



Jornada de Presentación de la Consulta Preliminar del Mercado PROYECTO DE COMPRA PÚBLICA DE INNOVACIÓN (CPI) INNOVA MICROLAB

9 de julio de 2021

3

Los Retos de CPI: Aspectos técnicos

- Guillermo Vázquez González - Subdirector de Sistemas de Información del área sanitaria de Coruña y Cee
- Germán Bou - Jefe del Servicio de Microbiología del CHUAC
- Moderador: Antonio Guimarey Marón- Gerente SILO

RETO 1: Diagnóstico microbiológico ultrarrápido de patologías infecciosas identificando mecanismos de resistencia a antimicrobianos

- **Guillermo Vázquez González** - Subdirector de Sistemas de Información del área sanitaria de Coruña y Cee
- **Germán Bou** - Jefe del Servicio de Microbiología del HUAC
- Moderador: Antonio Guimarey Marón– Gerente SILO

Se requiere de un sistema ultrarrápido de diagnóstico y análisis genómico de cualquier microorganismo infeccioso integrable en el propio hospital

RETO 1: Diagnóstico microbiológico ultrarrápido

ESTE RETO PRETENDE ABORDAR EL DESARROLLO DE UNA **PLATAFORMA TECNOLÓGICA** ALTAMENTE ESPECÍFICA, RÁPIDA, Y **TOTALMENTE AUTOMATIZADA**.

DEBE PERMITIR OBTENER UN **DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO FIABLE** EN MENOS DE UNA JORNADA LABORAL APLICABLE A CUALQUIER MICROORGANISMO **INFECCIOSO** DEL QUE SE DISPONGA INFORMACIÓN

INICIALMENTE TESTADO EN MENINGITIS / MENINGOENCEFALITIS, NEUMONÍA Y BACTERIEMIA / SEPSIS A PARTIR DE CUALQUIER MUESTRA CLÍNICA BIOLÓGICA ASÍ COMO **IDENTIFICACIÓN DE LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS Y VIRULENCIA** DEL PATÓGENO IDENTIFICADO EN UNA ÚNICA JORNADA LABORAL.



Con dicho sistema se busca mejorar cuantitativa y cualitativamente la respuesta hospitalaria ante enfermedades infecciosas; reduciendo el tiempo de hospitalización y mortalidad, con el consecuente ahorro de costes

RETO 1: Diagnóstico microbiológico ultrarrápido



OBJETIVOS DEL PROYECTO:



- **DIAGNÓSTICO** DE PROCESOS INFECCIOSOS EN **MENOS DE 7 HORAS** EN EL PROPIO HOSPITAL



- **REDUCCIÓN** DE LA APARICIÓN Y PROPAGACIÓN DE **RESISTENCIAS** A ANTIBIÓTICOS



- **REDUCCIÓN DEL TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN** DE PACIENTES DEBIDO A ENFERMEDADES INFECCIOSAS



- **REDUCCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD** DE PACIENTES DEBIDO A ENFERMEDADES INFECCIOSAS



- **REDUCCIÓN DE LOS COSTES DE FARMACIA** AL APLICAR TRATAMIENTOS PERSONALIZADOS QUE ATAJEN DE FORMA TEMPRANA LOS PROCESOS INFECCIOSOS

El principal elemento de innovación sería la posibilidad de disponer de un sistema automatizado que permitiese diagnosticar cualquier patología infecciosa de forma rápida y con análisis genómico

RETO 1: Diagnóstico microbiológico ultrarrápido

EL FACTOR DE INNOVACIÓN DEL PROYECTO PLANTEADO POR LO CUAL ES NECESARIO DE UN NUEVO DESARROLLO CONSISTIRÍA EN LA POSIBILIDAD DE CONJUGAR LOS SIGUIENTES ELEMENTOS:

- **RAPIDEZ** (MENOS DE 7 HORAS)
- **DIAGNÓSTICO DE AMPLIO ESPECTRO** (NO SOLO PATOLOGÍAS CONCRETAS)
- **AUTOMATIZACIÓN Y ESCALABILIDAD** (CON INTERVENCIÓN MÍNIMA Y, POR TANTO, INTEGRABLE EN LOS LABORATORIOS HOSPITALARIOS)
- **ANÁLISIS GENÓMICO** Y ENGO MUCHO MÁS ALLÁ DEL MERO DIAGNÓSTICO PARA PROPORCIONAR INFORMACIÓN CLAVE DE CARA A LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO



Aunque se pretende un diagnóstico general, el sistema de testeará inicialmente con meningitis /
meningoencefalitis, neumonía y bacteriemia / sepsis por su relevancia

RETO 1: Diagnóstico microbiológico ultrarrápido

BACTERIEMIA
MENINGOENCEFALITIS
MENINGITIS
SEPSIS NEUMONÍA

La posibilidad de ir más allá del mero diagnóstico incluyendo un análisis genómico de virulencia y resistencia es vital para optimizar de forma temprana la selección del tratamiento más adecuado

RETO 1: Diagnóstico microbiológico ultrarrápido

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO = F(MOMENTO , CONOCIMIENTO ESPECÍFICO DEL PATÓGENO)
(RAPIDEZ) (PERSONALIZACIÓN)



CONOCIMIENTO ESPECÍFICO DEL PATÓGENO:

- DIAGNÓSTICO (QUE PATÓGENO ES)
- GENES DE VIRULENCIA (COMO DE INVASIVO Y TOXIGÉNICO ES)
- GENES DE RESISTENCIA (RESPUESTA A TRATAMIENTOS)

Características óptimas/ideales de un test diagnóstico microbiológico

Optimal characteristics of a microbiological diagnostic test

- High sensitivity and specificity
- To detect in a single test all pathogens associated with a syndrome as well as their mechanisms of antimicrobial resistance
- Cheap (or at least cost-effective)
- Automatable
- Rapid and reliable!

Un diagnóstico microbiológico rápido y fiable impacta en la morbi/mortalidad de pacientes, estancia media, y costes hospitalarios

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, July 1994, p. 1757–1762
0095-1137/94/\$04.00+0
Copyright © 1994, American Society for Microbiology

Vol. 32, No. 7

Clinical Impact of Rapid In Vitro Susceptibility Testing and Bacterial Identification

GARY V. DOERN,^{1,2*} RAYMOND VAUTOUR,¹ MICHAEL GAUDET,² AND BRUCE LEVY¹

Department of Hospital Laboratories¹ and Division of Infectious Diseases,² University of Massachusetts Medical Center, Worcester, Massachusetts 01655

TABLE 5. Comparison of patient groups based on length of hospitalization and mortality rates

Characteristic	Result for group		P
	RAST	ONAST	
Mean total length (days) of hospitalization (range [SD])	20.7 (2–129 [20.7])	20.1 (2–133 [20.0])	NS
Mean length of hospitalization (days) following index positive culture (range [SD])	14.7 (0–118 [17.6])	14.6 (1–118 [16.5])	NS
Total no. (%) of patient deaths	24 (8.8)	46 (15.3)	0.016
Total no. (%) of patient deaths attributable to infection	19 (7.0)	38 (12.7)	0.023

TABLE 7. Comparison of costs incurred by patients in the two groups

Category	Cost (dollars) incurred per patient in:						<i>P</i> value
	RAST group			ONAST group			
	Mean	Range	SD	Mean	Range	SD	
Laboratory costs	4,732	178–98,314	5,650	6,074	24–169,700	7,111	0.0132
Microbiology costs	843	22–14,949	1,202	1,240	33–17,222	1,515	0.0006
Pharmacy costs	4,181	24–56,539	4,070	5,523	43–111,927	4,930	<0.0005
Antibiotic costs	1,063	28–8,260	809	1,354	33–31,179	1,077	0.0044
Other costs ^a	6,149	521–129,182	8,222	7,659	64–109,098	8,042	0.0269
Total	15,062	1,165–260,187	17,661	19,256	1,780–298,975	21,644	0.0118

^a Room charges, radiology and nuclear medicine procedures, ventilatory assistance, and respiratory, physical, and nutritional therapy, etc.

Clinical and Financial Benefits of Rapid Bacterial Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing

JOAN BARENFANGER,^{1*} CHERYL DRAKE,¹ AND GAIL KACICH²

Laboratory Medicine¹ and Clinical Data Management,² Memorial Medical Center, Springfield, Illinois 62781

TABLE 1. Summary of parameters examined for patients in RAST and NAST groups

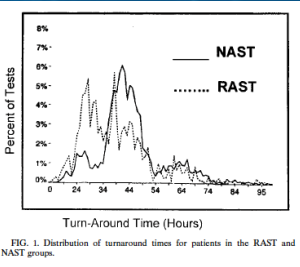
Parameter ^a	Mean for RAST group	SD for RAST group	Mean for NAST group	SD for NAST group	Mean difference	95% Confidence interval	
						RAST group	NAST group
Turnaround time (h) (1282, 2231)	39.2	14.0	44.4	12.7	5.2 ^b	38.5, 40	43.9, 44.9
Mortality rate (%) (242, 523)	7.9	27.0	9.6	29.4	1.7 ^c	4.4, 11.3	7, 12.1
Length of stay (days) (242, 523)	10.7	7.5	12.6	12.1	2.0 ^d	9.7, 11.6	11.6, 13.7
Average total cost (\$) (242, 523)	13,227	13,321	15,622	18,163	2,395 ^e	11,541, 14,914	14,062, 17,181
Average variable cost (\$) (242, 523)	4,927	5,660	6,677	8,385	1,750 ^b	4,210, 5,644	5,956, 7,397

^a Numbers in parentheses are number of patients in RAST group, number of patients in NAST group.

^b $P = 0.001$.

^c $P = 0.45$.

^d $P = 0.006$.



In summary, work-flow techniques were altered so that bacterial identification and AST results were verified from the Vitek system on the first day that they were available. This caused a turnaround time for reports on bacterial identification and AST to be an average of 5.2 h faster than usual ($P = 0.001$). This resulted in the majority of the bacterial identification and AST results being printed on the cumulative report within 48 h of receipt of the sample in the laboratory. Subsequently, physicians were able to initiate appropriate antimicrobial therapy statistically sooner. Statistically significant differences resulted, namely, a decreased length of stay of 2.0 days per patient and a decreased variable cost of \$1,750 per patient for the RAST group, thus potentially saving the hospital over \$4 million per year.

"This results in over \$4 million in savings in variable costs per year in our hospital"

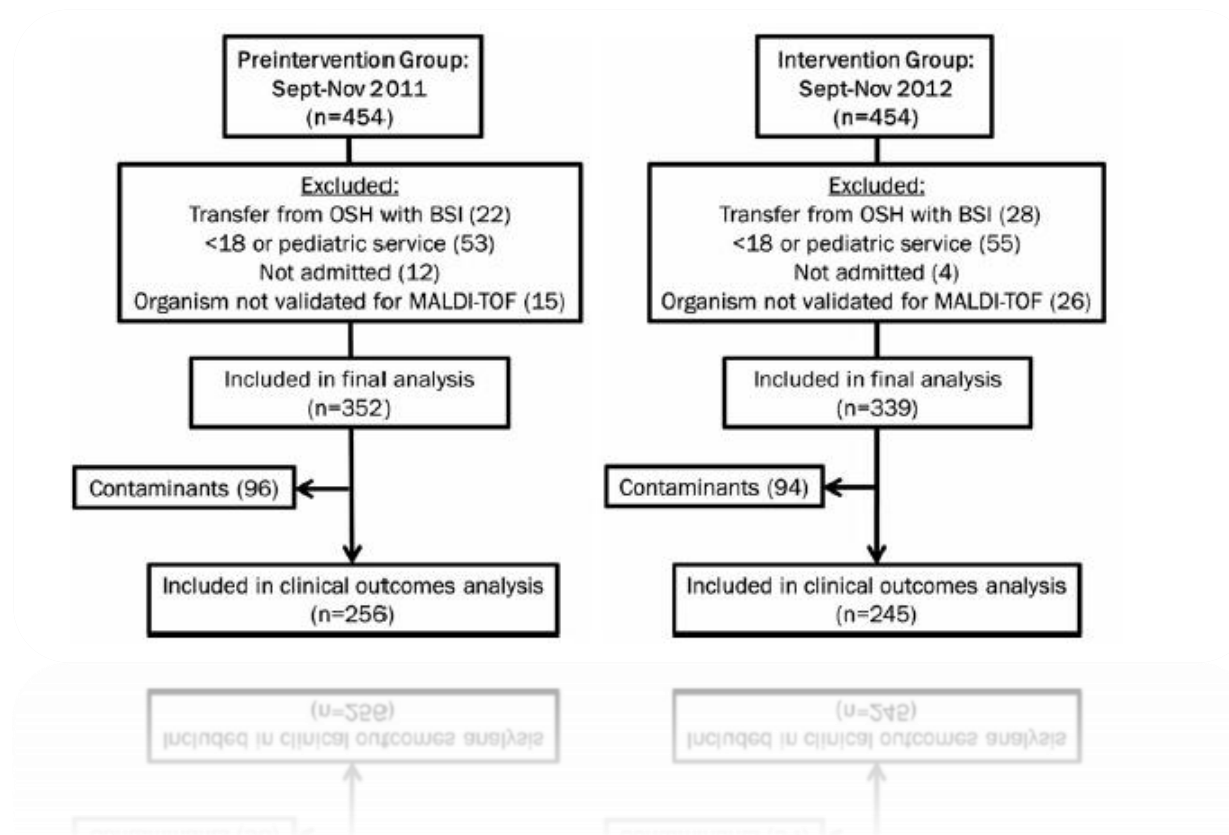
El diagnóstico mediante MALDI-TOF respecto al tradicional (overnight) en hemocultivos positivos mejora la supervivencia de los pacientes

