



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

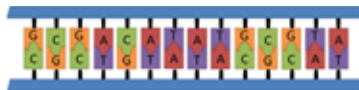


Array CGh



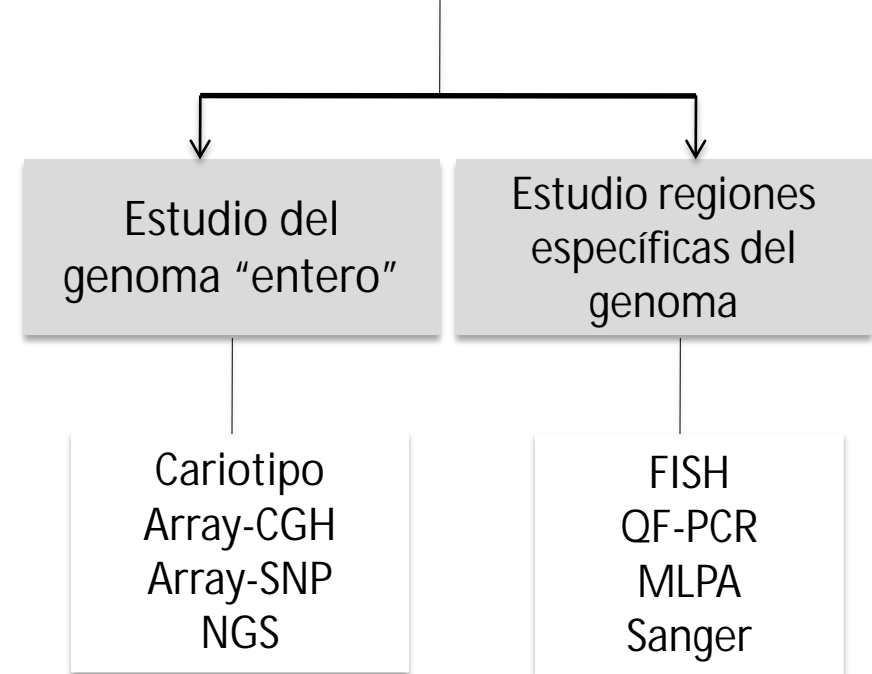
Citogenética molecular
Alt. submicroscópicas

