

CONSENTIMIENTO

Este formulario contiene la información necesaria para que los pacientes se informen y consientan la realización de la prueba de diagnóstico EXOME-CODE (Secuenciación del Exoma Completo).

Esta información debe ser consultada con un especialista en genética clínica y/o un médico especializado en este tipo de estudios para que el paciente comprenda los beneficios, riesgos y limitaciones del estudio. El estudio genético es opcional y los pacientes no están obligados a realizarlo, incluso si un profesional médico lo solicita. Este estudio no reemplaza a ningún otro estudio que el médico solicite para el paciente. Con la firma de este formulario el paciente declara comprender los beneficios, riesgos y limitaciones del estudio de su exoma y consienten de forma voluntaria la realización del estudio de acuerdo a los procedimientos realizados por Biocódices.

INFORMACIÓN GENERAL Y OBJETIVO

El genoma humano contiene aproximadamente 20.000 genes. Esta información se encuentra en los 23 pares de cromosomas localizados en el núcleo de las células humanas. Los exones son las regiones de los genes que llevan la información para producir las proteínas, las cuales cumplen múltiples funciones en las células, los tejidos y los órganos del cuerpo. El "exoma" es el conjunto de todos los exones del genoma. EXOME-CODE utiliza tecnología de secuenciación masiva en paralelo (NGS) para analizar los exones del 92% al 97% de los genes del genoma. Si bien el exoma cubre sólo el 1% del genoma humano, este puede detectar hasta el 85% de las enfermedades humanas.

El objetivo de EXOME-CODE es identificar el/los cambio/s genético/s asociado/s con la condición del paciente. No obstante, es posible que: 1- no se detecten variantes con el objetivo clínico de la consulta, 2- se detecten hallazgos no relacionados con el objetivo clínico de la consulta, 3- se detecten hallazgos de significado incierto (VUS) y/o 4- se detecten hallazgos incidentales (ver tipos de resultados).

PROCEDIMIENTO

Transporte de las muestras

- ♦ Biocódices recibirá sangre periférica (la muestra) del paciente en su laboratorio sin hacerse responsable de los inconvenientes o pérdida que pudiese ocurrir durante el traslado.
- ♦ Biocódices se reserva el derecho de rechazar muestras que no cumplan con los estándares de calidad exigidos para realizar la prueba (ver condiciones y recepción de envíos en biocodices.com).

Análisis y reporte de resultados

Biocódices procederá a :

- ♦ Extraer del ADN a partir de la muestra de sangre del paciente.
- ♦ Producir las librerías genómicas y la secuenciación NGS.
- ♦ Realizar el análisis bioinformático de los productos de secuenciación.
- ♦ Generar el reporte para entregar al médico solicitante.
- ♦ Entregar el listado de variantes genéticas que han pasado los filtros de selección, en caso que el médico solicitante lo manifieste.

Sobre el destino del material biológico

- ♦ Biocódices congelará durante dos (2) años el ADN para someterlo a nuevos análisis si un médico lo solicita y el paciente lo consiente. Luego de ese período el ADN podrá ser descartado.
- ♦ Biocódices no guardará material de la librería genómica producida un vez finalizado el estudio.
- ♦ Biocódices no transferirá ADN, ni sangre del paciente, a otras empresas si este material ya fue analizado en nuestro laboratorio.
- ♦ Biocódices no realizará nuevos estudios genéticos con el ADN o la sangre del paciente.

Sobre el destino del material digital

- ♦ Biocódices no transferirá archivos digitales resultantes de esta prueba a ninguna persona física o empresa que lo solicite.
- ♦ Biocódices guardará la información digital producida por este estudio garantizando su seguridad y anonimato.

BENEFICIOS

Obtener un diagnóstico genético correcto en el momento oportuno permite un manejo adecuado de la enfermedad y puede mejorar significativamente la calidad de vida de un paciente. EXOME-CODE es una de las pruebas genéticas más completas para identificar los cambios que causan enfermedades en una gran variedad de trastornos genéticos. El rendimiento diagnóstico de la prueba supera los obtenidos con métodos de estudio de genes individuales. Un diagnóstico definitivo se obtiene típicamente entre el 20-60% de los casos, dependiendo de la condición del paciente, siendo los trastornos graves de aparición temprana los que tienen las tasas de diagnóstico más altas. Por esto el estudio del exoma es particularmente útil cuando se trata de:

- ♦ Un trastorno genético complejo no específico.
- ♦ Una enfermedad genética heterogénea.
- ♦ Un posible trastorno genético sin prueba genética disponible.
- ♦ Haya habido una prueba genética previa sin diagnóstico concluyente.

