

Genoma i exoma clínic (WGS i WES): retorn dels resultats genètics no sol·licitats, quan, com i per què?

Gemma Marfany Nadal

Departament de Genètica, Universitat de Barcelona. Institut de Biomedicina, Universitat de Barcelona.
Observatori de Bioètica i Dret, Universitat de Barcelona

Correspondència: Gemma Marfany Nadal. Departament de Genètica, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona.
Avinguda Diagonal, 643. 08028 Barcelona. Adreça electrònica: gmarfany@ub.edu.

DOI: 10.2436/20.1501.02.166

ISSN (ed. impresa): 0212-3037

ISSN (ed. digital): 2013-9802

<http://revistes.iec.cat/index.php/TSCB>

Rebut: 29/12/2015

Acceptat: 01/02/2016

Resum

En els últims anys els costos d'obtenir la informació genètica completa d'un individu via seqüenciació massiva del seu genoma o el seu exoma (WGS i WES) s'han abaratit fins a extrems impensables fa només cinc anys. Avui dia, la pràctica clínica pública i privada (per exemple, en oncologia) permet l'anàlisi exhaustiva de la informació genètica (DNA) d'un pacient. Però alhora que se cerquen les mutacions causatives d'una malaltia, es pot obtenir informació sobre les variants genètiques en molts altres gens que tenen rellevància en la seva salut, com ara variants que predisposen a patir càncer de còlon o mama, malaltia d'Alzheimer o una malaltia autoimmunitària. Què hem de fer amb aquestes dades no sol·licitades? Quines consideracions hi hem de fer o en quines circumstàncies les hem de tenir en compte? Quins són els reptes bioètics de la medicina personalitzada?

Paraules clau: resultat secundari en diagnòstic genètic, seqüenciació de tot el genoma, seqüenciació de tot l'exoma, WGS, WES.

Introducció històrica

La segona meitat del segle xx va veure un increment exponencial d'informació sobre genètica humana, i es van desentrellar i comprovar les lleis de l'herència proposades per Mendel, observar els cromosomes humans i descriure que la trisomia del cromosoma 21 era la causa de la síndrome de Down. Aprofundint en la genètica molecular, es va desenvolupar una nova branca, la genòmica, que va aconseguir una fita importantíssima just al llindar del segle XXI, la publicació de la seqüenciació completa del genoma humà. Els avenços en genètica humana aquests últims anys han estat espectaculars, de la mà de la bioinformàtica hem après a interpretar grans quantitats de dades genòmiques, cercar i identificar mutacions, comprendre funcions moleculars, diagnosticar una munió de malalties genètiques hereditàries i predir el risc de patir-ne d'altres. I ja entrat el segle XXI, amb la reducció inversemblant dels costos de la seqüenciació massiva, albirem el naixement de la medicina personalitzada, o individualitzada, centrada en l'individu i en les variants genètiques que ha he-

retat, les quals determinarien el conjunt de les seves característiques fenotípiques: físiques, metabòliques, cognitives i de comportament, i de resposta a tractaments farmacològics. Però anem pas per pas.

Els gens i la genètica humana

Els gens són les instruccions genètiques de l'organisme. Per tant, coneixent la seqüència dels gens i identificant-ne les variants en podem conèixer el fenotip i, fins i tot, predir si desenvoluparan certes malalties. Les malalties genètiques es deuen a mutacions en la seqüència dels gens, que poden ser directament causals (en malalties poc freqüents però molt greus, com ara l'hemofília, la fibrosi quística o la malaltia de Huntington) o factors de risc (càncer de mama familiar, càncer de còlon hereditari o malalties cardiovasculars). Tota aquesta informació es pot obtenir directament de la seqüència del DNA (http://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/index.shtml).

El diagnòstic genètic és un gran ajut al metge, ja que li permet refinar el seu diagnòstic clí-

Clinical genome and exome sequencing (WGS and WES): return of incidental results – when, how and why?

Summary

In recent years, the costs in budget and time required for massive whole genome and exome sequencing (WGS and WES) have dropped to unprecedented levels, making single genome analysis feasible. Currently, public and private clinicians (for instance, in oncology) can address the exhaustive genetic diagnosis of a single patient. Nonetheless, while identifying the pathogenic mutations responsible for a particular genetic disorder, incidental results on genetic variants relevant to health (e.g. risk or susceptibility variants associated with colon or breast cancer, Alzheimer's disease or autoimmune disorders) may also be revealed. What should we do with these unsolicited incidental results? What considerations should be weighed or under what circumstances should we consider them? What are the bioethical premises that challenge personalized medicine?

