



# Aspectes ètics en l'era de la medicina genòmica

XXV Jornada Anual de la  
Societat Catalana de Farmàcia Clínica

Barcelona, 18 juny 2019

**Anna Abulí Vidal**  
Àrea de Genètica Clínica i Molecular  
Hospital Universitari Vall d'Hebron

# Contenidos

## 1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

## 2. ESTUDIOS GENÓMICOS (WES / WGS)

### ¿QUÉ INFORMACIÓN NOS PUEDE REVELAR?

Variantes diagnósticas, VUS, *incidental findings (IFs)*

¿Qué debemos analizar y reportar?

¿Qué resultados informamos al paciente y/o familia? Quién? Cuándo?

### ¿PUEDE CONDICIONAR EL ABORDAJE TERAPÉUTICO?

Nuevas terapias condicionan el asesoramiento genético tradicional

Ejemplos prácticos (BRCA, miocardiopatía, AME).

### ¿PRUEBAS GENÉTICAS PARA TODOS?

DTC

Cribado genético neonatal

Cribado genético preconcepcional.



# CARACTERÍSTICAS DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

- **Diagnóstico**, pronóstico, manejo clínico.
- Saber cómo la **herencia** contribuye, **riesgo de ocurrencia** o **recurrencia**.
- Facilitar **opciones reproductivas** para reducir el riesgo recurrencia.
- Conocer el **riesgo** para otros **familiares** en riesgo de padecer o transmitir la enfermedad.
- Abordaje **terapéutico**.

Características información  
genética



Condición genética **para toda la vida**

Implicaciones **directas** para los familiares

**Confidencialidad**. Puede revelar información familiar

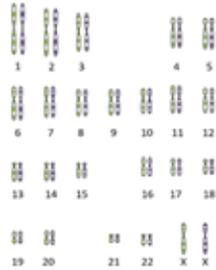
Diagnósticos **pre-sintomáticos** o **predicciones** de susceptibilidad a patologías

Potencialmente estresante y **angustiante**



# PRUEBAS GENÉTICAS

Cariotipo



Citogenética  
Alt. microscópicas



Array CGH



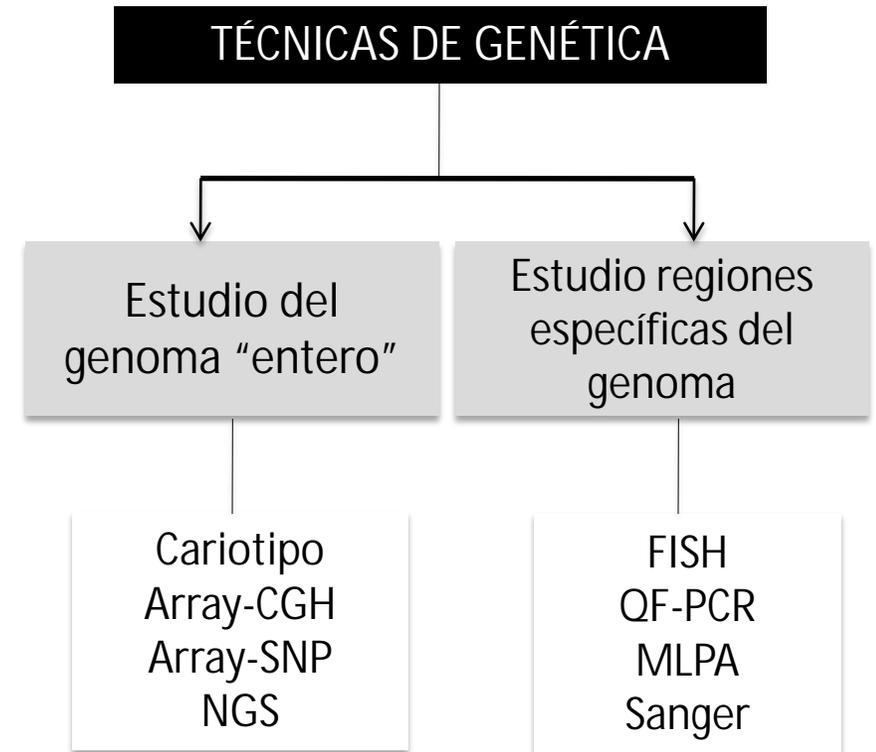
Citogenética molecular  
Alt. submicroscópicas

