



## INFORMACION TÉCNICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

El estudio de **COMPATIBILIDAD FOCUS - GeneScreen®**, diseñado por el grupo **Eurofins (Megalab-Genoma)**, es actualmente el análisis más completo para la detección de enfermedades recesivas, incluyendo las de mayor frecuencia en población europea.

Se realiza el análisis de **30 GENES** asociados a **> 30 ENFERMEDADES** monogénicas con patrón de herencia autosómica recesiva y ligadas al cromosoma X.

### INDICACIONES

- Antecedentes personales / familiares de enfermedades hereditarias.
- Disminución del riesgo en la transmisión de enfermedades hereditarias.
- Parejas consanguíneas.
- Parejas que requieran de donación de gametos, seleccionando el donante más apropiado.
- Bancos de gametos o clínicas de reproducción, para analizar a donantes de óvulos o espermatozoides.

### PROCEDIMIENTO

- Estudio de mutaciones puntuales (variantes de secuencia de una base e indels: pequeñas inserciones y deleciones) de la secuencia codificante (todos los exones) y regiones no codificantes adyacentes ( $\pm 5$  nucleótidos) de 30 genes<sup>1</sup>. Análisis de secuenciación realizado según sistema de NGS (*Next Generation Sequencing*) de Illumina.
- La identificación y evaluación de las variantes de secuencia, se realiza mediante análisis informático para detectar las posibles mutaciones encontradas en los genes estudiados.
- Determinación del tamaño de la secuencia (CGG)<sub>n</sub> del gen *FMR1* (*fragile X mental retardation 1*) de Xq27.3, basado en el análisis de DNA genómico aislado de células sanguíneas con un procedimiento de PCR fluorescente.
- La deleción homocigótica del gen *SMN1* y el número de copias de *SMN1* y *SMN2* son estudiados mediante el análisis de los exones 7 y 8 de ambos genes basado en MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*).

Las enfermedades han sido elegidas por su frecuencia de portadores, severidad del fenotipo en el nacimiento y la patogenicidad asociada siguiendo las indicaciones del *American College of Medical Genetics* (ACMG) (Grody et al., *Genet Med* 2013; 15: 482-483).

---

<sup>1</sup> TABLA 1 : Listado de genes y patologías estudiadas

## RESULTADOS OBTENIDOS

**Positivo:** presencia de una o más mutaciones. Nuestros genetistas explicarán el significado de los resultados en el contexto del asesoramiento genético y, si es preciso, se comunicará la necesidad de extender el análisis a los progenitores para confirmar la segregación familiar.

En este caso, el test se deberá llevar a cabo también en el otro integrante de la pareja. Si los dos son portadores de una mutación en el mismo gen, existe riesgo de tener hijos enfermos. Debe evaluarse también los familiares en riesgo.

Las variantes reportadas serán clasificadas en:

- Patogénicas: mutaciones relevantes causantes de síndromes claramente establecidos
- Probablemente patogénica: variantes con probable relevancia clínica y que pueden causar síndromes claramente establecidos.
- Variantes de significado incierto (VOUS): hallazgos sin suficiente evidencia disponible para la determinación inequívoca de su importancia clínica.
- Benignas: variantes comunes observadas en la población en general sin fenotipo conocido o heredadas de uno de los progenitores sano

Si ambos miembros de la pareja son positivos, es decir, portadores de una mutación con importancia patogénica conocida en el mismo gen, nuestro genetista puede proporcionar asesoramiento de las opciones de diagnóstico actualmente disponibles para controlar el estado de salud del feto, en caso de futuros embarazos

**Negativo:** no se han identificado variantes asociadas a enfermedad en los genes analizados

Un resultado negativo indica que la persona que se ha realizado el test no es portadora para las mutaciones estudiadas. Sin embargo, siempre hay que considerar que queda un riesgo residual.

## VALORES DE REFERENCIA

Solo se analizarán los genes incluidos en el panel. Se informaran sólo las variantes clasificadas como *patogénicas*, *probablemente patogénicas* y *variantes de significado clínico incierto* (VOUS), de acuerdo con la literatura y la clasificación actual en ClinVar - NCBI, dbSNP - NCBI y otras fuentes de NCBI y *Human Gene Mutation Database* (HGMD), actualizadas hasta la fecha de la realización del análisis. Además, acorde con las indicaciones del Colegio Americano de Genética Médica (ACMG), solo las mutaciones con MAF <5% (1000 *Genomes Project*) serán consideradas patogénicas o probablemente patogénicas.

**\*MAF:** frecuencia con la que el alelo menos común está presente en la población en general.

## COBERTURA DE LAS REGIONES DIANA

Se entiende por cobertura de las regiones diana, el número promedio de lecturas obtenidas de la secuenciación para cada base de nucleótidos que constituyen el gen. Las variantes con una profundidad de lectura (número de lecturas) inferior a 30X son excluidas del algoritmo de análisis bioinformático.

## FIABILIDAD

Las técnicas actuales de secuenciación de DNA tienen una precisión superior al 99%. A pesar de la alta tasa de fiabilidad, un resultado negativo reduce significativamente pero no descarta por completo el estatus de portador. Los resultados de este test, junto con los beneficios y limitaciones deben ser explicados a los pacientes.

