

Hallazgo incidental en estudio de secuenciación exómica

María Zavala¹, María González¹, Catherine Díaz Sanhueza^{2,3}

¹ Sección Genética, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago de Chile

² Hospital Roberto del Río, Santiago de Chile

³ Laboratorio de Citogenética, Sección Genética, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago de Chile

El progreso tecnológico reciente ha contribuido al desarrollo de la medicina genómica, se puede secuenciar el genoma a un costo razonable y en un tiempo compatible con la atención. Este desarrollo se encuentra asociado a un aumento del conocimiento de la función de los genes y la implicación de las variantes que se pueden identificar (Delanne, 2019).

En este contexto, uno de los grandes avances ha sido la secuenciación exómica (*Whole Exome Sequencing*, WES, en inglés), un examen genético molecular que analiza todas las regiones codificantes de nuestro ADN, es decir, los exones, que constituyen el 2% de nuestro genoma. El propósito del WES radica en la obtención de la máxima información genética posible de un paciente, buscando variantes patogénicas que expliquen la etiología de una condición clínica específica.

Según las recomendaciones de la Clínica Mayo (2020), el WES debe indicarse en las siguientes situaciones:

1. Paciente con un fenotipo y/o antecedentes familiares que sugieren fuertemente una causa genética subyacente, pero para el que las pruebas genéticas realizadas no han podido llegar a un diagnóstico.
2. Fenotipo que no se ajusta a un trastorno clínico específico.
3. Posible trastorno genético con numerosas causas genéticas subyacentes.
4. Sospecha de un trastorno genético para el cual aún no se dispone de pruebas genéticas moleculares específicas.

En el WES, la información clínica del paciente y los antecedentes familiares se utilizan para evaluar las variantes identificadas, en función de su patogenicidad y causalidad. A través del análisis se obtiene un número indefinido de hallazgos que deben ser interpretados por un equipo multidisciplinario entrenado en el tema. Las variantes, son clasificadas en distintas categorías; patogénicas, probablemente patogénicas, de significado incierto, probablemente benignas, y benignas según las características clínicas, frecuencia poblacional, análisis in silico, etc. (Richards, 2015).

Se ha reportado un rendimiento diagnóstico en casos pediátricos previamente no resueltos de un 40% (Wright, 2018). Sin embargo, más allá de los resultados, con la ejecución de éstos exámenes, pueden aparecer variantes patogénicas en genes que no están relacionados con la razón médica principal por la que se realizó el estudio, lo que se conoce como un hallazgo incidental (HI) (Kalia, 2017).

Un HI se define como un resultado que no es el objetivo principal del estudio, sino un descubrimiento adicional que se busca activamente, según lo recomendado por un organismo experto o por consenso de profesionales (Scheuner, 2015) y está presente en un 1 a 2% de la población no seleccionada (Ormond, 2019).

También se ha utilizado el término "hallazgos secundarios", cuando se encuentra una variante en alguno de los genes que están siendo analizados intencionalmente, pero que no tienen relación con el cuadro clínico del paciente. Sin embargo, ninguna de las sugerencias terminológicas ha permanecido libre de objeciones, ya que podrían negar la competencia de un

profesional para anticipar variantes específicas, descuidar las diferentes expectativas de las diferentes partes interesadas o pasar por alto los casos en los que no se han encontrado resultados primarios (Saelaert, 2018), por lo que se utilizan estos términos de forma indistinta.

Estas variantes secundarias nos ponen en un escenario en el cual debemos decidir, si además de informar el resultado que puede ser cualquiera de los descritos en la clasificación de variantes, es nuestra responsabilidad o no como médicos, comunicarles siempre a nuestros pacientes, la presencia de un HI en el estudio molecular, considerando que en algunos casos puedan llegar a vulnerar temas de aplicabilidad y ética.

En base a lo anterior, algunos organismos están estableciendo una serie de recomendaciones dirigidas a los laboratorios que trabajan con estudios moleculares, buscando elaborar una lista de genes que deben informarse y reportarse como HI.

