

Por favor, lea detenidamente este documento. En él se describen los beneficios, limitaciones y riesgos del estudio genético que se le va a realizar en el Centro de Bioquímica y Genética Clínica (CBGC) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) aplicando la metodología de Array-CGH (Hibridación Genómica Comparada mediante Array). También se le informa de la política que el laboratorio sigue sobre información de variantes genéticas y tratamiento de datos.

¿QUÉ ES LA TÉCNICA DE ARRAY-CGH?

El array-CGH (Hibridación Genómica Comparada) es una técnica de diagnóstico genético de alta resolución que se basa en la hibridación competitiva de una muestra del ADN del paciente frente a un ADN control. La hibridación se realiza sobre un soporte físico en el que hay depositadas sondas o moldes de ADN con secuencia y localización conocida que se distribuyen a lo largo de todo el genoma y que permiten detectar de manera precisa variaciones de número de copia o CNVs (pérdidas o ganancias de material genético) mediante un análisis completo del genoma en estudio frente a un genoma de referencia.

El array-CGH tiene un poder de resolución muy superior al cariotipo convencional para la detección de desequilibrios cromosómicos que son la causa de discapacidad intelectual, retraso del desarrollo, trastornos del espectro autista y/o malformaciones congénitas. Por lo que actualmente es la primera prueba diagnóstica que se indica en estos pacientes.

Existen diferentes diseños de Array-CGH en función del número de sondas y la localización de éstas, lo cual hace que varíe el nivel de resolución y por tanto la detección de las CNVs según el tipo de diseño.

Es necesario un asesoramiento genético adecuado por personal cualificado antes de realizar la prueba en el que se informe de las ventajas y limitaciones del ensayo, así como un asesoramiento posterior al estudio. Los resultados son confidenciales y sólo se facilitarán a las personas autorizadas bajo consentimiento expreso y específico por escrito.

POSIBLES RESULTADOS DEL ESTUDIO. POLÍTICA DE INFORMACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS.

Como en cualquier estudio genético, para la correcta interpretación del estudio, el Array-CGH debe ser interpretado en el contexto clínico de la indicación por la que se hace la prueba al paciente. A veces, para concluir el estudio se requerirá muestras de sangre periférica de los progenitores o de otros miembros de la familia. En estas situaciones el laboratorio se limitará al análisis o evaluación de las CNVs detectadas en el estudio del paciente siendo imprescindible la correcta información respecto al parentesco biológico familiar con el fin de evitar interpretaciones erróneas, siendo por tanto importante la veracidad de las relaciones biológicas declaradas.

La relevancia clínica de las alteraciones o CNVs identificadas mediante el array se interpreta según la información disponible en la actualidad, siendo susceptibles de revisión en el futuro.

En algunos casos una CNV, dependiendo de su tamaño y de su localización, puede tener consecuencias clínicas que podrían o no justificar las manifestaciones clínicas que presenta el paciente. En otros casos, puede tratarse de una variante o cambio común en la población general, sin consecuencias clínicas, y a veces, no es posible determinar con seguridad la relevancia clínica o significado clínico de una CNV o variante. En este sentido, las recomendaciones de estándares técnicos para la interpretación e informes de CNVs establecen 5 categorías de variantes, según el grado de probabilidad de patogenicidad: patogénica, probablemente patogénica, de significado clínico incierto, probablemente benigna y benigna.

Por lo tanto, los resultados que se pueden obtener mediante este estudio y la política del laboratorio sobre la información de los mismos es:

- Resultado **sin evidencias de desequilibrios cromosómicos significativos (NORMAL)**. El estudio no ha detectado ninguna variación del número de copias en las regiones del genoma analizadas o éstas se han categorizado como **benignas o probablemente benignas** (descritas en población general, con mayor o menor evidencia) que sea causante de patología de acuerdo al conocimiento actual. Un resultado normal del array NO puede excluir todas las anomalías genéticas causativas por lo que no se descarta un origen genético en la patología del paciente.
- Resultado **PATOLÓGICO o PROBABLEMENTE PATOLÓGICO**. Existe evidencia suficiente de la asociación de la variante detectada con patología (**variante patogénica**) o evidencias no concluyentes (**probablemente patogénica**) que podría justificar las

manifestaciones clínicas motivo del estudio. Es importante recordar que algunos trastornos genéticos presentan gran variabilidad en su manifestación clínica y la detección de una alteración genética no siempre revelará la gravedad potencial de una patología.

- **Variantes de SIGNIFICADO CLÍNICO INCIERTO (VOUS o VUS)** cuya relevancia clínica se desconoce a fecha del estudio y no puede asegurarse que esté asociada a la clínica observada en el paciente por la que fue indicado el estudio. Se incluirán en el informe y se recomienda su reevaluación transcurridos 4 o 5 años.