## LIMITACIONES DEL TEST

- Mutaciones intrónicas
- Inversiones o deleciones/duplicaciones de más de 20 bp
- Mosaicismos germinales
- Mutaciones en genes no estudiados

Un resultado negativo no excluye la posibilidad de la existencia de mutaciones fuera de las regiones analizadas. Algunas regiones del ADN pueden no ser secuenciadas o tener una cobertura menor a la requerida por nuestros criterios de calidad. Por lo tanto, estas regiones no se incluyen en el análisis si no cumplen con los estándares cualitativos requeridos.

La detección de variaciones genéticas no siempre implica que la persona desarrolle una determinada patología o la gravedad de los síntomas relacionados, ni cuándo esta persona pueda desarrollar la enfermedad.

Pueden detectarse variantes genéticas que no puedan clasificarse con el conocimiento médico y científico actual. La interpretación de estas variantes se basa en el conocimiento más actualizado disponible hasta la fecha. Tal interpretación puede cambiar en el futuro, cuando se adquiera nueva información científica y médica sobre la estructura del genoma y puede afectar a la evaluación de las mismas.

Algunas patologías pueden ser causadas o reguladas por más de una variante en el ADN, en uno o más genes. Algunas de estas variaciones pueden no ser identificadas o pueden no estar validadas aún por la comunidad científica y, por lo tanto, no pueden clasificarse como variaciones patogénicas en el momento del análisis. Para una interpretación correcta de los resultados, se requiere tener la información más precisa posible sobre la salud del paciente/donante y cualquier patología en la historia clínica de la pareja y sus familiares. Esta información permite a nuestros genetistas una mejor interpretación de los resultados.

La principal limitación inherente a la metodología NGS es la falta de uniformidad en la cobertura de cada región genética examinada. Debido a esta limitación, las pruebas NGS pueden no detectar mutaciones genéticas específicas en los genes seleccionados.

## TIEMPO DE RESPUESTA

Los resultados estarán disponibles en 3-4 semanas desde la fecha de recepción de la muestra. Este tiempo puede prolongarse en determinados casos como pueden ser: necesidad de repetición, resultados no óptimos, necesidad de pruebas complementarias debido a dudas en la interpretación.

Todos sus datos serán tratados con extrema confidencialidad y de acuerdo con las leyes de privacidad vigentes (En conformidad con la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/2002,). Los resultados de la prueba se comunicarán solo a los profesionales de la salud

involucrados en la realización de la prueba o al genetista (si fuera necesario). Además, los resultados de las pruebas se pueden emitir a quienes, por ley, pueden tener acceso a ellos.

### CONSERVACIÓN DE LA MUESTRA

Las muestras biológicas se identificaran con código de barras e ID numérico, por lo que no se asocian datos de identificación con el tubo. En cualquier caso, después de 60 días a partir de la emisión del informe las muestras biológicas se eliminarán de acuerdo con la legislación vigente.

Por lo tanto, considero que la información expuesta por el profesional sanitario \_\_\_\_\_ ha sido claro, detallado, suficiente y exhaustiva, y declaro haber entendido y evaluado todos los aspectos, que se han informado anteriormente en las páginas 1-3, con respecto al examen GeneScreen®,

ACEPTO

NO ACEPTO

Doy mi consentimiento para la ejecución del análisis antes mencionado, aceptando los límites de la prueba y el tiempo estimado de presentación de informes puede verse modificado en los casos descritos anteriormente

También declaro que he leído esta información y el consentimiento informado en su totalidad, que me fue explicado cada uno de sus partes, entendiéndolo completamente el contenido, he tenido la oportunidad de hacer preguntas y discutir la prueba, y he tenido la oportunidad de utilizar el servicio de asesoramiento genético antes de firmar este consentimiento informado

ACEPTO

NO ACEPTO

También declaro haber sido informado sobre el hecho de que, aunque el examen GeneScreen® se puede realizar en un solo individuo, es preferible realizar la prueba en ambos portadores de gametos.

El abajo firmante declara que ha leído y entendido la información de conformidad con la ley 14/2007, de investigación biomédica, artículo 47 y 48, presentado por usted, sobre "el protección de personas y otros sujetos en relación con el procesamiento de datos personales", y autoriza al personal del laboratorio MEGALAB-GENOMA al procesamiento de datos personales. También doy mi consentimiento para el procesamiento de sus datos analíticos, completamente anonimizados, para su posible uso con fines de investigación y / o estadísticos.

Fecha \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_ Firma del paciente

Nombre del Médico: \_\_\_\_\_ Firma del médico

*TABLA 1: Listado de genes estudiados*

LISTADO DE GENES			
ACADM	FMR1	HADHA	SERPINA1
AGXT	GAA	HBA1	SLC26A2
ARSA	GALC	HBA2	SMN1
ATP7B	GALT	HBB	
BTD	GBA	HEXA	
CBS	GJB1	MEFV	
CFTR	GJB2	MMACHC	
DHCR7	GJB6	PAH	
EMD	GLA	PMM2	