Secuenciación



Genética molecular
Alt. puntuales

TÉCNICAS DE GENÉTICA

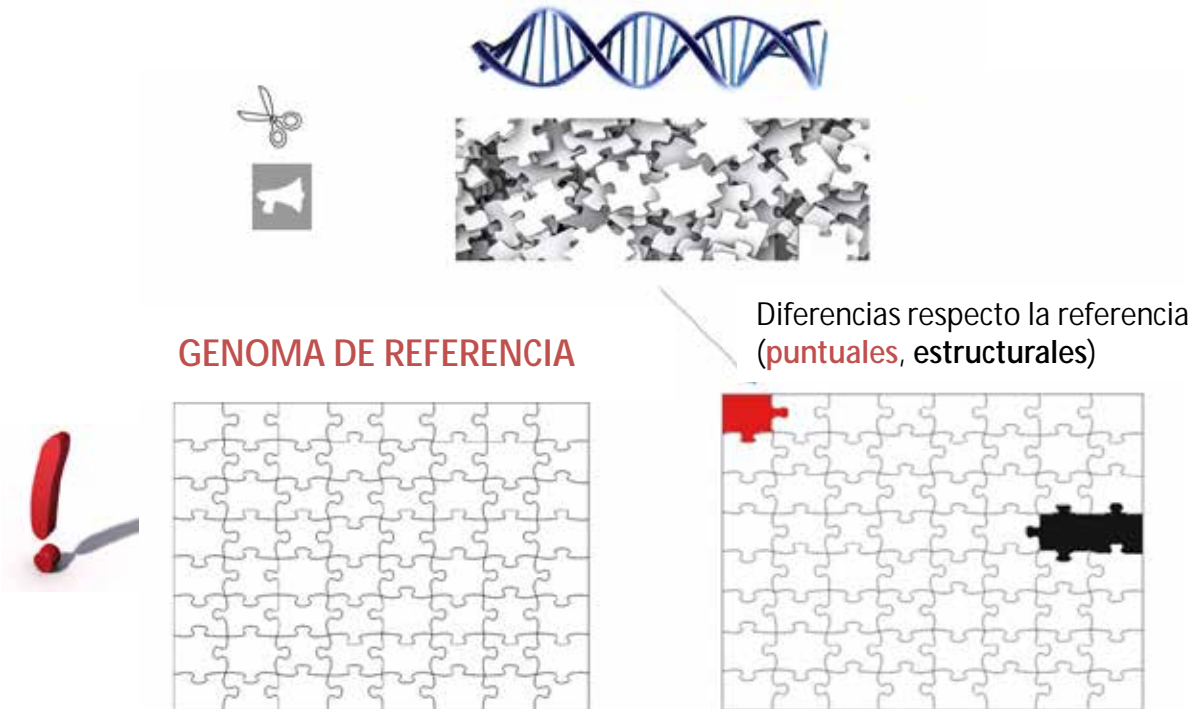


SECUENCIACIÓN MASIVA- *Next Generation Sequencing (NGS)*

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 GCA_000001405.20v7 , 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

