

## Las enfermedades raras y sus problemas. Estudios genéticos

### *Rare diseases and their issues. Genetic research*

Carmen Ayuso

Departamento de Genética

Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD, UAM)

CIBERER, ISCIII. Madrid

#### Resumen

En España existen unos 3 millones de personas con Enfermedades Raras. Estas afectan a <1:2000 personas, son crónicas, discapacitantes y con elevada mortalidad. El 80% son de causa hereditaria, resultando imprescindible la investigación genética para diseñar pruebas diagnósticas y encontrar tratamientos. Debe compartirse la información resultante con la comunidad científica, así como con el participante, cuando él así lo manifieste en el consentimiento informado. Los resultados pueden ser complejos, a veces aparentemente negativos, ambiguos o no relacionados con la enfermedad en estudio. Por todo ello, se requiere una alta calidad técnica, científica, y ética, siendo el consentimiento un proceso clave.

**Palabras clave:** Bioética, Ética clínica, Enfermedades raras, Investigación genética, Diagnóstico genético

#### Abstract

About 3 million people are affected by rare diseases in Spain. These affect <1:2,000 people, are chronic, disabling and with high mortality rates. Eighty percent of them are of hereditary cause: thus, genetic research is necessary to design diagnostic tests and to find treatments. The resulting information should be shared with the scientific community, as well as the research participant, when he/she manifested as such in the informed consent form. These results may be complex, sometimes apparently negative, ambiguous or unrelated to the rare disease under study.

Therefore, a high level of technical, scientific, and ethical quality is required, in which informed consent is a key process.

**Keywords:** Bioethics, Clinical ethics, Rare diseases, Genetic research, Genetic diagnostic

## Introducción

La definición de enfermedad rara (ER) no es uniforme en el mundo. En EEUU se aplica exclusivamente el criterio de la baja prevalencia y se define una ER como aquella que afecta a menos de 200.000 personas; en otras áreas del mundo como Australia o Asia los criterios de prevalencia son diferentes. (Song et al., 2012: 3-9)

En España (Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud, 2014), como en la Unión Europea (Parlamento Europeo, 1999), se definen las ER como aquellas que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes (criterio de prevalencia) y con peligro de muerte o de invalidez crónica (criterio clínico). Estos criterios son los usados también para la declaración de medicamentos huérfanos (EMA, 1999), y han sido adoptados por la gran mayoría de los Estados miembros. (Aymé et al., 2015)

Se considera que existen entre 6.000 y 8.000 ER, de las cuales al menos el 80% son genéticas, afectando, en su conjunto, al 6-8% de la población (unos 3 millones de personas en España y alrededor de 30 millones en Europa) (EMA, 2017; Ayuso et al., 2016: 5-8), de modo que una de cada 17 personas se verá afectada por una ER en algún momento de su vida. Al menos la mitad de ellas debutan al nacimiento, implicando a pacientes pediátricos. La mitad de ellas tiene desde el inicio un mal pronóstico vital con una mortalidad del 35% antes del primer año de vida y, posteriormente, entre el primer año y los 15 años, del 22%. Durante su evolución, la quinta parte de los casos padecerá dolores crónicos, una tercera parte sufrirá pérdida de la autonomía personal, y hasta la mitad de ellos presentará discapacidad motora, sensorial o intelectual. (Eurordis, 2017; Pampols y Palau, 2016: 23-37) Por todo lo anterior, las ER tienen un elevado impacto económico, estimado en un promedio de \$5.000.000 por caso a lo largo de toda su vida (Angelis et al., 2015: 964-979), así como un elevado impacto sanitario y social. (Christianson et al., 2006; Simpsom, 2016)

Además de la afectación sintomática y económica que afrontan los pacientes y las familias, su baja prevalencia y elevada complejidad clínica son desafíos para los médicos y el personal sanitario que atienden estos casos, frecuentemente con una experiencia y formación limitadas. Se

Las enfermedades raras se definen en Europa por su baja prevalencia (<1:2.000 personas) y por su carácter crónico, grave, discapacitante y/o mortalidad elevada. Son entre 6.000 y 8.000, afectando en conjunto al 6-8% de la población.

requiere el establecimiento de unidades multidisciplinares con un adecuado nivel de formación y dotación de recursos, así como una buena coordinación. En este sentido, se han creado los centros, los servicios y las unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR) (REAL DECRETO 1302/2006), a nivel nacional, y las Redes Europeas de Referencia (Comisión Europea) (Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2011), que tienen como objetivo mejorar la coordinación de la atención sanitaria de ER y complejas, estableciendo criterios de atención, acreditando y agrupando a centros y unidades especializados, etc.