Keywords: incidental findings in genetic diagnosis, whole genome sequencing, whole exome sequencing, WGS, WES.

nic, fer un millor pronòstic i, si es tenen prou coneixements i existeix la medicació, cercar la teràpia més eficaç. Fins fa poc el diagnòstic genètic era enfocat a un o molts pocs gens, que eren els que, fins al moment, es coneixia que estaven implicats en una malaltia genètica concreta. Tot i això, cada cop necessitem integrar més informació genètica, perquè els gens no actuen sols, sinó que interaccionen entre si, diversificant i modulant el resultat final. Fins i tot si considerem una malaltia monogènica (causada per les mutacions en un sol gen), hi ha heterogeneïtat genètica, és a dir, diversos gens poden causar la mateixa malaltia, tot i que les vies moleculars alterades no siguin les mateixes. A més, mutacions en un mateix gen poden causar diverses malalties, depenent de quin domini proteic i quina via molecular es vegi afectada. Per tant, en cada família el gen alterat pot ser un de diferent, i el tractament terapèutic més eficaç també hauria de ser diferent (Marfany i González-Duarte, 2015).

D'altra banda, cal recordar que el nostre DNA no és únicament nostre, ja que l'hem he-

retat en un 50 % de cada progenitor, i que en compartim de mitjana un 25 % amb cadascun dels nostres avis, i un 50 % amb els nostres germans. A més, evidentment, passarem un 50 % del nostre DNA als nostres descendents. Per tant, la informació genètica que es desprèn d'un diagnòstic genètic no és únicament nostra, sinó que també afecta els nostres parents biològics més propers (<http://www.dnainheritance.kahikatea.net/autosomal.html>).

Mutacions, polimorfismes i variants genètiques

És evident que els organismes som diferents i que les diferències es troben en la seqüència de DNA. En general, considerem que una mutació és un canvi en la seqüència o estructura en el DNA que pot tenir un efecte fenotípic i, en aquest context, que pot ser potencialment patogènic; també assumim que les mutacions són rares, i majoritàriament deletèries. Els canvis en el DNA sense efecte fenotípic o que són neutres, sense clara selecció a favor o en contra, els anomenem *polimorfismes*. En general, els polimorfismes tenen una freqüència al·lèlica elevada en la població (> 1 %) però també n'hi ha de rars o privats (en una o molt poques famílies). Quan no sabem si es tracta d'una mutació o un polimorfisme, ni tampoc en sabem la freqüència al·lèlica, parlem de variants genètiques (<http://www.nature.com/scitable/topicpage/genetic-variation-and-disease-gwas-682>).

En el cas de les malalties genètiques que segueixen un patró d'herència mendeliana, hi ha un únic gen implicat en la malaltia en la família que s'està analitzant (tot i que hi pot haver diversos gens que quan estan mutats causen la mateixa malaltia). Així, segons si es tracta d'una herència autosòmica dominant, autosòmica recessiva o lligada al cromosoma X, esperarem trobar un o dos al·lèls mutats, i les mutacions identificades han de ser clarament patogèniques. En general, la identificació de noves mutacions es fa per cosegregació genètica en la família d'estudi i es validen amb estudis funcionals en cultius cel·lulars o organismes model. De vegades, trobem variants de significat biològic incert, i fem programes bioinformàtics que permeten inferir la possible patogenicitat d'una mutació *in silico* mitjançant algorismes que avaluen informació molecular, funcional i de conservació evolutiva de les seqüències gèniques. *A priori*, s'assumeix que les malalties genètiques mendelianes són rares, molt poc freqüents en la població i, per tant, els al·lèls causatius haurien de presentar freqüències al·lèliques molt baixes en la població no

malalta. Els diagnòstics genètics de malalties rares s'han fet tradicionalment analitzant les regions codificants dels gens implicats. A mesura que el nombre de gens incrementa, també incrementen els esforços, el temps i el cost del diagnòstic genètic. Per exemple, només en ceguesa hereditària, hi ha al voltant de tres-cents gens que causen distròfies de retina i, tot i així, encara queden casos sense diagnosticar. Els mètodes convencionals de diagnòstic no permeten l'anàlisi de tants gens de manera efectiva (Marfany i González-Duarte, 2014).