Impact of Rapid Organism Identification via Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Combined With Antimicrobial Stewardship Team Intervention in Adult Patients With Bacteremia and Candidemia

Angela M. Huang,^{1,2} Duane Newton,^{5,6} Anjly Kunapuli,^{1,2} Tejal N. Gandhi,³ Laraine L. Washer,^{3,4} Jacqueline Isp,^{1,2} Curtis D. Collins,^{1,2} and Jerod L. Nagel^{1,2}

Departments of ¹Pharmacy Services and ²Clinical Sciences, University of Michigan Health System and College of Pharmacy, ³Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, ⁴Department of Infection Control and Epidemiology, ⁵Clinical Microbiology Laboratories, and ⁶Department of Pathology, University of Michigan Health System and Medical School, Ann Arbor

CID 2013:57 (1 November) • 1237



El diagnóstico mediante MALDI-TOF respecto al tradicional (overnight) en hemocultivos positivos mejora la supervivencia de los pacientes

Table 3. Clinical and Treatment-Related Outcomes

Outcome	Total		
	Preintervention (n = 256)	Intervention (n = 245)	<i>P</i> Value
Clinical outcomes			
30-day all-cause mortality	52 (20.3)	31 (12.7)	.021
Time to microbiological clearance, d	3.3 ± 4.8	3.3 ± 5.7	.928
Length of hospitalization, d ^a	14.2 ± 20.6	11.4 ± 12.9	.066
Length of ICU stay, d ^a	14.9 ± 24.2	8.3 ± 9.0	.014
Recurrence of same BSI	15 (5.9)	5 (2.0)	.038
30-day readmission with same BSI	9 (3.5)	4 (1.6)	.262
Treatment-related outcomes			
Time to effective therapy, h	30.1 ± 67.7	20.4 ± 20.7	.021
Time to optimal therapy, h	90.3 ± 75.4	47.3 ± 121.5	<.001

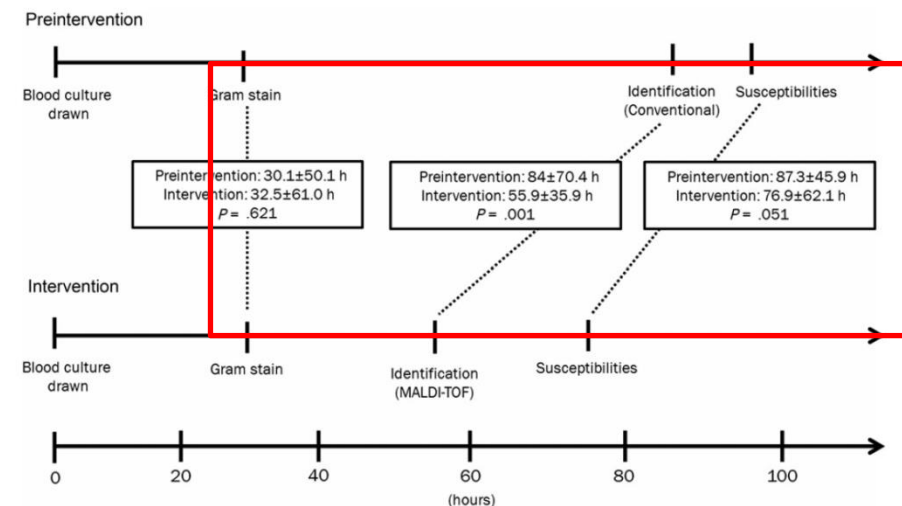
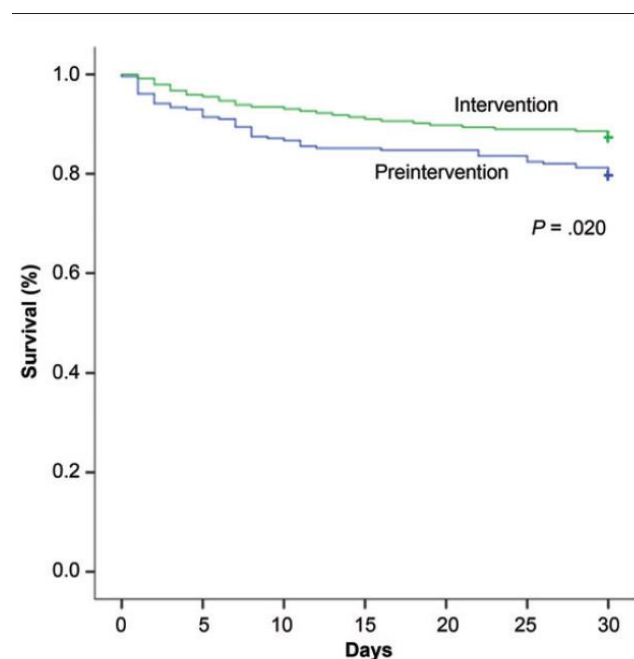
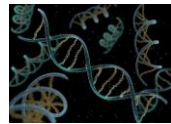
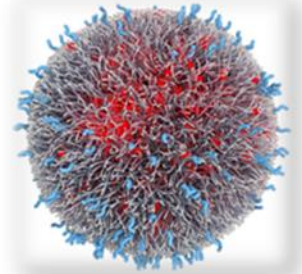
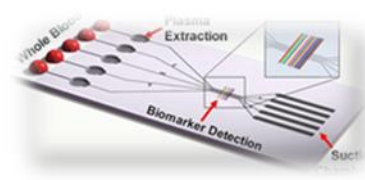
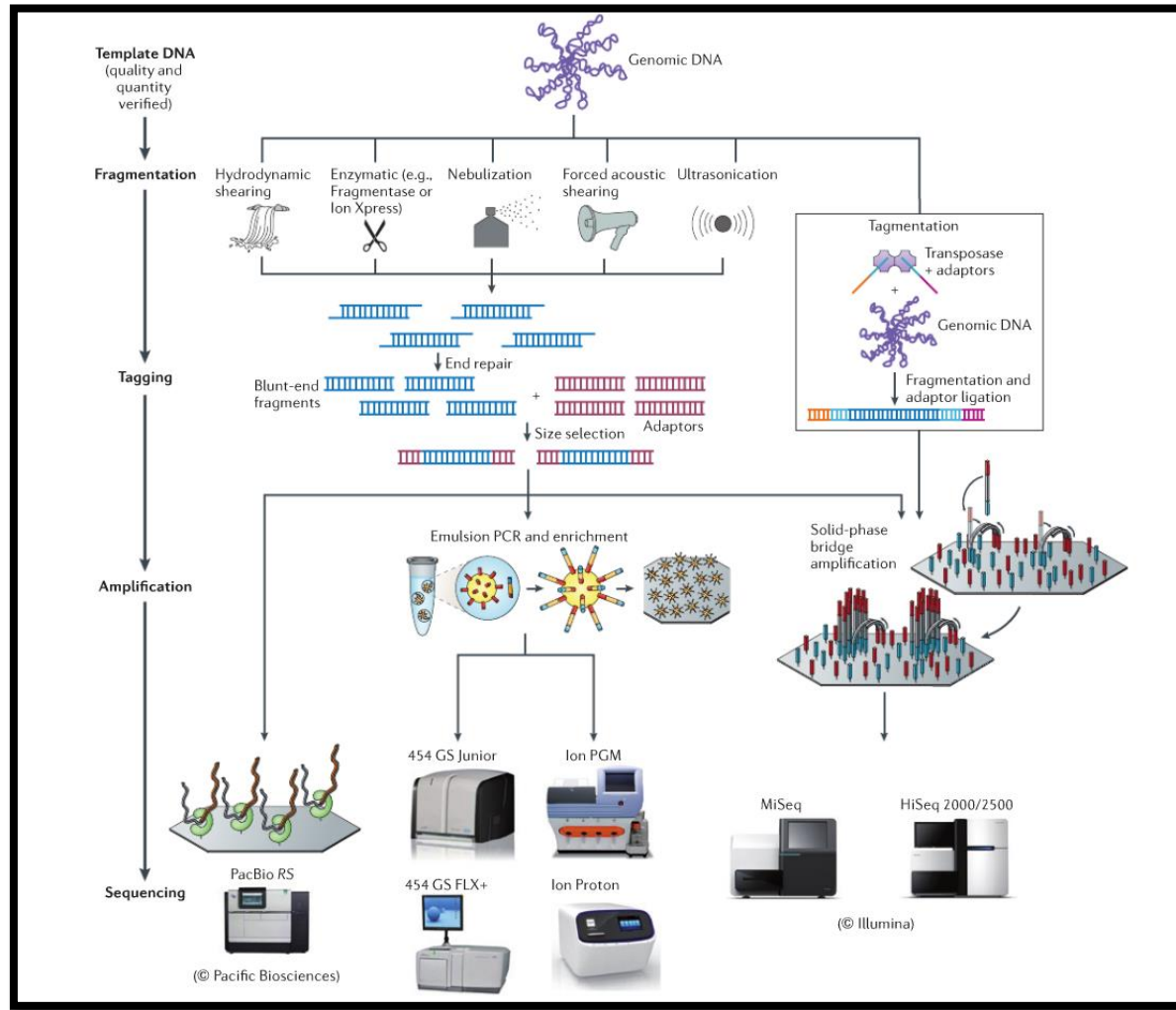


Figure 3. Kaplan-Meier survival analysis: overall survival in both study groups, censored for patients discharged prior to 30 days.



La ultrasecuenciación, secuenciación masiva, o NGS (Next-Generation Sequencing) es el siguiente paso en Microbiología Clínica



¿POR QUÉ?

Porque proporciona la máxima información posible de un microorganismo: bacteria, virus, hongo, o un protozoo

La Resistencia a los Antibióticos es uno de los mayores retos de la medicina a corto/medio plazo



ConSalud.es

DIARIO ONLINE MÁS INFLUYENTE EN EL SECTOR SANITARIO

PROPONE UN PLAN DE ACCIÓN MUNDIAL



La ONU alerta: "En 2050 morirá más gente por resistencia bacteriana que por cáncer"

Actualmente mueren alrededor de 700.000 personas al año por infecciones causadas por bacterias multirresistentes. España aprobó una estrategia en 2013, pero nunca se puso en marcha.