Desde la perspectiva de los profesionales, los mayores retos a los que se enfrentan los profesionales de la salud son el acceso y la disponibilidad de pruebas diagnósticas,

así como de tratamientos eficaces y seguros. Por este motivo, se han establecido diversas políticas y estrategias a nivel nacional e internacional, encaminadas a estimular la investigación en estas dos áreas: el desarrollo de pruebas diagnósticas y de terapias para las ER. Entre ellas, son de destacar, en España, la estrategia de ER (Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud, 2014), las distintas estrategias y planes de las comunidades autónomas (Plan de Mejora de la Atención Sanitaria a personas con Enfermedades Poco Frecuentes de la Comunidad de Madrid, 2016-2020) y el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), entre otros; y a nivel internacional, es de destacar la iniciativa “*International Rare Diseases Research Consortium*” (IRDiRC; Lochmüller et al., 2017: 162-165), promovida desde 2011 por el Consejo de Europa y por Estados Unidos, con el objeto de alcanzar en el año 2020 las innovaciones diagnósticas que permitan diagnosticar la mayoría de las ER y proporcionar 200 nuevas terapias.

### Diagnóstico genético de las enfermedades raras. ¿Dónde estamos?

Actualmente se conoce la base genética (OMIM) y se dispone de pruebas genéticas (Gene Test, 2017) para diagnosticar casi 5.000 de las 7.000 ER. Esto se debe tanto al progreso del conocimiento obtenido a través del proyecto genoma humano y de todos los demás proyectos derivados, como a la disponibilidad tecnológica, al incorporarse al diagnóstico genético las nuevas técnicas de secuenciación masiva (NGS), bien dirigida

Por su complejidad clínica y abordaje multidisciplinar, las necesidades más urgentes son la disponibilidad de pruebas diagnósticas y de tratamientos eficaces y seguros, hacia las que se enfoca la investigación internacional.

a paneles de genes, bien exómica o genómica (WES/WGS) (Boycot et al., 2013: 681-691). Estas técnicas han cambiado drásticamente el abordaje clínico de las ER, que han pasado de ser diagnosticadas en solo alrededor del 15% de los casos, a serlo en una tasa promedio (*validez clínica*) de alrededor del 50% (Neveling et al., 2013: 1721-1726) (Stark et al., 2016: 1090-1096; Yavarana et al., 2015: 967-980), cifras que pueden variar según el tipo de estudio y de enfermedad. (Yang et al., 2014: 1870-1879; Sawyer et al., 2016: 275-284)

La obtención del diagnóstico genético en las ER puede representar un gran beneficio para los pacientes y los familiares (*utilidad clínica*) (Dixon-Salazar et al., 2012: 138ra78; Biesecker & Green., 2014: 2418-2425). Las razones son varias: por una parte, puede permitir confirmar la sospecha diagnóstica, y, por otra parte, en hasta un 30-40% de los casos mejora su manejo clínico, evita pruebas inútiles, costosas o peligrosas, facilita un seguimiento personalizado de las posibles complicaciones o manifestaciones adicionales y, en ocasiones, introduce cambios terapéuticos (Dixon-Salazar et al., 2012: 138ra78) (Stark et al., 2016: 1090-1096). El beneficio o utilidad clínica se extiende también a los familiares por sus implicaciones en la planificación reproductiva o la identificación de portadores (Stark et al., 2016: 1090-1096).

En España, el sistema nacional de salud (SNS) incluye en su cartera de servicios el diagnóstico, el consejo genético y el seguimiento médico posterior (Orden SSI/2065/2014), aunque la accesibilidad a estos servicios es aún desigual en las distintas comunidades autónomas.

Un aspecto de gran importancia en el diagnóstico genético es su calidad. Por ello, además de su validez y utilidad clínicas, es preciso asegurar su validez analítica, esto es, su sensibilidad y especificidad para la detección de variantes genéticas, así como

la calidad en la adecuada interpretación de estos resultados, estableciendo su patogenicidad y causalidad de la ER en cuestión, o de otras patologías. En relación al primer punto, en la aplicación de las nuevas técnicas de NGS, existe un pequeño porcentaje de casos en los que se obtienen falsos positivos y negativos, incluso cuando se cumplen las condiciones técnicas adecuadas, y, por ello, han de seguirse las recomendaciones establecidas por las asociaciones científicas (Matthijs et al., 2015: 1515; Rehm et al., 2013: 733-747) y por los expertos (Hamilton et al., 2016: 504-512). En cuanto a la interpretación de los resultados, también existen guías para su clasificación en 5 categorías (Richards et al., 2015: 405-424), de menor patogenicidad (variantes benignas o posiblemente benignas) a mayor patogenicidad (variantes posiblemente patogénicas o patogénicas). No obstante, no siempre es posible clasificarlas completamente, por lo que actualmente existe una alta proporción de variantes de significado incierto (VUS por sus siglas en inglés: variant of unknown significance). (Duzkale et al., 2013: 453-463). Además, para interpretar correctamente la implicación clínica en un paciente concreto o su familia, es crucial tener en cuenta otros aspectos como el genotipo, el patrón de herencia y el contexto clínico (Duzkale et al., 2013: 453-463).

### Posibles resultados de un estudio genético

Los actuales estudios genéticos, sobre todo cuando se emplean técnicas NGS, permiten obtener distintos resultados (Tabla 1). En relación a la ER en estudio, es posible encontrar un resultado claro y positivo, esto es, identificar la(s) mutación(es) causal(es) de la enfermedad de un modo inequívoco, entre el 25 y el 50% de los casos, según el tipo de estudio y de la enfermedad (Neveling et al., 2013: 1721-1726; Strande & Berg, 2016: 303-332; Yang et al., 2014: 1870-1879). Usando la NGS, puede suceder que lo que parece una única ER oculte en realidad el solapamiento de dos entidades nosológicas distintas con etiología genética independiente (patología dual),

Aunque en ocasiones pueden confundirse investigación y diagnóstico genético, existen diferencias, y los deberes morales y legales no son siempre coincidentes. El consejo genético y el consentimiento informado son requerimientos morales en ambos casos.

lo que se observa en hasta el 4% de los casos (Yang et al., 2013: 1502-1511). También es posible no obtener ningún resultado positivo, siendo su porcentaje muy variable de unos estudios a otros (20-60%) (Neveling et al., 2013: 1721-1726; Strande & Berg, 2016: 303-332; Yang et al., 2014: 1870-1879), lo que no significa

necesariamente que el paciente no tenga mutaciones, sino que estas no se encuentran en las regiones del genoma incluidas en el estudio en cuestión. Por último, como se mencionó más arriba, en el momento actual, debido a la aún baja accesibilidad a las bases de datos genómicas amplias, con información poblacional relacionada con datos clínicos, existe una gran proporción de resultados ambiguos o VUS (aprox.30%) (Strande & Berg, 2016: 303-332), obteniéndose variantes genéticas para las que no es posible establecer la patogenicidad o la relación causal.

| <b>Tabla 1. Posibles resultados individuales de un estudio genético</b>  |   |
|--|---|
| <b>A) <u>Acerca de la enfermedad rara sobre la que consulta:</u></b>   |   |
| • Resultado positivo y claro   | 25-50% <sup>1-4</sup> (1-4% <sup>dual</sup> ) <sup>1</sup><br><i>Identificación inequívoca de la(s) mutación(es) causal(es)</i> |
| • Ningún resultado   | 25%-50% <sup>1-4</sup><br><i>No Identificación de la(s) mutación(es) causal(es)</i>   |
| • Variante de significado incierto (VUS)   | 15-60% (30% promedio) <sup>4</sup><br><i>Interpretación dudosa de la(s) mutación(es) encontrada(s)</i>                          |
| <b>B) <u>Sobre otra enfermedad:</u></b><br>Hallazgos Genómicos Secundarios o Inesperados (HGI) 1-9% <sup>5</sup>   |   |
| <b>C) <u>Resultados que afectan a familiares</u></b><br>Si son graves e <i>intervenibles</i> > obligación de comunicarlos <sup>6-7</sup>   |   |
| <b>Referencias</b>   |   |
| • <sup>1</sup> Yang et al., 2013: 1502–1511.<br>• <sup>2</sup> Yang et al., 2014: 1870-1879.<br>• <sup>3</sup> Neveling et al., 2013: 1721-1726.<br>• <sup>4</sup> Strande & Berg, 2016: 303-332.<br>• <sup>5</sup> Jamuar et al., 2016: 211-216.<br>• <sup>6</sup> Ayuso y Dal-Ré, 2016: 57-72.<br>• <sup>7</sup> Ley 14/2007 |   |

Por otra parte, en la medida en que los estudios de NGS incluyan un mayor número de genes, aumenta la posibilidad de encontrar hallazgos genómicos secundarios o inesperados (HGI) no relacionados con la ER objeto del estudio, variando entre el 1 y el 9% en la población general, según los genes acotados, el tipo de NGS usado y la etnicidad (más infrecuentes en razas negra y asiática que en caucásicos) (Jamuar et al., 2016: 211-216). Estos HGI pueden ser datos farmacogenéticos de interés para la aplicación de algunos tratamientos (Lee et al., 2016: 1303-1307), o estar relacionados con otras enfermedades (Jamuar et al., 2016: 211-216).

Actualmente se dispone de pruebas genéticas para diagnosticar casi 5.000 de las 7.000 enfermedades raras. La obtención del diagnóstico genético es beneficiosa para los pacientes y las familiares (*utilidad clínica*) y puede mejorar su manejo clínico en un 30-40% de los casos.

Además, los resultados genéticos obtenidos de un estudio individual podrían estar también presentes en otros familiares del paciente, y, caso de ser graves e *intervenibles*, existiría la obligación moral de comunicarlos

(Ley 14/2007; Ayuso et al., 2013: 270-298).

## Medidas para la realización de pruebas genéticas

La complejidad diagnóstica de los estudios genéticos obliga al seguimiento de las recomendaciones de sociedades y expertos ya citados, de las normas de calidad, y de la adecuada formación de los profesionales.

Por otra parte, los marcos ético y regulatorio señalan que estos diagnósticos han de hacerse, en todo caso, precedidos y seguidos del consejo genético y habiendo solicitado y obtenido el consentimiento informado (CI) del paciente (Ayuso et al., 2013: 270-298; Pinxten & Howard, 2014: 269-279; Ley 14/2007; Orden SSI/2065/2014).

## Investigación vs. diagnóstico genético: aspectos éticos

Los pacientes y sus familiares con ER pueden participar en una investigación relacionada con las ER en distintos contextos. Cuando por los medios disponibles y conocidos no ha podido obtenerse un diagnóstico y, por ello, conocerse la causa de la ER, puede solicitarse su participación en estudios de investigación genéticos u otros. En estos casos, generalmente se solicitan muestras y datos clínicos y se abordan investigaciones multicéntricas en grandes consorcios, a menudo internacionales.

También, en caso de encontrarse la mutación y el gen relacionados con la ER, sigue siendo necesaria la investigación, que puede plantearse para realizar estudios funcionales con muestras, estudios en modelos animales, estudios observacionales, o incluso ensayos clínicos.

En cuanto a los estudios genéticos y el uso de muestras de pacientes, en ocasiones pueden confundirse investigación y práctica clínica (Berkman et al., 2014: 285-295). Sin embargo, conviene señalar cuáles son las diferencias, ya que los deberes morales y legales no siempre coinciden. (Tabla 2)

La calidad técnica, científica y ética de los estudios genéticos, y el compartir sus resultados con la comunidad científica, son aspectos importantes para afrontar los retos éticos que la investigación en enfermedades raras plantea actualmente.

Una prueba genética diagnóstica es toda aquella que va dirigida a responder a una pregunta clínica directamente relacionada con una enfermedad en un paciente (Matthijs et al., 2015: 1515). Por el contrario, un estudio genético de investigación se sustenta en una hipótesis

con el objetivo de contribuir al conocimiento científico, y sus resultados podrían tener una relevancia clínica limitada para un paciente concreto que participe en el proyecto (Matthijs et al., 2015: 1515).

Los criterios de calidad, los entornos y el resumen de las obligaciones morales que conciernen a ambas actividades se resumen en la Tabla 2.



**Tabla 2. Diferencias entre pruebas diagnósticas e investigación genéticas.**

| <b>PRÁCTICA CLÍNICA</b>   | <b>INVESTIGACIÓN</b>  |
|---|---|
| <b>Responder una cuestión clínica, relacionada con un problema médico<sup>1</sup></b>   | <b>Contribuir al conocimiento<br/>Validar hipótesis</b><br>Relevancia clínica limitada participante <sup>1</sup>  |
| <b>CRITERIOS: Calidad clínica<sup>2</sup></b>   | <b>CRITERIOS: Validez científica, ética, social<sup>2</sup></b>   |
| Validez analítica, clínica y Utilidad clínica   | Evaluación científica y ética del protocolo   |
| Profesionales, centros, guías   | Aprobación CEI  |
| <b>ENTORNO: Clínico</b>   | <b>ENTORNOS: Clínico, académico, empresa</b>  |
| <b>OBLIGACIONES MORALES:</b>  | <b>OBLIGACIONES MORALES:</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Relación médico-paciente</li><li>• Beneficio, Respeto, equidad</li><li>• CI*: Pruebas genéticas diagnosticas</li><li>• Deber de secreto</li></ul> | Investigador-participante<br>Equilibrio B/R**, Respeto, selección justa<br>CI*: investigación<br>Confidencialidad |
| <b>REGULACIÓN LEGAL:</b>  | <b>REGULACIÓN LEGAL:</b>  |
| Ley 14/1986; Ley Orgánica 15/1999;<br>Ley 41/2002; Ley 14/2007;   | Ley Orgánica 15/1999; Ley 14/2007;<br>Real Decreto 1716/2011;<br>Real Decreto 1090/2015;                          |
| <b>Autorización del centro</b>  | <b>Autorización del CEI y del centro</b>  |

\*CI: Consentimiento informado; \*\*B/R: beneficio /riesgo;

<sup>1</sup> Matthijs et al., 2016: 1515 ; <sup>2</sup>Berkman et al., 2014: 285-295.

### **Legislación y Normativa aplicable :**

Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad

Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica

Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica

Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

Entre las cuestiones éticas que conciernen a la investigación genética (Tabla 3) se incluyen la calidad de los resultados, la confidencialidad e intimidad y el manejo de la información (Ayuso y Dal-Ré, 2016: 57-72; Hallowell et al., 2015: 317-321; Hansson, et al., 2016: 1553-1558; Pinxten & Howard., 2014: 269-279).

**Tabla 3. Algunas cuestiones éticas relacionadas con los estudios genéticos**

|   |
|---|
| <b>Fiabilidad de los resultados: Calidad, Interpretación patogenicidad<sup>1-2</sup></b><br><b>Confidencialidad e intimidad. Discriminación<sup>1,3</sup></b><br>Necesidad de mantener las muestras identificables en ER<br>Base de datos públicos  |
| <b>Capacidad Predictiva<sup>1</sup></b> : Individuos sanos o pacientes  |
| <b>Menores<sup>1</sup></b>  |
| <b>Manejo de la Información<sup>1,4-5</sup></b><br>Riesgos y Beneficios de conocer los resultados<br>Implicaciones para familiares  |
| <b>CI<sup>1,4-8</sup>, Consejo Genético<sup>1</sup></b>   |
| <b>Referencias</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <sup>1</sup>Ayuso y Dal-Ré, 2016: 57-72.</li><li>• <sup>2</sup>van Elet et al., 2013: 580-584.</li><li>• <sup>3</sup>Hansson et al., 2016: 1553-1558.</li><li>• <sup>4</sup>Pinxten &amp; Howard, 2014: 269-279.</li><li>• <sup>5</sup>Hallowell et al., 2015: 317- 321.</li><li>• <sup>6</sup>Pàmpols et al., 2016: 128-146.</li><li>• <sup>7</sup>National Human Genome Research Institute (NHGRI), 2016.</li><li>• <sup>8</sup>Ayuso et al., 2013: 1054-1059.</li></ul> |



## Información de los resultados de una investigación genética

De un estudio genético de investigación pueden obtenerse resultados globales, de los cuales siempre hay obligación moral de informar a la comunidad científica (Ayuso y Dal-Ré, 2016: 57-72).

Además, si las muestras no fueran anónimas o no se hubieran anonimizado, podría obtenerse información individual con o sin relevancia clínica. Los resultados individuales primarios, en relación con el objetivo del estudio, deben darse a conocer, si el sujeto lo solicita (Ayuso y Dal-Ré, 2016: 57-72), mientras que los resultados secundarios o inesperados (HGI) que pueden derivarse de la investigación genética deben darse a conocer si el participante lo demanda y bajo ciertas circunstancias (Ayuso et al. 2013: 270-298). Es necesario tener en cuenta los aspectos éticos acerca de cómo informar sobre los resultados de una investigación genética (quién debe informar, qué información debe proporcionar y a quién). (Ayuso y Dal-Ré, 2016: 57-72; Hallowell et al., 2015: 317-321; Pinxten & Howard., 2014: 269-279)

## Consentimiento informado en diagnóstico e investigación genéticos

Desde el punto de vista ético, es crucial la calidad del proceso y de los documentos de consentimiento informado (CI) en los estudios genéticos diagnósticos y de investigación. Es necesario tener en cuenta su justificación moral, sus contenidos, las características de las personas que pueden dar consentimiento, entre otras cuestiones (Pampols, et al; 2016: 128-146), así como seguir las recomendaciones de las instituciones (*National Human Genome Research Institute*, 2016; van El et al.; 2013: 580-584) y de los expertos (Ayuso et al; 2013: 1054-1059).

## Comentarios finales

La investigación genética, usada como herramienta para abordar algunos de los problemas que afectan a las ER, aún plantea algunos desafíos éticos.

Aunque no existen respuestas únicas o fáciles, hay algunos aspectos que resultan clave para facilitar su avance.

En primer lugar, mantener la calidad técnica, científica y ética de estos estudios. Actualmente, la genética médica es una disciplina de elevada complejidad. Por ello, sea en el ámbito clínico o en el de la investigación, no es posible alcanzar la calidad moral sin asegurar a la vez la calidad técnica. Solo así podrán obtenerse resultados fiables, útiles para el desarrollo del conocimiento y aplicables finalmente para el beneficio de los pacientes con ER.

En segundo término, para facilitar la interpretación de los datos genéticos, resulta imprescindible compartir con la comunidad científica los datos genómicos y fenotípicos obtenidos de las investigaciones, salvaguardando la confidencialidad de la información de los participantes. Diversas instituciones, como los NIH, obligan a ello (*NIH Genomic Data Sharing Policy*, 2014); también existe una corriente general en la comunidad científica (*Global Alliance for Genomics and Health*, 2014) que favorece estas prácticas y desarrolla procedimientos de CI amplios o dinámicos, así como el marco ético adecuado. (Gainotti et al., 2016: 1248-1254)

Por último, es necesario tener en cuenta que todo estudio de investigación, en general, produce incertidumbre (Newson et al., 2016: 57). En el caso de los estudios genéticos, esta incertidumbre se debe al manejo de la probabilidad (en las pruebas predictivas, o cuando existe penetrancia incompleta de una variante genética), de la ambigüedad (por la imprecisión o inexistencia de fuentes públicas fiables con información sobre correlación clínica de las variantes genéticas), y de la complejidad (en la etiopatogenia o la información técnica subyacente) (Han et al., 2011: 828-838).

En resumen, en el momento actual, el desarrollo tecnológico y científico de la genética y la genómica, acompañado de la prudencia y del respeto por los valores morales, permite progresar en el conocimiento sobre ER, obtener más pruebas diagnósticas fiables y sentar las bases para identificar posibles soluciones terapéuticas para los pacientes.

## Bibliografía

- Aymé, S; Lau, L; Peixoto, S; Unni, D; Höhn, S; Mills, A. (Eds.). (2015). State of Play of Research in the Field of Rare Diseases: 2014-2015. September, 2015.
- [Angelis, A](#); [Tordrup, D.](#) & [Kanavos, P.](#) (2015) Socio-economic burden of rare diseases: A systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy*, Jul; 119(7): 964-79.
- Ayuso, C. y Dal-Ré, R. (2016). Comunicación de los resultados a los participantes en la investigación genética de las enfermedades raras. *Ética en la investigación de las enfermedades raras*. Madrid: Ergon, 57-72.
- Ayuso, C; Dal-Ré, R. y Palau, F. (2016). Introducción. *Ética en la investigación de las enfermedades raras*. Madrid: Ergon, 5-8.
- Ayuso, C; Millán, J.M; Mancheño, M. y Dal-Ré, R. (2013). Informed consent for whole-genome sequencing studies in the clinical setting. Proposed recommendations on essential content and process. *Eur J Hum Genet.* 21, 1054-1059.
- Ayuso, C; Millán, J.M. y Dal-Ré, R. (2013) Cómo manejar los hallazgos inesperados en investigación genética. En: Dal-Ré, Rafael; Carné, Xavier y Gracia, Diego, (Eds.). *Luces y sombras en la investigación clínica*. Madrid: Triacastela, 270-298.
- [Berkman, B.E](#); [Hull, S.C.](#) y [Eckstein, L.](#) (2014). The unintended implications of blurring the line between research and clinical care in a genomic age. *Per Med.* 11(3), 285-295.
- Biesecker, L.G. & Green, R.C. (2014) Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med*, 370, 2418-2425.
- Boycott, K.M; Vanstone, M.R; Bulman, D.E. & MacKenzie, A.E. (2013). Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nat Rev Genet*, 14, 681-691.

- CIBERER. Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Raras. ISCIII, Madrid. <http://www.ciberer.es/>
- Christianson, A; Howson, CP. & Modell, B. (2006). March of Dimes Global Report on Birth Defects: The hidden toll of dying and disabled children. March of Dimes Birth Defects Foundation. Disponible en: <http://www.marchofdimes.org/materials/global-report-on-birth-defects-the-hidden-toll-of-dying-and-disabled-children-executive-summary.pdf>.
- Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2011, relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza. Artículo 12: Redes europeas de referencia. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/european\\_reference\\_networks/erf\\_en](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/european_reference_networks/erf_en).
- [Dixon-Salazar, T.J](#); [Silhavy, J.L](#); [Udpa, N](#); [Schroth, J](#); [Bielas, S](#); [Schaffer, A.E](#); . . . [Gleeson JG](#). (2012). Exome sequencing can improve diagnosis and alter patient management. *Sci Transl Med*, Jun 13;4(138), 138ra78.
- [Duzkale, H](#); [Shen, J](#); [McLaughlin, H](#); [Alfares, A](#); [Kelly, M.A](#); [Pugh, T.J](#); . . . [Lebo MS](#). (2013). A systematic approach to assessing the clinical significance of genetic variants. *Clin Genet*. Nov; 84(5), 453-463.
- EMA. Orphan designation. Medicines for rare diseases. Disponible en :
  - [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000034.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb).
  - EMA. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/ALL/?uri=URISERV:I21167>
  - Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. (201090-1014) Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 11 de junio de 2014.
- Eurordis. Disponible en <http://www.eurordis.org/es/content/%C2%BFque-es-una-enfermedad-rara>.
- [Gainotti, S](#); [Turner, C](#); [Woods, S](#); [Kole, A](#); [McCormack, P](#); [Lochmüller, H](#); . . . [Mascalzoni, D](#). (2016). Improving the informed consent process in international collaborative rare disease research: effective consent for effective research. *Eur J Hum Genet*. 24, 1248-1254.
- GENE TEST Disponible en: <https://www.genetests.org/>
- Global Alliance for Genomics and Health, GA4GH. (2014) Framework for Responsible Sharing of Genomic and Health-Related Data. Disponible en: [https://genomicsandhealth.org/files/public/Framework%20for%20Responsible%](https://genomicsandhealth.org/files/public/Framework%20for%20Responsible%20Sharing%20of%20Genomic%20and%20Health-Related%20Data.pdf)

20Sharing%20of%20Genomic%20and%20Health-Related%20Data%20-%20Version%2010%20September%202014.pdf

- Hallowell, N; Hall, A; Alberg, C. y Zimmern, R. (2015). Revealing the results of whole-genome sequencing and whole-exome sequencing in research and clinical investigations: some ethical issues. *J Med Ethics*, 41, 317- 321.
- [Hamilton, A](#); [Tétreault, M](#); [Dyment, D.A](#); [Zou, R](#); [Kernohan, K](#); [Geraghty, M.T](#); [FORGE Canada Consortium](#); [Care4Rare Canada Consortium](#), [Hartley, T.](#), [Boycott, K.M.](#) (2016). Concordance between whole-exome sequencing and clinical Sanger sequencing: implications for patient care. *Mol Genet Genomic Med.* May 10; 4(5), 504-512.
- Han, P.K; Klein, W.M. y Arora, N.K. (2011). Varieties of uncertainty in health care: a conceptual taxonomy. *Med Decis Making.* 31(6), 828-838.
- [Hansson, M.G](#); [Lochmüller, H](#); [Riess, O](#); [Schaefer, F](#); [Orth, M](#); [Rubinstein, Y](#); . . . [Woods, S.](#) (2016). The risk of re-identification versus the need to identify individuals in rare disease research. *Eur J Hum Genet* 24, 1553-1558.
- [Jamuar, S.S](#); [Kuan, J.L](#); [Brett, M](#); [Tiang, Z](#); [Tan, W.L](#); [Lim, J.Y](#); [Liew, W.K](#); . . . , [Foo, R.](#) (2016) Incidentalome from Genomic Sequencing: A Barrier to Personalized Medicine? *EBioMedicine.* Feb 4; 5, 211-216.
- Lee, E.M; [Xu, K](#); [Mosbrook, E](#); [Links, A](#); [Guzman, J](#); [Adams, D.R](#); . . . [Sincan M.](#) (2016) Pharmacogenomic incidental findings in 308 families: The NIH Undiagnosed Diseases Program experience. *Genet Med.* Dec; 18(12), 1303-1307.
- Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación biomédica. BOE nº 159, de 4 de julio de 2007.
- [Lochmüller, H](#); [Le Cam, Y](#); [Jonker, A.H](#); [Lau, L.P.L](#); [Baynam, G](#); [Kaufmann, P](#); . . . [Kym, M.](#) (2017). 'IRDiRC Recognized Resources': a new mechanism to support scientists to conduct efficient, high-quality research for rare diseases. *Eur J Hum Genet*, Feb; 25(2), 162-165.
- Matthijs, G; Souche, E; Alders, M; Corveleyn, A; Eck, S; Feenstra, I; ... Bauer, P. (2015). Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet*, 24, 1515. doi: 10.1038/ejhg.2016.63.
- National Human Genome Research Institute (NHGRI). (2016) *Informed Consent for Genomics Research*. The Informed Consent Resource. Disponible en:
- <https://www.genome.gov/27565449/the-informed-consent-resource/>
- Neveling, K; Feenstra, I; Gilissen, C; Hoefsloot, LH; [Kamsteeg, E.J](#); [Mensenkamp A.R.](#); . . . [Nelen, M.R.](#) (2013). A post-hoc comparison of the utility

of Sanger sequencing and exome sequencing for the diagnosis of heterogeneous diseases. *Hum Mutat*, Dec; 34(12), 1721-1726.

