



FullGenomics

## HERES Carrier Screening test

### Información Técnica

#### Paneles HERES Carrier Screening:

**HERES SEQ:** una prueba pan étnica que detecta los trastornos genéticos más comunes que se observan en la población general. El American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y el American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) han recomendado la detección de portadores de estos trastornos.

**HERES GEN:** es el panel pan étnico de cribado de portadores utilizado para identificar portadores de variaciones patogénicas específicas de más de 300 trastornos autosómicos recesivos y ligados al cromosoma X (ver listado más adelante) dentro de la población general.

**Nota:** Los pacientes masculinos no se someterán a pruebas de detección de afecciones ligadas al cromosoma X. Si se sospecha una afección ligada al cromosoma X en un paciente de sexo masculino, comuníquese con FullGenomics o con un profesional de la genética para obtener información sobre las pruebas de diagnóstico para ese trastorno específico.

#### Metodologías

##### Next Generation Sequencing y Análisis de Delección/Duplicación

El test HERES de detección de portadores ofrece análisis de secuenciación y delección/duplicación para una serie de genes, más de 300 (ver lista al final de este documento).

La secuenciación de próxima generación (NGS) se utiliza para leer el código de ADN de uno o varios genes simultáneamente, base a base, para determinar la secuencia genómica de un individuo. Para ello, el ADN se codifica mediante código de barras y se enriquece con las regiones exónicas codificantes y sitios de splicing de los genes diana usando tecnología de captura híbrida. Las librerías de ADN preparadas se secuencian utilizando NGS, para analizar exones en múltiples genes simultáneamente. Estas secuencias se alinean y comparan con una muestra de ADN de referencia para detectar cualquier variante encontrada en el ADN del paciente. Únicamente se detectan variantes en regiones con cobertura de al menos 10x. Las regiones restantes con cobertura inferior a 10x no son evaluadas. Utilizamos un sofisticado método, CNVexon™, que detecta cambios en la secuencia y delecciones/duplicaciones (del/dups) a través de NGS. La capacidad de detectar variantes de secuencia y del/dups a través de CNVexon™ permite a HERES ofrecer la mejor cobertura mediante una tecnología altamente precisa.

Las variantes se interpretan manualmente utilizando bases de datos específicas de locus, búsquedas bibliográficas y otros principios de biología molecular. Todas las variantes con un índice de calidad inferior a 500 (aproximadamente 40x de cobertura para una variante heterocigótica) se confirmarán mediante secuenciación Sanger. Sólo se notifican variantes clasificadas como patógenas y/o probablemente patógenas. Todos los genes listados fueron evaluados para grandes delecciones y/o duplicaciones. Sin embargo, las delecciones o duplicaciones de un único exón no son detectadas en este ensayo, ni tampoco lo serán las alteraciones del número de copias en regiones de genes con pseudogenes significativos (ver Limitaciones Específicas de ciertos Genes más adelante). Las delecciones o duplicaciones putativas identificadas se confirman mediante un método ortogonal (qPCR o MLPA). No se realizan estudios de metilación. Las variantes se clasifican usando las Guías del ACMG para la Interpretación de Variantes de Secuencia (PubMed: 27993330) a menos que se especifique lo contrario.

**Nota:** El material genético que se asemeja a un gen real (pseudogen) o genes que contienen secuencias similares, pueden interferir con la capacidad de identificar mutaciones a través de la NGS. Para evitar este problema, se utilizan herramientas altamente sensibles que son capaces de identificar portadores de variaciones en los genes de la enfermedad (como el GBA para la enfermedad de Gaucher y el HBA1/HBA2 para la alfa-talasemia) sin el riesgo de interferencia con el pseudogen.

#### PCR

El análisis de repeticiones en FMR1 se realiza mediante repeat-primed PCR (rpPCR) y análisis de longitud de amplicón. Cuando la repetición CGG se expande a un número específico, puede causar el síndrome X frágil. También podemos detectar interrupciones AGG, lo que puede disminuir el riesgo de expansión cuando se hereda de la madre.



FullGenomics

## HERES *Carrier Screening test* Información Técnica

### Tasas de detección

Se utiliza una amplia gama de herramientas de laboratorio y bioinformáticas para garantizar la tasa de detección más alta posible. La tasa de detección analítica de HERES para todos los genes es >98%. La tasa de detección clínica varía según la enfermedad. El riesgo residual es la posibilidad de que el paciente que se somete al cribado sea portador incluso después de un resultado negativo en la prueba de cribado

### Limitaciones de las pruebas

Este test de detección de portadores no criba todas los posibles trastornos genéticos, ni todas las posibles variaciones en cada uno de los genes analizados. Todas las pruebas de laboratorio tienen limitaciones. Un resultado positivo no implica que no haya otras mutaciones en el genoma del paciente, y los resultados negativos no eliminan el riesgo de que los hijos del paciente se vean afectados por un trastorno genético. Los pacientes con un resultado negativo, todavía tienen un riesgo de hasta el 3-4% de tener descendencia con defectos en el nacimiento debidos a factores genéticos o ambientales. HERES *Carrier Screening test* no está diseñado para detectar mutaciones somáticas. Las mutaciones que no están localizadas en los exones de los genes pueden no ser detectadas por esta prueba.

