

El proceso de consentimiento informado

Los riesgos y beneficios de las pruebas realizadas por Genomic Unity® se explican a continuación. Recomendamos que reciba asesoría genética de un proveedor de atención de salud certificado que pueda responder sus preguntas sobre pruebas genéticas y ofrecer información sobre las alternativas. Hay información sobre asesoría genética en su área disponible en <https://www.nsgc.org/>.

Antecedentes

El objetivo de las pruebas genéticas es identificar cambios en la secuencia de ADN que sean la causa de la enfermedad de una persona afectada. Estas pruebas secuencian por completo el ADN mediante un protocolo libre de RCP con cobertura integral y uniforme de todos los exones y las regiones no codificadoras. Los datos resultantes se someten a análisis in silico optimizados para cambios pequeños en las secuencias (variantes de nucleótidos individuales y eliminación/inserción), variantes estructurales en los cromosomas (eliminaciones, duplicaciones, variantes de cantidad de copias), repeticiones cortas en tándem (STR, short tandem repeats) y variantes mitocondriales (variantes de nucleótidos individuales, eliminaciones/inserciones pequeñas y eliminaciones grandes). La prueba Análisis de genoma completo de Genomic Unity® considera las variantes mitocondriales a partir del genoma mitocondrial, como también la mayoría de los tipos de variantes que se superponen al exoma informadas tradicionalmente mediante otras metodologías, y excluye las variantes que representan dificultades técnicas enumeradas en las limitaciones de las pruebas. La prueba Análisis de exomas de Genomic Unity® considera la mayoría de los tipos de variantes que se superponen al exoma informadas tradicionalmente mediante otras metodologías y excluye las variantes que representan dificultades técnicas enumeradas en las limitaciones de la prueba. La prueba Análisis de cantidad de variantes de copias constitutivas del genoma completo de Genomic Unity® considera solo las variantes estructurales. La prueba Análisis del genoma mitocondrial de Genomic Unity® considera las variantes mitocondriales a partir del genoma mitocondrial solamente, y por lo tanto no incluye los genes nucleares codificados. Todas las otras pruebas consideran las variantes dentro de un subconjunto de genes o que lo superponen que se describen brevemente en la sección de Análisis específicos del formulario de solicitud de pruebas y con mayor detalle en la página web de información individual de la prueba que se indica. Cuando se especifica un Análisis personalizado, solo se consideran las variantes dentro de los genes especificados o que los superponen y solo para cambios pequeños en la secuencia, eliminaciones/duplicaciones y repeticiones cortas en tándem según corresponda al gene. Todas las pruebas están centradas en variantes poco frecuentes. Cuando se señala para el análisis especificado, esta prueba evalúa solamente las repeticiones en tándem en genes involucrados en la aparición temprana de la discapacidad intelectual (*AFF2*, *AFF3*, *DIP2B*, *FMR1*), la aparición durante la adultez de trastornos del movimiento con compromiso cognitivo o sin él (*AR*, *ATN1*, *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *ATXN7*, *ATXN8OS*, *ATXN10*, *C9ORF72*, *CACNA1A*, *CNBP*, *CSTB*, *DMPK*, *FMR1*, *FXN*, *NOP56*, *NOTCH2NLC*, *PPP2R2B*, *TBP*) y/u otros trastornos (*PHOX2B*, *TCF4*). Se informará la totalidad de los alelos y la cantidad de alelos previos a la mutación para estos genes cuando sea relevante para los síntomas clínicos del paciente. Con base en las recomendaciones del ACMG, los genes *JPH3* y *HTT* se excluyen de este análisis de manera predeterminada, pero se podrían incluir si el paciente o tutor y el médico solicitante firman un formulario de consentimiento especializado. Puede acceder al formulario en <https://www.variantyx.com/HTT-JPH3-Consent/>.

El valor predictivo positivo de esta prueba varía entre 0.99676 y 0.99931 según el ensayo específico seleccionado. Puede obtener la información disponible sobre las pruebas de Genomic Unity® con su proveedor de atención de salud y en el sitio web de Variantyx en <https://www.variantyx.com/>. No se informan con esta prueba los trastornos en adultos que no se relacionen con la indicación de las pruebas y que, por lo tanto, representan pruebas predictivas. Las solicitudes de pruebas predictivas, de portador y otras pruebas genéticas sin valor diagnóstico están disponibles al solicitar la prueba Genomic Inform®.