Secuenciación



Genética molecular  
Alt. puntuales

## TÉCNICAS DE GENÉTICA

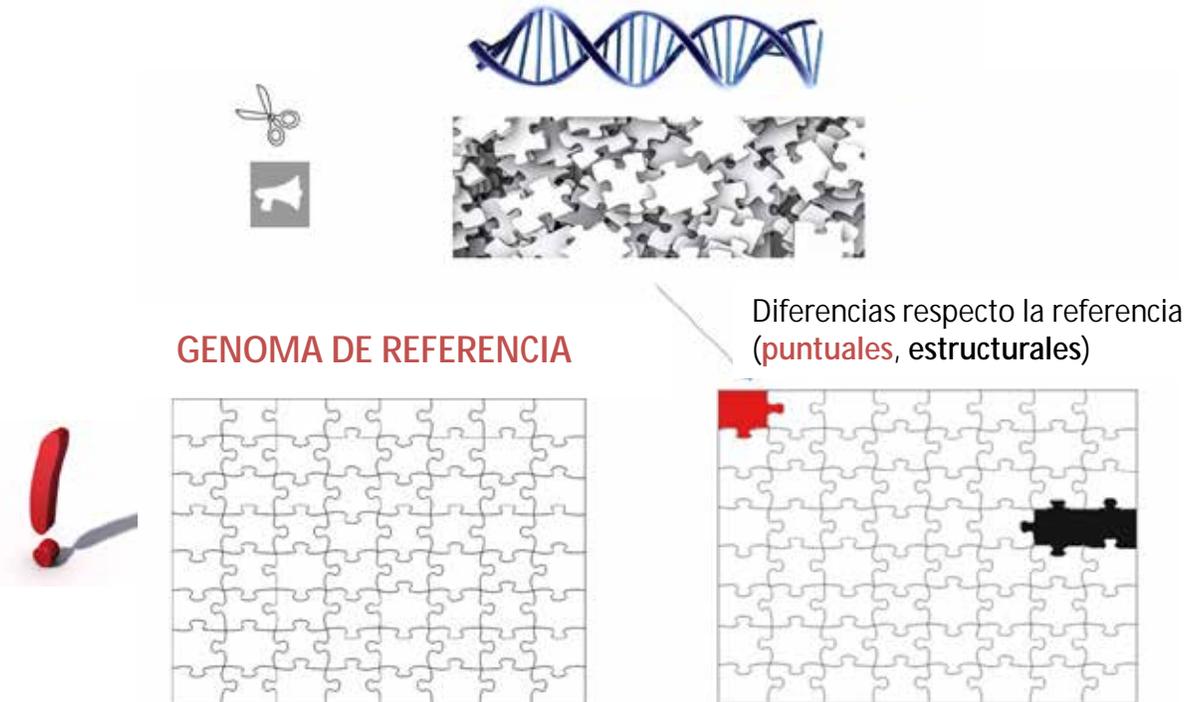


# SECUENCIACIÓN MASIVA- *Next Generation Sequencing (NGS)*

**2003** se publica la **secuencia del genoma Humano** (proyecto genoma humano 1990-2003) realizado mediante secuenciación SANGER (coste de 2.7 billones de \$).

**2008 NGS** Revolución tecnológica para aumentar la capacidad de secuenciación y disminuir costes.

Conjunto de tecnologías que permiten la secuenciación **RÁPIDA** (nt a nt) de grandes fragmentos de ADN de manera eficiente y económica en **UN SOLO EXPERIMENTO**.



# VARIABILIDAD GENÉTICA HUMANA



(ADN 99.9%)

## Genoma de Referencia

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| Assembly                       | GRCh38.p5 (Genome Reference Consortium Human Build 38), INSDC Assembly <a href="#">GCA_000001405.20v7</a> , Dec 2013 |
| Database version               | 84.38  |
| Base Pairs                     | 3,547,121,844  |
| Golden Path Length             | 3,096,649,726  |
| Genebuild by                   | Ensembl  |
| Genebuild method               | Full genebuild   |
| Genebuild started              | Jan 2014   |
| Genebuild released             | Jul 2014   |
| Genebuild last updated/patched | Oct 2015   |
| Gencode version                | GENCODE 24   |

### Gene counts (Primary assembly)

|                        |                               |
|------------------------|-------------------------------|
| Coding genes           | 20,313 (incl 512 readthrough) |
| Non coding genes       | 25,180                        |
| Small non coding genes | 7,703                         |
| Long non coding genes  | 14,890 (incl 197 readthrough) |
| Misc non coding genes  | 2,307                         |
| Pseudogenes            | 14,453 (incl 4 readthrough)   |
| Gene transcripts       | 199,184                       |

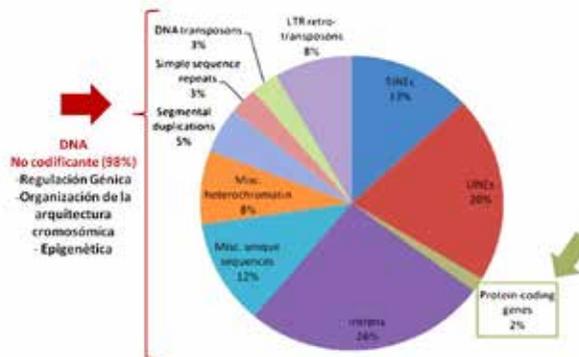
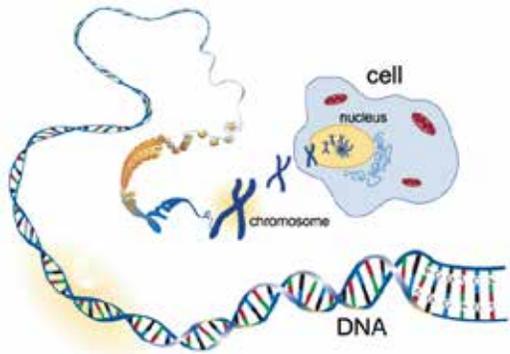
### Other

|                          |             |
|--------------------------|-------------|
| Genscan gene predictions | 50,766      |
| Short Variants           | 152,623,819 |
| Structural variants      | 4,391,550   |

[http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Info/Annotation](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Annotation)

¡No todo lo que es distinto al genoma de referencia es PATOLÓGICO!

# PRUEBAS GENÓMICAS



Whole genome sequencing (WGS)

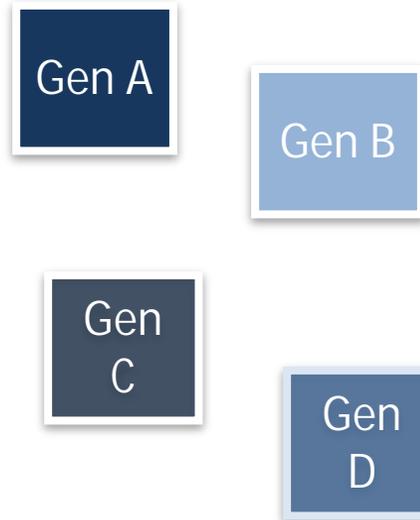
Secuenciación exclusiva de la **parte codificante** del genoma (1-2%)



Se capturan específicamente los **exones** (85% de mutaciones relacionadas con enfermedades genéticas)

Whole exome sequencing (WES)

Secuenciación exclusiva de genes específicos



Paneles dirigidos (target sequencing)

# IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES EN EXOMA

|      |         |         |        |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   |       |     |   |            |          |
|------|---------|---------|--------|------|----|----|----------|--------------|----------|----|----|------------|-------------|------------|----------|---|---|---|-------|-----|---|------------|----------|
| chr1 | 1268847 | 1268847 | T      | G    | 8  | 8  | 100      | substitutive | 0        | 41 | 6  | rs307378   | Same SNF T  | G          | 0,945946 | 0 | 0 | 0 | 41,37 | 278 | 5 | HSA21mc    | TASIF3   |
| chr1 | 1276973 | 1276973 |        | ACAC | 6  | 5  | 83,33333 | insertion    | 1        |    |    | rs1453701  | Overlappr G | -,ACAC,    | 0        | 0 | 0 | 0 | 12,8  | 96  | 5 | mycobact   | DVL1     |
| chr1 | 1289368 | 1289369 | TG     |      | 5  | 5  | 100      | deletion     | 1        |    |    | rs7440785  | Overlappr G | -,TG,-,GT, | 0        | 0 | 0 | 0 | 68,45 | 460 | 5 | HSA21mc    | MXRA8    |
| chr1 | 1296691 | 1296691 | C      | G    | 38 | 38 | 100      | substitutive | 0        | 38 | 24 | rs2765025  | Same SNF C  | G          | 0,949921 | 0 | 0 | 0 | 23,36 | 157 | 5 | HSA21motor | Neurop   |
| chr1 | 1479333 | 1479333 | A      | G    | 25 | 25 | 100      | substitutive | 0        | 39 | 13 | rs7533     | Same SNF A  | G          | 0,601749 | 0 | 0 | 0 | 22,32 | 150 | 5 | pediatricl | SSU72    |
| chr1 | 1575836 | 1575836 | C      | G    | 73 | 27 | 36,9863  | substitutive | 0        | 33 | 12 | rs7246821  | Same SNF C  | G          | 0,23505  | 0 | 0 | 0 | 10,27 | 69  | 5 | choanalA   | CDK11B   |
| chr1 | 1581096 | 1581096 | C      | T    | 58 | 28 | 48,27586 | substitutive | 0        | 41 | 7  | rs1457239  | Same SNF C  | T          | 0        | 0 | 0 | 0 | 50,45 | 339 | 5 | HSA21mc    | CDK11B   |
| chr1 | 1582202 | 1582202 | C      | T    | 25 | 12 | 48       | substitutive | 0        | 38 | 6  | rs71511303 | Same SNF C  | T          | 0        | 0 | 0 | 0 | 36,46 | 245 | 5 | HSA21mc    | CDK11B   |
| chr1 | 1586752 | 1586752 | T      | C    | 73 | 73 | 100      | substitutive | 0        | 38 | 28 | rs1149602  | Same SNF T  | C          | 0,941812 | 0 | 0 | 0 | 80,06 | 538 | 5 | HSA21mc    | CDK11B   |
| chr1 | 1588717 | 1588717 | G      | A    | 85 | 25 | 29,41176 | substitutive | 0        | 31 | 14 | rs6177495  | Same SNF G  | A          | 0,259936 | 0 | 0 | 0 | 35,86 | 241 | 5 | HSA21mc    | CDK11B   |
| chr1 | 1599974 | 1599974 | A      | C    | 86 | 27 | 31,39535 | substitutive | 0        | 38 | 9  | rs1134994  | Same SNF A  | C          | 0,09062  | 0 | 0 | 0 | 8,78  | 59  | 5 | mycobact   | CDK11B   |
| chr1 | 1635004 | 1635004 | T      | C    | 30 | 10 | 33,33333 | substitutive | 0        | 37 | 6  | rs874516   | Same SNF T  | C          | 0,529412 | 0 | 0 | 0 | 42,56 | 286 | 5 | HSA21mc    | CDK11A   |
| chr1 | 1636274 | 1636274 | C      | T    | 12 | 5  | 41,66667 | substitutive | 3,50E-05 | 41 | 5  | rs2179381  | Same SNF C  | T          | 0,258347 | 0 | 0 | 0 | 8,93  | 60  | 5 | armr macl  | CDK11B   |
| chr1 | 1644426 | 1644432 | TTTTTT |      | 78 | 78 | 100      | substitutive | 1        |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 14,43 | 97  | 5 | mycobact   | CDK11B   |
| chr1 | 1647778 | 1647778 | C      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 12,23 | 351 | 5 | HSA21mc    | CDK11B   |
| chr1 | 1647814 | 1647814 | T      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 12,8  | 422 | 5 | HSA21mc    | CDK11A   |
| chr1 | 1647871 | 1647871 | T      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 16,66 | 495 | 5 | HSA21mc    | CDK11A   |
| chr1 | 1650787 | 1650787 | T      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 12,5  | 546 | 5 | HSA21mc    | CDK11A   |
| chr1 | 1650797 | 1650797 | A      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 15,6  | 508 | 5 | HSA21mc    | CDK11A   |
| chr1 | 1650801 | 1650801 | T      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 16,5  | 542 | 5 | HSA21mc    | CDK11A   |
| chr1 | 1650807 | 1650807 | T      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 11,9  | 416 | 5 | HSA21mc    | CDK11A   |
| chr1 | 1650832 | 1650832 | A      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 14,2  | 527 | 5 | HSA21mc    | CDK11A   |
| chr1 | 1650845 | 1650845 | G      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 12,25 | 499 | 5 | bws bilate | CDK11A   |
| chr1 | 1650920 | 1650920 | G      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 15,4  | 259 | 5 | HSA21mc    | CDK11B   |
| chr1 | 1653028 | 1653028 | C      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 15,71 | 576 | 5 | bws bilate | CDK11B   |
| chr1 | 1653303 | 1653303 | T      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 15,36 | 36  | 5 | armr macl  | CDK11B   |
| chr1 | 1666338 | 1666338 | G      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 15,94 | 91  | 5 | mycobact   | SLC35E2  |
| chr1 | 1686943 | 1686943 | T      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 15,7  | 71  | 5 | mycobact   | NADK     |
| chr1 | 1687625 | 1687625 | T      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 15,99 | 47  | 5 | choanalA   | NADK     |
| chr1 | 1687791 | 1687791 | C      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 12,23 | 15  | 5 | deafness : | NADK     |
| chr1 | 1689762 | 1689762 | T      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 12,7  | 69  | 5 | mycobact   | NADK     |
| chr1 | 1696659 | 1696659 | A      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 15,85 | 503 | 5 | bws bilate | NADK     |
| chr1 | 1848109 | 1848109 | G      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 15,96 | 282 | 5 | motorNeu   | CALML6   |
| chr1 | 1849529 | 1849529 | A      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 15,98 | 229 | 5 | mtrio kle  | TMEM52   |
| chr1 | 1887019 | 1887019 | A      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 15,64 | 515 | 5 | HSA21mc    | KIAA1751 |
| chr1 | 1900186 | 1900186 | T      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 15,67 | 233 | 5 | mtrio kle  | KIAA1751 |
| chr1 | 1900211 | 1900211 | C      |      |    |    |          |              |          |    |    |            |             |            |          |   |   |   | 15,34 | 9   | 5 | mtrio arm  | KIAA1751 |
| chr1 | 1900232 | 1900232 | T      | C    | 25 | 13 | 50       | substitutive | 0        | 39 | 8  | rs1682458  | Same SNF T  | C          | 0,463816 | 0 | 0 | 0 | 37,35 | 251 | 5 | HSA21mc    | KIAA1751 |
| chr1 | 1918488 | 1918488 | A      | G    | 13 | 9  | 69,23077 | substitutive | 5,06E-04 | 40 | 7  | rs4350140  | Same SNF A  | G          | 0,622417 | 0 | 0 | 0 | 8,63  | 58  | 5 | mycobact   | KIAA1751 |
| chr1 | 1922303 | 1922303 | C      | T    | 38 | 21 | 55,26316 | substitutive | 0        | 39 | 12 | rs1330319  | Same SNF C  | T          | 0,664547 | 0 | 0 | 0 | 12,8  | 96  | 5 | mycobact   | KIAA1751 |
| chr1 | 1956362 | 1956362 | G      | A    | 19 | 19 | 100      | substitutive | 0        | 35 | 12 | rs237680   | Same SNF G  | A          | 0,804452 | 0 | 0 | 0 | 33,33 | 224 | 5 | HSA21mc    | GABPD    |
| chr1 | 1957037 | 1957037 | T      | C    | 11 | 11 | 100      | substitutive | 0        | 34 | 8  | rs2229110  | Same SNF T  | C          | 0,620032 | 0 | 0 | 0 | 74,4  | 500 | 5 | HSA21mc    | GABPD    |
| chr1 | 2077409 | 2077409 | A      | G    | 19 | 5  | 26,31579 | substitutive | 8,50E-05 | 41 | 3  | rs385039   | Same SNF A  | G          | 0,196343 | 0 | 0 | 0 | 5,65  | 38  | 5 | armr choa  | PRKCZ    |