D'altra banda, les malalties més freqüents en la població, com ara la diabetis d'adult, l'osteoporosi, la hipertensió arterial, l'obesitat, tenen un component genètic més complex, a més de la interacció amb l'ambient. Les variants genètiques que podem identificar en els pacients no són directament causatives, sinó que incrementen el risc o la susceptibilitat de patir una determinada malaltia. A més, hi ha diversos corrents dins dels genetistes. Un primer corrent defensa que les malalties freqüents estan propiciades per polimorfismes freqüents en la població, i seria la combinatòria d'aquests polimorfismes, juntament amb les circumstàncies ambientals, el que acabaria determinant el fenotip final. Així, s'han intentat trobar els polimorfismes que incrementarien el risc de patir certes malalties mitjançant l'anàlisi de molts SNP en cohorts de pacients molt grans comparades amb població control mitjançant estudis GWAS (*genome wide association studies*). A pesar dels grans esforços dedicats i als estudis de metanàlisi, ben pocs polimorfismes s'han pogut demostrar fefaentment associats al risc de patir certes malalties (per exemple, l'al·lel *ε4* d'ApoE i la probabilitat de patir la malaltia d'Alzheimer). La gran majoria de polimorfismes que es troben en els bancs de dades, associats a determinades malalties, tenen efectes modestos en l'increment de risc (la mitjana d'increment és $\times 1,33$). A més, s'ha de considerar l'efecte d'un desequilibri de lligament, és a dir, que el polimorfisme que estem considerant no és el realment implicat en la malaltia però estaria localitzat en el cromosoma prop del gen realment causatiu.

Un segon corrent defensa que les malalties comunes es produeixen per una combinatòria de polimorfismes rars o molt infreqüents. En aquest cas, la identificació d'aquestes variants és complexa perquè se n'ha d'inferir la rellevància per la localització repetida en un gen determinat de variants genètiques, que són diferents en diferents individus de la cohort, però que apunten a la significació del gen en una determinada malaltia. Actualment, s'ac-

cepta que la raó genètica de les malalties d'alta prevalença a la població és una mescla de tots dos tipus de variants genètiques, les comunes i les infreqüents (Gibson, 2012).

Així, doncs, el risc de patir una malaltia a partir del genotip de SNP emprats en GWAS en una determinada persona es considera un exercici de probabilitats de difícil avaluació per al genetista, de valor pronòstic i diagnòstic ambigu per al metge, i de molt difícil comprensió per al pacient (Knopper *et al.*, 2014).

Seqüenciació massiva i diagnòstic genètic

L'adveniment de la seqüència massiva, ara fa tot just cinc anys, ha revolucionat el diagnòstic genètic. La seqüenciació de tot el genoma (*whole genome sequencing*, WGS), o de tot l'exoma —el conjunt de tots els exons o regions codificants dels gens coneguts— (*whole exome sequencing*, WES) genera grans quantitats d'informació genètica que necessita ser analitzada per complexos programes bioinformàtics i necessiten un coneixement genètic profund. Tot i que tinguem el repertori individual de les variants genètiques d'una persona, encara no sabem interpretar ni una petita part de la seva diversitat ni l'efecte funcional i el significat biològic que tenen aquestes variants (Biesecker i Green, 2013), si són mutacions patogèniques o polimorfismes sense gaire —o cap— reflex en fenotip. Un exemple paradigmàtic són les mutacions patogèniques en els gens *BRCA1* i *BRCA2*, gens implicats en el càncer familiar de mama i ovari, però de les quals només podem donar probabilitats estadístiques de patir càncer en algun moment de la vida. Així, doncs, se'ns presenta un ampli ventall de possibilitats, entre la certesa del diagnòstic genètic quan trobem mutacions causatives de malalties rares, o poc freqüents, (per exemple, la mutació $\Delta F508$ en el gen *CFTR*, causant de fibrosi quística) a la incertesa individual davant de les variants genètiques descrites per GWAS que incrementen el risc a patir algunes malalties molt freqüents (com ara SNP associats al risc cardiovascular o a la depressió) (Jacob, 2013).

En tot cas, l'allau d'informació genètica que sí que sabem processar és cada cop més elevada i s'incrementa a una velocitat que alhora ens sorprèn i ens fascina. Després de la seqüenciació completa del genoma humà, s'han endegat altres projectes complementaris, el projecte HapMap, el dels mil genomes, els projectes ENCODE, GTEX, EXAC, EGA, que intenten incrementar el coneixement sobre la informació genètica del nostre genoma i

com s'arriba a reflectir en el nostre fenoma (o conjunt de fenotips).

La nostra societat està cada cop més informada i el pacient o la persona del carrer sap que existeix el diagnòstic genètic i que és una eina que esdevindrà imprescindible per a una gestió millor de la malaltia i la cerca d'una teràpia més efectiva. Alguns centres de diagnòstic genètic ja ofereixen o empren aquestes tècniques massives, ja que dona al genetista més capacitat de comprensió de la malaltia i d'oferir consell genètic, i al clínic, una prognosi millor i en alguns casos conèixer d'antuvi si certs medicaments podran actuar correctament per curar la malaltia. Aquest punt és crucial en oncologia, en què saber quines vies metabòliques estan alterades o potenciades en el tumor permet cercar l'agent quimioterapèutic més eficaç, amb menys efectes secundaris, tot assegurant més probabilitat de supervivència del pacient. Però també és igualment important en trastorns psiquiàtrics i en malalties neurodegeneratives, en què conèixer les vies cel·lulars, metabòliques i moleculars alterades en les neurones permet dissenyar teràpies ajustades als pacients i al seu metabolisme. Això és la medicina personalitzada, que fa cinc anys era un futurible, i que ja està formant part del nostre present (Li i Meyre, 2014)