Limitaciones técnicas

Las pruebas genéticas son exactas, pero no siempre identifican una variante genética aunque exista una. Esta prueba tiene por objetivo evaluar la secuencia de ADN completa (dentro del alcance descrito para la prueba), pero quizás no detecte todos los cambios en el ADN debido a las limitaciones de la tecnología actual. Ciertas regiones del ADN podrían no estar bien cubiertas. Ciertos tipos de variantes quizás no sean detectables, como anomalías de metilación, variantes en genes con pseudogenes altamente homólogos y variantes en regiones que son difíciles de analizar con base en la tecnología actual. Las circunstancias inusuales que incluyen trasplante de médula ósea, transfusión sanguínea y variantes que existen solo en una pequeña fracción de las células (mosaicismo) podrían interferir en la identificación de variantes. Se detectan eliminaciones, duplicaciones y variantes de cantidad de copias entre 50 y 300 nucleótidos con una sensibilidad menor. La tasa de falsos negativos para expansiones repetidas no se ha determinado para los siguientes genes: *AFF2*, *AFF3*, *ATXN10*, *CNBP*, *CSTB*, *DIP2B*, *JPH3*, *NOP56*, *NOTCH2NLC*, *PHOX2B*, *TBP*, *TCF4*. No todas las expansiones se informan con conteos específicos de alelos. Las limitaciones adicionales específicas de las pruebas se mencionan en la página web de información de la prueba específica que se indica. Además, la interpretación de los resultados está limitada por la comprensión médica actual de las enfermedades y la información científica disponible. Esta prueba necesita ADN de alta calidad. En algunos casos se podría

necesitar una muestra adicional si el volumen, la calidad y/o el estado de la muestra inicial no son los adecuados. Las muestras enviadas como ADN genómico se procesarán solamente si la extracción se realizó en un laboratorio con acreditación CLIA/CAP. Esta prueba no considera las mutaciones somáticas.

Resultados posibles de la prueba

Los resultados de la prueba se publicarán como un informe clínico único para el paciente. Cuando se entreguen muestras de los padres, estas se utilizarán solo en la evaluación del paciente. No se entregarán resultados específicos de los padres de manera individual o bajo el nombre del familiar. Si el paciente decide recibir hallazgos secundarios u otros hallazgos incidentales como se describe a continuación, estos hallazgos se incluirán en una sección independiente del informe clínico. No se proporcionarán hallazgos incidentales para las muestras de los padres. Los resultados posibles de esta prueba incluyen:

Resultado positivo: un resultado positivo indica que se identificaron una o más variantes genéticas que explican de manera total o parcial la causa del trastorno, o indican un riesgo mayor de desarrollar el trastorno en el futuro. Las personas con resultados positivos quizás deseen considerar otras pruebas y/o consultas independientes con su médico o asesor en genética.

Resultado negativo: un resultado negativo indica que esta prueba no identificó ninguna variante genética que explique el trastorno. Esto reduce la probabilidad, pero no excluye la posibilidad, de que el trastorno sea de naturaleza genética.

Resultado incierto/Variante de significación incierta (VUS, Variant of uncertain significance): esta prueba identificó una variante de significación incierta. Esto significa que se identificó una variante genética, pero que según la información disponible en la bibliografía e investigación médica y en las bases de datos científicas, no se sabe con certeza si la variante puede causar el trastorno. La variante podría ser una diferencia genética normal que no cause el trastorno. Sin información adicional, no se pueden conocer los efectos de la variante y se podría informar un resultado "incierto/no concluyente clínicamente". La incertidumbre se podría resolver con el tiempo si apareciera información nueva. Se podría recomendar la repetición periódica del análisis de los datos de la secuencia o análisis adicionales, que incluyen realizar pruebas a otros familiares.

Resultado indeterminado: un resultado indeterminado indica que se identificaron variantes genéticas relevantes en el análisis, pero que existe incertidumbre sobre si son variantes verdaderas o artefactos. Además, se considera que la repetición de una prueba no resolverá la incertidumbre técnica y se necesita confirmación ortogonal para confirmar el resultado.

Resultado no concluyente: un resultado técnicamente no concluyente indica que hubo un problema con la muestra del paciente que produjo datos que el laboratorio no puede interpretar. Se considera que es probable que la repetición de la prueba resuelva la incertidumbre técnica y, por lo tanto, se recomienda repetir la muestra para completar el análisis.

Todas las variantes que se pueden informar en el informe clínico se categorizarán como patogénicas, probablemente patogénicas o variante de significación incierta (VUS) según las pautas del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics)/Asociación para Patología Molecular (AMP, Association for Molecular Pathology) publicadas por Richards et al 2015 (para obtener más información, consulte:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4544753/>). Las variantes podrían tener una estrecha correlación fenotípica con los fenotipos informados del paciente y considerarse la causa más probable del trastorno, o bien podrían tener una superposición fenotípica con la razón de la prueba, sin considerarse la causa genética única para los fenotipos en el paciente. Se podrían informar ambos tipos de variante. Incluso si esta prueba detecta cambios en el ADN que sean responsables de los síntomas informados, la prueba podría no predecir por completo la gravedad del trastorno, los problemas futuros posibles o la respuesta al tratamiento.

Informe de hallazgos no relacionados

Con esta prueba se informan los hallazgos relacionados, como los hallazgos genéticos útiles para el diagnóstico actual de la enfermedad que inicialmente causaron el análisis y cualquier hallazgo genético clínicamente relevante que pudiera tener beneficios inmediatos para el paciente en relación con las enfermedades o afecciones clínicas presentes. Sin embargo, en el informe se podría optar por comunicar algunos hallazgos no relacionados como los que se enumeran a continuación, mientras que otros, como los alelos farmacogenómicos, de riesgo y frecuencia alta, el estado de portador (variantes patogénicas heterocigotas en genes asociados con afecciones autosómicas recesivas que no están asociadas con los síntomas informados del paciente) y los trastornos de aparición tardía, etc., están fuera del alcance de la prueba y generalmente no se informarán. Estos hallazgos diferentes y las opciones para recibir resultados se describen a continuación.

Hallazgos no relacionados

Los hallazgos no relacionados son hallazgos obtenidos de la secuenciación genómica, normalmente la secuenciación del genoma completo o los exomas, que pueden estar relacionados con enfermedades que no eran la razón principal de la prueba o hallazgos que pueden permitir deducir información como resultado de la prueba que no están directamente relacionados con la prueba. Los hallazgos no relacionados se pueden definir con más detalle como diferentes tipos de hallazgos incidentales y secundarios.

Hallazgos incidentales inevitables (que generalmente se informan si están presentes)

Algunos hallazgos incidentales son inevitables y se pueden deducir a partir de la prueba, como descubrir una falsa paternidad cuando se analiza a los padres de un niño en un análisis de trío o descubrir que un padre es portador de la enfermedad identificada en el hijo. Otros hallazgos incidentales son variantes en genes que podrían coincidir con el fenotipo clínico del paciente, pero que también se relacionan con síntomas clínicos ajenos o con una aparición tardía. Por ejemplo, se han

identificado más de 450 variantes patogénicas diferentes en el gene *LMNA* que pueden causar una gran variedad de enfermedades distintas y dispares que involucran músculos estriados (miocardiopatía dilatada, miopatías esqueléticas), tejido adiposo (síndromes de lipodistrofia), nervios periféricos (neuropatía de Charcot-Marie-Tooth) o sistemas múltiples con envejecimiento acelerado (progerias). Es posible que estos resultados se informen debido a que son integrales para la prueba. La posibilidad de recibir hallazgos incidentales inevitables se debe analizar con el paciente y su familia antes de la prueba, de manera que estén conscientes de que es probable que les envíen estos resultados, de estar presentes. Si el paciente no desea recibir estos resultados, puede decidir no continuar con la prueba. Los pacientes para quienes se solicitan las pruebas Análisis de genoma completo® o Análisis de exomas de Genomic Unity® tienen la opción de optar por dos conjuntos de hallazgos adicionales:

Hallazgos secundarios (ACMG) (OPCIÓN 1)

El Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) recomienda informar las variantes patogénicas, variantes patogénicas previstas, o ambas en una lista de 59 genes de manera específica por gen. Estas variantes generalmente no se revisan durante el procesamiento de rutina de las muestras de los pacientes, pero se buscan activamente y se informan al paciente. El ACMG recomienda revisar las variantes en los genes en su lista recomendada debido a que estos se relacionan con enfermedades que se consideran "remediables", lo que significa que hay pasos que se pueden tomar para mitigar la aparición o gravedad del desenlace clínico. Estos genes se relacionan principalmente con el cáncer y las enfermedades cardíacas. Es importante comprender que es posible tener una variante patogénica indetectable durante el ensayo. Además, las variantes de significación incierta (VUS) no se informan en estos genes. Si una variante es una VUS y posteriormente se considera patogénica, esto no se puede determinar sin volver a analizar los datos.

Otros hallazgos incidentales (OPCIÓN 2)

Se descubren otros hallazgos incidentales en genes no relacionados con los síntomas actuales del paciente, pero que se pueden utilizar para, por ejemplo, monitorear posibles consecuencias cardíacas, detectar más casos de cáncer, monitorear los niveles de hierro, tener un impacto en la dieta o pueden ser enfermedades para las cuales hay un tratamiento posible disponible (por ejemplo, enfermedades cardiovasculares que predisponen a una muerte cardíaca súbita). Estos son genes no incluidos en la lista del ACMG pero que son similares en el sentido de que pueden afectar el tratamiento médico y la toma de decisiones.

La opción de recibir Hallazgos secundarios (ACMG) y/u Otros hallazgos incidentales no está disponible para las pruebas que no sean el Análisis del genoma completo de Genomic Unity® o el Análisis de exomas de Genomic Unity® y no está disponible para los familiares (se limita solo al probando).

Pruebas con muestras de familiares

En el caso de análisis de trío y/o de cohortes de mayor tamaño, y para la confirmación paterna del análisis de un hijo único, se pueden utilizar la secuenciación y el análisis de las muestras de familiares (muestras de comparador) para mejorar la interpretación de las variantes genéticas identificadas en el ADN del paciente. Variantyx determinará el método (exoma o genoma) de secuenciación usado para las muestras del comparador con base en las variantes identificadas en el ADN del paciente. La interpretación precisa de los resultados de las pruebas requiere la asignación precisa de las relaciones familiares. El análisis del ADN secuenciado se realiza bajo la suposición de que se establecieron las relaciones familiares correctas. Esta prueba informa el carácter hereditario de las variantes genéticas cuando se suministran muestras de los padres. No se analizarán las muestras de los padres que no concuerden con el paciente (cuando uno de los padres no comparte el número previsto de variantes con el niño). Las muestras de familiares se analizan únicamente con respecto a la afección del paciente. Las muestras de familiares se analizan solamente con respecto a la afección del paciente.

Confidencialidad del paciente

Para mantener la confidencialidad, los resultados de la prueba solo se comunicarán al proveedor de atención de salud solicitante o laboratorio solicitante y, previa solicitud, a proveedores de atención de salud adicionales indicados en este formulario de solicitud de prueba. El personal de Variantyx no comunicará los resultados de la prueba directamente a los pacientes ni analizará los resultados de la prueba con ninguna persona, excepto el profesional médico que solicitó la prueba o que cuenta con autorización para recibir los resultados. Los resultados de la prueba solo se divulgarán a otras personas con su consentimiento escrito y/o si lo exige una corte de jurisdicción competente. Es su responsabilidad considerar el posible impacto de los resultados de la prueba sobre las tarifas de seguros, la capacidad de obtener seguros de discapacidad, vida, o cuidados a largo plazo y empleo. La Ley Contra la Discriminación por Información Genética, (GINA, Genetic Information Non-discrimination Act) promulgada por el Gobierno Federal de Estados Unidos, ofrece protección contra la discriminación de compañías de seguros de salud y empleadores basada en los resultados de pruebas genéticas, pero no cubre seguros de vida, discapacidad o cuidados a largo plazo. Hay información disponible sobre la ley GINA en <https://www.genome.gov/10002328>.

La información anónima obtenida a causa de la prueba se podría incluir en las bases de datos de frecuencia de variantes y alelos usadas para ayudar a los proveedores de atención de salud y científicos a comprender las enfermedades humanas, al igual que en publicaciones científicas. Los nombres y la información personal identificativa no se revelarán. Aparte de lo mencionado anteriormente, si existen oportunidades para participar en investigaciones relevantes a su afección y ha entregado su consentimiento para que lo vuelvan a contactar, Variantyx podría comunicarse con usted o su proveedor de atención de salud con fines de investigación.

Tiempo de respuesta

El tiempo de respuesta (TAT, turnaround time) de esta prueba es de 6 a 8 semanas desde la recepción de la muestra. Para pruebas de trío (familiares), el plazo comienza cuando se recibe la última muestra. Tenga en cuenta que las siguientes situaciones probablemente causarán que el plazo de respuesta se extienda a más de 6 a 8 semanas: (1) cuando la muestra de ADN no pase las pruebas de control de calidad, se determine que es insuficiente para la prueba y se necesite obtener una nueva muestra; (2) cuando se identifique una expansión repetida y se envíe para la confirmación ortogonal de un laboratorio externo. En la segunda situación, se puede prever que el tiempo de entrega se extienda de acuerdo al tiempo de entrega del laboratorio externo más 1 semana.

Conservación de muestras

El ADN extraído de las muestras enviadas se podría almacenar durante al menos 3 meses después de completar las pruebas y se desechará posteriormente, a menos que exista consentimiento para su conservación. El ADN extraído no se devolverá a menos que se solicite antes de la prueba (se aplican cargos adicionales). Después de completar las pruebas, el ADN anónimo se podría utilizar con fines de desarrollo y mejora de las pruebas, validación interna, control de calidad y capacitación antes que se desechen.