La inclusión de padres biológicos en el estudio suele ser provechoso para diferenciar polimorfismos neutrales de variantes que expliquen el motivo de la consulta.

LIMITACIONES Y RIESGOS

Entre las principales limitaciones figuran:

- ♦ La prueba actualmente no puede analizar el 100% del exoma. Por lo tanto, existe la posibilidad de que exista una variante que esté causando la afección del paciente y no se detecte con esta prueba.
- ♦ El reporte se genera en base a los conocimientos médicos actuales. Una variante podría no estar asociada a la condición del paciente hoy en día, pero puede mostrarse como causante de la enfermedad en el futuro. Biocódices no genera informes actualizados de la prueba, a menos que el paciente solicite hacerlo.
- ♦ La prueba no está validada para detectar alteraciones en el contenido a gran escala del ADN, tales como pérdidas o ganancias de genes. Existen otras pruebas genómicas para este propósito.
- ♦ La prueba no está optimizada para detectar trastornos genéticos causados por la expansión de regiones repetitivas. Si se sospecha sobre estas afecciones, el médico debe ordenar la prueba apropiada.
- ♦ La prueba no puede detectar mutaciones en el ADN que no forman parte del exoma, o que se ubican en regiones homopoliméricas de más de 10 nucleótidos.
- ♦ La prueba no puede detectar variantes del ADN mitocondrial, variantes en pseudogenes o alteraciones epigenéticas.
- ♦ La prueba puede no ser concluyente si las variantes se presentan en mosaicismos germinales ó son tejido específicas.
- ♦ Encontrar una variante patogénica con altas posibilidades de ser causante de la enfermedad puede no resultar en un tratamiento, cura o pronóstico.
- ♦ La prueba puede detectar variantes de significado incierto (VUS), que no pueden probarse con total certeza como la causa asociada a la afección del paciente (ver tipos de resultados)

Entre los principales riesgos figuran:

- ♦ La posibilidad de obtener hallazgos incidentales, y/o ausencia de resultados (ver tipos de resultados).
- ♦ Dado que la prueba puede revelar un riesgo genético de desarrollar una enfermedad en el futuro, esta información podría causar ansiedad y estrés psicológico.
- ♦ Las variantes por ser hereditarias pueden afectar a familiares directos que pueden estar afectados y podrían o no querer ser informados del resultado de este estudio.
- ♦ En caso de utilizarse muestras de parientes (padres o hermanos), es posible que el grado de paternidad observado no concuerde con el esperado.

A. IMPORTANTE. El paciente puede optar por ser informado de este hallazgo.

TIPOS DE RESULTADOS

Existen 4 (cuatro) tipos de resultados posibles de ser reportados:

- Positivo para mutaciones que causan enfermedades.** El paciente puede tener una mutación o mutaciones que se interpretan como la causa de los síntomas que llevaron a la solicitud del estudio.
- No se encontraron mutaciones causales de enfermedad.** Es posible que la prueba no detecte ningún cambio genético que pueda explicar el motivo de la consulta. Esto no significa que la condición de la consulta no sea debido a un trastorno genético. El resultado tampoco contradice o elimina los diagnósticos que los médicos hayan realizado anteriormente al paciente.
- Variante de significado incierto (VUS).** A veces la prueba puede encontrar una variante genética que se predice que es importante, pero que no se ha informado o visto anteriormente. Dicha variante puede o no ser la causa de la consulta, pero siguiendo las prácticas internacionales se informará como una "variante de significado incierto" si existen evidencias que sugieren que puede estar relacionada con el motivo de la consulta.
- Hallazgos incidentales.** Estos son resultados de pruebas que no están relacionados con los síntomas para los cuales se ordenó el exoma. Pueden indicar que el paciente tiene otra afección potencialmente grave no diagnosticada previamente. Por ejemplo, hay condiciones genéticas que hacen que una persona tenga más probabilidades de desarrollar cáncer o problemas cardíacos.