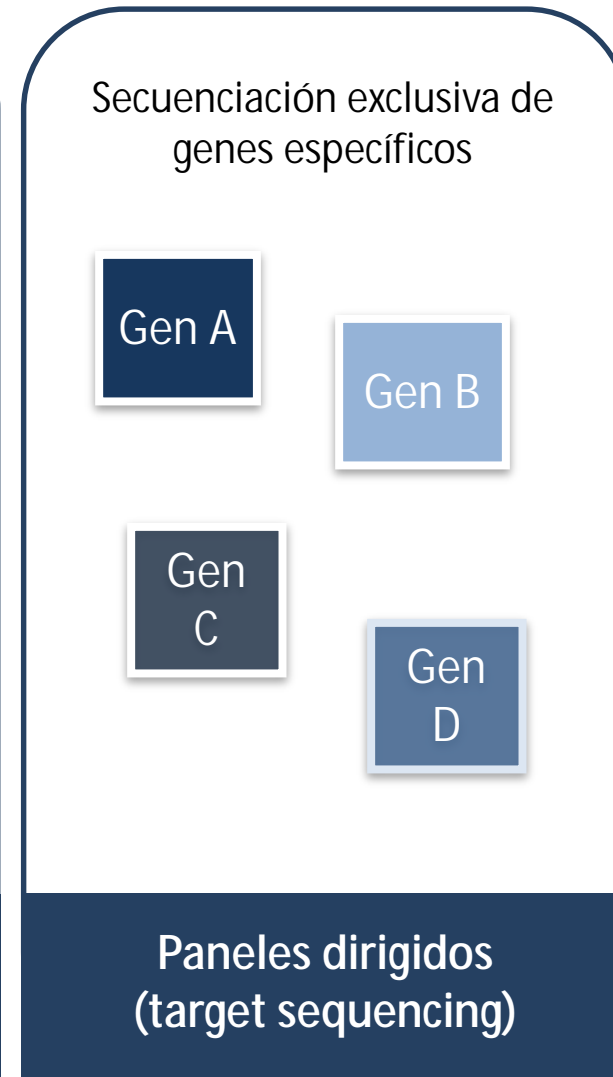
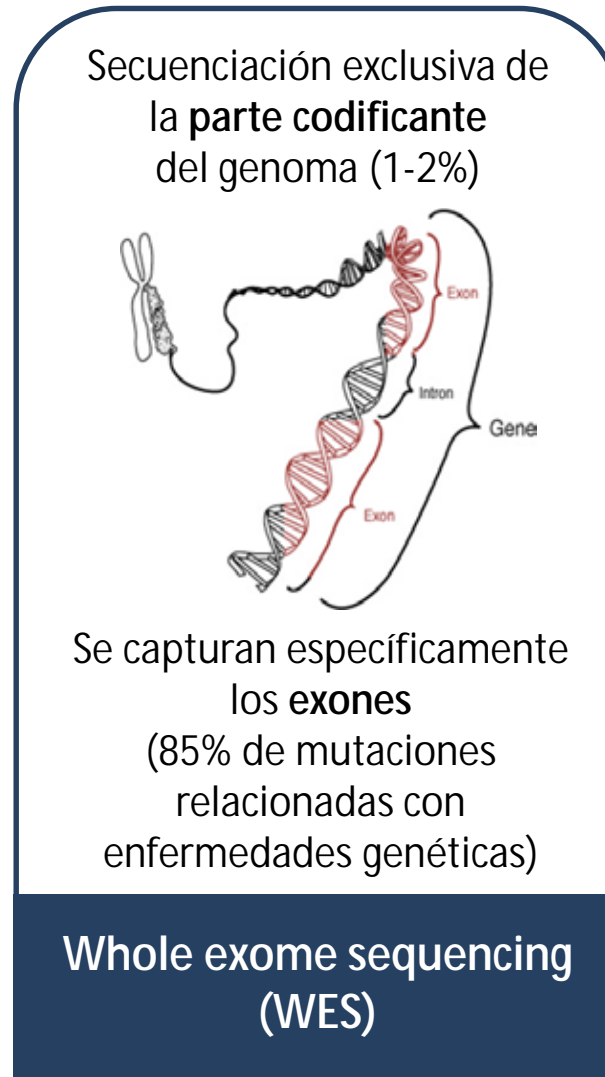
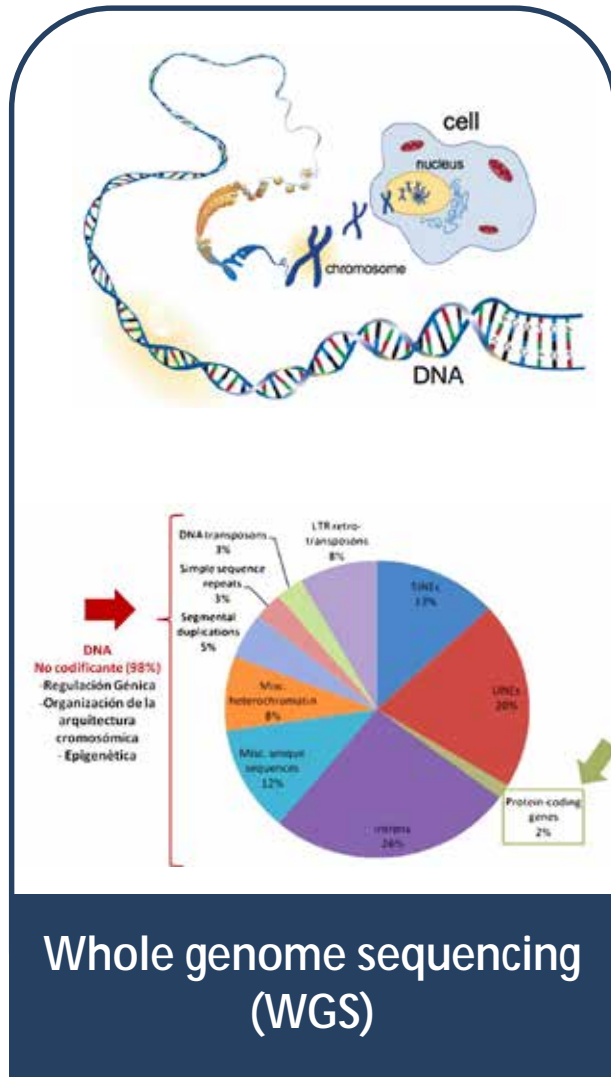
Other