### Limitaciones Generales

Los resultados del test y la interpretación de variantes se basan en la identificación apropiada de la muestra remitida, la exactitud de cualquier relación familiar declarada, y el uso de las secuencias humanas de referencia correctas en los loci consultados. En muy raras ocasiones, pueden producirse errores debido a la confusión o mezcla de muestras. Los resultados positivos no implican que no haya otros factores, genéticos o de otro tipo, en futuros embarazos, y los resultados negativos no descartan el riesgo genético en un embarazo. La interpretación de los resultados se basa en la información disponible de la historia clínica y familiar de cada individuo, la información publicada recopilada y la anotación de Alamut disponible en el momento del informe. Este ensayo no está diseñado ni validado para la detección de mosaicismo de bajo nivel o mutaciones somáticas. Este ensayo no detecta ciertos tipos de aberraciones genómicas como translocaciones, inversiones o expansiones de repeticiones no especificadas. Las alteraciones del ADN en regiones reguladoras o regiones intrónicas profundas (más de 20bp de un exón) pueden no ser detectadas por este test. A menos que se indique lo contrario, no se han realizado ensayos adicionales para evaluar los cambios genéticos en esta muestra. Existen limitaciones técnicas en la capacidad de la secuenciación de ADN para detectar pequeñas inserciones y deleciones. Nuestro laboratorio utiliza un algoritmo de detección sensible, sin embargo, este tipo de alteraciones no se detectan de forma tan fiable como las variantes de un solo nucleótido. Rara vez, debido a un error sistemático químico, computacional o humano, se pueden pasar por alto las variantes del ADN. Aunque las tecnologías de secuenciación de próxima generación y análisis bioinformático reducen significativamente la confusión debida a las secuencias de pseudogenes u otras secuencias altamente homólogas, a veces éstas pueden interferir con la capacidad técnica del ensayo para identificar alteraciones patogénicas tanto en los análisis de secuenciación como en los de deleción/duplicación. El análisis de deleción/duplicación puede identificar alteraciones de regiones genómicas de dos o más exones contiguos en tamaño; deleciones o duplicaciones de un solo exón pueden ser identificadas ocasionalmente, pero no son detectadas rutinariamente por este test. Cuando se identifican duplicaciones de ADN nuevas, no es posible discernir la ubicación u orientación genómica del segmento duplicado, por lo que no se puede predecir el efecto de la duplicación. Cuando se detectan deleciones, no siempre es posible determinar si el producto esperable permanecerá o no en el marco de lectura. A menos que se indique lo contrario, el análisis de deleción/duplicación no se ha realizado en regiones que han sido secuenciadas por Sanger.

### Limitaciones específicas de ciertos genes.

*Trastornos de hemoglobina: HBA1 y HBA2*

La fase de alteraciones heterocigotas en los genes *HBA1* y *HBA2* no puede ser determinada, pero puede ser confirmada a través de pruebas parentales.



FullGenomics

## HERES *Carrier Screening* test

### Información Técnica

#### *Enfermedad de Gaucher: GBA*

El método de análisis actual puede no ser capaz de detectar de forma fiable ciertas variantes patogénicas en el gen *GBA* debido a la recombinación homóloga entre el pseudogen y el gen funcional.

#### *Atrofia muscular espinal: SMN1*

Alrededor del 5%-8% de la población tiene dos copias de *SMN1* en un solo cromosoma y una deleción en el otro cromosoma, conocida como configuración [2+0] (PubMed: 20301526). El método de análisis actual no puede detectar directamente portadores con una configuración *SMN1* [2+0], pero puede detectar el ligamiento entre el alelo portador silencioso y ciertos cambios de nucleótidos únicos específicos de la población. Como resultado, un resultado negativo del test reduce enormemente pero no elimina la posibilidad que una persona sea portadora. El estado *SMN1* de 3 copias puede ser detectado por esta prueba y será informado si está presente.

### Muestras biológicas y requisitos de envío

FullGenomics acepta muestras de sangre y saliva para los paneles HERES *carrier screening*. Por favor, vea a continuación los requisitos de envío:



#### Sangre

- Dos tubos de 4-mL en EDTA (tapón lavanda)
- Este es nuestro tipo de muestra preferida para las pruebas. Las muestras de sangre pueden enviarse a temperatura ambiente si la entrega se organiza de tal manera que la llegada sea dentro de las 72 horas de la recolección. De lo contrario, las muestras deberán refrigerarse.



#### Saliva / Hisopo Bucal

- Las muestras de saliva / hisopo bucal pueden enviarse a temperatura ambiente si se organiza la llegada dentro de las 72-96 horas tras la recolección.
- Para el análisis del/dup, se prefieren muestras de sangre, ya que los hisopos bucales pueden no generar datos de alta calidad.

### Plazo de entrega

Una vez que la muestra es recibida en el laboratorio, los resultados estarán disponibles en aproximadamente tres semanas.