Seqüenciació del genoma/exoma i resultats no sol·licitats

La seqüenciació massiva produeix una gran quantitat de dades que cal destriar. En l'anàlisi del genoma complet, s'obtenen entre 2-3 milions de variants genètiques respecte a la seqüència del genoma humà publicada. A part de la complexitat de l'anàlisi, s'ha de remarcar que només el 2 % del genoma humà codifica gens, i més del 50 % correspon a elements genètics transposables. A més, moltes de les variants que s'identifiquen tenen molt poca o cap rellevància funcional (The 1000 Genomes Consortium, 2012) i és difícil esbrinar el significat biològic de moltes variants. Si optem per la seqüenciació de l'exoma, és a dir, d'aquest 2 % d'exons i seqüències gèniques rellevants, el nombre de variants detectades disminueix en dos ordres de magnitud, i ens enfrontem a 20.000-30.000 variants, que han de ser analitzades bioinformàticament aplicant una sèrie de filtres de funcionalitat biològica. De fet, al voltant de la meitat de les variants detectades són canvis sinònims (codons que són traduïts pel mateix aminoàcid), amb la qual cosa suposem que no són patogèniques *a priori*. Aplicant diferents criteris genètics i moleculars podem definir i acotar les variants presumiblement pato-

gèniques. Si les variants es troben dins d'un gen conegut en la malaltia concreta que s'està estudiant, la interpretació diagnòstica és molt més fàcil, però en les malalties genètiques amb molta heterogeneïtat pot passar que la mutació causativa estigui dins d'un gen fins al moment no descrit per a aquella malaltia en concret, i això pot fer del procés de diagnòstic un repte intel·lectual considerable (Dewey *et al.*, 2015).

I amb la resta de variants, què? Els avantatges de la seqüenciació massiva són clars, però precisament, per la seva exhaustivitat, permeten identificar per a cada individu mutacions i variants genètiques que poden causar-li, o predisposar (en l'individu o en els seus descendents), a patir malalties més o menys severes en gens causatius de malalties que no eren el nostre objectiu inicial i per a les quals no s'ha demanat un diagnòstic genètic. Són els que s'anomenen, en anglès, *incidental findings*, i que podríem traduir com resultats *accidentals o no sol·licitats*. Aquest és el tema sobre el qual m'agradaria incidir i reflexionar, ja que és d'ampli debat en la comunitat científica i mèdica. Què s'ha de fer amb aquests resultats? S'han de donar i explicar al pacient, tot i que no els havia demanat? Se'ls ha de quedar el metge sense comunicar-los, perquè li permetin un coneixement millor de les malalties que presenta o pot presentar el pacient? S'han d'ignorar?

Hi ha centres i grups de diagnòstic genètic que per evitar aquests problemes ètics i simplificar l'anàlisi dels gens i la identificació de mutacions causatives només inclouen en la seqüenciació els gens coneguts que causen una determinada malaltia, a partir d'una captura selectiva i personalitzada dels exons dels gens d'interès. L'eficiència diagnòstica del *targeted exome sequencing*, o seqüenciació d'exoma selectiu, varia segons la malaltia i la proporció de gens seleccionats respecte al nombre de gens causatius. En malalties en què no tots els gens causatius s'han descrit, el percentatge de diagnòstic no sol ser superior al 50 % dels casos. En contrapartida, l'anàlisi de les dades obtingudes és molt més senzilla i la cobertura de les regions seqüenciades és més alta i, per tant, més fiable. Amb aquest tipus d'estratègia, però, queden molts pacients i famílies per diagnosticar quan la malaltia és altament heterogènia (Marfany i González-Duarte, 2015). També ens mancarien dades que podrien arribar a ser rellevants en el futur, com ara l'existència de variants en gens modificadors que ens explicarien la variabilitat de la severitat de la malaltia (fins i tot dins de la mateixa família), o de variants de metabolització de fàrmacs (farmacogenètica), una informació que pot ser

molt útil per guiar el metge en el tractament terapèutic (<https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/ESHG-IPTSPGX.pdf>). En general, els tractaments medicamentosos són efectius només en un 25-60 % dels pacients, mentre que la resta, o no responen o, fins i tot, el medicament és contraproduent o tòxic (Pasic *et al.*, 2013). Actualment, la FDA dels Estats Units ja té categoritzats cent seixanta medicaments amb informació farmacogenètica, en particular, per a tractaments psiquiàtrics (<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>).