- Implement infection prevention and control practices
- Improve antibiotic use, including ensuring access
- Implement data and tracking systems to track resistance, guide prevention strategies, and report results at the local and global level
- Improve lab capacity to identify resistant bacteria



XUNTA
DE GALICIA



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA

FONDO EUROPEO DE
DESENVOLVIMENTO
REGIONAL
"Uma maneira de fazer Europa"



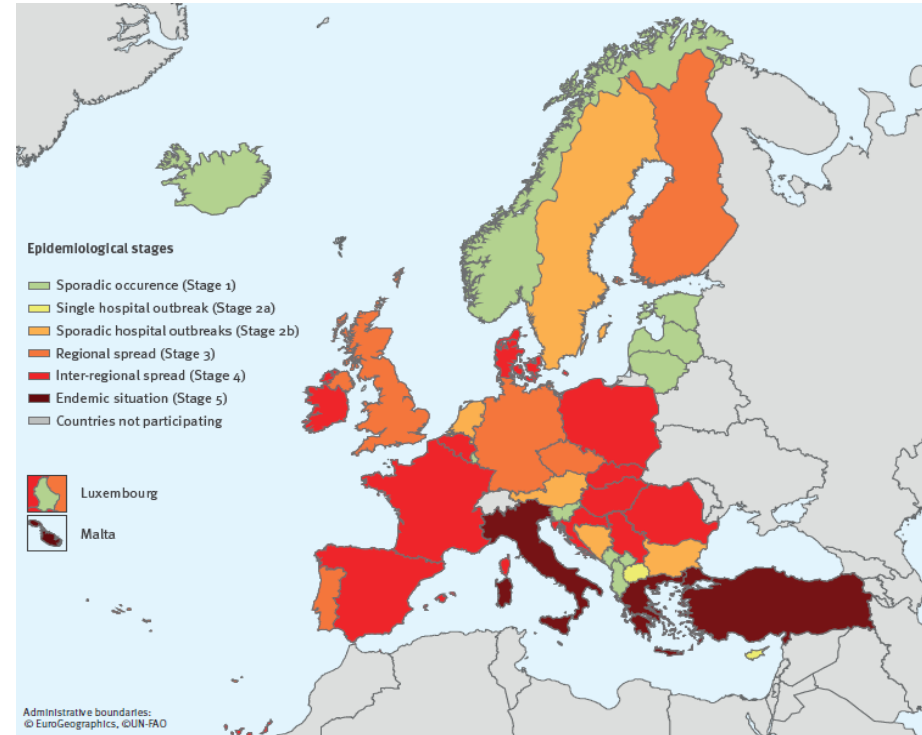
España está en el nivel 4 de Alerta Epidemiológica respecto a Enterobacterias productoras de carbapenemasas

RAPID COMMUNICATION

Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018

Alma Brolund^{1,2,3}, Nina Lagerqvist^{1,2,3}, Sara Byfors¹, Marc J Struelens⁴, Dominique L Monnet⁴, Barbara Albiger⁴, Anke Kohlenberg⁴, European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network (EURGen-Net) capacity survey group⁵

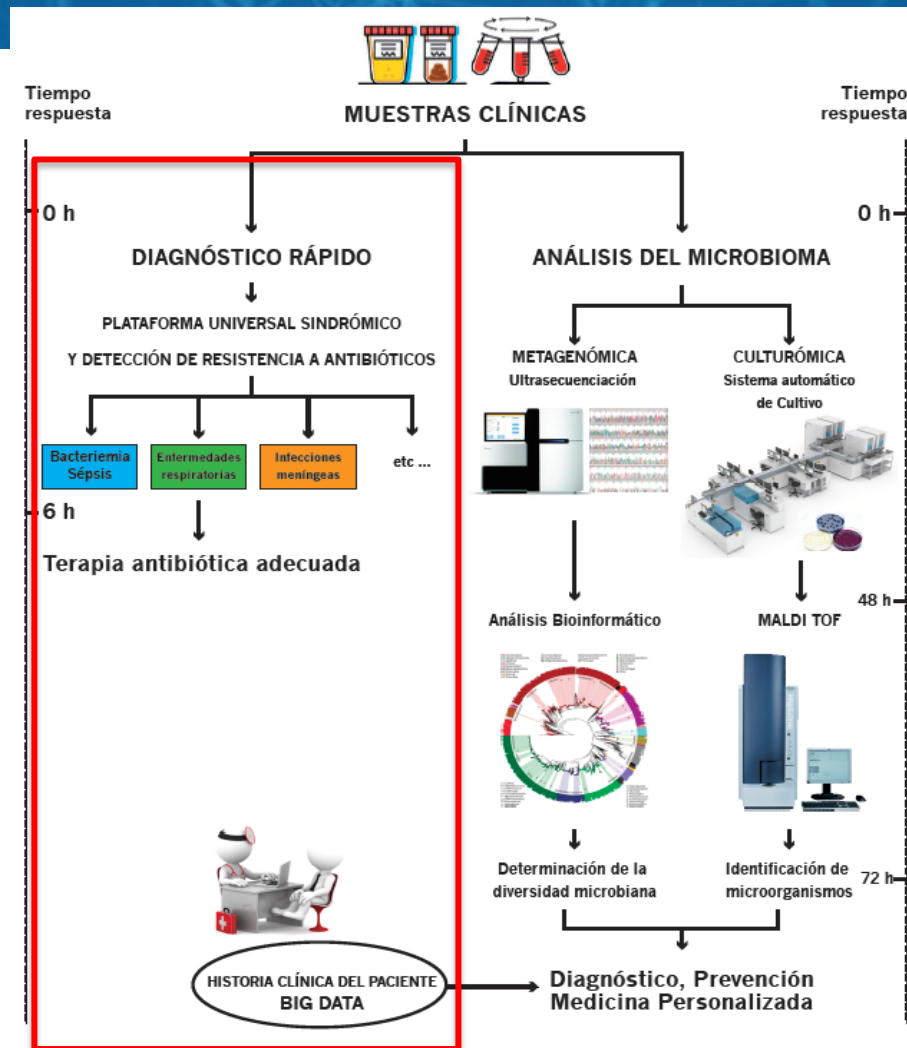
Country	Epidemiological stage for the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae				Change in epidemiological stage 2015-18
	2010 [11]	2013 [9]	2014-15 [8]	2018	
Albania	NA	2a	1	1	→
Austria	0	2b	2b	2b	→
Belgium	2b	3	4	4	→
Bosnia and Herzegovina ¹	1	1	0	2b	↑
Bulgaria	0	2a	2a	2b	→
Croatia	1	3	3	4	↑
Cyprus	2a	2a	1	2a	↑
Czech Republic	1	2b	2b	3	↑
Denmark	1	2a	4	4	→
Estonia	0	2a	1	1	→
Finland	1	2a	2a	3	↑
France	3	3	4	4	→
Germany	3	3	3	3	→
Greece	5	5	5	5	→
Hungary	3	4	4	4	→
Iceland	0	0	0	1	↑
Ireland	1	4	3	4	↑
Italy	4	5	5	5	→
Kosovo ²	NA	2b	0	1	↑
Latvia	1	1	1	1	→
Lithuania	1	1	1	1	→
Luxembourg	NA	1	1	1	→
Malta	1	5	5	5	→
Montenegro	NA	0	1	1	→
The Netherlands	2a	2b	2a	2b	→
North Macedonia	NA	0	1	2a	↑
Norway	2a	2a	1	1	→
Poland	4	3	4	4	→
Portugal	1	1	2b	3	↑
Romania	1	1	4	4	→
Serbia	1	1	2b	4	↑
Slovak Republic	NA	2a	4	4	→
Slovenia	0	0	0	0	→
Spain	2b	3	4	4	→
Sweden	2a	2b	2a	2b	→
Turkey	NA	2a	5	5	→
United Kingdom	2b	3	3	3	→



countries reported CPE cases. Since 2015, the epidemiological stage of CPE expansion has increased in 11 countries. Reference laboratory capability, dedicated

Epidemiological stages	
Stage 0: no case reported	
Stage 1: sporadic occurrence (epidemiologically unrelated single cases)	
Stage 2a: single hospital outbreak (two or more epidemiologically associated cases with indistinguishable geno- or phenotype in a single institution)	
Stage 2b: sporadic hospital outbreaks (unrelated hospital outbreaks with epidemiologically unrelated introduction or different strains, no autochthonous inter-institutional transmission reported)	
Stage 3: regional spread (more than one epidemiologically related hospital outbreak confined to hospitals that are part of the same region or health district, indicating regional autochthonous inter-institutional transmission)	
Stage 4: inter-regional spread (multiple epidemiologically related outbreaks occurring in different health districts, indicating inter-regional autochthonous inter-institutional transmission)	
Stage 5: endemic situation (most hospitals in a country are repeatedly seeing cases admitted from autochthonous sources)	

Innova microlab



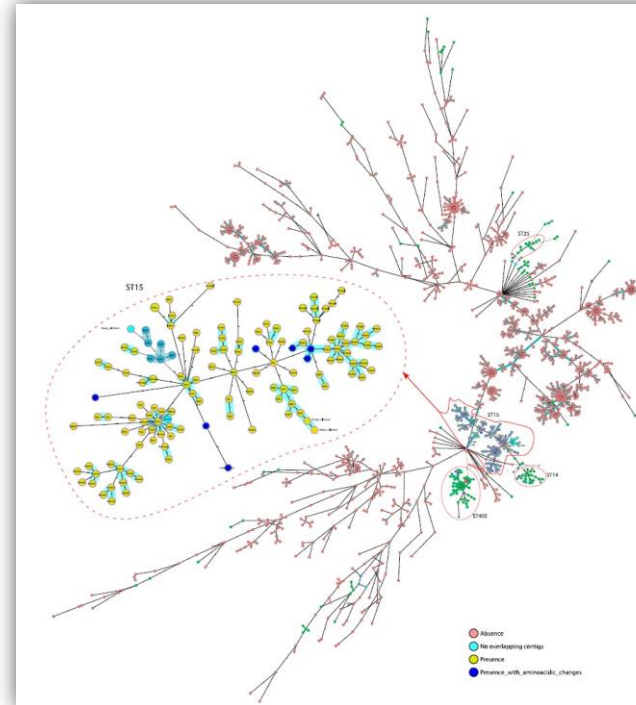
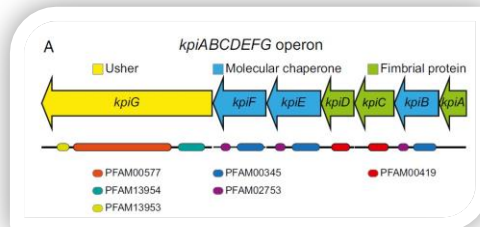
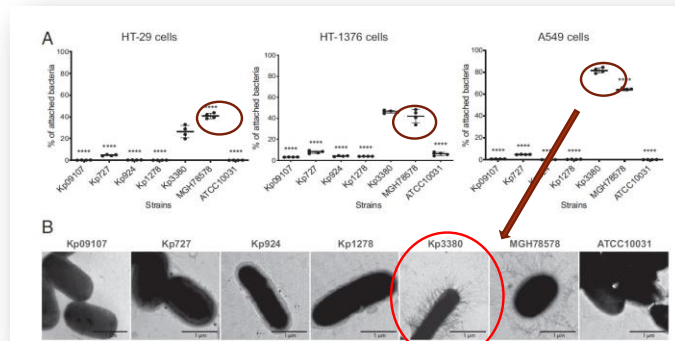
El genoma del microorganismo proporciona información muy valiosa para el manejo de los pacientes y sus tratamientos

Kpi, a chaperone-usher pili system associated with the worldwide-disseminated high-risk clone *Klebsiella pneumoniae* ST-15

Eva Gato^{a,1}, Juan Carlos Vázquez-Ucha^{a,1}, Soraya Rumbo-Feal^{a,1}, Laura Álvarez-Fraga^a, Juan A. Vallejo^a, Marta Martínez-Gutián^a, Alejandro Beceiro^a, Jose Ramos Vivas^b, Pedro J. Sola Campoy^c, Maria Pérez-Vázquez^c, Jesus Oteo Iglesias^c, Bruno Kotska Rodiño-Janeiro^{a,d}, Antonio Romero^e, Margarita Poza^a, Germán Bou^{a,2}, and Astrid Pérez^{a,2}

PNAS Latest Articles | 1 of 11

www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1921393117



The phylogenetic tree includes 1,649 *K. pneumoniae* isolates collected during the EuSCAPE survey

La metagenómica aplicada al diagnóstico microbiológico es una realidad. Hay que dar el salto traslacional a la clínica....

nature
microbiology

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41564-018-0349-6>

Analytical and clinical validation of a microbial cell-free DNA sequencing test for infectious disease

Timothy A. Blauwkamp^{1,3*}, Simone Thattai^{2,3}, Igor D. Vilfan¹, Trupti Kawli¹, Fred C. Christensen¹, Anita Cheung¹, Zoë N. Rogers¹, Galit Meshulam¹, James V. Quinn², Desiree Hollemon¹, David Sivan Bercovici¹, Judith C. Wilber^{1,3} and Sam...

InnovaMicro Lab. Reto 1.