En este sentido, el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) el año 2014 creó el Grupo de Trabajo de Mantenimiento de Hallazgos Secundarios (SFWG) para definir e implementar un proceso para actualizar la lista de genes calificados como hallazgos secundarios (Kalia, 2017). El objetivo principal de esta serie de recomendaciones fue determinar qué tipo de hallazgos incidentales deben ser informados. Seleccionaron las variantes genéticas en 66 genes de alta penetrancia (es decir, con alto riesgo), asociadas a 62 enfermedades monogénicas, para las que existe capacidad de actuar clínicamente (Ayuso, 2017).

Sin embargo, esta serie de recomendaciones ha generado múltiples opiniones. Por ejemplo, no todos los investigadores están de acuerdo en informar este tipo de variantes, Fernández et al describe la opinión de 74 investigadores canadienses, en la que solo el 16% de los investigadores siente la responsabilidad de buscar hallazgos incidentales significativos. Pero de observar un hallazgo incidental, el 78% sostiene tener la obligación de informar este resultado. Sin embargo, en este punto, la Comisión Presidencial para el Estudio de Asuntos Bioéticos de Washington,

refiere que no es un deber ético para los investigadores buscar hallazgos genéticos de importancia clínica más allá del objetivo principal de la investigación, aunque deben crear un plan para hallazgos incidentales como parte de su protocolo en caso de encontrarlos (Weiner, 2014).

En cuanto a los pacientes que se realizan este estudio, en algunas ocasiones tampoco manifiestan el deseo en conocerlos. Regier et al (2015) describe que de 1200 canadienses, ninguno expresó interés en variantes que los expongan a enfermedades sin tratamientos disponibles o intervenciones de estilo de vida.

También, existe discordancia de opinión entre los informáticos y los profesionales clínicos. Parte de los profesionales consideran que la divulgación completa de hallazgos incidentales significaría compartir gran cantidad de datos de significado incierto, que podrían ser engorrosos o sin sentido para los pacientes (Townsend, 2012). Gliwa et al refiere que el 74% de los encuestados en su estudio (clínicos e informáticos), habían tenido experiencia con hallazgos incidentales en genética, pero solo el 47% se sintió preparado para informar de los hallazgos secundarios a los pacientes (Gliwa, 2016). Este es un argumento que se repite en las publicaciones. Downing et al indica que, dentro de su estudio, los problemas encontrados se referían a la información dada a los pacientes y al retorno de los hallazgos secundarios y su preocupación por causar daño psicológico a los pacientes. No hubo consenso, sobre si un hallazgo secundario tenía que ser clínicamente significativo y/o accionable para ser informado a los pacientes. Estaban a favor de crear pautas, pero solo si eran lo suficientemente flexibles como para adaptarse a situaciones individuales (Downing, 2013).

Parece ser que la falta de consenso de los participantes implicados es lo que causa mayor controversia. En el artículo de Keogh et al, se muestran los considerables problemas de diversidad, los desafíos y los costes encontrados en la práctica, para informar de hallazgos incidentales cuya utilidad de ser comunicados se ha establecido. Las dificultades que se mencionaron con mayor frecuencia fueron: la ausencia de pautas, los problemas en términos de coste y logísti-

ca debido a la firma de un segundo formulario de consentimiento y la participación limitada de los asesores genéticos en ciertos centros (Keogh, 2014).

Por otro lado, los argumentos a favor de informar hallazgos incidentales se basan principalmente en la prevención de enfermedades para los pacientes y/o sus familias.

Estas variantes pueden predisponer al individuo a patologías de inicio posterior, y al conocerlas podrían ser sometidos a procesos de prevención y/o manejo temprano de ellas. Además, pueden proporcionar información sobre el riesgo de transmitir una enfermedad grave y, por lo tanto, ser útiles para el asesoramiento genético familiar.

Regier et al (2015) describe que la mayoría de los sujetos expresa interés en recibir hallazgos para enfermedades graves o muy graves con un riesgo de vida $\geq 80\%$, para las cuales existe un tratamiento efectivo, y para variantes homocigotas asociadas con enfermedades hereditarias recesivas.

Otra ventaja observada, es que estas variantes pueden predisponer a un individuo a la toxicidad o la ineficacia de un fármaco determinado, y tal conocimiento puede permitir adaptar o modificar un tratamiento si fuera necesario (Delanne, 2019). Turbitt et al describen que el criterio más importante para informar los hallazgos incidentales es la existencia de medidas preventivas y tratamientos. Otras nociones, como la edad al inicio de los síntomas en la infancia, la gravedad y la penetrancia completa también son importantes (Turbitt, 2014).

En relación a los menores de edad, son los padres quienes reciben la información. Shahmirzadi et al describe en su estudio que el 94% de los pacientes eligió recibir información sobre hallazgos incidentales. Además, los padres de niños afectados preferían recibir información sobre hallazgos incidentales de sus hijos (96%), más que para sí mismos (84%) (Shahmirzadi, 2014). Scheuner et al (2015) describen para un total de 492 miembros de la ACMG, que el 71.5% apoyó el reporte de hallazgos incidentales de la lista de 56 genes de la ACMG en adultos y el 46.5% en niños.

En cuanto a los médicos genetistas (57%) fueron significativamente más propensos que los investigadores de genómica (18%) a informar de hallazgos incidentales clínicamente relevantes (Fernandez, 2013). Lemke et al (2013) reportan que el 96% de un total de 279 genetistas clínicos prefería saber acerca de hallazgos incidentales.

Finalmente, en este proceso de análisis genético, es muy importante que los pacientes, antes de someterse a este tipo de estudio tengan conocimiento de los resultados que se pueden obtener y tomen una decisión informada sobre si desean saber o no estos hallazgos incidentales. Por lo tanto, es fundamental que la entrega de información previa y posterior al estudio sea clara y por un profesional entrenado, el cual debe cerciorarse de que el paciente comprenda perfectamente todo lo mencionado, ya que, las variantes genéticas encontradas, podrían ser de gran impacto para los pacientes y sus familiares (Townsend, 2012). Este paso se denomina Asesoramiento Genético.

El Asesoramiento Genético es el proceso de ayudar a los pacientes a comprender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de las contribuciones genéticas a la enfermedad (Resta, 2006) e implica una consulta pre-test en la que se discute sobre la disponibilidad y opciones de estudios genéticos, las implicancias de los posibles resultados, la firma del consentimiento informado que respalda todo lo anterior y una consulta post-test donde se entrega y se interpretan los resultados, se discute sobre el seguimiento y recomendaciones de manejo médico, opciones de asesoramiento y estudio genético a familiares en riesgo, entrega de resumen y material educativo (Margarit, 2017).

Aún no existe un consenso unánime sobre cuando informar o no los hallazgos incidentales. Por tal motivo, es importante que todos los participantes, implementen una serie de medidas ante el descubrimiento de éstos, ya que en ciertas ocasiones podrían prevenir o tratar enfermedades específicas. Estos ajustes deberán incluirse en el proceso informático, asesoramiento genético pre y post test y en el consentimiento informado.

