo el material desarrollado para la implementación de la nueva práctica en la asignatura Genética Médica del grado en Medicina, puede ser perfectamente extrapolable a otros grados que incluyen asignaturas relacionadas con la Genética Humana.

Gracias a la creación de este grupo de trabajo, implicado y motivado por la innovación docente en el área de Genética Humana, el repositorio seguirá creciendo, se generarán nuevos materiales docentes y se implementarán nuevas prácticas en diferentes grados y másteres biosanitarios. Todo ello contribuirá a que los estudiantes de esta Universidad mejoren sus competencias en el análisis e interpretación de resultados derivados de un estudio genómico.

DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Se planea enviar para su valoración un resumen del proyecto de innovación docente para ser presentado como poster o comunicación escrita al IV Congreso Internacional de Innovación Docente e Investigación en Educación Superior (CIDICO) que tendrá lugar en el mes de noviembre (2022) en Madrid.

ANEXOS

[PID 21 22 003 Anexo1](#)

[PID 21 22 003 Anexo2](#)

[PID 21 22 003 Anexo3](#)

AGRADECIMIENTOS

Gracias al profesorado del Departamento de Biología Celular, Genética, Histología y Farmacología por su asesoramiento para la realización de este proyecto. Al personal de informática de la Facultad de Medicina por atender a nuestras peticiones durante el desarrollo de la práctica. A todo el personal de la Unidad de Diagnóstico de Cáncer Familiar del IBGM, de la Consulta de Consejo Genético del HCUV, así como del Laboratorio de Genética del Servicio de Análisis Clínicos del HURH por la realización de las pruebas de análisis genético. Y, por último, gracias a los alumnos de primero de Medicina del curso 2021/2022 por su implicación y participación en el proyecto.