Seguindo las recomendaciones del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* sólo se informarán los hallazgos incidentales asociados a la Tabla 1 de la publicación de R. Green y colaboradores (2013). A continuación se proporciona la lista de los 56 genes para los cuales el [ACMG](#) recomienda informar sobre estos hallazgos.

B. IMPORTANTE. El paciente puede optar por ser informado de estos hallazgos.

| | | | | |
|----|---------|--------|--------|--------|
| 1 | ACTA2 | KCNQ1 | NF2 | SDHD |
| 2 | ACTC1 | LDLR | PCSK9 | SMAD3 |
| 3 | APC | LMNA | PKP2 | STK11 |
| 4 | APOB | MEN1 | PMS2 | TGFBR1 |
| 5 | BRCA1 | MLH1 | PRKAG2 | TGFBR2 |
| 6 | BRCA2 | MSH2 | PTEN | TMEM43 |
| 7 | CACNA1S | MSH6 | RB1 | TNNI3 |
| 8 | COL3A1 | MUTYH | RET | TNNT2 |
| 9 | DSC2 | MYBPC3 | RYR1 | TP53 |
| 10 | DSG2 | MYH11 | RYR2 | TPM1 |
| 11 | DSP | MYH7 | SCN5A | TSC1 |
| 12 | FBN1 | MYL2 | SDHAF2 | TSC2 |
| 13 | GLA | MYL3 | SDHB | VHL |
| 14 | KCNH2 | MYLK | SDHC | WT1 |

Robert C. Green et al. 2013. *ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. Genetics in Medicine volume 15, pages 565-574.* Todos los genes de la lista presentan un patrón de herencia autosómico dominante ó semidominante, excepto GLA y MUTYH quienes tienen un patrón de herencia sexual ligado al X, y de herencia autosómica recesiva, respectivamente.

CONFIDENCIALIDAD Y USO DE LOS RESULTADOS

Una vez finalizado el estudio, Biocódices enviará el reporte con los resultados al médico solicitante del estudio, exclusivamente. Los resultados se enviarán por correo electrónico en un archivo PDF con clave encriptada para su apertura.

Biocódices guardará los resultados en su base de datos para realizar estudios prospectivos con fines estadísticos. En caso de ser utilizados los resultados serán previamente anonimizados, sin posibilidad alguna de relacionar al paciente con el resultado genético.

Los resultados obtenidos pueden contribuir a incrementar la capacidad analítica del test y el estado del conocimiento actual, con el consiguiente beneficio para nuevos estudios. Por ello, el paciente puede brindar su consentimiento para que Biocódices use la información clínica y los resultados obtenidos para publicaciones científicas, estudios de calidad, o bases de datos, en el ámbito científico y de la salud. Biocódices garantizará la estricta confidencialidad de la información obtenida en el estudio.

C. IMPORTANTE. El paciente puede optar por brindar este consentimiento.

FIRMA Y CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

Al firmar este consentimiento confirmo que:

- He recibido la información de mi médico y he leído por completo el presente formulario, quedando informado/a de todo su contenido.
- Comprendo que el estudio tiene beneficios, riesgos y limitaciones que me han sido explicadas y las he comprendido.
- Firmando este documento, doy mi consentimiento para realizar la prueba de EXOME-CODE.

Consentimiento sobre cláusulas optativas (A, B, C)

A- Deseo obtener información sobre incongruencias de parentesco:

SI NO

B- Deseo obtener información sobre hallazgos incidentales:

SI NO

C- Consiento el uso de esta información para ser utilizada en el ámbito científico y de la salud exclusivamente:

SI NO

_____/_____/_____
Fecha (dd/mm/aaaa)

Nombre y Apellido del Paciente (o Tutor Legal)

Documento N° (DNI)

_____/_____/_____
Fecha de Nacimiento (Paciente)

Firma del Paciente (o Tutor Legal)

Nombre y Apellido del Médico Solicitante

@
correo electrónico

Centro Médico Solicitante

Firma del Médico Solicitante