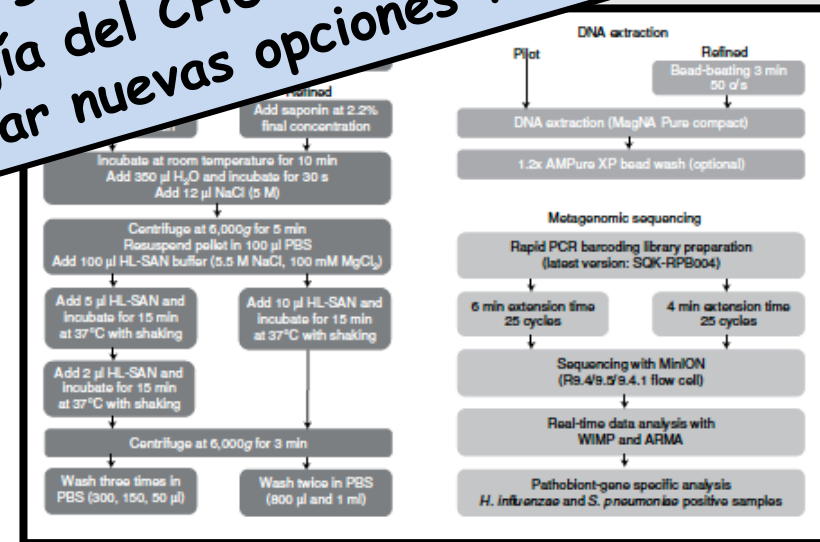
- Mejorar el proceso diagnóstico microbiológico bajo un nuevo prisma innovador-basado en metagenómica
- En este proyecto "no estais solos". Os acompaña el grupo de investigación en microbiología del CHUAC
- Estamos abiertos a escuchar nuevas opciones tecnológicas

nature
biotechnology

Nanopore metagenomics for clinical diagnosis of bacterial lower respiratory infection

Themoula Charalampous^{1,8}, Gemma L. Kay^{1,2,8}, Hollian Richardson^{1,8}, Alp Aydin^{1,2}, Rossella Baldan^{1,3}, Christopher Jeanes⁴, Duncan Rae⁴, Sara Grundy⁴, Daniel J. Turner⁵, John Wain^{1,2}, Richard M. Leggett^{1,6}, David M. Livermore^{1,7} and Justin O'Grady^{1,2*}

NATURE BIOTECHNOLOGY | VOL 37 | JULY 2019 | 783-792

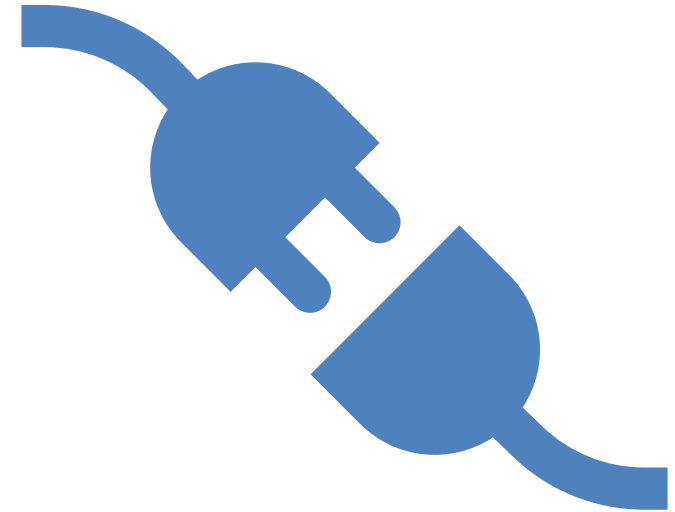


El sistema se deberá integrar con Servolab 4.0 del laboratorio de microbiología del HUAC; además de realizarse el desarrollo de algoritmos avanzados para el entorno de Big Data del SERGAS

RETO 1: Diagnóstico microbiológico ultrarrápido

ASPECTOS TECNOLÓGICOS CLAVE:

- EL SISTEMA DE DIAGNÓSTICO DEBERÁ **INSTALARSE E INTEGRARSE EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA DEL HUAC (SERVOLAB 4.0)**, SIGUIENDO LOS CRITERIOS DE FENIN, BAJO LA **COORDINACIÓN DEL ÁREA DE SISTEMAS DE INFORMACIÓN DEL HUAC**
- ADICIONALMENTE, BAJO LA COORDINACIÓN Y SUPERVISIÓN DE **SISTEMAS Y TECNOLOGÍAS DE LA INFORMACIÓN DEL SERGAS** Y EN EL **ENTORNO DE BIG DATA DEL SERGAS**, SE DESARROLLARÁN LOS **ALGORITMOS Y SISTEMAS** QUE PERMITAN **ANALIZAR LOS PATRONES** ASOCIADOS A ENFERMEDADES INFECCIOSAS, **INFERIR DE FORMA TEMPRANA NIVELES DE RIESGO** EN LOS SERVICIOS DE ATENCIÓN CONTRIBUYENDO A PREVENIR INFECCIONES EN EL HOSPITAL, AISLANDO RÁPIDAMENTE EL PACIENTE QUE HA DESARROLLADO UNA INFECCIÓN



Preguntas



RETO 2: Personalización de terapias basada en el estudio del microbioma.

- **Guillermo Vázquez González** - Subdirector de Sistemas de Información del área sanitaria de Coruña y Cee
- **Germán Bou** - Jefe del Servicio de Microbiología del HUAC
- Moderador: Antonio Guimarey Marón– Gerente SILO

Se requiere de un sistema automatizado de cultivo en condiciones no convencionales del microbioma intestinal y su análisis cruzado para la personalización de tratamientos

RETO 2: Estudio del microbioma

ESTE RETO PRETENDE ABORDAR EL DESARROLLO DE UNA **PLATAFORMA AUTOMATIZADA** QUE COMBINE TÉCNICAS DE **CULTIVO EN CONDICIONES NO CONVENCIONALES**, SECUENCIACIÓN DEL **MICROBIOMA HUMANO INTESTINAL** CON **ANÁLISIS AVANZADO** (INTELIGENCIA ARTIFICIAL) PARA SU VINCULACIÓN A LA RESPUESTA DE PACIENTES ONCOLÓGICOS A LA INMUNOTERAPIA; DE MANERA QUE SE MEJORE LA PERSONALIZACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS Y EL DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS INNOVADORAS

INNOVACIÓN
PERSONALIZACIÓN
CULTIVO $\leq$ TERAPIA
AUTOMATIZADA
HUMANO MICROBIOMA
INMUNOTERAPIA
ONCOLOGÍA

Con dicho sistema se busca mejorar la efectividad de ciertas terapias en las que el estudio del microbioma resulte relevante, reduciendo con ello el tiempo de hospitalización y las tasas de mortalidad

RETO 2: Estudio del microbioma



OBJETIVOS DEL PROYECTO:



- **MEJORA DE LA EFECTIVIDAD DE CIERTOS TRATAMIENTOS EN CAMPOS COMO LA ONCOLOGÍA AL DISPONER DE UNA NUEVA VARIABLE CLÍNICA**



- **POTENCIACIÓN DE UN ENFOQUE MÁS PERSONALIZADO EN CIERTAS TERAPIAS EN CAMPOS COMO LA ONCOLOGÍA**



- **REDUCCIÓN DEL TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN DE PACIENTES CON PATOLOGÍAS EN LAS QUE EN ANÁLISIS DEL MICROBIOMA RESULTA RELEVANTE**



- **REDUCCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD DE PACIENTES DEBIDO A PATOLOGÍAS EN LAS QUE EN ANÁLISIS DEL MICROBIOMA RESULTA RELEVANTE**



- **REDUCCIÓN DE COSTES POR LA REDUCCIÓN DEL TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN Y LA OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTOS**

El principal elemento de innovación sería disponer de un sistema automatizado a gran escala que permitiese en el propio laboratorio del HUAC analizar el microbioma por técnica de cultivo no convencionales

RETO 2: Estudio del microbioma

EL FACTOR DE INNOVACIÓN DEL PROYECTO PLANTEADO POR LO CUAL ES NECESARIO DE UN NUEVO DESARROLLO CONSISTIRÍA EN LA POSIBILIDAD DE CONJUGAR LOS SIGUIENTES ELEMENTOS:

- **CULTIVO EN CONDICIONES NO CONVENCIONALES**
- **AUTOMATIZACIÓN Y ESCALABILIDAD** (CON INTERVENCIÓN MÍNIMA Y, POR TANTO, INTEGRABLE EN LOS LABORATORIOS HOSPITALARIOS)
- **ANÁLISIS GENÉTICO** DEL MICROBIOMA POR ULTRASECUENCIACIÓN DE FORMA **AUTOMATIZADA Y ESCALABLE** (CON INTERVENCIÓN MÍNIMA Y, POR TANTO, INTEGRABLE EN LOS LABORATORIOS HOSPITALARIOS)



Aunque se pretende aplicar el análisis del microbioma a múltiples patologías, se ha decidido acotar el alcance inicial a su testeo en inmunoterapias contra el cáncer

RETO 2: Estudio del microbioma

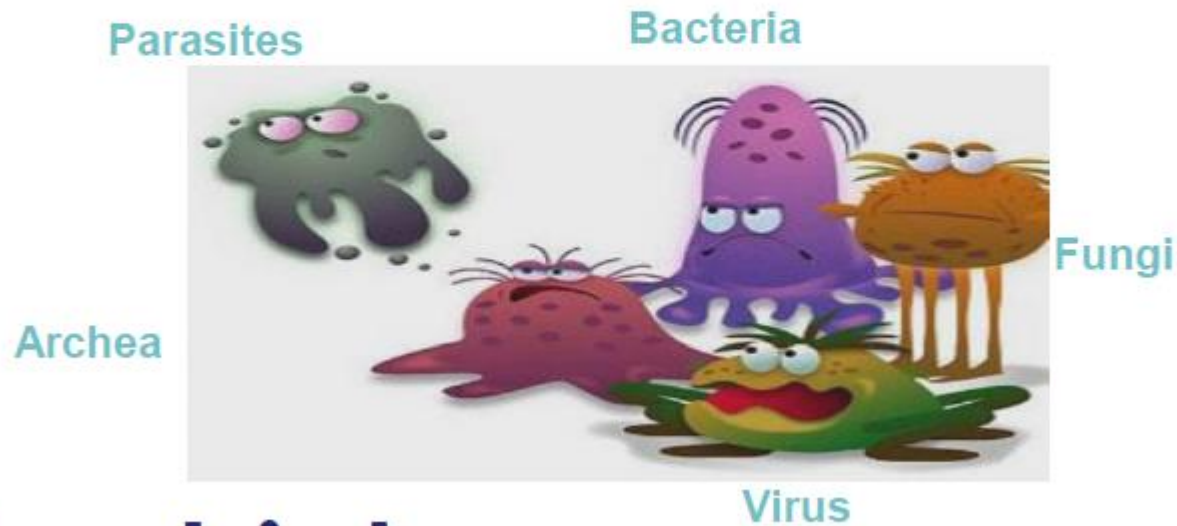
INMUNOTERAPIA

AUTOINMUNES
DIABETES
COLITIS
CARDIOVASCULARES
OBESIDAD
ASMA
CROHN



¿Qué es el microbioma?

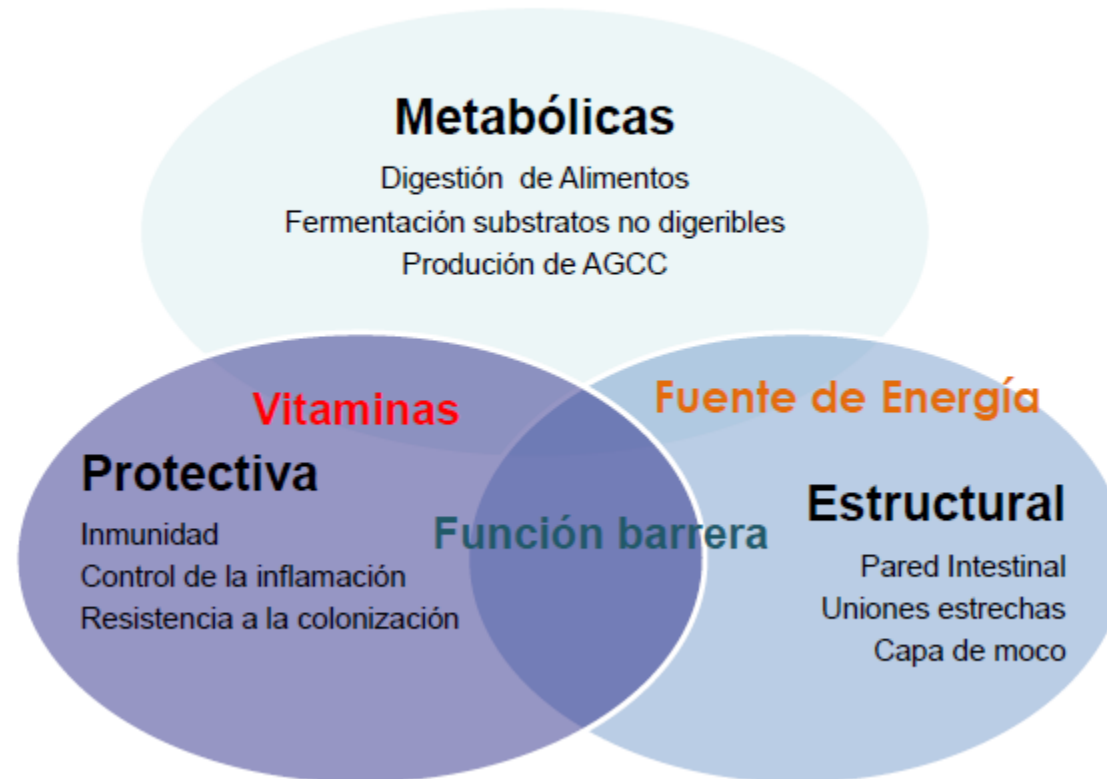
**Conjunto de microorganismos que
conviven con los seres humanos**



Microbiota

¿Qué funciones tiene el microbioma? ¿Para qué sirve?

