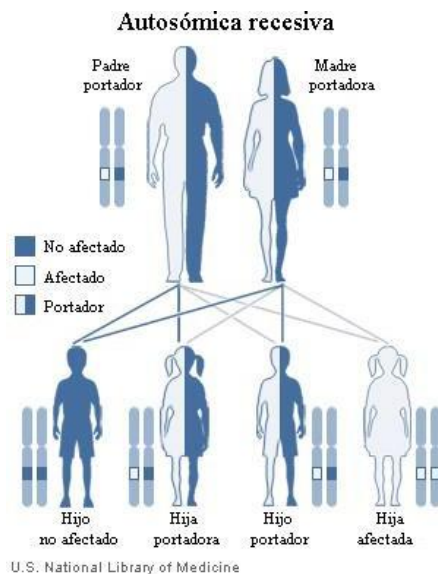


TEST DE COMPATIBILIDAD GENÉTICA *PREMIUM - GeneScreen®*

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 PREMIUM- GeneScreen® expanded**, 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 **925 GENES** asociados a **>1500 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 925 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 (*MultiplexLigation-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® expanded,

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® expanden 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	CD320	ELK1	HBA2	MOGS	PLEKHG5	SNAI2
ABCA12	CD3D	EMD	HBB	MPDU1	PLG	SNAP29
ABCA3	CD3E	ENO3	HCCS	MPI	PLOD1	SOX3
ABCA4	CD3G	ENPP1	HESX1	MPL	PLP1	SP110
ABCB11	CD40LG	EPM2A	HEXA	MPV17	PMM2	SPG11
ABCB4	CDH23	ERBB3	HEXB	MPZ	PMP22	SPG20
ABCB7	CDH3	ERCC2	HFE	MRE11	PNPO	SPG7
ABCC2	CDHR1	ERCC3	HFE2	MRPS16	POLG	SRD5A2
ABCC6	CDK5RAP2	ERCC4	HGD	MRPS22	POLR1C	SRD5A3
ABCC8	CDKL5	ERCC5	HGF	MTHFR	POMGNT1	SRPX2
ABCD1	CENPJ	ERCC6	HGSNAT	MTM1	POMT1	ST3GAL3
ABCD4	CEP152	ERCC8	HIBCH	MTMR2	POMT2	ST3GAL5
ACAD8	CEP290	ESCO2	HLCS	MTR	POR	STAR
ACAD9	CERKL	ESPN	HMGCL	MTRR	POU1F1	STAT1
ACADL	CFH	ESRRB	HMOX1	MTTP	POU3F4	STIL
ACADM	CFP	ETFA	HOGA1	MUT	PPT1	STIM1
ACADS	CFTR	ETFB	HP	MVK	PQBP1	STRA6
ACADSB	CHM	ETFDH	HPD	MYD88	PRCD	STRC
ACADVL	CHRNA1	ETHE1	HPRT1	MYO15A	PRF1	STX11
ACAT1	CHRND	EVC	HPS1	MYO3A	PRKRA	STXBP2
ACE	CHRNE	EVC2	HPS3	MYO5A	PRODH	SUCLA2
ACOX1	CHRNA1	EXOSC3	HSD11B2	MYO6	PROM1	SUCLG1
ACSF3	CHST6	EYS	HSD17B10	MYO7A	PROP1	SUMF1
ACSL4	CIITA	F11	HSD17B3	NAGA	PRPS1	SUOX
ACTN4	CLCN1	F2	HSD17B4	NAGLU	PRSS12	SURF1
ADA	CLCN5	F5	HSD3B2	NAGS	PRX	SYN1
ADAMTS13	CLCN7	F8	HSPD1	NBN	PSAP	SYP
ADAMTS2	CLDN1	F9	HSPG2	NDP	PSAT1	TAF1
ADAMTSL2	CLDN14	FAH	HTRA1	NDRG1	PTEN	TAT
ADGRG1	CLDN19	FAM126A	HUWE1	NDUFA1	PTH1R	TAZ
ADGRV1	CLN3	FAM161A	HYAL1	NDUFA7	PTS	TBCE
ADK	CLN5	FAM20C	HYLS1	NDUFAF2	PUS1	TCAP
AFF2	CLN6	FANCA	ICOS	NDUFAF4	PYGM	TCF4
AGA	CLN8	FANCB	IDH3B	NDUFAF5	QDPR	TCIRG1
AGL	CLRN1	FANCC	IDS	NDUFS3	RAB23	TCN2
AGPS	CNGA1	FANCD2	IDUA	NDUFS4	RAB27A	TECTA
AGT	CNGA3	FANCE	IFNGR1	NDUFS5	RAB39B	TERT
AGTR1	CNGB1	FANCG	IFNGR2	NDUFS6	RAB3GAP1	TFR2
AGTR2	CNGB3	FANCI	IFT80	NDUFS7	RAB3GAP2	TG
AGXT	COG1	FANCL	IGBP1	NDUFS8	RAD51C	TGM1
AHCY	COG7	FANCM	IGF1	NDUFV1	RAG1	TH
AHI1	COG8	FAS	IGHMBP2	NEB	RAG2	THRA

