

# ExomeNext® Formulario de consentimiento del paciente (Opcional) -

Página 1 de 2

Marque con un círculo una de las opciones de pruebas que se presentan a continuación.\*

ExomeNext-*Proband*      ExomeNext-*Proband* más Mito      ExomeNext-*Trio*      ExomeNext-*Trio* más Mito  
ExomeNext-*Rapid*      ExomeNext-*Duo*      ExomeNext-*Duo* más Mito

\* Para pedidos de ExomeNext-*Select* use el "Formulario de consentimiento ExomeNext-*Select*".

## Proceso de prueba

ExomeNext® comprende la secuenciación y el análisis de hasta ~20,000 genes nucleares y es posible que incluya la secuenciación y la detección para las mutaciones probadas en el genoma mitocondrial (mtADN). Este proceso incluye genes que han sido previamente asociados dentro de la enfermedad humana (caracterizados) y aquellos que no han sido previamente descritos como causa de una afección mendeliana (no caracterizados/novedosos). La secuenciación del exoma completo difiere de la secuenciación del genoma completo ya que aborda aproximadamente entre el 1 y el 2 % de las regiones de codificación de las proteínas (exones) del genoma. La secuenciación del genoma completo ofrece un método de secuenciación rápido y rentable de todos los genes de una persona ya que aproximadamente el 85 % de las mutaciones conocidas que causan afecciones se esperan que ocurran dentro de los exones. El objetivo del ExomeNext® es identificar la principal causa molecular de la afección de una persona afectada.

## Limitaciones técnicas

No se abordan todos los exones en el genoma. Aproximadamente entre el 1 y el 2 % de los exones que se abordan pueden no estar bien cubiertos. Los datos de la cobertura empírica para genes específicos pueden encontrarse en el sitio web de Ambry Genetics. Es posible que ciertos tipos de mutaciones no sean detectables (por ej., algunas variantes del número de copias, alteraciones en la metilación, mutaciones en genes con pseudogenes altamente homólogos, y expansiones de repeticiones de trinucleótidos) y la secuenciación del exoma también esté limitada en la detección de alteraciones confundidas por diversos factores no mendelianos (penetrancia, expresividad variable, afección multifactorial, factores epigénicos, fenocopias y disomía uniparental [UPD]).

## Canal de pruebas y análisis

Se identificarán varios cientos de miles de variantes a través de una secuenciación de exoma completo, y todas las variantes se filtrarán por un canal desarrollado internamente, el analizador de variantes Ambry (AVA), basado en tipos de alteraciones, menores frecuencias alélicas y diversas bases de datos de mutaciones. Luego, nuestro equipo médico realiza una revisión médica y clínica completa para identificar las alteraciones clínicamente importantes con características superpuestas conforme al fenotipo informado por el paciente. El análisis comienza con etiologías genéticas caracterizadas y si no se identifican las alteraciones clínicamente importantes entre las etiologías genéticas caracterizadas, es posible que el caso se traslade al segundo paso para realizar un análisis de etiologías genéticas nuevas. El análisis de etiologías genéticas nuevas está solo disponible para las opciones de pruebas ExomeNext-Trio. Las variantes que son consideradas "hallazgos relevantes" y que se considera que están relacionadas con el síndrome que se investiga se someten a un mayor análisis e interpretación por un director de laboratorio con certificado ABMG y se incluyen en el informe principal.

## Pruebas de muestras de familiares

ExomeNext-*Proband*/ExomeNext-*Proband* más Mito incluyen solo la secuenciación del exoma completo del paciente (probando). Se pueden presentar muestras de familiares adicionales (padres, hermanos, etc.) para realizar los análisis de cosegregación. Al ofrecer muestras de familiares mejora la probabilidad de un diagnóstico más definitivo. El análisis de etiologías genéticas nuevas no está disponible para las opciones de prueba ExomeNext-*Proband*.

ExomeNext-*Duo*/ExomeNext-*Duo* más Mito involucran la secuenciación de exoma completo de dos personas (dúo): el paciente (probando) y otro familiar, preferentemente un padre/madre u otro pariente de primer grado. Se pueden presentar muestras de familiares adicionales (padres, hermanos, etc.) para realizar los análisis de cosegregación. Al ofrecer muestras de familiares mejora la probabilidad de un diagnóstico más definitivo. El análisis de etiologías genéticas nuevas no está disponible para las opciones de prueba ExomeNext-*Duo*.