Funciones de la Microbiota



Nos acompañan **100.000.000.000.000** de bacterias que habitan en diferentes partes de nuestro cuerpo
MICROBIOMA HUMANO



EN EL CUERPO HUMANO HAY DIEZ VECES MÁS CÉLULAS BACTERIANAS QUE CÉLULAS HUMANAS

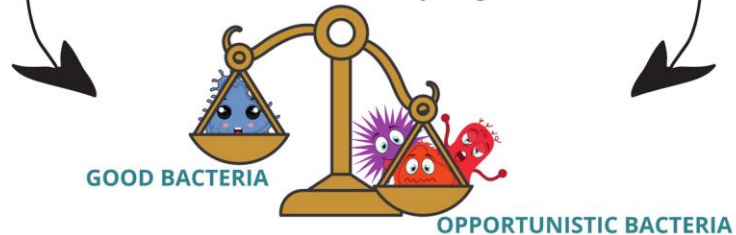


Un Microbioma Sano implica Buena salud. La dysbiosis/desequilibrio implica patologías

What is Gut Dysbiosis?

Gut dysbiosis is an imbalance of bacteria in your gut. When gut dysbiosis occurs, one or more of these changes occur:

- You lose beneficial bacteria in your gut
- You get potentially harmful bacteria taking over your gut
- You have less diverse bacteria in your gut.

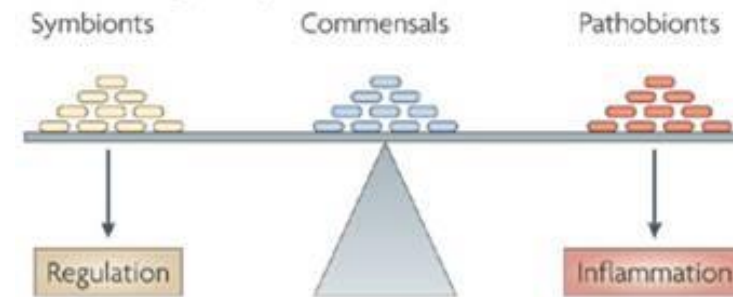


Most of the bacteria in your gut are actually "good bacteria", meaning that they will not cause you any harm. The rest of the bacteria are called "opportunistic bacteria" meaning they will not cause you any harm as long as they are kept in check by the good bacteria. However, once they over run the good bacteria, they can wreak havoc on your body and cause gut dysbiosis!

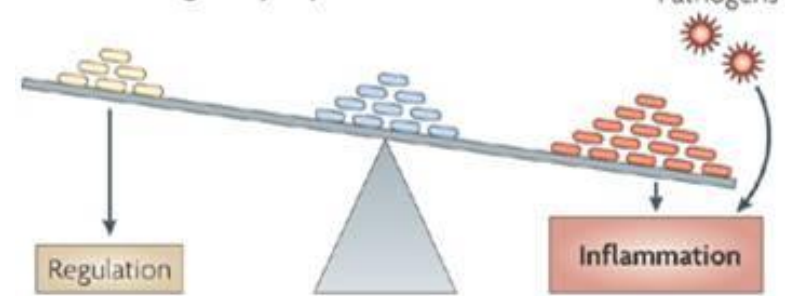
Common Causes Of Intestinal Dysbiosis



a Immunological equilibrium



b Immunological dysequilibrium



Nature Reviews | Immunology



XUNTA
DE GALICIA



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA

FONDO EUROPEO DE
DESENVOLVIMENTO
REGIONAL
"Unha maneira de facer Europa"





The function of our microbiota: who is out there and what do they do?

Noora Ottman¹, Hauke Smidt¹, Willem M. de Vos^{1,2} and Clara Belzer^{1*}

Noora Ottman¹, Hauke Smidt¹, Willem M. de Vos^{1,2} and Clara Belzer^{1,*}

*Correspondence: C. Belzer

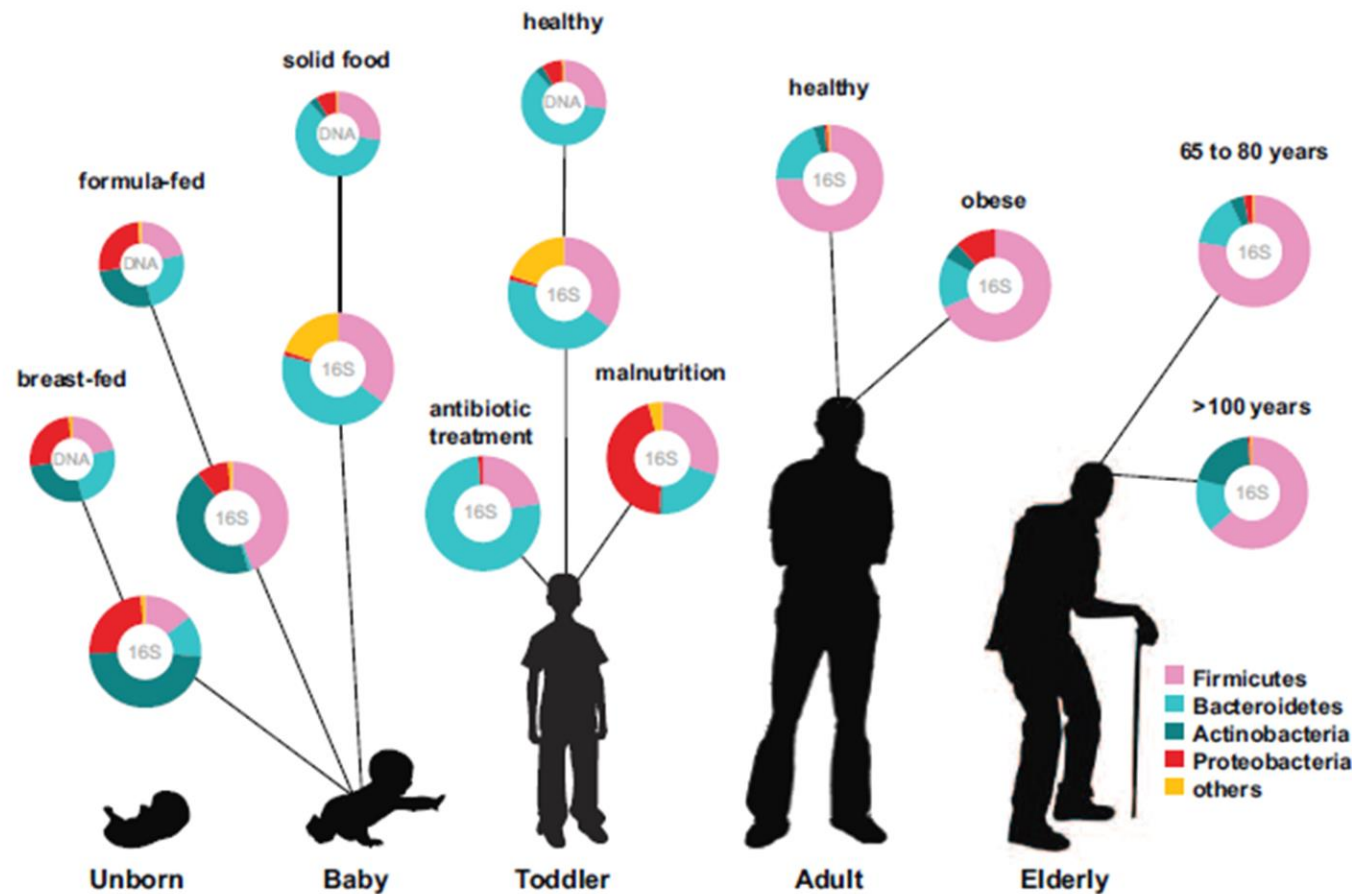


FIGURE 1 | Human microbiota: onset and shaping through life stages and perturbations. The graph provides a global overview of the relative abundance of key phyla of the human microbiota composition in different stages of life. Measured by either 16S RNA or metagenomic approaches (DNA). Data

arriving from: Babies breast- and formula-fed (Schwartz et al., 2012), baby solid food (Koenig et al., 2011), toddler antibiotic treatment (Koenig et al., 2011), toddler healthy or malnourished (Monira et al., 2011), adult, elderly, and centenarian healthy (Biagi et al., 2010), and adult obese (Zhang et al., 2009).

PODEMOS MODULAR NUESTRO MICROBIOMA

PREBIÓTICOS

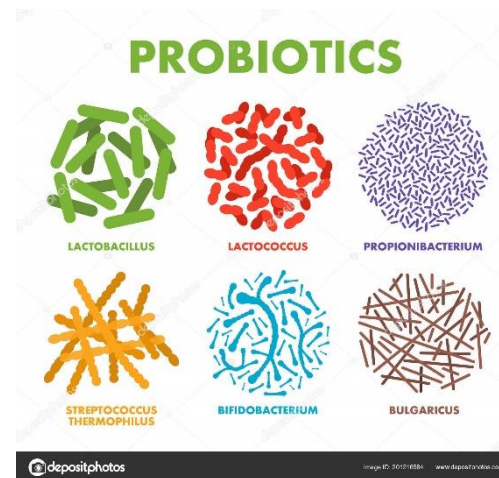
PROBIÓTICOS

SIMBIÓTICOS (pre +pro)

POSTBIÓTICOS

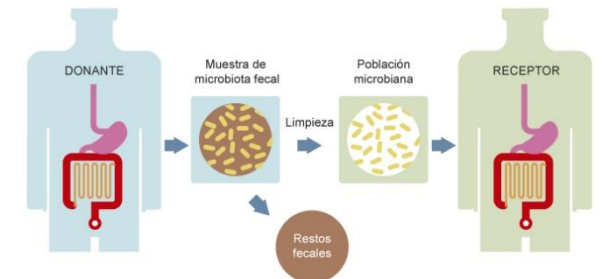
TRANSPLANTE FECAL

ANTIBIOTERAPIA



Trasplante de microbiota fecal

Consiste en trasladar los microbios de un paciente sano a los intestinos de un paciente enfermo.

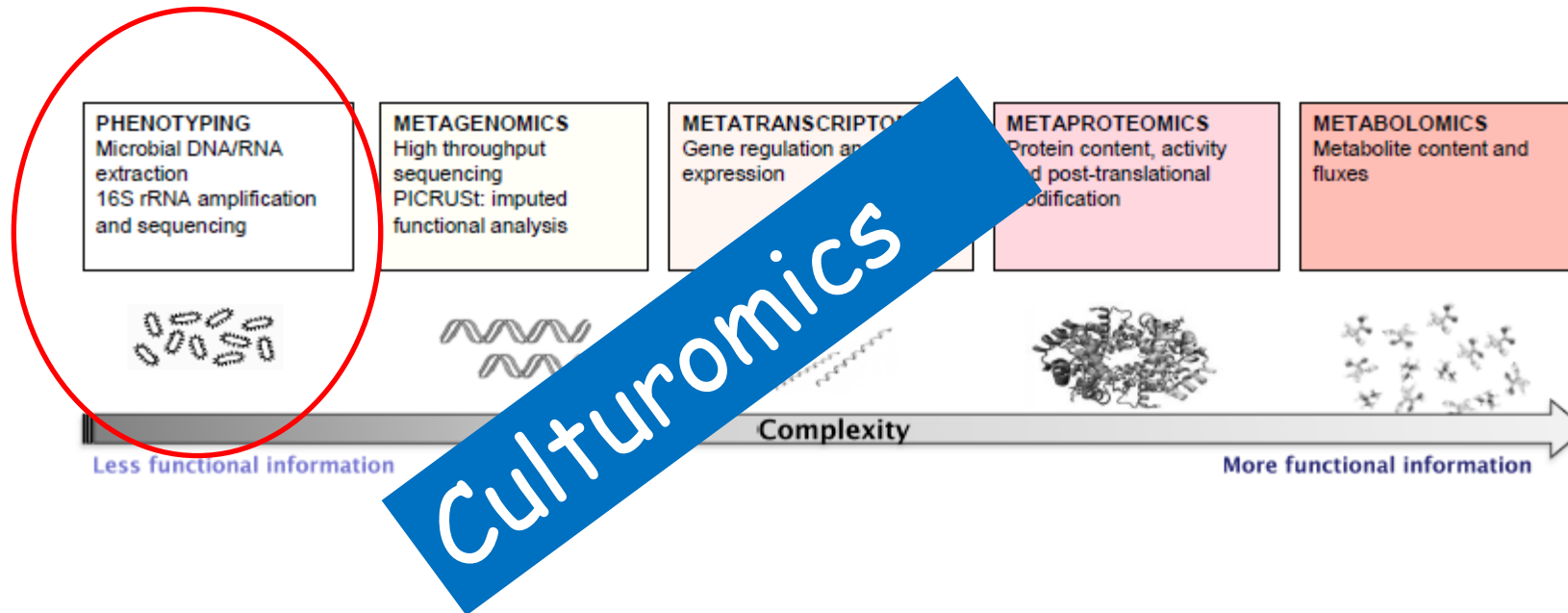


Fuente: Elaboración propia.