BIBLIOGRAFÍA

- Abi-Rached L, et al. The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans. *Science*. 2011, 334(6052), pp. 89–94. doi: 10.1126/science.1209202.
- Cook S. F. The Significance of Disease in the Extinction of the New England Indians. *Human Biology*. 1973, pp. 485–508. doi: 10.2307/41459892.
- Dannemann M, et al. Introgression of Neandertal- and Denisovan-like Haplotypes Contributes to Adaptive Variation in Human Toll-like Receptors. *Am J Hum Genet*. 2016, 98(1), pp. 22–33. doi: 10.1016/J.AJHG.2015.11.015.
- Deschamps M, et al. Genomic Signatures of Selective Pressures and Introgression from Archaic Hominins at Human Innate Immunity Genes. *Am J Hum Genet*. 2016, 98(1), pp. 5–21. doi: 10.1016/J.AJHG.2015.11.014.
- Diamond J. Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. *Nature*. 2002, 418(6898), pp. 700–707. doi: 10.1038/nature01019.
- Domínguez-Andrés, J. y Netea, M. G. Impact of Historic Migrations and Evolutionary Processes on Human Immunity. *Trends in Immunology*. 2019. doi: 10.1016/j.it.2019.10.001.
- Fournié G et al. Early animal farming and zoonotic disease dynamics: modelling brucellosis transmission in Neolithic goat populations. *Royal Society open science*. 2017 4(2), p. 160943. doi: 10.1098/rsos.160943.
- Hublin, J.-J. et al. New fossils from Jebel Irhoud, Morocco and the pan-African origin of *Homo sapiens*, *Nature*. 2017 546(7657), pp. 289–292. doi: 10.1038/nature22336.
- Lindo, J. et al. A time transect of exomes from a Native American population before and after European contact. *Nat Com*. 2016, 7, p. 13175. doi: 10.1038/ncomms13175.
- Mbugi, E. V et al. Mapping of Mycobacterium tuberculosis Complex Genetic Diversity Profiles in Tanzania and Other African Countries. *PloS one*. 2016 11(5), p. e0154571. doi: 10.1371/journal.pone.0154571.
- Nédélec Y, et al. Genetic Ancestry and Natural Selection Drive Population Differences in Immune Responses to Pathogens. *Cell*. 2016, 167(3), pp. 657–669. doi: 10.1016/J.CELL.2016.09.025.
- Pagani L, et al. Genomic analyses inform on migration events during the peopling of Eurasia *Nature*. 2016, 538(7624), pp. 238–242. doi: 10.1038/nature19792.
- Piel F. B. et al. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. *Nat com*. 2010, 1, p. 104. doi: 10.1038/ncomms1104.
- Raj T, et al. Common Risk Alleles for Inflammatory Diseases Are Targets of Recent Positive Selection. *Am J Hum Genet*. 2013, 92(4), pp. 517–529. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.03.001.
- Ramos PS, et al Genetics of autoimmune diseases: insights from population genetics. *J Hum Genet*. 2015, 60(11), pp. 657–664. doi: 10.1038/jhg.2015.94.
- Scheuner MT, et al. Reporting genomic secondary findings: ACMG members weigh in. *Genet Med*. 2015;17(1):27–35. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.165>
- Shahmirzadi, et al. Patient decisions for disclosure of secondary findings among the first 200 individuals undergoing clinical diagnostic exome sequencing. *Genet Med*. 2014;16(5):395–9. Doi: <https://dx.doi.org/10.1038%2Fgim.2013.153>
- Townsend A, et al. “I want to know what’s in Pandora’s box”: Comparing stakeholder perspectives on incidental findings in clinical whole genomic sequencing. *Am J Med Genet Part A*. 2012;158 A(10):2519–25. Doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35554>
- Turbitt E, et al. Availability of treatment drives decisions of genetic health professionals about disclosure of incidental findings. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(10):1225–8. Doi: <https://dx.doi.org/10.1038%2Fajhg.2014.11>
- Weiner C. Anticipate and communicate: Ethical ma-

nagement of incidental and secondary findings in the clinical, research, and direct-to-consumer contexts (December 2013 Report of the Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues). *Am J Epidemiol.* 2014;180(6):562–4. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu217>

Whole Exome Sequencing, Varies. Whole Exome Sequencing. p. <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Overview/64580>. Página visitada por última vez 02/01/2020.

Wright CF, et al. Paediatric genomics: Diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet* 2018;19(5):253–68. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg.2017.116>

Publicado online: 3 abril 2020