ExomeNext-*Trio*/ExomeNext-*Trio* más Mito constituyen un enfoque centrado en la familia para la secuenciación del exoma completo e incluye la secuenciación de tres personas (trío): el paciente/feto (probando) y otros dos familiares, preferentemente padres u otros familiares de primer grado. Si no está disponible un trío informativo, no se realiza el análisis de etiologías genéticas nuevas. El análisis de cosegregación (estudios familiares) se realiza para observar las alteraciones de los candidatos en el trío, cuando las muestras de los familiares se presentan al momento de las pruebas. Al ofrecer muestras de familiares mejora la probabilidad de un diagnóstico más definitivo.

La confirmación por medio de la secuenciación de Sanger se realizará para todas las alteraciones de hallazgos importantes que no cumplan con los umbrales de calidad. Los resultados de la cosegregación sin identificación para los familiares se incluirán en el reporte principal. Para alteraciones importantes en el ADN mitocondrial, solo se confirmarán las mutaciones en el probando con una carga mutante de aparentemente >15 % por NGS (secuenciación de próxima generación) usando un medio alternativo. Si no se identifican hallazgos relevantes, no se evalúan las muestras del familiar adicional. Las pruebas de los familiares presentadas después de las pruebas ExomeNext® que estén completas están disponibles en la valoración estándar de Análisis de sitios específicos.

## Discrepancias con familiares

Con respecto a las pruebas genéticas centradas en la familia, hay una posibilidad de que la relación genética de la familia no esté alineada con lo que su familia informa. Si los resultados de confirmación de la relación no son como los informados a Ambry, sus clínicos se comunicarán con usted para determinar cómo proceder con las pruebas. Las opciones pueden incluir el cambio de las pruebas de trío a dúo o enviar a otro familiar de primer grado, como también así modificar la información del familiar en el informe.

## Información clínica e interpretación de los resultados

El análisis y la interpretación de la prueba ExomeNext® se mejora de manera significativa por la entrega de una historia clínica total y completa. Para obtener resultados informativos y la mejor probabilidad de un diagnóstico definitivo, es importante brindar toda la información de antecedentes familiares y clínicos importantes para el clínico que solicita el pedido y para Ambry Genetics. Las pruebas no comenzarán hasta que el laboratorio haya recibido la documentación y las muestras solicitadas.

## Resultados e interpretación

El informe principal contendrá los resultados relacionados con la indicación principal del probando para realizar las pruebas. Las categorías de resultados globales dependerán de la patogenicidad de la alteración junto con la superposición fenotípica del gen con los síntomas del probando. Los resultados se entregarán al clínico solicitante, y éste, no Ambry Genetics, realizará la interpretación clínica final de los resultados ExomeNext®.

Si corresponde, el análisis de etiologías genéticas nuevas puede permitir el descubrimiento de genes que actualmente no están informados junto con una afección genética conocida, y éste puede ser el camino hacia el diagnóstico de un defecto genético no descrito con anterioridad. No obstante, en determinadas circunstancias, el diagnóstico no estará fácilmente disponible. Si bien hay nueva información científica disponible de manera regular, esto podría alterar la interpretación de los resultados previamente informados. En el caso de un cambio de interpretación, se puede emitir una reclasificación no solicitada/un informe modificado al clínico solicitante. También se puede volver a realizar el análisis a petición. Comuníquese con el laboratorio para conocer las opciones para repetir el análisis.

Los hallazgos secundarios, las mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas no relacionadas con la presentación clínica actual se informarán en un Informe de hallazgos secundarios por separado (a continuación consultar "Hallazgos Secundarios").

Iniciales \_\_\_\_\_

# ExomeNext® Formulario de consentimiento del paciente (Opcional) -

## Página 2 de 2

### Curso clínico/pronóstico de la afección

La identificación de una variante genética específica no predice el inicio, la gravedad o el espectro de la afección humana con ningún nivel de certeza. De manera similar, la ausencia de una variante de secuencia puede reducir, pero no eliminar, la posibilidad de padecer una afección específica.

### Limitaciones del laboratorio estándar

Las limitaciones de laboratorio estándar se aplican a cada muestra extraída para hacer las pruebas, entre ellas: confusión de muestras, muestras no disponibles de familiares importantes, informe incorrecto de relaciones familiares, mosaicismo, heteroplasmia de bajo nivel o limitaciones técnicas. En estas circunstancias posibles, pero poco frecuentes, la secuenciación del exoma puede no generar un resultado preciso.