M. Vaquero / EL MUNDO GRÁFICOS

¿Como estudio el microbioma?

La jerarquía funcional del microbioma

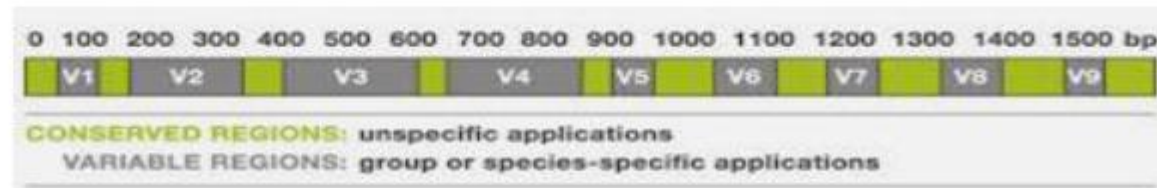
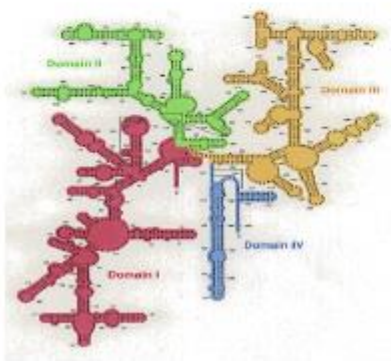
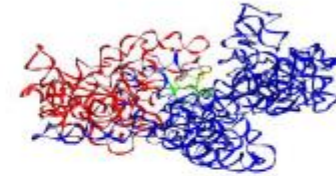


Serrano-Villar et al, 2017. doi: 10.1097/COH.0000000000000430

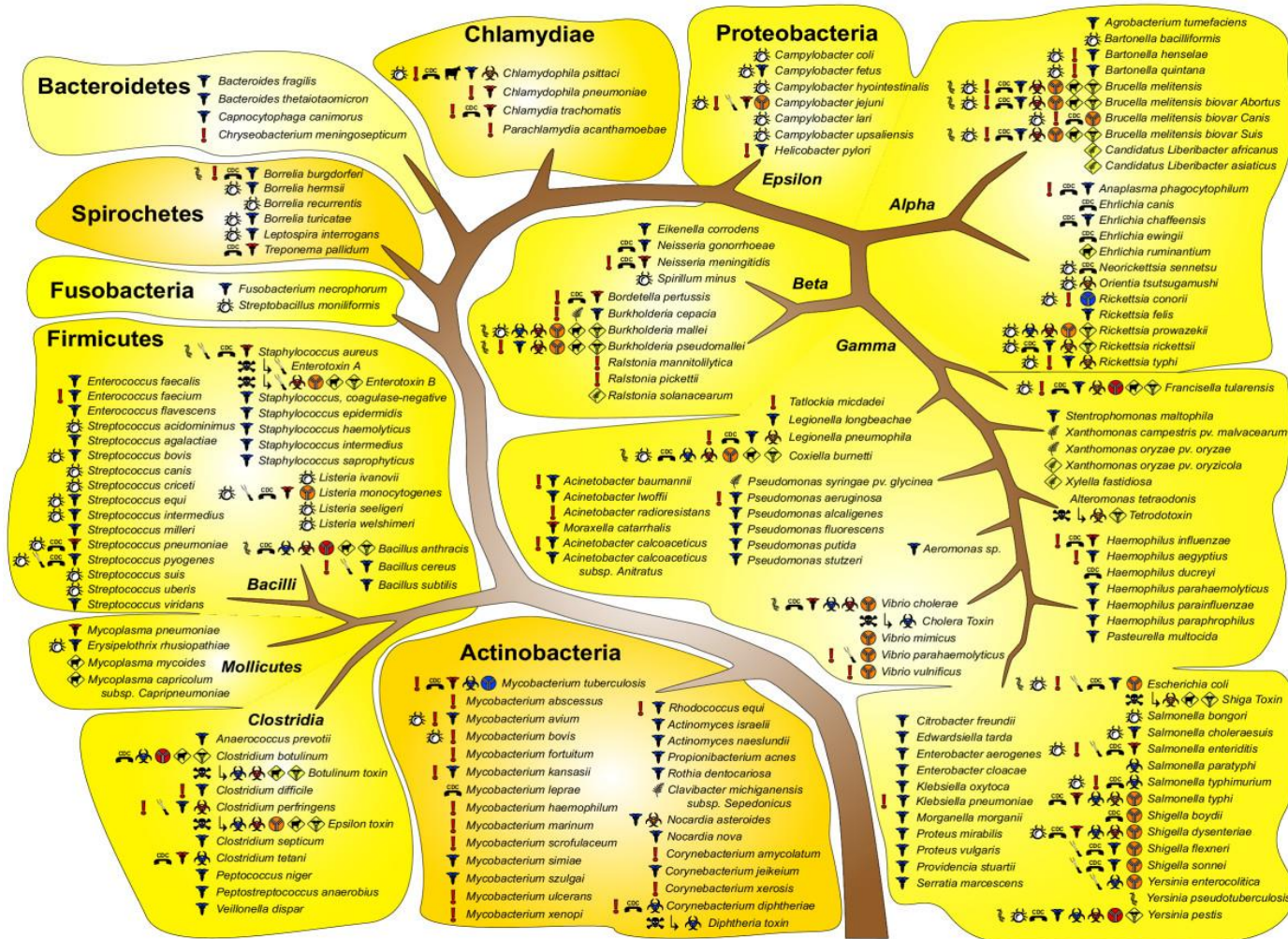
Limitaciones actuales en el estudio del microbioma

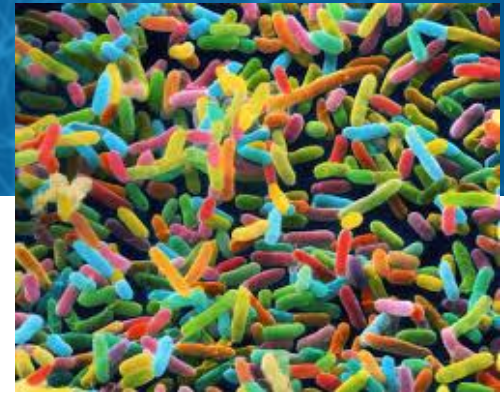
16S rRNA – un viejo conocido

- Genes conservados de las bacterias
- **Bacteria:** rRNA (5S, 16S-1540bp- and 23S)



Limitaciones actuales en el estudio del microbioma





Microbiome Challenges

- To date only close to 1-5% of microorganisms of samples can be growth and isolated by culture. This trend is changing: culturomics
- **New platforms of whole generation sequencing (WGS)** and advances in bioinformatic sciences allow a deeper analysis of microbial population inhabiting our body: directly without previous growth , culture or isolation

Culturomics también es una realidad..... ¿Qué es culturomics?



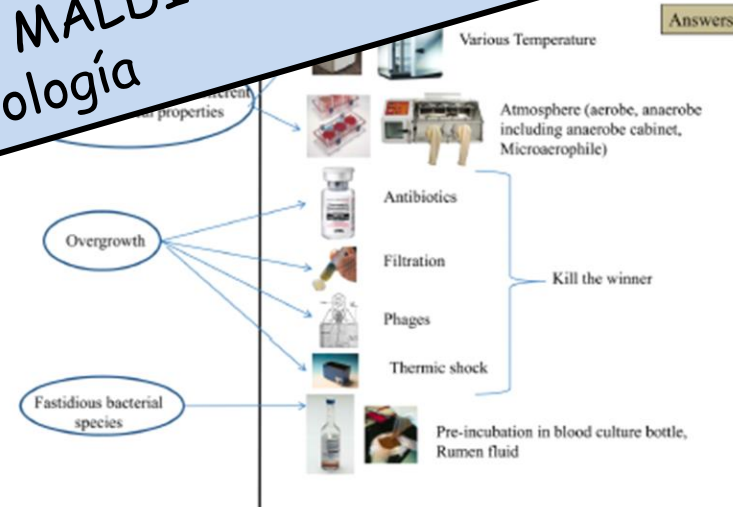
The Rebirth of Culture in Microbiology through the Example of Culturomics To Study Human Gut Microbiota

Jean-Christophe Lagier, Perrine Hugon, Saber Khelaifa, Pierre-Edouard Fournier
Aix Marseille Université, URMITE, UM63, CNRS 7278, IRD 198, INSERM 1095, Marseille, France

InnovaMicro Lab necesitará:

- Tener un sistema de registro de muestras muy ágil
- Sembrar las muestras clínicas de manera automatizada
- Incubar las placas de cultivo en incubadores con distintas atmósferas
- Analisis de las colonias de manera rápida y automatizada a partir de medios de cultivo diversos: sistemas digitales
- Identificar rápidamente las colonias: MALDI-TOF-molecular
- En definitiva, automatizar la bacteriología

FIG 1 A MALDI-TOF incrementation database in a 4,000-bed university hospital in Marseille, France. The number of spectra has tripled in 3 years because we added the spectra of all the bacterial species identified by molecular tools that were cultured from routine laboratory samples and in culturomics studies.



XUNTA
DE GALICIA



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA

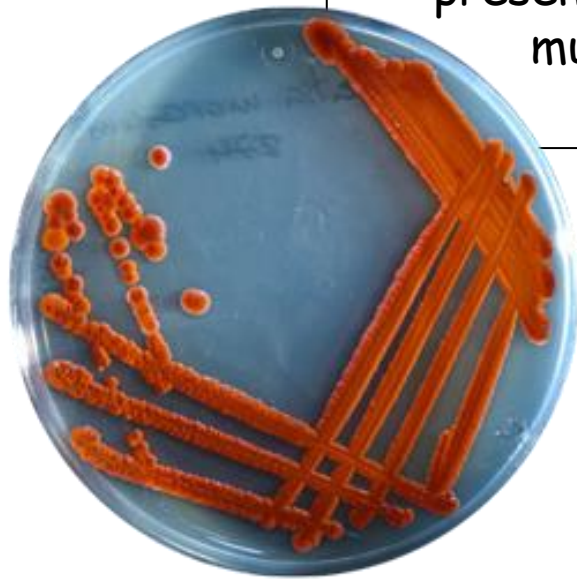
FONDO EUROPEO DE
DESARROLLO
REGIONAL
"Unha maneira de facer Europa"



ANTES...

Cultivo

1-5 % de los
microorganismos
presentes en la
muestra



METAGENÓMICA



Estudio

InnovaMicro Lab. Reto 2.

Culturomics+ Metagenomics Optimizada

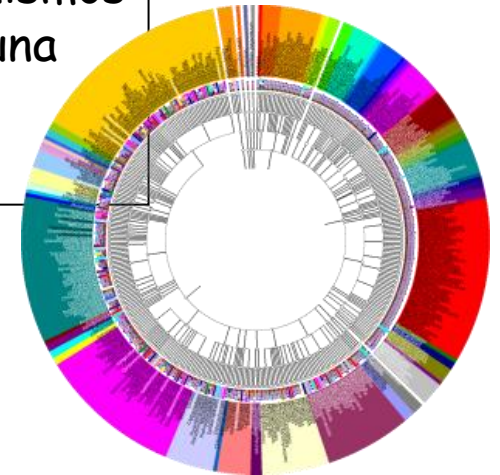
Sin necesidad de aislar y
cultivar los
microorganismos.