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

http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Annotation

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

PRUEBAS GENÓMICAS



INDENTIFICACIÓN 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	86	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	pediatricIn	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	choanalAI	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	72	92,30769	deletion	1											14,43	97	5	mycobact	CDK11B
chr1	1647778	1647778	C		23	23	100	substitutive	0	23	23	rs103110	Same SNF	C		0,995238	0	0	0	12,23	351	5	HSA21mc	CDK11B
chr1	1647814	1647814	T		28	28	100	substitutive	0	28	28	rs103110	Same SNF	T		0,995238	0	0	0	12,8	422	5	HSA21mc	CDK11A
chr1	1647871	1647871	T		266	266	100	substitutive	0	266	266	rs103110	Same SNF	T		0,995238	0	0	0	166	495	5	HSA21mc	CDK11A
chr1	1650787	1650787	T		25	25	100	substitutive	0	25	25	rs103110	Same SNF	T		0,995238	0	0	0	12,5	546	5	HSA21mc	CDK11A
chr1	1650797	1650797	A		25,6	25,6	100	substitutive	0	25,6	25,6	rs103110	Same SNF	A		0,995238	0	0	0	15,6	508	5	HSA21mc	CDK11A
chr1	1650801	1650801	T		265	265	100	substitutive	0	265	265	rs103110	Same SNF	T		0,995238	0	0	0	16,5	542	5	HSA21mc	CDK11A
chr1	1650807	1650807	T		41,9	41,9	100	substitutive	0	41,9	41,9	rs103110	Same SNF	T		0,995238	0	0	0	11,9	416	5	HSA21mc	CDK11A
chr1	1650832	1650832	A		42	42	100	substitutive	0	42	42	rs103110	Same SNF	A		0,995238	0	0	0	12	527	5	HSA21mc	CDK11A
chr1	1650845	1650845	G		42,6	42,6	100	substitutive	0	42,6	42,6	rs103110	Same SNF	G		0,995238	0	0	0	12,6	499	5	bws bilatei	CDK11A
chr1	1650920	1650920	G		254	254	100	substitutive	0	254	254	rs103110	Same SNF	G		0,995238	0	0	0	154	259	5	HSA21mc	CDK11B
chr1	1653028	1653028	C		5,71	5,71	100	substitutive	0	5,71	5,71	rs103110	Same SNF	C		0,995238	0	0	0	5,71	576	5	bws bilatei	CDK11B
chr1	1653303	1653303	T		36	36	100	substitutive	0	36	36	rs103110	Same SNF	T		0,995238	0	0	0	13,6	36	5	armr macl	CDK11B
chr1	1666338	1666338	G		94	94	100	substitutive	0	94	94	rs103110	Same SNF	G		0,995238	0	0	0	134	91	5	mycobact	SLC35E2
chr1	1686943	1686943	T		57	57	100	substitutive	0	57	57	rs103110	Same SNF	T		0,995238	0	0	0	15,7	71	5	mycobact	NADK
chr1	1687625	1687625	T		47	47	100	substitutive	0	47	47	rs103110	Same SNF	T		0,995238	0	0	0	13,9	47	5	choanalAI	NADK
chr1	1687791	1687791	C		23	23	100	substitutive	0	23	23	rs103110	Same SNF	C		0,995238	0	0	0	12,3	15	5	deafness :	NADK
chr1	1689762	1689762	T		27	27	100	substitutive	0	27	27	rs103110	Same SNF	T		0,995238	0	0	0	12,7	69	5	mycobact	NADK
chr1	1696659	1696659	A		505	505	100	substitutive	0	505	505	rs103110	Same SNF	A		0,995238	0	0	0	185	503	5	bws bilatei	NADK
chr1	1848109	1848109	G		196	196	100	substitutive	0	196	196	rs103110	Same SNF	G		0,995238	0	0	0	196	282	5	motorNei	CALML6
chr1	1849529	1849529	A		229	229	100	substitutive	0	229	229	rs103110	Same SNF	A		0,995238	0	0	0	198	229	5	mtrio klei	TMEM52
chr1	1887019	1887019	A		515	515	100	substitutive	0	515	515	rs103110	Same SNF	A		0,995238	0	0	0	164	515	5	HSA21mc	KIAA1751
chr1	1900186	1900186	T		233	233	100	substitutive	0	233	233	rs103110	Same SNF	T		0,995238	0	0	0	167	233	5	mtrio klei	KIAA1751
chr1	1900211	1900211	C		9	9	100	substitutive	0	9	9	rs103110	Same SNF	C		0,995238	0	0	0	134	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	86	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*