>30,000 variantes

(posiciones con distinto nucleótido del genoma de referencia)

1-4 variantes *de novo*

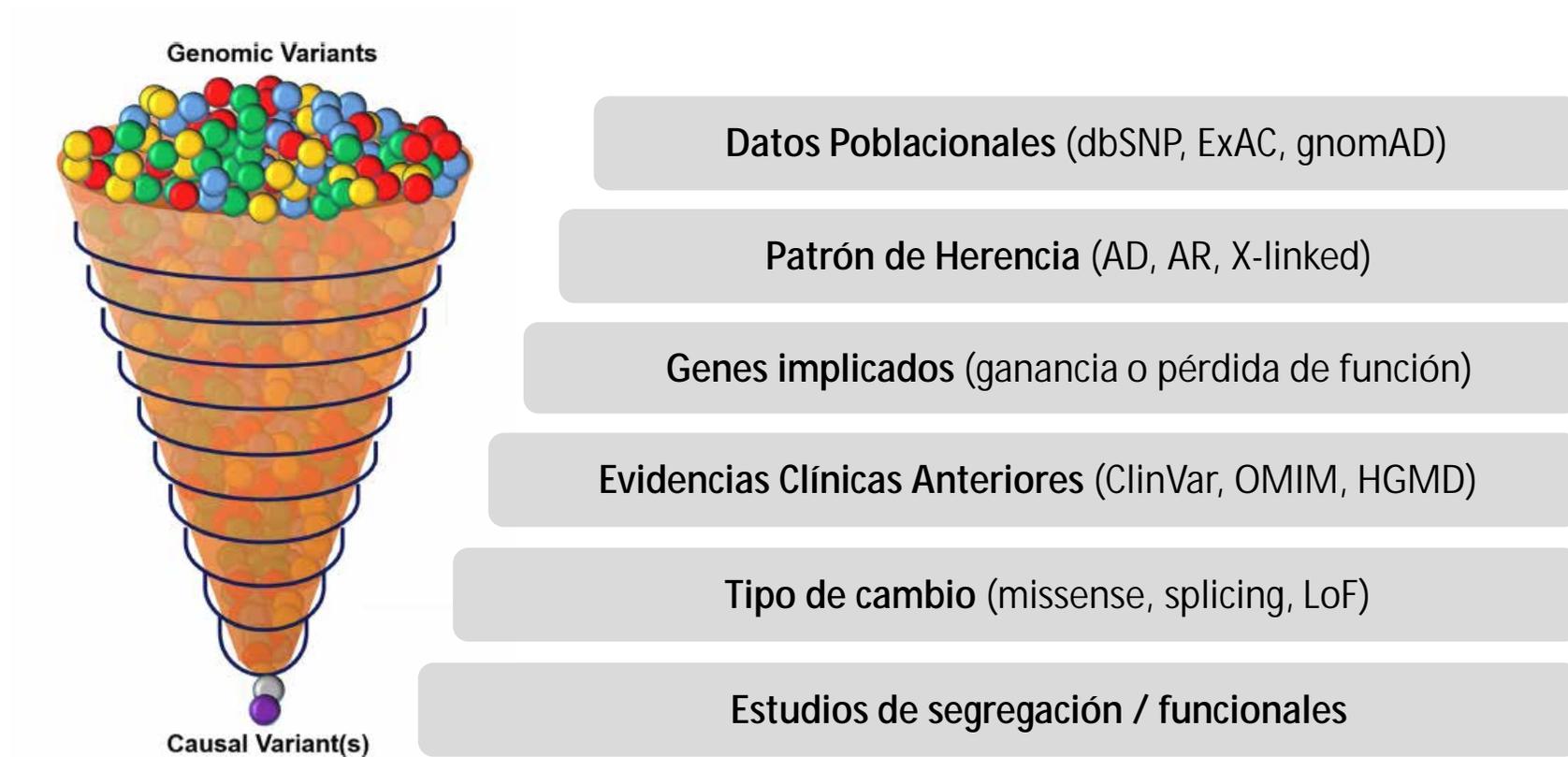
(no presentes en los progenitores)