- **HALLAZGOS INESPERADOS (incidentales o secundarios), variantes patogénicas o probablemente patogénica no asociados con el motivo de estudio**, que podrían detectarse mediante este análisis:

1. **Hallazgos secundarios**, que afectan a genes considerados accionables y cuya información podría suponer un beneficio para el paciente y/o sus familiares por la posibilidad de una acción terapéutica efectiva y/o precoz. Se informarán las variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes relacionados con prevención de cáncer y enfermedades cardiovasculares y metabólicas incluidos en la lista actualizada de consenso de la ACMG (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/>) para los que el array disponga de suficiente cobertura. Será requisito indispensable el consentimiento específico y expreso por parte del paciente o tutor legal para reflejar en el informe este tipo de resultados.

2. **Hallazgos incidentales**. Otras variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes no incluidos en la lista consenso de la ACMG pero que pueden tener relevancia para la salud del paciente y/o sus familiares. Quedan incluidas aquí las variantes patogénicas y probablemente patogénicas en genes con patrón de herencia recesivo ligadas al cromosoma X (en mujeres portadoras). Será requisito indispensable el consentimiento específico y expreso por parte del paciente o tutor legal para reflejar en el informe este tipo de resultados.

El laboratorio, como norma general, no informará situaciones de portadores sanos de enfermedades con patrón de herencia recesivo si no se comunica la existencia de consanguinidad, ni informará aquellas variantes que afecten a genes asociados a patología neurodegenerativa con debut en la edad avanzada

El paciente o tutor legal ha de conocer que en todas estas situaciones, con excepción de un resultado considerado normal, el laboratorio pedirá completar el estudio del array-CGH con estudios genéticos (array-CGH, FISH, etc) en progenitores u otros miembros de la familia, los cuales podrán o no autorizar su realización mediante consentimiento expreso

LIMITACIONES ESPECÍFICAS DEL ARRAY-CGH

Aunque el array CGH es una técnica precisa y específica no permite detectar:

- Reordenamientos cromosómicos equilibrados en los que no hay variación en la cantidad de material cromosómico, tales como translocaciones, inversiones, inserciones.
- Variaciones cromosómicas de un tamaño menor al límite o nivel de resolución del Array-CGH empleado, o localizadas en regiones no cubiertas por las sondas de éste y que podrían detectarse con arrays de mayor resolución.
- Cambios o mutaciones puntuales en un gen determinado
- Trastornos genéticos causados por otros mecanismos moleculares (alteraciones de impronta genómica, disomías uniparentales, poliploidías completas)
- Anomalías cromosómicas en mosaico inferior al 30%

Un resultado normal de Array-CGH no descarta que la enfermedad tenga un origen genético, incluso cromosómico.

El plazo estimado para la obtención de los resultados puede verse afectado por diversos motivos:

- si la calidad, cantidad y/o estado de la muestra no es la adecuada, pudiendo incluso necesitar una nueva extracción de sangre
- si se requiere el estudio en muestras sanguíneas de los padres para la correcta interpretación de los resultados
- si es necesario realizar otros análisis genéticos complementarios, como por ejemplo, ante el hallazgo de variantes de significado incierto.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO GENETICO POSTNATAL POR ARRAY-CGH

RIESGOS DE LA PRUEBA

1. Los riesgos asociados a la obtención de la muestra (que serán explicados por el médico solicitante de la prueba)
2. Riesgos personalizados: si la enfermedad que padece el individuo genera algún riesgo añadido a los anteriores.
3. En caso de situación de infracción o ciberataque que ocasione una posible brecha de seguridad según el Reglamento de la Protección de datos sanitarios se notificará de dicho incidente, existiendo un plan de respuesta ante incidentes de este tipo.

REEVALUACIÓN DE CASOS

Como consecuencia del avance en el conocimiento de las implicaciones clínicas que tienen las CNVs, especialmente las de significado clínico incierto, es recomendable realizar una revisión actualizada a los cuatro o cinco años de concluido o reevaluado el estudio, ya que la relevancia clínica de una CNV en el momento del informe, podría cambiar con el transcurso del tiempo y con la aportación de nueva información científica. Para ello la revisión/reevaluación de variantes, debe ser solicitada por el facultativo que solicitó inicialmente la prueba o por los especialistas de la Sección Genética Médica.

PROTECCION DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD

Las muestras destinadas al análisis genético se analizarán en el CBGC y, si el paciente así lo autoriza, se almacenarán en este laboratorio un mínimo de 5 años o hasta su extinción para poder satisfacer futuras necesidades asistenciales del paciente y sus familiares.