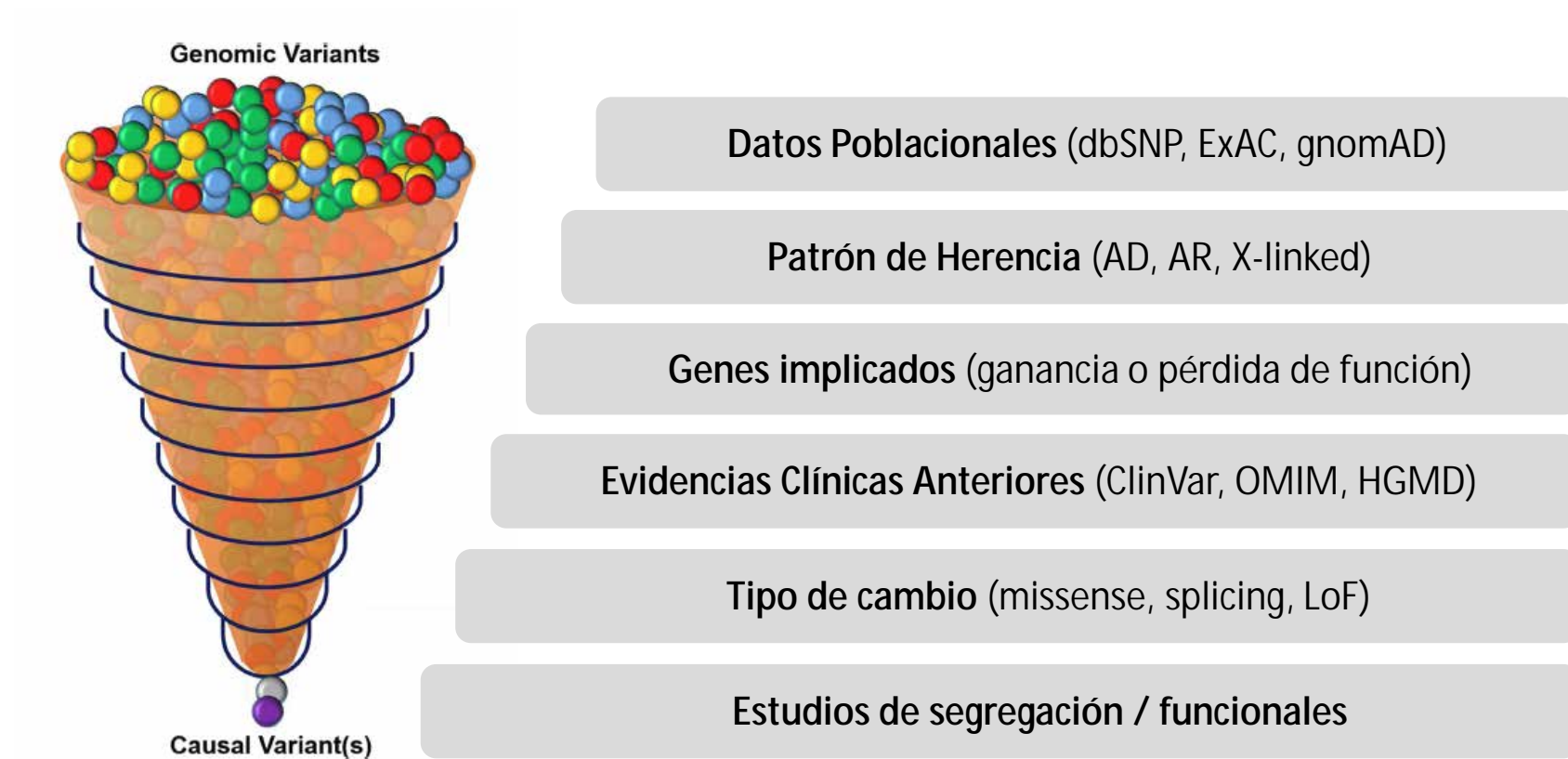
(no presentes en los progenitores)

¡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 bilatei	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	cutislaia 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