...DESPUÉS

Técnicas de
secuenciación
masiva

(NEXT GENERATION
SEQUENCING)

Detección del 100 %
de los microorganismos
presentes en una
muestra



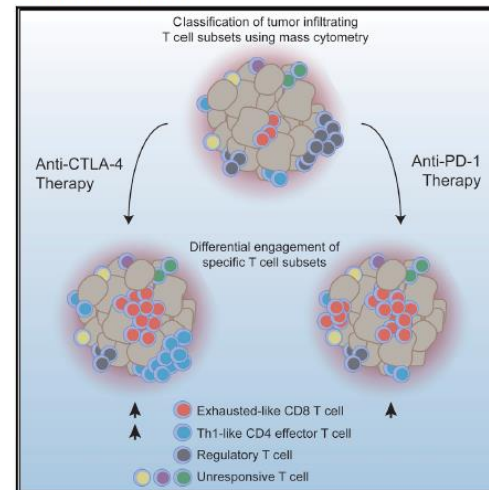
La Inmunoterapia está revolucionando el tratamiento de algunos tumores: pulmón, melanoma metastásico y renal

Cell

Article

Distinct Cellular Mechanisms Underlie Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Checkpoint Blockade

Graphical Abstract



Authors

Spencer C. Wei, Jacob H. Levine, Alexandria P. Cogdill, ..., Jennifer A. Wargo, Dana Pe'er, James P. Allison

Correspondence

scwei@mdanderson.org (S.C.W.), jallison@mdanderson.org (J.P.A.)

In Brief

Anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint-blockade therapies target distinct tumor-infiltrating T cell populations to induce tumor rejection.

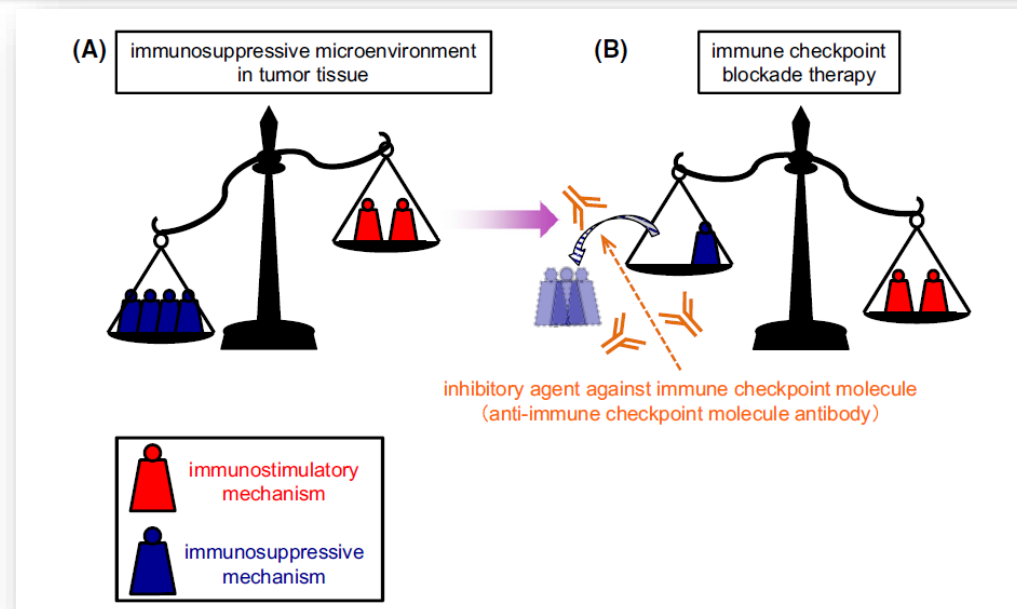
Highlights

- Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 utilize distinct cellular mechanisms
- T cell responses to different tumor models are fundamentally similar
- Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 both target subsets of exhausted-like CD8 T cells
- CTLA-4 blockade induces expansion of ICOS⁺ Th1-like CD4 T cells

REVIEW

Microbial biomarkers for immune checkpoint blockade therapy against cancer

Keishi Adachi¹ • Koji Tamada¹



Múltiples ejemplos de como la microbiota intestinal modula la respuesta a la inmunoterapia

CANCER IMMUNOTHERAPY

Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota

Marie Vétizou,^{1,2,3} Jonathan M. Pitt,^{1,2,3} Romain Daillère,^{1,2,3} Patricia Lepage,⁴ Nadine Waldschmitt,⁵ Caroline Flament,^{1,2,6} Sylvie Rusakiewicz,^{1,2,6} Bertrand Routy,^{1,2,3,6} Maria P. Roberti,^{1,2,6} Connie P. M. Duong,^{1,2,6} Vichnou Poirier-Colame,^{1,2,6} Antoine Roux,^{1,2,7} Sonia Becharef,^{1,2,6} Silvia Formenti,⁸ Encouse Golden,⁹ Sascha Cording,⁹ Gerard Eberl,⁹ Andreas Schlitzer,¹⁰ Florent Ginhoux,¹⁰ Sridhar Mani,¹¹ Takahiro Yamazaki,^{1,2,6} Nicolas Jacquemet,^{1,2,3} David P. Enot,^{1,7,12} Marion Bérard,¹³ Jérôme Nigou,^{14,15} Paule Opolon,¹ Alexander Eggermont,^{1,2,16} Paul-Louis Woerther,¹⁷ Elisabeth Chachaty,¹⁷ Nathalie Chaput,^{1,18} Caroline Robert,^{1,16,19} Christina Mateus,^{1,16} Guido Kroemer,^{7,12,20,21,22} Didier Raoult,²³ Ivo Gomperts Boneca,^{24,25*} Franck Carbonnel,^{2,26*} Mathias Chamailard,^{2*} Laurence Zitvogel^{1,2,3,6,†}

27 NOVEMBER 2015 • VOL 350 ISSUE 6264 1079

Science

REPORTS

Cite as: B. Routy et al., *Science* 10.1126/science.aan3706 (2017).

Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors

Bertrand Routy,^{1,2,3} Emmanuelle Le Chatelier,⁴ Lisa Derosa,^{1,2,3} Connie P. M. Duong,^{1,2,5} Maryam Tidjani Alou,^{1,2,3} Romain Daillère,^{1,2,3} Aurélie Fluckiger,^{1,2,3} Meriem Messaoudene,^{1,2} Conrad Rauber,^{1,2,3} Maria P. Roberti,^{1,2,3} Marine Fidelle,^{1,2,3} Caroline Flament,^{1,2,3} Vichnou Poirier-Colame,^{1,2,3} Paule Opolon,⁶ Christophe Klein,⁷ Kristina Iribarren,^{8,9,10,11,12} Laura Mondragón,^{8,9,10,11,12} Nicolas Jacquemet,^{1,2,3} Bo Qu,^{1,2,3} Gladys Ferrere,^{1,2,3} Céline Clémenson,^{1,33} Laura Mezquita,^{1,14} Jordi Remon Masip,^{1,14} Charles Naltet,¹⁵ Solenn Brosseau,¹⁵ Coureche Kaderbhai,¹⁶ Corentin Richard,¹⁶ Hira Rizvi,¹⁷ Florence Levenez,¹ Nathalie Galleron,⁴ Benoit Quinquis,⁴ Nicolas Pons,⁴ Bernhard Ryffel,¹⁸ Véronique Minard-Colin,^{1,19} Patrick Gonin,^{1,20} Jean-Charles Soria,^{1,14} Eric Deutsch,^{1,13} Yohann Loriot,^{1,3,14} François Ghiringhelli,¹⁶ Gérard Zalcman,¹⁵ François Goldwasser,^{9,21,22} Bernard Escudier,^{1,14,23} Matthew D. Hellmann,^{24,25} Alexander Eggermont,^{1,2,14} Didier Raoult,²⁶ Laurence Albiges,^{1,3,14} Guido Kroemer,^{8,9,10,11,12,27,28*} Laurence Zitvogel^{1,2,3,38}

Science

REPORTS

Cite as: V. Gopalakrishnan et al., *Science* 10.1126/science.aan4236 (2017).

Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients

V. Gopalakrishnan,^{1,2*} C. N. Spencer,^{2,3*} L. Nezi,^{2*} A. Reuben,¹ M. C. Andrews,¹ T. V. Karpnits,² P. A. Prieto,^{1†} D. Vicente,¹ K. Hoffman,⁴ S. C. Wei,² A. P. Cogdill,^{1,2} L. Zhao,³ C. W. Hudgens,⁴ D. S. Hutchinson,¹ T. Manzo,³ M. Petaccia de Macedo,^{4†} T. Cotechini,² T. Kumar,² W. S. Chen,² S. M. Reddy,¹⁰ R. Szczepaniak Sloane,¹ J. Galloway-Pena,¹¹ H. Jiang,¹ P. L. Chen,² E. J. Shpall,¹² K. Rezvani,¹³ A. M. Alousi,¹² R. F. Chemaly,¹¹ S. Shelburne,^{4,14} L. M. Vence,¹⁴ P. C. Okhuysen,¹⁴ V. B. Jensen,¹⁴ A. G. Swennes,¹ F. McAllister,¹⁴ E. Marcelo Riquelme Sanchez,¹⁴ Y. Zhang,¹⁴ E. Le Chatelier,¹⁵ L. Zitvogel,¹⁶ N. Pons,¹⁵ J. L. Austin-Breneman,¹⁷ L. E. Haydu,¹ E. M. Burton,¹ J. M. Gardner,¹ E. Sirmans,¹⁷ J. Hu,¹⁸ A. J. Lazar,^{6,9} T. Tsujikawa,⁸ A. Diab,¹⁷ H. Tawbi,¹⁷ I. C. Glitza,¹⁷ W. J. Hwu,¹⁷ S. P. Patel,¹⁷ S. E. Woodman,¹⁷ R. N. Amaria,¹⁷ M. A. Davies,¹⁷ J. E. Gershenwald,¹ P. Hwu,¹⁷ J. E. Lee,¹ J. Zhang,³ L. M. Coussens,² Z. A. Cooper,^{1,16} P. A. Futreal,³ C. R. Daniel,^{4,2} N. J. Ajami,⁷ J. F. Petrosino,⁷ M. T. Tetzlaff,^{6,9} P. Sharma,^{4,19} J. P. Allison,³ R. R. Jeno,^{2*} J. A. Warde,^{1,2*}

CANCER IMMUNOTHERAPY

The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients

Vyara Matson,^{1*} Jessica Fessler,^{1*} Riyue Bao,^{2,3*} Tara Chongsawat,⁴ Yuanyuan Zha,⁴ Maria-Luisa Alegre,⁴ Jason J. Luke,⁴ Thomas F. Gajewski^{1,4,†}

Matson et al., *Science* 359, 104–108 (2018) 5 January 2018

ONCOIMMUNOLOGY
2018, VOL. 7, NO. 6, e1434468 (3 pages)
<https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1434468>

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

AUTHOR'S VIEW

The intestinal microbiota determines the clinical efficacy of immune checkpoint blockers targeting PD-1/PD-L1

Lisa Derosa^{a,b,c,d}, Bertrand Routy^{a,b,c,d,e,f}, Guido Kroemer^{g,h,i,j,k,l,m,n}, and Laurence Zitvogel^{a,b,c,d,e,f,g,h,i,j,k,l,m,n,o}

CANCER IMMUNOTHERAPY

Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy

Ayelet Sivan,^{1,*} Leticia Corrales,^{1,*} Nathaniel Hubert,² Jason B. Williams,¹ Weston Aquino-Michaels,³ Zachary M. Earley,² Franco W. Benyamin,¹ Yuk Man Lei,² Na Jahri,² Maria-Luisa Alegre,² Eugene R. Chang,² Thomas F. Gajewski^{1,2,†}

Digestive Diseases and Sciences
<https://doi.org/10.1007/s10620-018-5188-z>

CURRENT CLINICAL CONTROVERSIES



Checkpoint Inhibitors: Conquering Cancer with a Little (T)-Help from Our Microbial Friends

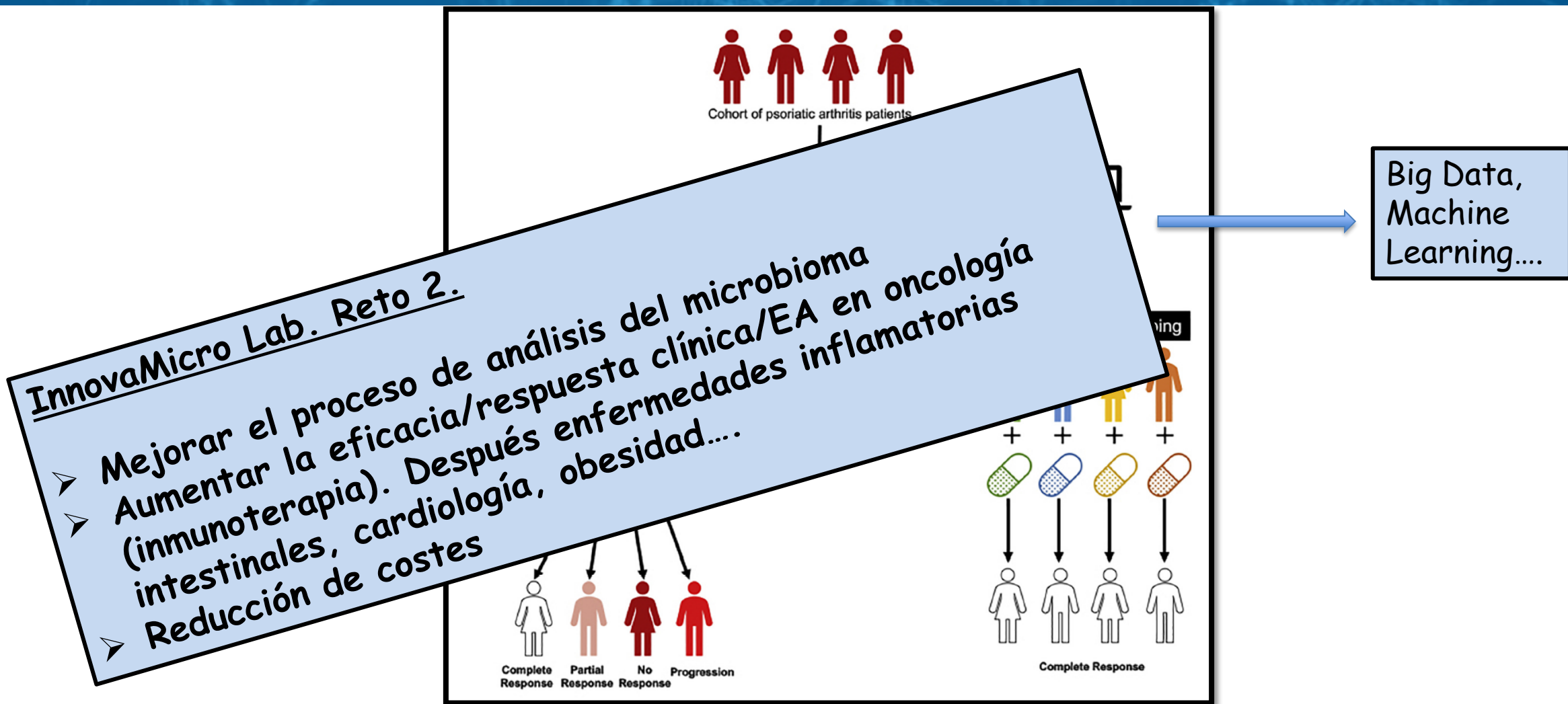
Noelle Asmar^{1,2} · Tony Ibrahim^{3,4} · Jean-François Rey¹

Immunity

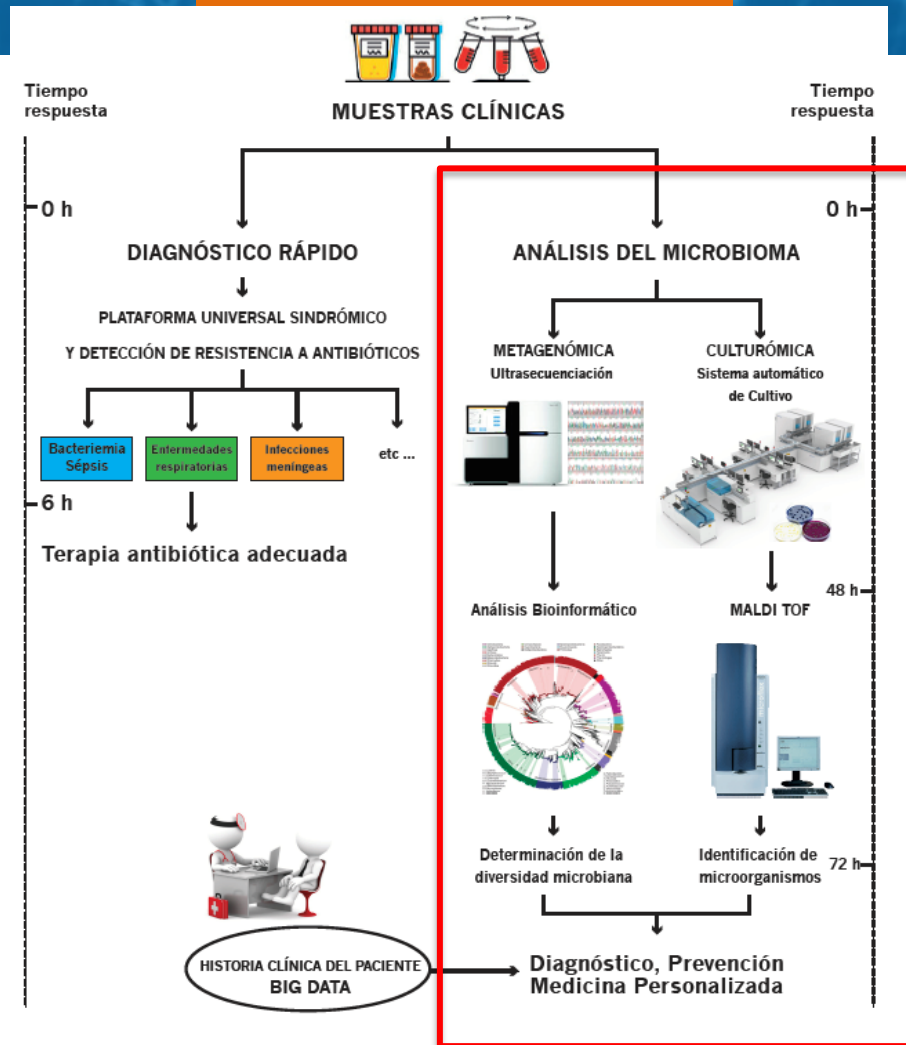
Article

Enterococcus hirae and *Barnesiella intestinihominis* Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects

Búsqueda y aplicación de la medicina personalizada y de precisión



Innova microlab

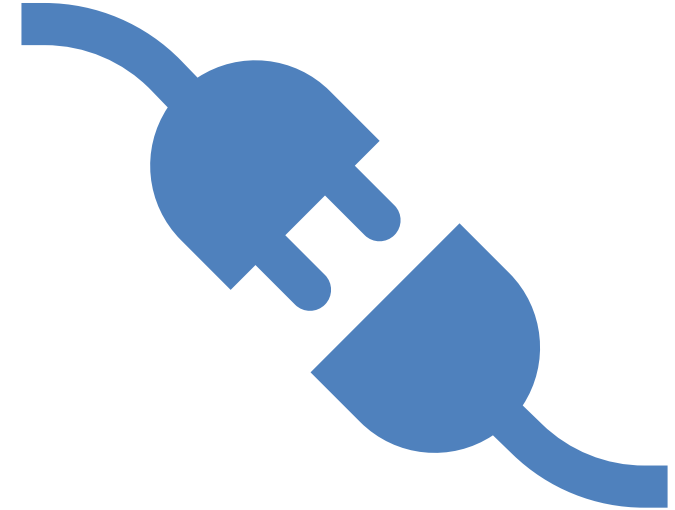


El sistema se deberá integrar con Servolab 4.0 del laboratorio de microbiología del HUAC; además de realizarse el desarrollo de algoritmos avanzados para el entorno de Big Data del SERGAS

RETO 2: Estudio del microbioma

ASPECTOS TECNOLÓGICOS CLAVE:

- EL SISTEMA DE DIAGNÓSTICO DEBERÁ **INSTALARSE E INTEGRARSE EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA DEL HUAC (SERVOLAB 4.0)**, SIGUIENDO LOS CRITERIOS DEFINIDOS POR FENIN, BAJO LA **COORDINACIÓN DEL ÁREA DE SISTEMAS DE INFORMACIÓN DEL HUAC**
- ADICIONALMENTE, BAJO LA COORDINACIÓN Y SUPERVISIÓN DE **SISTEMAS Y TECNOLOGÍAS DE LA INFORMACIÓN DEL SERGAS** Y EN EL ENTORNO DE **BIG DATA DEL SERGAS**, SE DESARROLLARÁN LOS **ALGORITMOS Y SISTEMAS QUE PERMITAN INTEGRAR LA INFORMACIÓN DEL MICROBIOMA COMO UNA VARIABLE MICROBIOLÓGICA ANALÍTICA MÁS DEL PACIENTE**, CON LA MISMA CONSIDERACIÓN QUE TIENEN OTROS MARCADORES BIOLÓGICOS

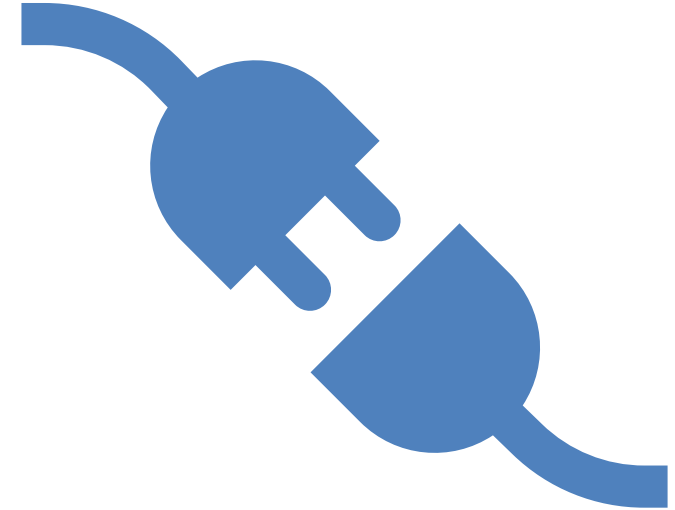


El sistema se deberá integrar con Servolab 4.0 del laboratorio de microbiología del HUAC; además de realizarse el desarrollo de algoritmos avanzados para el entorno de Big Data del SERGAS

RETO 2: Estudio del microbioma

ASPECTOS TECNOLÓGICOS CLAVE:

- SE TENDRÁN EN CUENTA TODOS LOS **REQUERIMIENTOS TÉCNICO LEGALES** DERIVADOS DE LA **NORMATIVA DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN Y DE PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS**
- **AUTOMATIZACIÓN** DE TODOS LOS PROCESOS GARANTIZANDO SU TRAZABILIDAD, INCLUYENDO LA OPCIÓN DE **REPROCESAR LOS DATOS BRUTOS** ORIGINALES
- **DISPONIBILIDAD SUPERIOR AL 99%**, CON DETECCIÓN AUTOMÁTICA DE INCIDENCIAS Y REPORTE AL SOPORTE DEL FABRICANTE.
- **MINIMIZACIÓN DE ALMACENAMIENTO DE DATOS** EN EL LABORATORIO, LOS REPOSITORIOS DE INFORMACIÓN DEBERÁN RESIDIR EN EL CPD DEL ÁREA



Preguntas



En ambos retos se buscan soluciones innovadoras que no sea comerciales (TRL de partida 4-5) pero que puedan llevarse a un piloto funcional completo en el marco del proyecto (TRL final 7)

Innova Microlab como un proyecto de compra pública precomercial

EL PROYECTO INNOVA MICROLAB SE ARTICULARÁ COMO UN PROYECTO DE **COMPRA PÚBLICA PRECOMERCIAL** PARA LA CONTRATACIÓN DE SERVICIOS DE I+D.

EL OBJETIVO SERÁ **IMPULSAR SOLUCIONES INNOVADORAS NO COMERCIALES** QUE ACTUALMENTE ESTÉN EN TRL 4-5 PARA **IMPLANTARLAS EN EL ENTORNO REAL** DEL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA DEL HUAC COMO **PROTOTIPOS PLENAMENTE FUNCIONALES**

					CPP	CPTI
TRL 1	ENTORNO DE LABORATORIO	INVESTIGACIÓN	PRUEBA DE CONCEPTO	INVESTIGACIÓN BÁSICA		
TRL 2				FORMULACIÓN TECNOLÓGICA		
TRL 3				INVESTIGACIÓN APLICADA		
TRL 4				DESARROLLO A PEQUEÑA ESCALA		
TRL 5				DESARROLLO A ESCALA REAL		
TRL 6	ENTORNO DE SIMULACIÓN	DESARROLLO	PROTOTIPO DEMOSTRADOR	PROTOTIPO VALIDADO EN ENTORNO SIMULADO		
TRL 7				PROTOTIPO VALIDADO EN ENTORNO REAL		
TRL 8	ENTORNO REAL	INNOVACION	PRODUCTO COMERCIALIZABLE	PRIMER SISTEMA COMERCIAL		
TRL 9			DESPLIEGUE	APLICACIÓN COMERCIAL		

Las previsiones actuales son de publicar las licitaciones correspondientes a finales de 2021, la ejecución se podrá alargar hasta junio de 2023

Fases del proyecto



Preguntas



Gracias

*Para cualquier duda ponerse en contacto con:
innovacion.acis@sergas.es*