En malalties més freqüents, com per exemple el càncer de mama, de còlon, etc., s'ha optat en alguns centres per fer servir «oncoxips» d'anàlisi de SNP identificats per GWAS i mutacions prevalents en càncer, i també nous mètodes de seqüenciació massiva d'un panel limitat de gens (de 150 a quasi 600 gens) que s'ha demostrat que presenten sovint mutacions en mostres tumorals (Bahcall, 2015; Goecks *et al.*, 2015). En aquests casos la producció comercial d'aquests xips fa que els costos siguin més reduïts, però també ajuda a obtenir dades en cohorts més grans, detectar mutacions germinals i somàtiques i la seva relació amb el comportament tumoral i el pronòstic del càncer en el pacient, i intentar establir protocols de diagnòstic genètic comuns a diversos hospitals.

Segui com sigui, la seqüenciació d'un panel de gens concrets simplifica l'anàlisi i evita en la majoria dels casos enfrontar-se a problemes bioètics sobre els resultats accidentals, a canvi de sacrificar l'exhaustivitat del diagnòstic. Així, doncs, ens enfrontem a una difícil decisió. Ser més exhaustius a risc d'obtenir molta més informació de la que volíem trobar, però alhora donant moltes més possibilitats per a una intervenció terapèutica més holística.

Diagnòstic genètic i proves dirigides directament al consumidor (*direct-to-consumer gene testing*)

Hi ha companyies comercials que ofereixen directament al consumidor (DTC) diagnòstics genètics que es poden comprar en plataformes en línia (23andMe, deCODEme, Navigenic, GeneticHealth...) (Bloss *et al.*, 2011). Per un mòdic preu, ofereixen l'anàlisi de variants genètiques relacionades amb trets fenotípics no massa rellevants des del punt de vista mèdic (probabilitat de ser calb, tenir els ulls blaus...) més d'altres variants que tenen o poden tenir rellevància clínica (mutacions en els gens *BRCA1* i *BRCA2*, malalties de Parkinson i Alzheimer, risc cardiovascular). La importància

social d'aquest tipus de tests i la seva fiabilitat són temes controvertits (Vayena, 2014). Els que defensen els DTC creuen que serveixen per alertar els consumidors de possibles riscos de salut si no canvien la seva actitud i costums i adopten un estil de vida més saludable. Els detractors opinen que no són tests segurs ni eficaços, ni tampoc respecten la privacitat del client. A tall d'exemple, cada empresa utilitza plataformes de genotipatge i algorismes d'interpretació diferents, amb la qual cosa la mateixa persona pot obtenir resultats contradictoris si es fa analitzar per diferents empreses, la qual cosa genera confusió al consumidor i manca de credibilitat en els tests genètics (Ng *et al.*, 2009). D'altra banda, els consumidors no tenen un consell genètic, ni mèdic, que sigui receptor i transmissor d'aquesta informació, i això genera un buit entre una anàlisi genètica que no té validesa des del punt de vista de diagnòstic clínic i una resposta preventiva o terapèutica adient, que és el que demana el consumidor/futur pacient.

Les empreses que comercialitzen els DTC es mouen en una zona bioètica ambigua per dues raons: *a)* el consumidor contacta directament amb la companyia que fa el genotipatge, signant tots els contractes de consentiment informat (sigui realment informat o no), i *b)* les companyies que ofereixen DTC diuen en la lletra petita que les seves anàlisis no tenen validesa clínica ni valor diagnòstic, perquè fan «ciència recreativa». Tot i això, 23andMe va entrar l'any 2013 en conflicte amb la FDA, que li va suspendre els serveis que s'oferien de diagnòstic genètic fins que no es van acabar clarificant exactament quins serveis oferien (Annas i Elias, 2014).

Problemes bioètics derivats dels resultats no sol·licitats en el diagnòstic genètic mitjançant seqüenciació massiva

Pensem en un cas d'una dona que té un germà que ha mort d'hemofília o la distròfia de Duchenne, i vol saber si ella n'és portadora i pot transmetre la mutació als seus fills. Si a més d'esbrinar aquest diagnòstic, trobem que presenta mutacions que incrementen molt el risc de patir càncer de mama, o una aturada cardíaca sobtada i sabem que pot prendre mesures preventives, no és millor comunicar-li-ho per evitar una futura mort prematura, o una malaltia greu amb poca qualitat de vida? Però si en lloc de ser una malaltia amb tractament, identifiquem variants genètiques que causaran una neurodegeneració per a la qual actualment no hi ha cura, no li ho hauríem de comunicar també? I si el pacient és menor d'edat, com ho afrom-