¡No todo lo que es distinto al genoma de referencia es PATOLÓGICO!

|      |         |         |   |   |    |    |          |              |   |    |    |           |            |   |          |   |   |   |       |     |   |            |         |
|------|---------|---------|---|---|----|----|----------|--------------|---|----|----|-----------|------------|---|----------|---|---|---|-------|-----|---|------------|---------|
| chr1 | 2286347 | 2286347 | A | G | 12 | 12 | 100      | substitutive | 0 | 27 | 6  | rs1039100 | Same SNF A | G | 0,868045 | 0 | 0 | 0 | 11,31 | 76  | 5 | mycobact   | MIRN1   |
| chr1 | 2332391 | 2332391 | C | T | 72 | 32 | 44,44444 | substitutive | 0 | 41 | 15 | rs1203748 | Same SNF C | T | 0,335453 | 0 | 0 | 0 | 12,65 | 85  | 5 | armr choa  | RER1    |
| chr1 | 2420590 | 2420590 | T | C | 12 | 12 | 100      | substitutive | 0 | 38 | 4  | rs1075274 | Same SNF T | C | 0,86089  | 0 | 0 | 0 | 9,52  | 64  | 5 | gomez chi  | PLCH2   |
| chr1 | 2422614 | 2422614 | G | A | 18 | 18 | 100      | substitutive | 0 | 19 | 12 | rs2477695 | Same SNF G | A | 0,767886 | 0 | 0 | 0 | 18,6  | 125 | 5 | HSA21mc    | PLCH2   |
| chr1 | 2452569 | 2452569 | T | C | 51 | 50 | 98,03922 | substitutive | 0 | 38 | 26 | rs2985862 | Same SNF T | C | 0,848172 | 0 | 0 | 0 | 89,73 | 603 | 5 | bws bilate | PANK4   |
| chr1 | 2494330 | 2494330 | G | A | 43 | 20 | 46,51163 | substitutive | 0 | 39 | 12 | rs2234167 | Same SNF G | A | 0,119237 | 0 | 0 | 0 | 3,87  | 26  | 5 | cutislaa c | TNFRSF1 |

# PRUEBAS GENÓMICAS: EXOMA

¿Cómo identificamos LA VARIANTE responsable del fenotipo?



# ¿QUÉ INFORMACIÓN NOS PUEDE REVELAR?



## VARIANTES DIAGNÓSTICAS

- Son las que permiten proporcionar el **diagnóstico molecular**
- Evidencia de su implicación en la patología (pacientes, ClinVar, Decipher, OMIM, estudios funcionales)

## VARIANTES DE SIGNIFICADO CLÍNICO INCIERTO (VUS)

- Variantes no presentes en controles, no hay literatura que las relacione directamente con la patología
- Pueden estar en genes candidatos, **no hay evidencias claras de patogenicidad** (algoritmos de predicción)
- Sería necesario estudios adicionales para testar la segregación y realizar estudios funcionales

## VARIANTES INCIDENTALES (*INCIDENTAL / SECONDARY FINDINGS*)

- Variantes patogénicas **clínicamente relevantes** para el individuo o familia pero **no relacionadas con la indicación inicial** del estudio genético (sospecha clínica).
- Enfermedades del adulto: susceptibilidad a cáncer, Alzheimer, Huntington, ....
- Estado de portador de enfermedades recesivas: fibrosis quística, AME, ....

# ¿QUÉ VARIANTES SE DEBERÍAN REPORTAR EN UN INFORME WES / WGS?

VARIANTES DIAGNÓSTICAS



VARIANTES SIGNIFICADO INCIERTO



Re-análisis?

VARIANTES INCIDENTALES



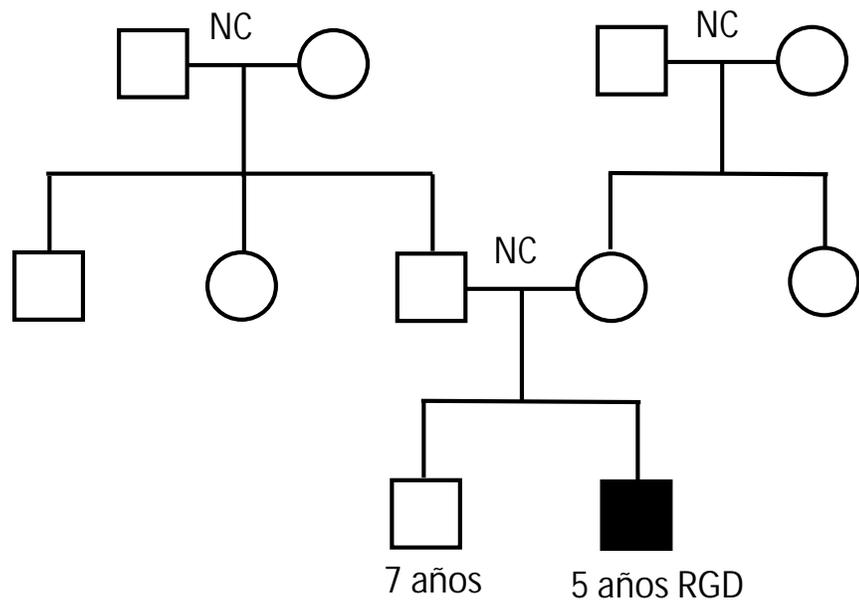
NO hay una normativa específica



CLÍNICO/ GENETISTA  
LABORATORIO/ASESOR GENÉTICO



# CASOS PRÁCTICOS



## EXOMA

### Resultados:

- VUS en gen candidato
- Variante patogénica en el gen *RPRG* asociado a RP ligada X.

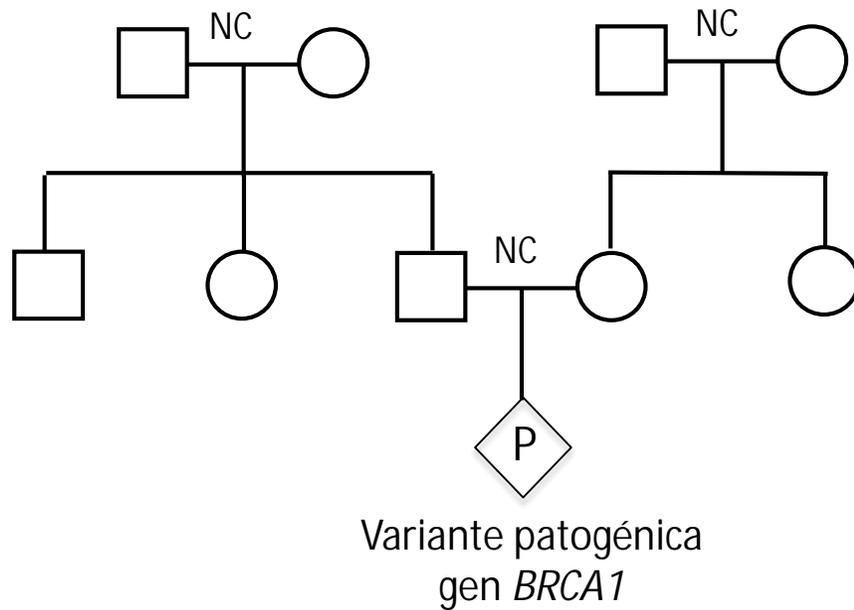
¿Se debe analizar este gen? ¿Se debe dar la opción a los padres?

¿Se debe informar? ¿Informar ahora? ¿En el futuro?

Hermana de la madre en edad reproductiva. ¿Informar?

¿Quién tiene la responsabilidad de reanalizar VUS ?

# CASOS PRÁCTICOS



¿Se debe analizar este gen?

¿Se debe dar la opción a los padres?

¿Debemos informar los IFs? ahora? En el futuro?

¿Cambiaría la conducta si fuera *de novo*?  
(exoma realizado en trío)

# ¿QUÉ SE DEBERÍA INFOMAR?

## Recomendaciones

**ACMG 2013:** Recomiendan analizar **siempre 56 genes** implicados en "*incidental findings*"

Enfermedades de **alta penetrancia** y **clínicamente accionables** (estrategias de cribado o prevención).

- Predisposición hereditaria al cáncer (BRCA, HNPCC, FAP, VHL, MEN, Li-Fraumeni)
- Muerte súbita cardíaca, Sd QT-largo, cardiopatía dilatada, hipercolesterolemia, Ehlers Danlos vascular...
- No incluye farmacogenómica, estados de portador enfermedades recesivas

✗ Sin tener en cuenta la preferencia del paciente

✗ Independientemente de la edad del paciente (adulto/menor)

1% Población caucásica

1.6% Pob. africana

Research

### Actionable exomic incidental findings in 6503 participants: challenges of variant classification

Laura M. Amendola,<sup>1</sup> Michael O. Dorschner,<sup>2,3,4</sup> Peggy D. Robertson,<sup>2</sup> Joseph S. Salama,<sup>1</sup> Ragan Hart,<sup>1</sup> Brian H. Shirts,<sup>3</sup> Mitzi L. Murray,<sup>1,5</sup> Mari J. Tokita,<sup>1</sup> Carlos J. Gallego,<sup>1</sup> Daniel Seung Kim,<sup>1,2</sup> James T. Bennett,<sup>1,6</sup> David R. Crosslin,<sup>1,2</sup> Jane Ranchalis,<sup>1</sup> Kelly L. Jones,<sup>6</sup> Elisabeth A. Rosenthal,<sup>1</sup> Ella R. Jarvik,<sup>1</sup> Andy Itsara,<sup>1</sup> Emily H. Turner,<sup>2,3</sup> Daniel S. Herman,<sup>3</sup> Jennifer Schleit,<sup>5</sup> Amber Burt,<sup>1</sup> Seema M. Jamal,<sup>7</sup> Jenica L. Abrudan,<sup>8,9</sup> Andrew D. Johnson,<sup>10</sup> Laura K. Conlin,<sup>9,11</sup> Matthew C. Dulik,<sup>9,12</sup> Avni Santani,<sup>9,11</sup> Danielle R. Metterville,<sup>13</sup> Melissa Kelly,<sup>14</sup> Ann Katherine M. Foreman,<sup>15</sup> Kristy Lee,<sup>15</sup> Kent D. Taylor,<sup>16</sup> Xiuqing Guo,<sup>16</sup> Kristy Crooks,<sup>17</sup> Lesli A. Kiedrowski,<sup>18</sup> Leslie J. Raffel,<sup>19</sup> Ora Gordon,<sup>19</sup> Kalotina Machini,<sup>13,20,21</sup> Robert J. Desnick,<sup>22</sup> Leslie G. Biesecker,<sup>23</sup> Steven A. Lubitz,<sup>24</sup> Surabhi Mulchandani,<sup>9</sup> Greg M. Cooper,<sup>25</sup> Steven Joffe,<sup>26</sup> C. Sue Richards,<sup>27</sup> Yaoping Yang,<sup>28</sup> Jerome I. Rotter,<sup>16</sup> Stephen S. Rich,<sup>29</sup>

# Patient Autonomy and Incidental Findings in Clinical Genomics

Susan M. Wolf,<sup>1\*</sup> George J. Annas,<sup>2</sup> Sherman Elias<sup>3</sup>

Exome and whole-genome sequencing are rapidly moving into clinical application to aid diagnosis and treatment. However, a startling statement by the

on the 57 genes and now says that failing to report these test results would be “unethical

Patient Decisions and the Right Not to Know

## VIEWPOINT

## Mandatory Extended Searches in All Genome Sequencing “Incidental Findings,” Patient Autonomy and Shared Decision Making

## Forum: Science & Society

## Not-so-incident findings: the ACMG recommendations on the reporting of incidental findings in clinical whole genome and whole exome sequencing

Megan Allyse and Marsha Michie

Center for Biomedical Ethics, 1215 Welch Road, Modular A, Stanford, CA 94305, USA

## Recommendations for returning genomic incidental findings? We need to talk!

Wylie Burke, MD, PhD<sup>1</sup>, Armand H. Matheny Antommaria, MD, PhD<sup>2</sup>, Robin Bennett, MS, CGC<sup>3</sup>, Jeffrey Botkin, MD, MPH<sup>4</sup>, Ellen Wright Clayton, MD, JD<sup>5</sup>, Gail E. Henderson, PhD<sup>6</sup>, Ingrid A. Holm, MD, MPH<sup>7-9</sup>, Gail P. Jarvik, MD, PhD<sup>3</sup>, Muin J. Khoury, MD, PhD<sup>10</sup>, Bartha Maria Knoppers, JD, PhD<sup>11</sup>, Nancy A. Press, PhD<sup>12</sup>, Lainie Friedman Ross, MD, PhD<sup>13</sup>, Mark A. Rothstein, JD<sup>14</sup>, Howard Saal, MD<sup>15</sup>, Wendy R. Uhlmann, MS, CGC<sup>16</sup>, Benjamin Wilfond, MD<sup>17</sup>, Susan M. Wolf, JD<sup>18</sup> and Ron Zimmern, FRCP, FFPHM<sup>19</sup>

# ¿QUÉ SE DEBERÍA INFOMAR?



## Recomendaciones

**ACMG 2017** (UpDate): El CI debe incluir la posibilidad de conocer o no los IFs (*right not to know*).

Actualización de los genes que se deberían analizar (en caso afirmativo):

*59 genes medically actionable (25 genetic conditions)*

No incluye farmacogenómica, estados de portador enfermedades recesivas

Revisión continua de esta lista (aportaciones al respecto)

No hay referencias en relación a su aplicación en el contexto prenatal

## **ESHG 2019** (Jun 2019)

- **Población no seleccionada** (sin historia familiar). **Penetrancia, beneficios?**
- Intervención y seguimiento médico innecesario? Ansiedad de los pacientes?
- Consentimiento informado. **Decisión informada IFs?**
- **Consideraciones y evidencias previas antes de la implementación** de un 'cribado oportunista'

# ¿PUEDE CONDICIONAR EL ABORDAJE TERAPÉUTICO?

Diagnóstico de enfermedades minoritarias

## **Risk Factors for Malignant Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers**

*A European Cohort Study*

### **Cardiomiopatía dilatada / cardiopatía arritmogénica**

Pacientes con mutaciones *non-missense* (indels, truncantes, *splicing*) en el gen *LMNA* se benefician de la implantación de un DAI.