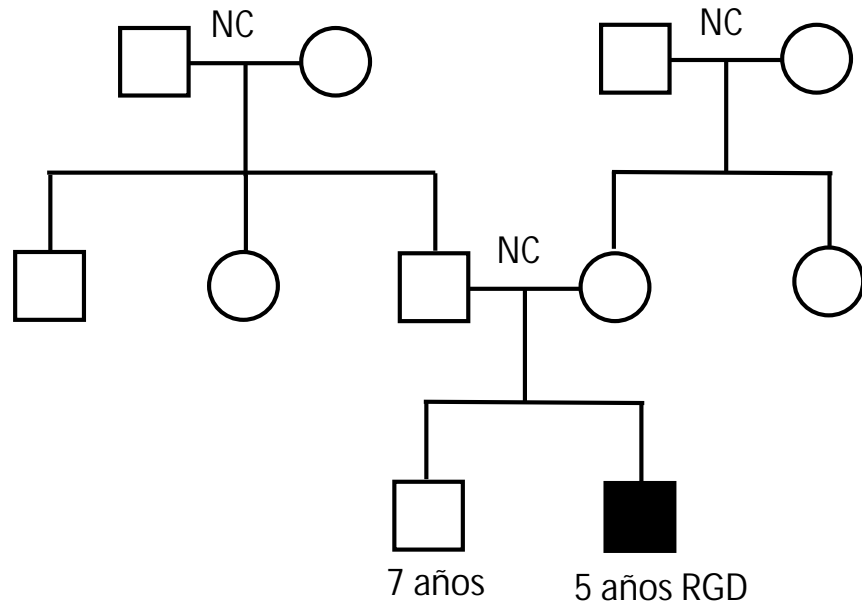
NO hay una normativa específica



CLÍNICO/ GENETISTA
LABORATORIO/ASESOR GENÉTICO



CASOS PRÁCTICOS



EXOMA

Resultados:

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

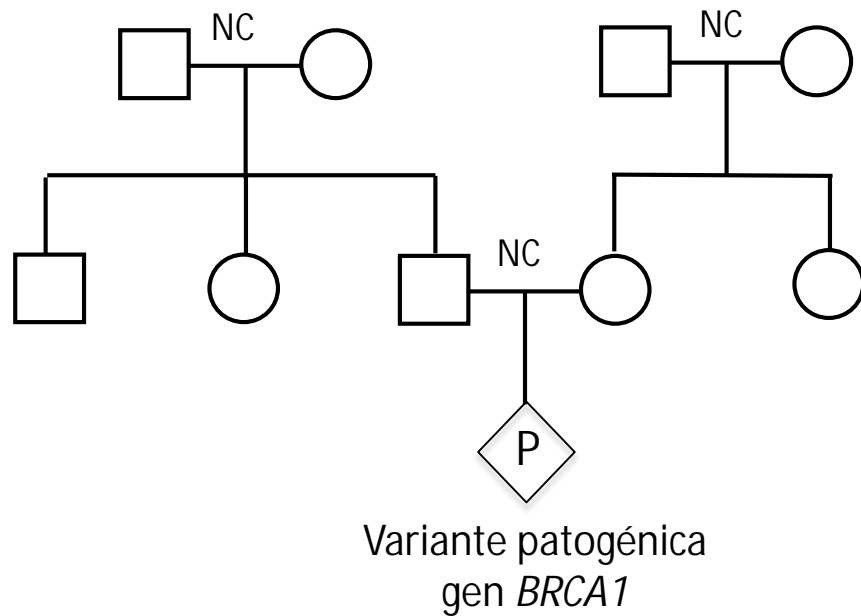
¿Se debe analizar este gen? ¿Se debe dar la opción a los padres?

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

Patient Autonomy and Incidental Findings in Clinical Genomics

Susan M. Wolf,^{1*} George J. Annas,² Sherman Elias³

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, PhD¹, Armand H. Matheny Antommara, MD, PhD², Robin Bennett, MS, CGC³, Jeffrey Botkin, MD, MPH⁴, Ellen Wright Clayton, MD, JD⁵, Gail E. Henderson, PhD⁶, Ingrid A. Holm, MD, MPH⁷⁻⁹, Gail P. Jarvik, MD, PhD³, Muin J. Khoury, MD, PhD¹⁰, Bartha Maria Knoppers, JD, PhD¹¹, Nancy A. Press, PhD¹², Lainie Friedman Ross, MD, PhD¹³, Mark A. Rothstein, JD¹⁴, Howard Saal, MD¹⁵, Wendy R. Uhlmann, MS, CGC¹⁶, Benjamin Wilfond, MD¹⁷, Susan M. Wolf, JD¹⁸ and Ron Zimmern, FRCP, FFPHM¹⁹

¿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.