Residentes del estado de Nueva York: No se realizará ninguna otra prueba en esta muestra excepto la prueba solicitada por el médico clínico, a menos que el paciente o la persona autorizada renuncien a ella. Además, la muestra biológica del paciente y sus derivados se destruirán dentro de los 60 días o después de la finalización de la prueba, a menos que el paciente o la persona autorizada renuncien a ellos. No se puede realizar la confirmación ortogonal de los resultados en un laboratorio de referencia a menos que el paciente o la persona autorizada lo autoricen.

Consentimiento del paciente

Leí el contenido de este documento. Analicé las pruebas realizadas en Genomic Unity® con mi proveedor de atención de salud, incluido el objetivo y el procedimiento, los riesgos, beneficios y las alternativas. Se me dio la oportunidad de hacer preguntas sobre la prueba que se respondieron de manera satisfactoria. Declaro que cuento con la información y comprensión suficientes para firmar este consentimiento informado.

1. Autorizo a Variantyx y a sus afiliados a extraer y secuenciar mi ADN y realizar las pruebas genéticas ya descritas.
2. Autorizo a Variantyx y sus afiliados a utilizar mi ADN anónimo con fines de desarrollo o mejora de las pruebas, validación interna, confirmación ortogonal de variantes en un laboratorio externo de consulta y/o control de calidad y capacitación.
3. Autorizo que mi muestra anónima y la información clínica se incluyan en las bases de datos y publicaciones sobre de frecuencia de variantes y alelos. Mi nombre o otra información personal identificativa no se utilizarán ni vincularán con ninguna base de datos o publicación.
4. En caso de facturación directa de seguros: reconozco que la información proporcionada por mí es verídica y correcta. Autorizo a mi proveedor de atención de salud y/o aseguradora a compartir con Variantyx la información médica relacionada con mi afección, diagnóstico y tratamiento que sea relevante para mi prueba genética, como también la información sobre los beneficios de mi plan de atención de salud. Autorizo a Variantyx a entregar la información médica relacionada con mi prueba a mi aseguradora. Autorizo a Variantyx a ser mi representante designado con fines de apelación de cualquier denegación de beneficios según sea necesario y solicitar historias clínicas adicionales con estos fines. Comprendo que Variantyx me notificará si se determina que mis gastos de bolsillo exceden los \$100. Autorizo que mis beneficios de seguros se paguen directamente a Variantyx. Comprendo que soy responsable de enviar a Variantyx todo el dinero que reciba directamente de mi aseguradora en pago por esta prueba.
5. En caso que mi proveedor de seguros y/o la institución que deriva exija una asesoría genética independiente anterior y/o posterior a la prueba, acepto, mediante la firma de este formulario de consentimiento, que DNAVisit, un tercero, ofrezca los servicios de asesoría genética. Mediante mi firma en este formulario de consentimiento autorizo a Variantyx a entregar mi información de contacto y cualquier información médica necesaria a DNAVisit, y también autorizo la comunicación y el intercambio de información entre DNAVisit y el médico que derive, para recibir asesoría genética anterior y/o posterior a la prueba. La información sobre DNAVisit se encuentra disponible en <https://www.dnavisit.com/>.

6. Yo autorizo / no autorizo a Variantyx a comunicarse conmigo o con mi proveedor de atención de salud en relación con estudios de investigación. Si no se selecciona ninguna opción, no se establecerá ningún contacto.



7. Respecto de los Hallazgos secundarios y Otros hallazgos incidentales (disponibles solamente con las pruebas Análisis del genoma completo de Genomic Unity® y Análisis de exomas de Genomic Unity®, y solo para el paciente):

Decido recibir / no recibir Hallazgos secundarios (ACMG)

Decido recibir / no recibir Otros hallazgos incidentales



Si no se selecciona ninguna de las opciones anteriores, se seleccionará de forma predeterminada la opción de exclusión y no le enviarán los hallazgos de estas categorías.

8. Para residentes del estado de NY: **Al marcar esta casilla autorizo** a Variantyx y sus afiliados a conservar cualquier muestra restante durante más de 60 días con fines de realización, desarrollo y mejora de las pruebas, validación interna, confirmación ortogonal de variantes en un laboratorio externo derivado y/o control de calidad y capacitación.



Nombre del paciente

Apellido del paciente

Firma del paciente (o persona autorizada)

Fecha



Nombre del tutor legal

Apellido del tutor legal