tem? Cal dir-ho només als pares, o incloem el menor a partir que tingui capacitat de decisió o de raonament? I no té dret una persona a saber que la seva parella té unes elevades probabilitats de ser portadora de mutacions causals de la malaltia de Hunter, o de Huntington, o que ambdós són portadors de mutacions en el gen causal de la fibrosi quística, abans de tenir fills i que aquests pateixin malalties molt severes i incurables? I no tenen dret a saber-ho la resta de familiars que comparteixen el mateix DNA que el pacient per poder prendre també les seves mesures? I si no comuniquem al pacient les variants genètiques de risc d'una malaltia quan podria potser intervenir per prevenir-la o minimitzar-ne el risc, i si finalment aquesta acaba desenvolupant-se, no pot denunciar el pacient el sistema sanitari per possible negligència?

Cap d'aquestes preguntes té una resposta única ni clara; hi ha matisos que, a més, poden variar segons les tradicions culturals o religioses de països diferents. Deixant de banda aquests possibles condicionants, s'han de considerar altres qüestions ètiques més genèriques (El *et al.*, 2013). N'esmentarem algunes:

a) En principi, cap mostra no es pot fer servir per a un altre ús que no sigui el que ha estat signat i acordat en el consentiment informat del pacient. Qualsevol altre ús ha d'estar consultat prèviament. Però cal recordar que els resultats no sol·licitats no sorgeixen de manera no premeditada, sinó com a producte de l'exhaustivitat de la tècnica.

b) La possible discriminació de la sanitat privada, empreses d'assegurances i empreses, davant dels portadors de mutacions causatives o de risc de malalties greus (qüestió molt rellevant en països on la sanitat és privada, però també important en països on la sanitat pública no arriba a cobrir totes les despeses).

c) Tot i que hi ha un consens molt ampli sobre la comunicació dels resultats d'un diagnòstic genètic en nounats, menors d'edat o adults, quan hi ha una teràpia efectiva palliativa o de cura, no hi ha consens quan les malalties no tenen intervenció terapèutica, particularment en la transmissió de la informació a menors. Aquestes qüestions haurien de ser clarament determinades pels documents de consentiment informat i pels comitès de bioètica o d'ètica clínica dels centres de diagnòstic genètic (vegeu més endavant).

d) Com s'han de comunicar o transmetre els resultats no sol·licitats clarament causatius i d'alta penetrància? S'han de comunicar els resultats accidentals que incrementen el risc de patir una malaltia, però que no són directa-

ment causatius? I què fem amb els resultats de significació incerta?

e) Com s'implementa el dret a no saber? Hi ha pacients que potser volen ser diagnosticats exclusivament d'aquella malaltia per a la qual han accedit a fer-se el diagnòstic genètic, però rebutgen rebre més informació. Com es compatibilitza aquest dret si els resultats accidentals en un cas concret són rellevants respecte a l'estat de salut a curt termini, o per a la prevenció de la malaltia en un futur?

f) Tant en el cas que el pacient vulgui, com no, saber els resultats d'una anàlisi WGS o WES, no seria convenient guardar els resultats per si són d'interès mèdic més endavant, quan en el futur es coneguin més relacions entre genotip i fenotip? O si els seus fills necessiten contrastar les dades genètiques?

Un estudi molt recent, que fa una comparativa exhaustiva a escala internacional sobre les estratègies emprades en diversos països per retornar els resultats accidentals al pacient, ho resumeix en quatre posicions diferenciades: *a)* només es permeten i es reporten els resultats obtinguts de l'anàlisi d'un panel restringit de gens causatius de la malaltia en qüestió; *b)* els resultats accidentals només es comuniquen al pacient quan compleixen els criteris de validesa analítica, significació clínica i possibilitat d'actuació (criteris ACA); *c)* es comuniquen a discreció, segons un estudi *ad hoc* i cas per cas, i *d)* no es comuniquen mai al pacient. Aquesta disparitat d'accions en diferents països i també diferents centres mèdics dins d'un mateix país demostra la complexitat de la interpretació clínica i de la repercussió de les dades genètiques no sol·licitades (Knoppers *et al.*, 2015).

Diagnòstic genètic, resultats no sol·licitats i consentiment informat

El consentiment informat consisteix en la consulta i l'obtenció prèvia de consentiment sobre una determinada intervenció sobre el pacient (obtenció de mostra biològica i l'anàlisi, intervenció quirúrgica o terapèutica, etc.), dins d'un context en què es disposa d'informació general, circumstancial i personal. En el cas del diagnòstic genètic, el consentiment informat també hauria de pressuposar quins tipus de resultats s'obtiniran; sobre quines malalties i en quin àmbit/llindar de difusió es podria transmetre i com es comunicarà la informació obtinguda al pacient, dins de quins límits i amb quina profunditat o exhaustivitat. El consentiment informat regula, de manera més o menys formal, la relació de confiança, privacitat i bones pràctiques entre pacient i clínic. D'altra banda, un

consentiment informat ha de preveure les situacions més o menys conflictives o complexes (com rebra el pacient aquesta informació, com se sentirà, com actuarà...) que es poden produir quan el diagnòstic genètic és comunicat.