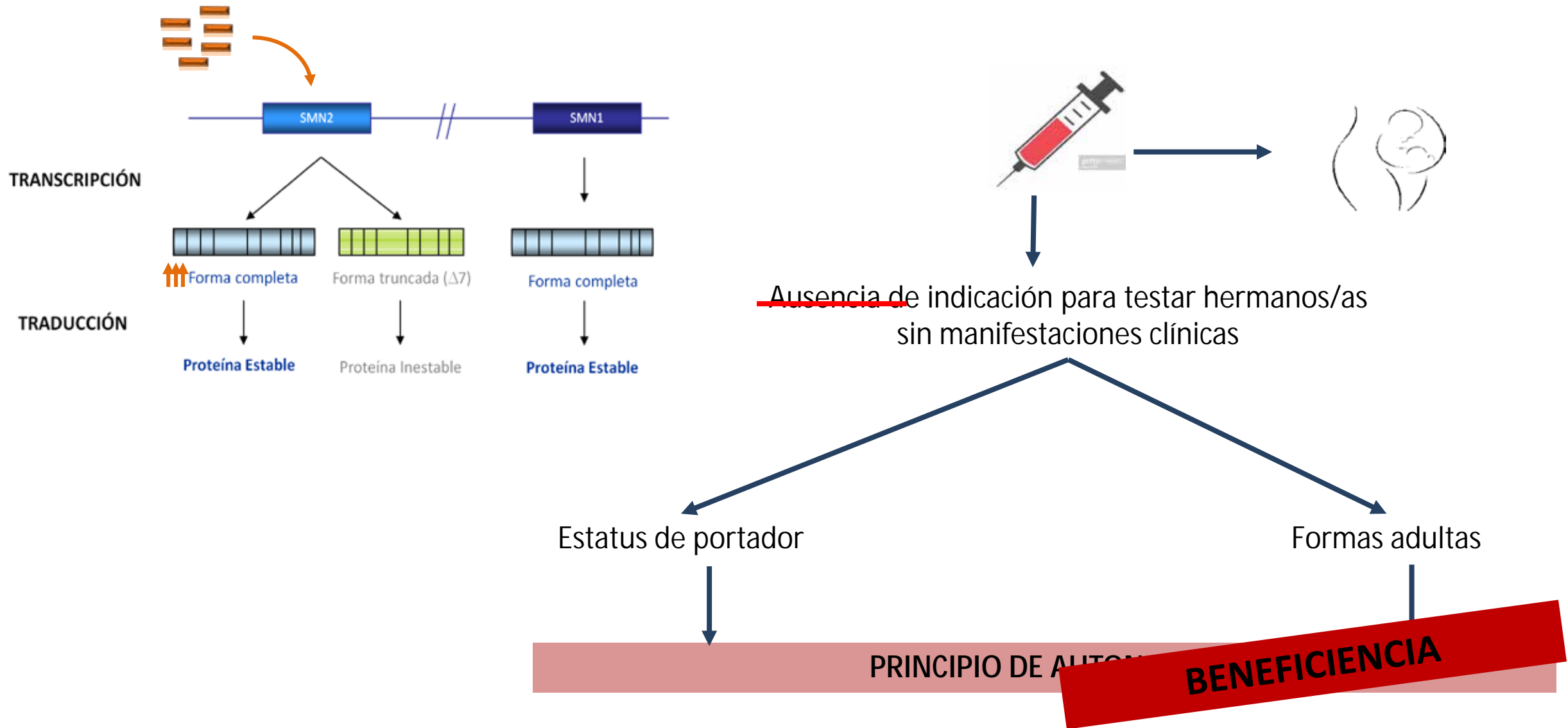
Terapia personalizada en cáncer

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.



¿TEST GENÉTICOS PARA TODOS?



ASESORAMIENTO GENÉTICO PRE-TEST que garantice una decisión informada

- Informar qué se va a 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