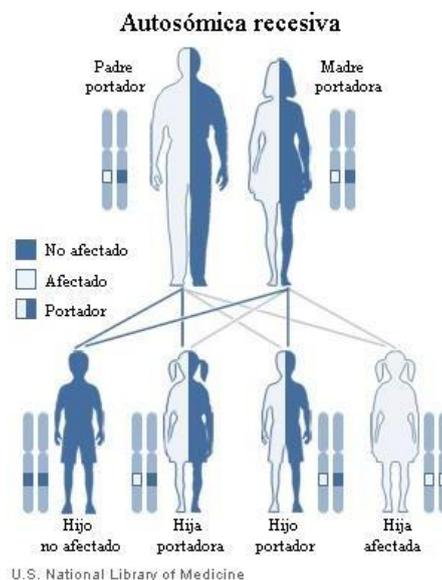


TEST DE COMPATIBILIDAD GENÉTICA *PLUS - GeneScreen®*

Según datos obtenidos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que 1 de cada 100 recién nacidos presenta una enfermedad genética.

Las enfermedades recesivas son aquellas que se transmiten cuando ambos progenitores son portadores de una mutación patológica y la transmiten a su descendencia. Cuando ambos progenitores son portadores de la misma enfermedad genética, existe un 25% de riesgo de transmitirla.

Cualquier persona puede ser portadora de una o más mutaciones, aunque no presenten antecedentes familiares. En la mayoría de los casos los portadores de enfermedades genéticas nunca presentan síntomas o manifiestan la patología.



Cuando los dos progenitores son portadores de una mutación en el mismo gen, pueden tener un hijo afecto.

El cribado preconcepcional de enfermedades recesivas resulta de gran utilidad para la planificación familiar en parejas que deseen tener hijos y quieran conocer el riesgo de transmisión de una enfermedad recesiva a su descendencia, sin ser necesario que se hayan descrito antecedentes familiares.

Todo el proceso debe ir acompañado de un adecuado asesoramiento genético, mediante el cual, un especialista en genética humana proporcione la información necesaria antes y después de realizar la prueba.

INFORMACION TÉCNICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

El estudio de **COMPATIBILIDAD PLUS- 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 **550 GENES** asociados a **700 ENFERMEDADES** monogénicas con patrón de herencia autosómica recesiva y ligada 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 esperma.

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 (± 5 nucleótidos) de 550 genes¹. 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)_n 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).

¹ 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 paciente

TABLA 1: Listado de genes y patologías estudiadas

LISTADO DE GENES						
AAAS	CD40LG	EGR2	HAMP	MMACHC	PKHD1	SMN1
ABCA12	CDH23	EIF2AK3	HAX1	MOCS1	PKLR	SMPD1
ABCA3	CDKL5	ELK1	HBA1	MOCS2	PLA2G6	SMS
ABCB11	CEP290	ENPP1	HBB	MOGS	PLCE1	SNAP29
ABCB4	CFP	EPM2A	HCCS	MPDU1	PLDN	SOX3
ABCC8	CFTR	ERBB3	HESX1	MPI	PLEC	SP110
ABCD1	CHRNA1	ERCC2	HEXA	MPL	PLEKHG5	SRD5A2
ACAD9	CHRND	ERCC3	HEXB	MPV17	PLG	SRD5A3
ACADM	CHRNA1	ERCC4	HFE2	MPZ	PLOD1	SRPX2
ACADVL	CLCN5	ERCC5	HGSNAT	MRPS16	PLP1	ST3GAL3
ACAT1	CLCN7	ERCC6	HIBCH	MRPS22	PMM2	ST3GAL5
ACOX1	CLDN1	ERCC8	HLCS	MTM1	PMP22	STAR
ACSL4	CLDN19	ESCO2	HMGCL	MUT	PNPO	STAT1
ADA	CLN3	ETFA	HPD	MVK	POLG	STIM1
ADAMTS13	CLN5	ETFB	HPRT1	MYD88	POMGNT1	STRA6
ADAMTSL2	CLN6	ETFDH	HSD11B2	MYO5A	POMT1	STX11
ADCK3	CLN8	ETHE1	HSD17B10	MYO7A	POMT2	STXBP2
AGL	CLRN1	EVC2	HSD17B3	NAGLU	POR	SUCLA2
AGPS	COG1	F8	HSD17B4	NAGS	POU1F1	SUCLG1
AGTR2	COG7	F9	HSD3B2	NBN	PPT1	SUOX
AHI1	COG8	FAH	HSPG2	NDP	PQBP1	SURF1
AIRE	COL17A1	FAM126A	HUWE1	NDUFA1	PRF1	SYP
ALDH3A2	COL1A1	FAM20C	ICOS	NDUFAF2	PROP1	TAT
ALDH5A1	COL1A2	FANCB	IDS	NDUFAF4	PRPS1	TAZ
ALDH7A1	COL4A3	FANCC	IDUA	NDUFS3	PRSS12	TBCE
ALDOB	COL4A4	FAS	IFNGR1	NDUFS4	PRX	TCF4
ALG1	COL4A5	FASLG	IFNGR2	NDUFS6	PSAP	TCIRG1
ALG12	COL6A1	FASTKD2	IFT80	NDUFS7	PTEN	TGM1
ALG2	COL6A2	FBLN5	IGBP1	NDUFS8	PTH1R	TH
ALG3	COL6A3	FERMT3	IGHMBP2	NDUFV1	PYGM	TIMM8A
ALG6	COL7A1	FGA	IKBKAP	NEB	RAB23	TK2
ALG8	COQ2	FGD1	IKBKG	NEU1	RAB27A	TMEM67
ALG9	COQ9	FGD4	IL12B	NEUROG3	RAB39B	TNFRSF11B
ALMS1	COX10	FH	IL12RB1	NHEJ1	RAB3GAP1	TPP1
ALPL	COX15	FKRP	IL1RAPL1	NHLRC1	RAB3GAP2	TRAPPC9
ALS2	COX6B1	FKTN	IL1RN	NHS	RAG1	TREX1
AMACR	CPS1	FMR1	IL2RG	NLGN3	RAG2	TRIM37
AMT	CPT1A	FOLR1	INSR	NLGN4X	RAPSN	TSFM
ANTXR2	CPT2	FOXG1	INVS	NPC1	RELN	TSHB
AP1S2	CRTAP	FOXP1	IQCB1	NPC2	RFT1	TSPAN7
AP3B1	CSTB	FOXP3	ITGA6	NPHP1	RMRP	TSPYL1
APTX	CTNS	FRAS1	ITGB4	NPHP3	RNASEH2A	TTPA