Sus datos personales y de salud serán incorporados y tratados en una base de datos informatizada con fines asistenciales, de gestión, investigación científica y docencia, cumpliendo con las garantías que establece el Reglamento Europeo general de protección de datos, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y la legislación sanitaria aplicable. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Dirección Gerencia del centro sanitario. . El Responsable del tratamiento de los datos es el Director Gerente del Servicio Murciano de Salud, con domicilio C/ Central nº 7. Edf Habitamia I. 30100-Espinardo (Murcia). Si precisa contactar con el Delegado de Protección de datos: dpd-sms@carm.es.

El personal debidamente autorizado que acceda a los datos genéticos en el ejercicio de sus funciones quedará sujeto al deber del secreto de forma permanente.

Se le informará de los resultados por el médico que solicitó el estudio o en la Sección de Genética Médica del Servicio de Pediatría del HCUVA. Tiene también derecho a que no se le informe de sus datos genéticos. La información es estrictamente personal, salvo que usted autorice expresamente a terceras personal. Si estos datos pueden afectar a algunos miembros de su familia dependerá de usted transmitirles dicha información.

En el caso de que los datos genéticos obtenidos (previamente anonimizados) puedan ser utilizados con fines docentes y de investigación biomédica, se le solicitará un consentimiento independiente a este documento así como para el almacenamiento del material biológico sobrante en el BIOBANCO-IMIB.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA
EL ESTUDIO GENETICO POSTNATAL POR ARRAY-CGH**

Declaraciones y firmas

CONSENTIMIENTO INFORMADO. FIRMA DEL /LA PACIENTE O REPRESENTANTE LEGAL

D./D^a (paciente)..... con DNI.....

Fecha de nacimiento: CIP autonómico.....

Representante Legal: D/D^a..... con DNI.....

Confirmo por la presente que el otro progenitor no se opone a la realización de la prueba de mi hijo El firmante es el único tutor legal

Estoy satisfecho/a y he comprendido la información recibida. Se me ha informado verbalmente del procedimiento del análisis genético a realizar, he resuelto las dudas y comprendo su alcance. (La aceptación o rechazo de las opciones propuestas a continuación no afectarán, en ningún caso, a la realización del estudio solicitado):

Deseo / **No deseo** que se me informe de posibles hallazgos incidentales

Deseo / **No deseo** que se me informe de hallazgos secundarios

Autorizo / **No autorizo** a que se conserven los datos genéticos obtenidos y el material biológico sobrante en el CBGC.

Autorizo / **No autorizo** a que, pasado un tiempo y según el avance del conocimiento científico, se pueden reanalizar mis datos genómicos.

Por lo que, doy VOLUNTARIAMENTE MI CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR EL ANÁLISIS GENÉTICO EN EL CBGC.

En.....a.....de.....de 20

Firma:

CONSENTIMIENTO INFORMADO. ASENTIMIENTO EN MENORES

Nombre del padre/madre o tutor: _____

Firma del menor si es \geq 12 años: _____

Nombre del menor: _____

Relativo a la no aceptación (REVOCACIÓN) del consentimiento informado:

D./D^a (paciente). con D.N.I.

Representante Legal: D/D^a..... con DNI.....

He sido informado de que puedo revocar este documento previamente a la realización de la prueba, por lo que manifiesto que NO doy mi Consentimiento para someterme a la realización de la misma, dejando sin efecto mi Consentimiento anterior.

En.....a.....de.....de 20

Firma:

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA
EL ESTUDIO GENETICO POSTNATAL POR ARRAY-CGH**

Relativo a la RENUNCIA al Derecho de Información:

D./D^a (paciente).....con D.N.I.....

Representante Legal: D/D^a.....con DNI.....

Pongo de manifiesto que, por razones personales, renuncio al derecho de información que me corresponde como paciente y expreso mi deseo de no recibir información, en el momento actual, sobre el proceso de mi enfermedad, sin que ello implique que no pueda dar mi consentimiento para someterme a la realización de esta intervención, tal como he prestado y firmado en el apartado anterior.

Según la normativa actual, cuando esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de los familiares biológicos, se podrá informar a los afectados o a su representante legalmente autorizado. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para estas finalidades (Art. 49.2. Ley 14/2007 de Investigación Biomédica)

En.....a.....de.....de 20 Firma:

Declaración del médico / PROFESIONAL de la Salud que obtiene el consentimiento

D. /D^a..... Nº de colegiado.....

Hospital/Servicio.....

He informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los beneficios, riesgos, limitaciones y alternativas posibles. Y le he proporcionado una copia de este consentimiento informado

En.....a.....de.....de 20 Firma: