

PREGUNTAS FRECUENTES. EXOMA COMPLETO

- **¿Qué es el estudio de exoma completo? ¿En qué casos aplica?**

Hoy sabemos que al menos el 80% de las enfermedades raras o poco frecuentes tienen un origen genético. La secuenciación de nueva generación (NGS) nos permite actualmente, en un mismo estudio, evaluar todos los genes de nuestro genoma en búsqueda de cambios significativos relacionados a la patología del paciente. El análisis del exoma completo permite la secuenciación de todas las regiones codificantes de nuestro genoma (exones). Si bien estas regiones representan entre el 1 al 2% de todo el genoma, concentran más del 85% de las variantes conocidas que causan enfermedades genéticas. Analizando el exoma completo optimizamos el rendimiento diagnóstico de la búsqueda de variantes genéticas clínicamente relevantes en pacientes con enfermedades poco frecuentes (EPOF) de origen mendeliano, que presentan gran heterogeneidad genética, solapamiento de fenotipos y/o fenotipos inespecíficos.

- **¿Qué beneficios tiene el cambio de exoma clínico dirigido a exoma completo?**

Esta tecnología nos permitirá hacer un abordaje mayor que el exoma clínico dirigido, pasando del análisis de regiones codificantes de un grupo de genes seleccionados por su implicancia clínica en bases de datos conocidas (exoma clínico), a todos los genes del genoma (aumentando la cobertura horizontal). Dado que puede existir una variante en un gen del que aún no tenemos suficiente conocimiento, esto puede ser favorable para el paciente en un futuro y ser más eficientes en su diagnóstico, especialmente en enfermedades poco frecuentes con solapamientos de fenotipos, multigénicas o de las cuales aún no conocemos sus bases moleculares.

- **¿Qué documentación necesito para pedir un exoma completo?**

Toda la información necesaria (precio, documentación, formulario, historia clínica) se encuentra en nuestra extranet (<https://extranet.cibic.com.ar/Login.aspx?ReturnUrl=%2findex.aspx>). Le hemos enviado el nuevo consentimiento informado (RG 786 Rev. 04) que el paciente debe comprender y firmar para acceder al estudio. En este consentimiento hay información que deberá trasladarnos en el formulario asociado a la prestación en la extranet. No es necesario que nos lo envíe, la custodia del mismo la tiene el centro que recibe y asesora al paciente. El formulario digital que es mandatorio completar, se encuentra asociado a la prestación y reúne toda la información necesaria para solicitar el estudio. Es obligatorio proveer de la historia clínica y diagnóstico presuntivo del paciente para que podamos hacer el análisis. Proveer la información completa para el correcto diagnóstico del paciente es responsabilidad del solicitante.

- **“Exoma completo” y “Genoma completo”, ¿es lo mismo?**

No. Exoma completo se refiere a la secuenciación y búsqueda de variantes en todos los exones de nuestros genes, que son regiones que codifican o llevan la información para generar productos biológicos como las proteínas. Como se mencionó anteriormente, más del 80% de las variantes conocidas que causan enfermedades se concentran en estas regiones. El genoma completo, en cambio, es la secuenciación de exones y también de intrones de los genes, que son aquellas regiones que separan los exones y no tienen la función de codificar productos biológicos. Es decir, con el exoma completo secuenciamos todos los exones, y con el genoma completo, todo el genoma. Actualmente no resolvemos estudio de genoma completo.

- **Tengo una solicitud de exoma clínico dirigido. ¿Es útil el exoma completo o no me sirve?**

Con el exoma completo nos aseguramos que podemos cubrir todos los genes que el profesional está solicitando en el pedido médico, por lo que sí sirve y en nuestro formulario se pueden indicar específicamente esos genes (con nomenclatura de la HGNC <https://www.genenames.org/>) para priorizarlos en el análisis, aparte de aquellos priorizados por la clínica del paciente. Sin embargo, la decisión de qué estudio realizar al paciente es del médico prescriptor, por lo que pónganse en contacto con él/ella para conocer si desea avanzar con el exoma completo.

- **El médico detalla en la orden el análisis de genes puntuales ¿Sirve este estudio?**

Al analizar todos los exones (o regiones codificantes de todos los genes) sí sirve, podremos analizar puntualmente esos genes. En el formulario de solicitud hay un apartado (opcional) para detallarlos respetando la nomenclatura de la HNGC (<https://www.genenames.org/>). Es importante tener en cuenta que, al ser un exoma completo, las variantes en genes que puedan surgir se priorizan o seleccionan según la clínica del paciente, por lo que pueden ser informadas variantes relevantes por fuera de estos genes indicados. Por ejemplo, si el paciente presenta cuadros epilépticos, se priorizarán todos aquellos genes asociados a este signo, hayan sido detallados en el formulario o no.

- **En el pedido se solicita un sólo gen, ¿Corresponde realizar exoma completo?**

Si bien es posible dirigir el estudio al gen solicitado además de al diagnóstico presuntivo y clínica del paciente, el objetivo del estudio de exoma completo es que sea un test costo efectivo que nos permita abordar las posibles variantes clínicas relacionadas con la patología del paciente, en todos los genes del genoma, en el mismo momento. Con esto, disminuir los costos y el tiempo que requiere a las familias llegar a un posible diagnóstico y tratamiento. También puede ocurrir que lo que esté solicitando el médico en un único gen se trate en realidad de una variante puntual ya descrita en la familia o ampliamente conocida por bibliografía, que pueden abordarse por otras metodologías. Póngase en contacto con el profesional para dialogar sobre las alternativas y definir el test a realizar en el paciente.

- **¿El exoma completo permite estudiar polimorfismos?**

Un polimorfismo genético es una variación presente en al menos el 1% de la población. Se trata de variantes comunes y, en general, neutras, a diferencia de las variantes raras, que suelen asociarse a enfermedades. Sin embargo, en algunos casos, los polimorfismos pueden indicar predisposición o susceptibilidad a ciertas condiciones clínicas. Si bien el exoma tiene la capacidad técnica de detectar estas variantes, el objetivo es analizar variantes con posible significado clínico, por lo que el algoritmo bioinformático utilizado en el análisis puede filtrar automáticamente aquellas consideradas "más frecuentes", y no ser útil en la detección de polimorfismos de alta frecuencia poblacional. Por lo tanto, ante una solicitud con este objetivo, recomendamos consultarnos para definir qué estudio es el más apropiado para el caso.

- **El análisis del ADN mitocondrial, ¿está incluido o debe solicitarse (y pagarse) aparte?**

El análisis del genoma mitocondrial, ADN mitocondrial, o genes mitocondriales, puede incluirse en el exoma completo sin costo adicional. Para ello es esencial que, si el caso lo requiere, lo indiquen en el formulario de ingreso al momento de la solicitud del test. En este estudio no se analizan variantes del tipo CNVs ni se informan variantes por debajo de un 10% de heteroplasma.

- **Si quiero solicitar solo genoma mitocondrial, ¿puedo hacerlo?**

No. Solo se puede solicitar en el marco del exoma completo, como se menciona anteriormente. Contamos con otras prestaciones de variantes puntuales conocidas que se asocian a patologías de origen mitocondrial, por lo que puede recurrir a nuestro manual de prestaciones, o enviarnos el pedido médico y lo asesoraremos.

- **Si un paciente realizó previamente un estudio de exoma completo sin incluir el análisis de ADN mitocondrial, ¿puede solicitarlo posteriormente?**

Sí, puede hacerlo. Se deberá solicitar la prestación 2743 - ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO EXOMA COMPLETO, indicar número de ingreso anterior (ID CIBIC) e indicar que quiere analizar el genoma mitocondrial. Este agregado es CON costo.

- **¿Se entrega informe de resultados o solamente se trata de la secuenciación y entrega de datos crudos (sin interpretar)?**

Las prestaciones 2164 EXOMA COMPLETO, 2995 EXOMA COMPLETO EN TRIO y 2743 ANALISIS BIOINFORMATICO - EXOMA COMPLETO incluyen tanto el procesamiento de la muestra y su secuenciación como el análisis e interpretación de los resultados por panel de expertos, y la confección y entrega de reporte final.

- **¿Qué es un exoma completo en trio y cuándo es recomendado?**

El análisis del exoma completo en trío se refiere al estudio del exoma completo del paciente (generalmente pediátrico) con una patología rara, compleja y de sospecha genética, pero de causa no conocida o síndrome específico no identificable, que se realiza en conjunto con el de sus padres biológicos. Esto es esencialmente relevante para aumentar la precisión y la tasa de éxito en la búsqueda de variantes clínicas en genes que puedan explicar el fenotipo del paciente, como pueden ser variantes genéticas no conocidas al momento o generadas *de novo*. Es posible solicitarlo luego de un primer exoma realizado al paciente que no haya arrojado resultados detectables, por lo que si se presenta un caso de estos, póngase en contacto con nosotros para que lo asesoremos.

- **Tengo cotizado un estudio de exoma clínico dirigido para mi paciente. ¿Ya no lo puedo realizar?**

Si la propuesta comercial (PCom) enviada aún está en vigencia y decide avanzar por esta modalidad dirigida, el análisis se realizará de manera dirigida a los genes y/o términos HPO que constan en la Pcom, y el reporte que se entregará será también dirigido, respetando lo acordado en el presupuesto. En caso de que la PCom se encuentre fuera de vigencia, póngase nuevamente en contacto con nosotros para que le expliquemos como continuar.

- **Tengo cotizado un exoma clínico para un paciente, pero quiero cambiar a un exoma completo. ¿Puedo hacerlo? ¿Cómo?**

Cabe aclarar que la decisión del estudio a realizar es siempre del profesional solicitante. Si desean cambiar a exoma completo, puede desestimar la PCom de exoma clínico dirigido y solicitar el estudio de exoma completo para el paciente a través de nuestra extranet, como se indica más arriba. Si tiene dudas, póngase en contacto con nosotros.

- **¿Si ya envié una muestra para exoma clínico dirigido, puedo cambiar de estudio a exoma completo?**

No. Una vez que la muestra ingresa con solicitud de exoma clínico (teniendo PCom vigente) no es posible hacer el cambio de prestación, por lo que recomendamos revisar todos los casos cotizados cuya PCom esté vigente, y si considera que amerita el cambio (porque está prescripto un exoma completo o lo consulta con el médico), revise el precio en la extranet y gestione el ingreso de la prestación de exoma completo, o comuníquese con nosotros para que lo asesoremos sobre cómo seguir.

- **¿Qué son los hallazgos secundarios y por qué es importante que el paciente decida si quiere conocer esta información?**

Como se detalla en el consentimiento informado, al realizarse un estudio de exoma existe la posibilidad de analizar información adicional en un grupo de genes recomendados por ACMG (PMID: 37347242), denominados “genes accionables”. Estos genes no están relacionados con el objetivo principal para el cual fue solicitado el estudio, por lo que se conoce como “hallazgos secundarios”. La información obtenida del estudio de estos genes podría permitir tomar medidas accionables sobre su salud (por ejemplo: controles médicos más frecuentes). Esto sólo será realizado si el paciente ha dado su aval en el consentimiento informado. Es recomendable que el paciente tome esta decisión junto a su médico de cabecera, debido a que conocer esta información podría tener un impacto emocional. La voluntad del paciente quedará asentada en nuestro sistema, debiendo ser correctamente informado al momento de la solicitud del estudio, en el campo del formulario de solicitud destinado para tal fin.

- **¿A qué se refiere la opción de contacto post-test que figura en el consentimiento?**

Dado que es posible que, en un futuro, nuevos descubrimientos científicos, bioinformáticos y/o nuevos estándares internacionales, puedan tener impacto en el resultado del exoma del paciente. En el caso de sentar conformidad, el laboratorio podría contactarse a posterior de la entrega del resultado, con el fin de informar nuevos hallazgos (por ejemplo: nueva clasificación en una variante previamente informada). La voluntad del paciente quedará asentada en nuestro sistema, debiendo ser correctamente informado al momento de la solicitud del estudio, en el campo del formulario de solicitud destinado para tal fin.

- **¿Qué son los términos HPO que se mencionan en el formulario y para qué sirven?**

El proyecto HPO (Human Phenotype Ontology: <https://hpo.jax.org/>) se basa en el consenso de términos codificados que intentan describir un vocabulario estandarizado de anomalías fenotípicas que se presentan como signos clínicos en diferentes enfermedades humanas. Cada término HPO describe una anomalía fenotípica (por ejemplo: Seizure HP:0001250

(convulsiones)), que ha sido utilizada en la literatura médica y en fuentes tales como Orphanet (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>), DECIPHER (<https://www.deciphergenomics.org/>), y OMIM (<https://www.omim.org/>). El proyecto HPO contiene a la fecha, más de 18000 términos clasificados jerárquicamente y asociados a enfermedades hereditarias. Incorporarlos al análisis nos permite utilizar herramientas bioinformáticas de inteligencia artificial que nos ayudan a correlacionar las características fenotípicas del paciente con la o las variantes relevantes del caso de manera más eficiente, aumentando el rendimiento diagnóstico del test.

- **¿Qué cantidad de muestra necesito enviar? ¿Cuál es el precio del exoma completo?**

Toda esta información puede encontrarla en nuestra Extranet, ingresando con usuario y contraseña de su cuenta. Diríjase a los apartados de la izquierda: “lista de precios”, “manual de prestaciones, o “tiempos de promesas” según necesite. Si su duda no está resuelta, póngase en contacto con nosotros.

- **¿Cuáles son los posibles resultados?**

Como se detalla en el consentimiento informado, los resultados posibles del análisis genético a realizarse son:

DETECTADO - Se ha identificado una/s variante/s patogénica/s o probablemente patogénica/s que se asociaría/n a la patología en estudio o a una mayor predisposición a desarrollar cierta enfermedad.

NO DETECTADO - No se han identificado variantes clínicamente relevantes en el gen o genes estudiados.

CLÍNICAMENTE INCIERTO - Se ha detectado una/s variante/s con significado clínico incierto, es decir que, a la fecha del reporte, con la evidencia disponible, se desconoce si este o estos cambios están asociado a la patología o al riesgo de desarrollar la patología en estudio.

Los resultados obtenidos en relación con la clasificación de las variantes se basan en la evidencia existente a la fecha del reporte, por lo que es clave contar con los antecedentes del paciente completos. Existe la posibilidad de que este estudio derive a un resultado no concluyente o a la necesidad de una nueva toma de muestra. En ocasiones, debido a limitaciones propias del pipeline bioinformático, el análisis de variantes en número de copias (CNVs) puede arrojar un resultado inconcluso, no pudiendo realizarse el screening correspondiente en los genes de interés.

- **¿Qué ocurre si el resultado del exoma completo no arroja variantes con significancia clínica?**

En este caso, a la fecha de entrega del reporte de exoma completo y con los antecedentes clínicos del paciente, los programas bioinformáticos utilizados, reglas de clasificación vigentes, y la información disponible en bases de datos, no se han detectado variantes en genes con significancia clínica que puedan estar relacionadas con su enfermedad. Dado que la ciencia está en continuo avance y el paciente puede presentar a futuro nuevos signos y síntomas que puedan priorizar otras variantes, es posible que el médico solicite el reanálisis bioinformático (o reapertura bioinformática) de los datos genéticos generados en el exoma completo, y se haga un nuevo análisis de los mismos. Para ello contamos con la prestación 2743 ANALISIS BIOINFORMATICO - EXOMA COMPLETO.

- **¿Puedo solicitar reaperturas de exomas clínicos realizados con anterioridad en Cibic?**

Sí. Si su paciente tiene hecho un estudio de exoma clínico dirigido en Cibic y su médico solicita la reapertura bioinformática, es posible realizarlo. Para ello deberá solicitar la prestación 2243 ANALISIS BIOINFORMATICO DIRIGIDO (EXOMA). Póngase en contacto con nosotros para que lo guiemos con dicha solicitud.

- **¿Cuál es la diferencia entre re-clasificar una variante y re-analizar o reabrir un exoma?**

Reclasificar una variante significa actualizar la interpretación de la variante genética que ya se había encontrado y reportado. Esto es frecuente cuando, en un reporte previo, se informó una variante de significado incierto (VUS). Esto implica volver a estudiar esa variante a luz de los nuevos conocimientos científicos. Si tuviera una consulta póngase en contacto con nosotros.

Por otro lado, re-analizar o reabrir un exoma implica volver a analizar todo el estudio genético completo. Se hace cuando un exoma realizado previamente no arrojó resultados concluyentes, y con el tiempo han mejorado las herramientas bioinformáticas, se han descubierto nuevos genes asociados a enfermedades, o hay nueva información clínica del paciente. Códigos: 2743 ANALISIS BIOINFORMATICO (exoma completo) y 2243 ANALISIS BIOINFORMATICO DIRIGIDO (exoma clínico dirigido).

- **Tengo más dudas, ¿a dónde puedo dirigirme?**

Por cuestiones administrativas: presupuestos@cibic.com.ar

Por derivaciones: derivaciones@cibic.com.ar

Por consultas técnicas: bioqpra@cibic.com.ar