LISTADO DE GENES						
AR	CTSD	FREM2	IVD	NPHP4	RNASEH2B	TUBA1A
ARHGEF6	CTSK	FTSJ1	JAK3	NPHS1	RNASEH2C	TUFM
ARHGEF9	CUL4B	FUCA1	KCNJ1	NPHS2	RPGRIP1L	TUSC3
ARSA	CYP11A1	G6PC	KDM5C	NR5A1	RPL10	TYK2
ARSB	CYP11B1	G6PC3	KIAA2022	NSD1	RPS6KA3	TYMP
ARSE	CYP17A1	G6PD	L1CAM	NSDHL	RRM2B	UBA1
ARX	CYP21A2	GAA	LAMA2	NSUN2	SACS	UBE2A
ASL	CYP27A1	GALC	LAMA3	NTRK1	SAMHD1	UBE3A
ASPA	CYP27B1	GALK1	LAMB2	NUP62	SBDS	UBR1
ASS1	DBT	GALT	LAMB3	OCRL	SC5DL	UNC13D
ATM	DCLRE1C	GAMT	LAMC2	OFD1	SCNN1A	UPF3B
ATP6AP2	DCX	GBA	LAMP2	OPA3	SCNN1B	UQCRB
ATP6V0A2	DDB2	GBE1	LARGE	OPHN1	SCNN1G	UQCRCQ
ATP7A	DDC	GCDH	LBR	ORAI1	SCO1	UROS
ATP7B	DGUOK	GCSH	LEPRE1	OSTM1	SCO2	USH1C
ATP8B1	DHCR24	GDAP1	LHCGR	OTC	SFTPFB	USH1G
ATR	DHCR7	GDI1	LHX3	OXCT1	SFTPC	USH2A
ATRX	DKC1	GFM1	LIFR	PAH	SGSH	VDR
AUH	DLD	GJB2	LIG4	PAK3	SH2D1A	VIPAR
B4GALT1	DLL3	GJC2	LMNA	PANK2	SHROOM4	VLDLR
BCKDHA	DMD	GK	LRP2	PC	SIL1	VPS13B
BCKDHB	DMP1	GLA	LRPPRC	PCCA	SLC12A1	VPS33B
BCOR	DNAJC19	GLB1	LYST	PCCB	SLC12A6	WAS
BCS1L	DNMT3B	GLDC	MAGT1	PCDH19	SLC16A2	WNT10A
BLM	DOCK8	GLE1	MAN2B1	PDHA1	SLC17A5	WNT3
BRWD3	DOK7	GNPTAB	MBTPS2	PDHX	SLC22A5	WNT7A
BTD	DOLK	GNRHR	MCOLN1	PDP1	SLC25A15	XIAP
BTK	DPAGT1	GPC3	MECP2	PDSS1	SLC25A20	XPA
C10orf2	DPM1	GPR98	MED12	PDSS2	SLC25A22	XPC
CA2	DPYD	GRIA3	MEFV	PEX1	SLC26A2	ZDHHC9
CASK	DSP	GRIK2	MFSD8	PEX10	SLC35A1	ZEB2
CASP10	DYNC2H1	GSS	MGAT2	PEX12	SLC35C1	ZIC3
CBS	EDA	GTF2H5	MID1	PEX13	SLC35D1	ZMPSTE24
CD19	EDN3	GUSB	MKS1	PEX26	SLC37A4	ZNF469
CD3D	EDNRB	HADH	MLC1	PEX5	SLC4A11	ZNF711
CD3E	EFEMP2	HADHA	MMAA	PEX7	SLC6A8	ZNF81
CD3G	EFNB1	HADHB	MMAB	PGK1	SLC9A6	