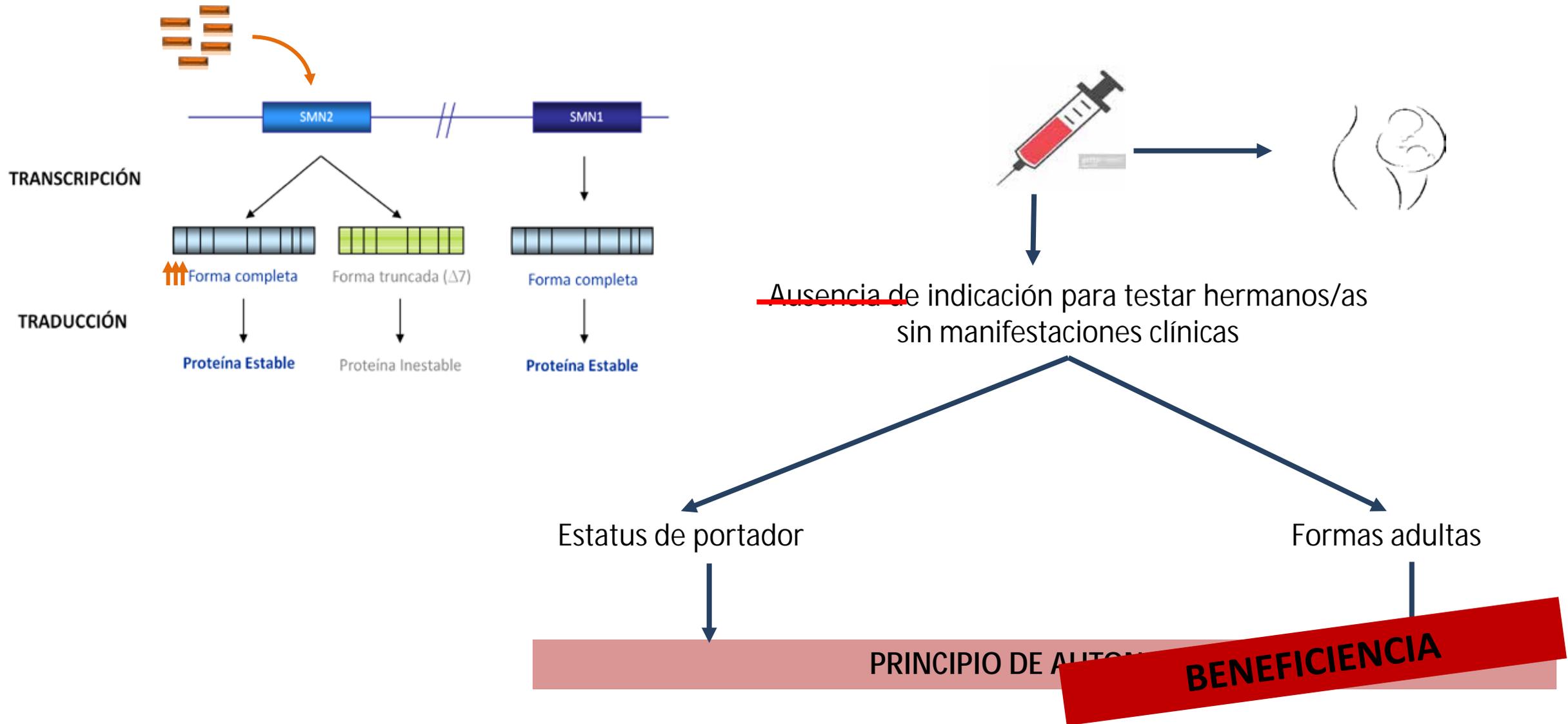
Terapia personalizada en cáncer

*Olaparib* (inhibidores de PARP). Tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario portadoras de **mutaciones germinales *BRCA1/2***

Impacto de los estudios *mainstream* con finalidad terapéutica.

**El desarrollo de nuevas terapias modifica el asesoramiento genético tradicional**

# ATROFIA MUSCULAR SPINAL (AME)



# ¿PRUEBAS GENÉTICAS PARA TODOS?

DTC

¿Validez y utilidad clínica?

¿Adecuado asesoramiento genético?

¿Consentimiento informado adecuado?



Find out what your DNA says about your health, traits and ancestry.

add to cart \$199 ~~\$149~~  
see all reports

## Informes de riesgo genético

Obtenga información sobre la salud para 29 enfermedades, incluidos 14 informes de riesgo genético



199 € + envío  
Ordenar ahora



### Health Predispositions\*

Learn how your genetics can influence your chances of developing certain health conditions.



#### 10+ reports including:

Type 2 Diabetes **NEW!** (Powered by 23andMe Research)

BRCA1/BRCA2 (Selected Variants)

Celiac Disease

Late-Onset Alzheimer's Disease

Parkinson's Disease

[sample report](#)



NOW WITH 1000+ REGIONS

### Ancestry

Discover where your DNA is from out of 1000+ regions worldwide - and more.



### Carrier Status\*

If you are starting a family, find out if you are a carrier for certain inherited conditions.



# ¿PRUEBAS GENÉTICAS PARA TODOS?

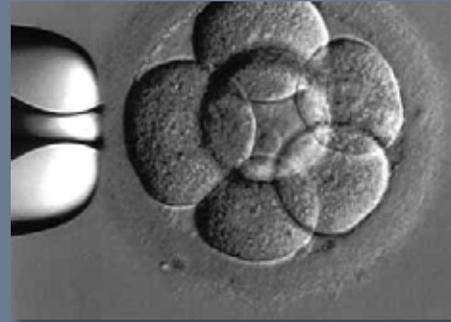
## APLICACIONES DE LA GENÓMICA



Preconcepcional  
Cribado portadores



Neonatal  
Cribado genético



Preimplantacional  
PGS



Prenatal  
NIPT / exoma

La introducción de la **genómica en la práctica clínica** nos depara muchas **reflexiones éticas** que deberán considerarse antes de su implementación

# ¿TEST GENÉTICOS PARA TODOS?



## ASESORAMIENTO GENÉTICO PRE-TEST que garantice una decisión informada

- Informar qué se va analizar (limitado al conocimiento actual).
- Informar de qué variantes se van a reportar (dependiendo del contexto, adulto, menor, prenatal).
- Informar de la utilidad de la tecnología en cada contexto (éxito diagnóstico).
- Consentimiento informado (**consideración especial en menores, prenatal**).

## WES/PANEL/WGS



- Genes que se analizan
- Como se interpretan
- Que resultados se reportan
- Validez y utilidad clínica

## ASESORAMIENTO GENÉTICO POST-TEST

- Información adecuada para el paciente y familiares.

## Ley 14/2007, Investigación biomédica

### Artículo 55. Consejo genético.

1. Cuando se lleve a cabo un análisis genético con fines sanitarios será preciso garantizar al interesado un asesoramiento genético apropiado, en la forma en que reglamentariamente se determine, respetando en todo caso el criterio de la persona interesada.

2. El profesional que realice o coordine el consejo genético deberá ofrecer una información y un asesoramiento adecuados, relativos tanto a la trascendencia del diagnóstico genético resultante, como a las posibles alternativas por las que podrá optar el sujeto a la vista de aquél.



Gracias por su atención

[aabuli@vhebron.net](mailto:aabuli@vhebron.net)