### Informes

Sólo se informarán las variantes clasificadas como "patogénicas" o "probablemente patogénicas" utilizando las normas y directrices del ACMG para la interpretación de las variantes de secuencia.

### Bibliografía

1. Carrier screening in the age of genomic medicine. Committee Opinion No. 690. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;129:e35-40.
2. Carrier screening for genetic conditions. Committee Opinion No. 691. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;129:e41-55.
3. Edwards et al. Expanded Carrier Screening in Reproductive Medicine--Points to Consider. A Joint Statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstet Gynecol* 2015; 125:3.
4. Gross SJ et al. Carrier screening in individuals of Ashkenazi Jewish descent. *ACMG Practice Guidelines. Genet Med* 2008;10(1):64-56.
5. Kingsmore S. Comprehensive Carrier Screening and Molecular Diagnostic Testing for Recessive Childhood Diseases. *PLoS Currents*. 2012;4:e4f9877ab8ffa9. doi:10.1371/4f9877ab8ffa9.



FullGenomics

## HERES Carrier Screening test Información Técnica

### Genes analizados

ABCA12	CEP290	EVC,EVC2	HPS3	NPHS2	SLC12A6
ABCA4	CERKL	EXOSC3	HPS4	NR2E3	SLC17A5
ABCB11	CFTR	F8	HSD17B3	NTRK1	SLC22A5
ABCC8	CHM	F9	HSD17B4	OCRL	SLC25A13
ABCD1	CHRNE	FAH	HSD3B2	OPA3	SLC25A15
ACADM	CHRNA	FAM161A	IDS	OTC	SLC25A20
ACADS	CIITA	FANCA	IDUA	PAH	SLC26A2
ACADVL	CLN5	FANCC	IKBKAP	PC	SLC26A3
ACAT1	CLN6	FANCG	IL2RG	PCCA	SLC26A4
ACOX1	CLN8	FH	IVD	PCCB	SLC35A3
ADA	CLRN1	FKRP	KCNJ11	PCDH15	SLC37A4
ADAMTS2	COL4A3	FKTN	LAMA3	PDHA1	SLC39A4
AGA	COL4A4	FMR1	LAMB3	PDHB	SLC3A1
AGL	COL4A5	G6PC	LAMC2	PEX1	SLC45A2
AGXT	COL7A1	G6PD	LCA5	PEX10	SLC4A11
AIRE	CPT1A	GAA	LHCGR	PEX2	SLC7A7
ALDH3A2	CPT2	GALC	LIFR	PEX6	SLC7A9
ALDOB	CTNS	GALK1	LIPA	PEX7	SMN1
ALG6	CTSC	GALNS	LOXHD1	PFKM	SMPD1
ALPL	CTSK	GALT	LPL	PHGDH	SRD5A2
AMH	CYBA	GAMT	LRPPRC	PKHD1	STAR
AMHR2	CYBB	GBA	LYST	PMM2	SUMF1
AMT	CYP11B1	GBE1	MAN2B1	POLG	TAT
AR	CYP11B2	GCDH	MCCC1	POMGNT1	TCIRG1
ARG1	CYP17A1	GDF5	MCCC2	POR	TECPR2
ARSA	CYP19A1	GJB1	MCOLN1	PPT1	TFR2
ARSB	CYP1B1	GJB2	MED17	PROP1	TGM1
ASL	CYP21A2	GLA	MEFV	PRPS1	TH
ASNS	CYP27A1	GLB1	MFSD8	PTS	TMEM216
ASPA	DBT	GLDC	MKS1	PUS1	TPP1
ASS1	DCLRE1C	GNE	MLC1	PYGM	TRIM32
ATM	DHCR7	GNPTAB	MLYCD	RAB23	TRMU
ATP6V1B1	DHDDS	GNS	MMAA	RAG2	TSEN54
ATP7A	DLD	GRHPR	MMAB	RAPSN	TTC37
ATP7B	DMD	GUCY2D	MMACHC	RARS2	TTPA
BBS1	DNAI1	GUSB	MPI	RDH12	TYMP
BBS10	DNAI2	HADHA	MPL	RLBP1	TYR
BBS12	DOK7	HADHB	MPV17	RMRP	TYRP1
BBS2	DYSF	HAX1	MTM1	RPE65	UGT1A1
BCHE	EDA	HBA2,HBA1	MTTP	RS1	USH1C
BCKDHA	EIF2AK3	HBB	MUT	RTEL1	USH2A
BCKDHB	EIF2B5	HEXA	MYO15A	SACS	VPS13A
BCS1L	EMD	HEXB	MYO7A	SEPSECS	VPS13B
BLM	ERCC6	HFE2	NAGLU	SERPINA1	VPS53
BRIP1	ERCC8	HGD	NBN	SGCA	VRK1
BSND	ETFA	HGSNAT	NDUFS6	SGCB	VSX2
BTD	ETFB	HLCS	NEB	SGCD	WAS
CAPN3	ETFDH	HMGCL	NPC1	SGCG	WRN
CBS	ETHE1	HOGA1	NPC2	SGSH	XPA
CDH23	EVC	HPS1	NPHS1	SLC12A3	XPC