Per als casos de WGS o WES dirigits al diagnòstic genètic, ateses la potència, exhaustivitat i profunditat inherent a ambdues tècniques, és clar que el consentiment informat agafa una nova dimensió, ja que els resultats accidentals són anecdòtics quan s'utilitzen altres tècniques, mentre que l'ús de seqüenciació massiva a gran escala produeix un cert nombre de resultats accidentals en cada anàlisi. El consentiment informat és sempre un requisit, però a més, quan s'empra WGS i WES és necessària la implementació d'un consentiment informat ben estructurat i ben dirigit, en què s'expliquin al pacient i a la seva família la situació prèvia a l'anàlisi, quins són els resultats diagnòstics sol·licitats i els resultats genètics que potencialment es poden obtenir, fent èmfasi en quina rellevància o gravetat poden tenir per a la salut pròpia i dels familiars propers si es troben tant els resultats genètics que es demanen com els resultats accidentals si es produeixen (Grady, 2015). Si la informació és exhaustiva i efectiva, el consentiment informat indica al genetista i al metge quins resultats són transmissibles directament, i com cal enfocar la comunicació al pacient i als membres de la família, particularment quan hi ha nens i adolescents i ens enfrontem a un diagnòstic de risc de malalties greus, com ara el càncer —amb tractaments molt severs o discapacitants— o de malalties que es poden produir molt més endavant en el decurs de la vida (Lévesque *et al.*, 2015). També és molt important

l'oferiment d'un servei de suport psicològic i de seguiment al pacient i als familiars més directes, i formar adientment els genetistes, els metges i els serveis de suport, sempre amb l'objectiu final que el coneixement genètic reverteixi en el benefici dels pacients en particular, i de la societat, en general (Phimister *et al.*, 2012).

Consideracions finals

De qui és el DNA i la informació genètica? A tall de resposta, l'ACMG (Collegi Americà de Genètica i Genòmica Mèdica) recomana que el metge comuniqui al pacient els resultats genètics, tot i que no siguin sol·licitats de manera explícita, sobre cinquanta-set gens (dels quals se'n coneix la implicació en vint-i-quatre malalties importants, la majoria, càncer), perquè considera que el benefici d'aquest diagnòstic és en benefici del pacient i els seus familiars biològics, alhora que facilita al sistema sanitari la prevenció de malalties que, en molts casos, no s'han produït. Però aquesta proposta ha estat controvertida, perquè la resposta a la pregunta de si cal retornar o no al pacient els resultats no sol·licitats no és tan fàcil i té molts matisos (Couzin-Frankel, 2013). Pensem que als EUA l'atenció mèdica es fonamenta en mútues privades, que poden fer mal ús d'aquesta informació genètica. A més, avui dia tots nosaltres podem aconseguir informació genètica sobre nosaltres mateixos fora de l'àmbit sanitari, i aquesta informació es pot compartir de manera voluntària en fòrums i xarxes socials. Potser nosaltres no ens volem fer l'anàlisi, però el nostre germà, sí. Llavors aquesta informació genètica, que també ens pertany, ha deixat de ser privada. Les qüestions legals, ètiques i socials (ELSI) de les anàlisis

genòmiques massives en la medicina personalitzada són importants, i no tots els països les adrecen o tenen la legislació adient per enfrontar-s'hi adientment (Knoppers *et al.*, 2015).

Molts científics i metges consideren que amb l'aplicació generalitzada d'aquestes tècniques de genotipatge massiu —juntament amb altres anàlisis «òmiques»— (Chen *et al.*, 2012) la medicina del futur tindrà una visió més holística de l'individu i es caracteritzarà per les 4P: predictiva, preventiva, personalitzada (individualitzada) i participativa (en la qual el pacient és proactiu, pren iniciatives, i és una peça cabdal de la teràpia) (Hood i Friend, 2011). S'han generat fins i tot plataformes d'accés en línia, on són els pacients mateixos els que tenen accés a les eines d'anàlisi de la seva pròpia informació genètica. D'altra banda, potser no tots tindrem accés a aquesta tecnologia, a les fonts d'informació, ni tan sols als grups mèdics disposats o informats per demanar aquest tipus d'anàlisi en la seva pràctica mèdica. La medicina personalitzada, segons com es posi en pràctica, pot ser terriblement exclouent i limitada a sectors poblacionals de més recursos, o més informats. Sigui com sigui, el futur no s'atura. I la informació genètica massiva ha arribat per quedar-se. La pregunta persisteix: a qui pertanyen els resultats genètics «no sol·licitats»? La implementació de les tècniques d'anàlisi genètica massiva demana una profunda reflexió bioètica (Gómez López, 2016).