LISTADO DE GENES						
AIPL1	COL11A1	FASLG	IKBKAP	NEFL	RAPSN	THR8
AIRE	COL17A1	FASTKD2	IKBKG	NEU1	RARS2	TIMM8A
ALAS2	COL18A1	FBLN5	IL12B	NEUROG3	RAX	TK2
ALDH3A2	COL1A1	FERMT3	IL12RB1	NHEJ1	RDH12	TLR3
ALDH4A1	COL1A2	FGA	IL1RAPL1	NHLRC1	RDX	TMC1
ALDH5A1	COL2A1	FGB	IL1RN	NHP2	RELN	TMEM216
ALDH7A1	COL4A3	FGD1	IL2RA	NHS	REN	TMEM67
ALDOA	COL4A4	FGD4	IL2RG	NKX2-1	RFT1	TMIE
ALDOB	COL4A5	FH	IMPDH1	NKX2-5	RGR	TMPRSS3
ALG1	COL6A1	FHL1	IMPG2	NLGN3	RHO	TNFRSF11B
ALG12	COL6A2	FIG4	INPP5E	NLGN4X	RLBP1	TNNT1
ALG2	COL6A3	FKRP	INSR	NLRP7	RMRP	TPO
ALG3	COL7A1	FKTN	INVS	NMNAT1	RNASEH2A	TPP1
ALG6	COL9A1	FLNA	IQCB1	NOP10	RNASEH2B	TPRN
ALG8	COL9A2	FLVCR1	IQSEC2	NPC1	RNASEH2C	TRAPPC9
ALG9	COQ2	FMR1	ISCU	NPC2	RP2	TRDN
ALMS1	COQ8A	FOLR1	ITGA6	NPHP1	RPE65	TREX1
ALPL	COQ9	FOXG1	ITGB4	NPHP3	RPGR	TRIM32
ALS2	COX10	FOXN1	IVD	NPHP4	RPGRIP1L	TRIM37
AMACR	COX15	FOXP3	IYD	NPHS1	RPL10	TRIOBP
AMPD1	COX6B1	FRAS1	JAK3	NPHS2	RPS6KA3	TRMU
AMT	CPS1	FREM2	KCNJ1	NROB1	RRM2B	TSEN54
ANO5	CPT1A	FTCD	KCNJ11	NR2E3	RS1	TSFM
ANTXR2	CPT2	FTSJ1	KCNJ13	NR5A1	RYR1	TSHB
AP1S1	CRB1	FUCA1	KCNV2	NSD1	SACS	TSHR
AP1S2	CRLF1	FXN	KDM5C	NSDHL	SAG	TSPAN7
AP3B1	CRTAP	G6PC	KIAA2022	NSUN2	SAMD9	TSPYL1
APT3	CRX	G6PC3	KIF7	NTRK1	SAMHD1	TTC37
AQP2	CSTB	G6PD	L1CAM	NUP62	SBDS	TTN
AR	CTH	GAA	LAMA2	NXF5	SBF2	TTPA
ARG1	CTNS	GALC	LAMA3	NYX	SC5D	TUBA1A
ARHGEF6	CTSC	GALE	LAMB2	OAT	SCN2A	TUFM
ARHGEF9	CTSD	GALK1	LAMB3	OCA2	SCNN1A	TULP1
ARL13B	CTSK	GALNS	LAMC2	OCRL	SCNN1B	TUSC3
ARL6	CUL4B	GALNT3	LAMP2	OFD1	SCNN1G	TWNK
ARSA	CYBA	GALT	LARGE1	OPA3	SCO1	TYK2
ARSB	CYBB	GAMT	LBR	OPHN1	SCO2	TYMP
ARSE	CYP11A1	GAN	LCA5	ORAI1	SELENON	TYR
ARSF	CYP11B1	GBA	LDHA	OSTM1	SEMA4A	TYRP1
ARX	CYP11B2	GBE1	LDLR	OTC	SEPSECS	UBA1
ASL	CYP17A1	GCDH	LDLRAP1	OTOA	SERPINA1	UBE2A
ASNS	CYP19A1	GCH1	LHCGR	OTOF	SETX	UBE3A

LISTADO DE GENES						
ASPA	CYP1B1	GCSH	LHFPL5	OXCT1	SFTPB	UBR1
ASPM	CYP21A2	GDAP1	LHX3	P3H1	SFTPC	UGT1A1
ASS1	CYP27A1	GDF5	LIFR	PAH	SGCA	UNC13D
ATIC	CYP27B1	GDI1	LIG4	PAK3	SGCB	UNC93B1
ATM	CYP4V2	GFM1	LIPA	PALB2	SGCD	UPF3B
ATP6AP2	CYP7B1	GHRHR	LIPH	PANK2	SGCG	UQCRB
ATP6VOA2	D2HGDH	GJA1	LMBRD1	PAX3	SGSH	UQCRQ
ATP6V1B1	DBT	GJB1	LMNA	PAX6	SH2D1A	UROS
ATP7A	DCLRE1C	GJB2	LOXHD1	PAX8	SH3TC2	USH1C
ATP7B	DCX	GJB3	LPL	PC	SHROOM4	USH1G
ATP8B1	DDB2	GJB6	LRAT	PCBD1	SIL1	USH2A
ATR	DDC	GJC2	LRP2	PCCA	SIX6	USP9X
ATRX	DFNB59	GK	LRP5	PCCB	SLC12A1	VDR
AUH	DGUOK	GLA	LRPPRC	PCDH15	SLC12A3	VIPAS39
B4GALT1	DHCR24	GLB1	LRTOMT	PCDH19	SLC12A6	VLDLR
B9D2	DHCR7	GLDC	LYST	PDE6A	SLC16A2	VPS13A
BBS1	DHDDS	GLE1	MAGT1	PDE6B	SLC17A5	VPS13B
BBS10	DKC1	GLIS3	MAK	PDE6C	SLC19A2	VPS33B
BBS12	DLD	GM2A	MAN2B1	PDE6G	SLC22A5	VRK1
BBS2	DLG3	GNAS	MARVELD2	PDHA1	SLC24A1	VSX2
BCHE	DLL3	GNE	MAT1A	PDHB	SLC25A13	VWF
BCKDHA	DMD	GNMT	MATN3	PDHX	SLC25A15	WAS
BCKDHB	DMP1	GNPTAB	MBTPS2	PDP1	SLC25A20	WDR62
BCOR	DNAH5	GNPTG	MCCC1	PDSS1	SLC25A22	WFS1
BCS1L	DNAI1	GNRHR	MCCC2	PDSS2	SLC26A2	WHRN
BEST1	DNAI2	GNS	MCEE	PDX1	SLC26A3	WISP3
BLM	DNAJC19	GORAB	MCOLN1	PDZD7	SLC26A4	WNT10A
BLOC1S6	DNAL1	GP1BA	MCPH1	PEPD	SLC26A5	WNT3
BRCA2	DNMT3B	GP1BB	MECP2	PEX1	SLC35A1	WNT7A
BRIP1	DOCK8	GP9	MED12	PEX10	SLC35C1	WRN
BRWD3	DOK7	GPC3	MED17	PEX12	SLC35D1	XIAP
BSCL2	DOLK	GPR143	MED25	PEX13	SLC37A4	XPA
BSND	DPAGT1	GPR179	MEFV	PEX2	SLC39A4	XPC
BTD	DPM1	GRHPR	MERTK	PEX26	SLC3A1	ZDHHC9
BTK	DPYD	GRIA3	MESP2	PEX5	SLC45A2	ZEB2
C3	DSP	GRIK2	MFRP	PEX6	SLC46A1	ZFYVE26
CA2	DUOX2	GRM6	MFSD8	PEX7	SLC4A11	ZIC3
CANT1	DUOXA2	GRXCR1	MGAT2	PFKM	SLC5A5	ZMPSTE24
CAPN3	DYNC2H1	GSS	MID1	PGK1	SLC6A19	ZNF41
CASK	DYSF	GTF2H5	MKKS	PGM1	SLC6A8	ZNF469
CASP10	EDA	GUCY2D	MKS1	PHF8	SLC7A7	ZNF674
CASQ2	EDAR	GUSB	MLC1	PHGDH	SLC7A9	ZNF711

LISTADO DE GENES						
CBS	EDN3	HADH	MLYCD	PHKG2	SLC9A6	ZNF81
CC2D2A	EDNRB	HADHA	MMAA	PHYH	SLX4	
CCDC103	EFEMP2	HADHB	MMAB	PKHD1	SMARCAL1	
CCDC39	EFNB1	HAL	MMACHC	PKLR	SMN1	
CD19	EGR2	HAMP	MMADHC	PLA2G6	SMN2	
CD247	EIF2AK3	HAX1	MOCS1	PLCE1	SMPD1	
CD2AP	EIF2B5	HBA1	MOCS2	PLEC	SMS	