### Hallazgos secundarios

La secuenciación del exoma de una sola persona para una indicación clínica puede generar la identificación de otras variantes secundarias no relacionadas con la indicación para las pruebas (también conocidas como "hallazgos secundarios"). Cuando se solicita, se informan las alteraciones patogénicas y probablemente patogénicas dentro de la lista de genes recomendados por la American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (Green, 2013; Kalia, 2016; Miller 2021; Miller, 2022). Para los embarazos en curso, también se incluyen hallazgos secundarios sobre afecciones de inicio en la niñez sin costo adicional. Los resultados de los hallazgos secundarios están disponibles para el probando y para cada familiar secuenciado como parte del dúo o del trío. El paciente que está sometido a las pruebas junto con los familiares secuenciados como parte del dúo o del trío pueden o no desear que se informe de estos posibles hallazgos secundarios (consultar "Limitaciones técnicas"). Los familiares elegidos como el trío de ExomeNext® quedan a discreción del laboratorio. Así, no todos los miembros con consentimiento pueden recibir informes de los hallazgos secundarios. Cada familiar de un dúo o trío voluntario recibirá su propio análisis e informe de hallazgos secundarios. Tenga en cuenta que pueden ser detectadas e informadas mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas que pueden estar presentes en un familiar pero no en el probando.

### Política de divulgación de los resultados de Ambry Genetics

Debido a la complejidad de las pruebas genéticas y las consecuencias importantes de los resultados de las pruebas, estos resultados se informarán al médico solicitante. El informe de sus resultados podrá estar disponible para usted después de que su médico se lo entregue, a pedido suyo, o según corresponda en cumplimiento de las leyes y normativas locales, estatales y/o federales. Debe comunicarse con su médico para obtener y analizar los resultados de la prueba y las posibles recomendaciones de gestión médica de los resultados de las pruebas clínicamente importantes. Además, los resultados de las pruebas podrán ser revelados a todas las personas que, por ley, puedan tener acceso a tal información. Consultar la Política de privacidad de Ambry para obtener más detalles: <https://www.ambrygen.com/legal/notice-of-privacy-practices>

### Términos y condiciones

Reconocimiento del paciente: Reconozco que la información proporcionada por mí es verdadera y correcta. Para facturación directa al seguro: Autorizo que los beneficios de mi seguro se paguen directamente a Ambry Genetics Corporation (Ambry), autorizo a Ambry a divulgar información médica sobre mis pruebas a mi aseguradora, a ser mi representante designado a los fines de apelar cualquier negativa de beneficios según sea necesario y a solicitar registros médicos adicionales para este fin. Comprendo que soy financieramente responsable de todo monto no cubierto por mi aseguradora y que soy responsable de enviar a Ambry el dinero recibido de mi compañía de seguro de salud.

Para el paciente que paga con tarjeta de crédito: Por la presente autorizo a Ambry Genetics Corporation a facturar a mi tarjeta de crédito según lo indicado arriba. A fin de agilizar el estudio de elegibilidad para el Programa de asistencia al paciente de Ambry, proporcione el ingreso bruto total anual de la familia: \$ \_\_\_\_\_ y la cantidad de integrantes de la familia que residen en la vivienda que se sustentan con el ingreso mencionado: \_\_\_\_\_. Autorizo a Ambry Genetics Corporation a verificar la información arriba mencionada a efectos de evaluar la necesidad financiera, incluido el derecho a buscar documentación justificativa.

Para residentes de Nueva York: Comprendo que, conforme a la ley del estado de Nueva York, Ambry Genetics debe desechar mi muestra después del período más prolongado, ya sea (a) la finalización de las pruebas o (b) 60 días posteriores a la fecha de toma de la muestra arriba mencionada.

Acepto que Ambry Genetics retenga mi muestra por 6 meses después de que se hayan completado todas las pruebas, incluyendo las pruebas arriba mencionadas, cualquiera de las pruebas adicionales de mi muestra que autorice dentro del periodo de retención inicial de 6 meses, y cualquiera de las pruebas ampliadas o adicionales de la muestra necesaria y requerida para demostrar la integridad de la muestra analizada o para resolver el análisis de una prueba con un resultado anterior no determinado.

No acepto que Ambry Genetics retenga mi muestra por 6 meses después de que se hayan completado las pruebas arriba mencionadas.

He leído o me han leído todas las declaraciones arriba mencionadas y comprendo la información relacionada con las pruebas genéticas moleculares y he tenido la oportunidad de formular las preguntas que podría tener acerca de las pruebas, el procedimiento, los riesgos y las alternativas antes de mi consentimiento informado. Acepto realizarme las pruebas genéticas moleculares descritas en el presente o que se mencionan arriba.

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente (o padre/madre/tutor si el paciente es menor de edad)

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del paciente (en letra de imprenta)

\_\_\_\_\_  
Nombre y parentesco (padre/madre/tutor si el paciente es menor de edad)