La medicina personalitzada (o individualitzada) ha arribat per quedar-s'hi, i només una societat informada, en aquest cas, a escala individual i familiar, pot prendre les decisions més adients respecte a la seva salut o la de la gent que l'envolta.

Bibliografia

- ANNAS, G. J.; ELIAS, S. (2014). «23andMe and the FDA». *N. Eng. J. Med.*, 370: 985-988.
- BAHCALL, O. (2015). «COGS project and design of the iCOGS array». *Nature*. DOI: 10.1038/ngicogs.4
- BIESECKER L. G.; GREEN, R. C. (2013). «Diagnostic clinical genome and exome sequencing». *N. Eng. J. Med.*, 370: 2418-2425.
- BLOSS, C. S. [et al.] (2011). «Direct to-consumer personalized genomic testing». *Hum. Mol. Genet.*, 20: R132-R141.
- CHEN, R. [et al.] (2012). «Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes». *Cell*, 148: 1293-1307.
- COUZIN-FRANKEL, J. (2013). «Return of unexpected DNA results urged». *Science*, 339: 1507-1508.
- DEWEY, F. E. [et al.] (2015). «Sequence to medical phenotypes: a framework for interpretation of human whole genome DNA sequence data». *PLoS Genetics*. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005496.
- EL, C. G. van [et al.] (2013). «Whole-genome sequencing in health care: Recommendations of the European Society of Human genetics (ESHG)». *Eur. J. Hum. Genet.*, 21: 580-584.
- GIBSON, G. (2012). «Rare and common variants: twenty arguments». *Nat. Rev. Genet.*, 13: 135-145.
- GOECKS, J. [et al.] (2015). «Open pipelines for integrated tumor genome profiles reveal differences between pancreatic cancer tumors and cell lines». *Cancer Med.*, 4 (3): 392-403.
- GÓMEZ LÓPEZ, L. (2016). «Aspectos bioéticos de la comunicación de los hallazgos inesperados en la hibridación genómica comparada y las nuevas técnicas de secuenciación masiva». Treball de màster en bioètica i dret (Universitat de Barcelona), promoció XVI.
- GRADY, C. (2015). «Enduring and emerging challenges of informed consent». *N. Eng. J. Med.*, 372: 855-862.
- GREEN, R. C. [et al.] (2013). «ACMG recommendations for reporting of incidental results in clinical exome and genome sequencing». *Genet. Med.*, 15 (7): 565-574.
- HOOD, L.; FRIEND, S. H. (2011). «Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine». *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 8: 184-187.
- JACOB, H. J. (2013). «Next-generation sequencing for clinical diagnosis». *N. Eng. J. Med.*, 369: 1557-1558.
- KNOPPERS, B. M. [et al.] (2015). «Return of genetic testing results in the era of whole-genome sequencing». *Nat. Rev. Genet.*, 16: 553-559.
- LÉVESQUE, E. [et al.] (2015). «Ethical challenges and innovations in the dissemination of genomic data: the experience of the PERSPECTIVE project». *Adv. Genomics Genet.* 5: 283-292.
- LI, A.; MEYRE, D. (2014). «Jumping on the train of personalized medicine: A primer for non-geneticist clinicians: Part 3. Clinical applications in the personalized medicine area». *Curr. Psych. Rev.*, 10: 118-132.
- MARFANY, G.; GONZÁLEZ-DUARTE, R. (2015). «Clinical applications of high-throughput genetic diagnosis in retinal dystrophies: present challenges and future directions». *World J. Med. Genet.*, 5 (2): 14-22.
- NG, P. C. [et al.] (2009). «An agenda for personalized medicine». *Nature*, 461: 72-76.
- PASIC, M. D. [et al.] (2013). «Genomic medicine: new frontiers and new challenges». *Clin. Chem.*, 59: 158-167.
- PHIMISTER, E. G. [et al.] (2012). «Realizing genomic medicine». *N. Eng. J. Med.*, 366: 757-759.
- THE 1000 GENOMES CONSORTIUM (2012). «An integrated map of genetic variation from 1092 human genomes». *Nature*, 491: 56-65.
- VAYENA, E. (2014). «Direct-to-consumer genomics on the scales of autonomy». *J. Med. Ethics*. DOI: 10.1136/medethics-2014-102026.