- Newson, A.J; Leonard S.J; Hall, A. y Gaff, C.L. (2016). [Known unknowns: building an ethics of uncertainty into genomic medicine](#). *BMC Med Genomics*. Sep 1; 9(1), 57. doi: 10.1186/s12920-016-0219-0.
- NIH Genomic Data Sharing Policy (2014). Notice Number: NOT-OD-14-124 Disponible en: <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-14-124.html>
- OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Morbid Map Scorecard (Updated January 27th, 2017) Disponible en: <http://www.omim.org/statistics/geneMap>.
- Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.
- Pàmpols, T; Ayuso, C. y Pinto, G. (2016). El consentimiento informado en la investigación en enfermedades raras. *Ética en la investigación de las enfermedades raras*. Madrid: Ergon, 128-146.
- Pámpols, T. y Palau, F. (2016). Aspectos particulares de la investigación en enfermedades raras y sus implicaciones éticas. *Ética en la investigación de las enfermedades raras*. Madrid: Ergon, 23-37.
- Pinxten, W. & Howard, H.C. (2014). Ethical issues raised by whole genome sequencing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 28, 269-279.
- Plan de Mejora de la Atención Sanitaria a personas con Enfermedades Poco Frecuentes de la Comunidad de Madrid 2016-2020. Disponible en: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=CM\\_Publicaciones\\_FA&cid=1354628527613&idConsejeria=1109266187266&idListConsj=1109265444710&idOrganismo=1142439326931&idPagina=1343068184421&language=es&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura&site=ComunidadMadrid&sm=1343068184432](http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=CM_Publicaciones_FA&cid=1354628527613&idConsejeria=1109266187266&idListConsj=1109265444710&idOrganismo=1142439326931&idPagina=1343068184421&language=es&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura&site=ComunidadMadrid&sm=1343068184432)
- Programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes (1999-2003). Decisión nº 1295/99/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 1999. (DO L 155 de 22.6.1999, p. 1).
- REAL DECRETO 1302/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/CentrosCSUR.htm>.

- Rehm, H.L; Bale, S.J; Bayrak-Toydemir, P; Berg, J.S; Brown, K.K; Deignan, J.L, ... Working Group of the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. (2013). [ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing](#). *Genet Med*, Sep; 15(9), 733-747.
- [Richards, S](#); [Aziz, N](#); [Bale, S](#); [Bick, D](#); [Das, S](#); [Gastier-Foster, J](#); . . . [Rehm, H.L](#); [ACMG Laboratory Quality Assurance Committee](#). (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. May; 17(5), 405-424.
- [Sawyer, S.L](#); [Hartley, T](#); [Dyment, D.A](#); [Beaulieu, C.L](#); [Schwartzentruber, J](#); [Smith, A](#); . . . [Boycott, K.M](#). (2016). Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clin Genet*, Mar; 89(3), 275-284.
- Simpson, A. (2016). The hidden costs of rare diseases. A feasibility study. Genetic Alliance UK. Disponible en: <http://www.geneticalliance.org.uk/our-work/living-and-education/the-hidden-costs-of-rare-disease/> Consultado el 30 de Enero de 2017.
- [Stark, Z](#); [Tan, T.Y](#); [Chong, B](#); [Brett, G.R](#); [Yap, P](#); [Walsh, M](#); ...[White, S.M](#). (2016). A prospective evaluation of whole-exome sequencing as a first-tier molecular test in infants with suspected monogenic disorders. *Genet Med*, Nov;18(11), 1090-1096.
- [Strande, N.T](#). & [Berg, J.S](#). (2016). Defining the Clinical Value of a Genomic Diagnosis in the Era of Next-Generation Sequencing. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. Aug 31; 17, 303-332.
- [Song, P](#); [Gao, J](#); [Inagaki, Y](#); [Kokudo, N](#). & [Tang, W](#). (2012). Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: Current status and future perspectives. *Intractable Rare Dis Res*, 1(1), 3-9.
- [van El, C.G](#); [Cornel, M.C](#); [Borry, P](#); [Hastings, R.J](#); [Fellmann, F](#); [Hodgson, S.V](#); . . . [de Wert GM](#); [ESHG Public and Professional Policy Committee](#). (2013) Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet*. 21, 580-584.
- [Yang, Y](#); [Muzny, D.M](#); [Reid, J.G](#); [Bainbridge, M.N](#); [Willis, A](#); [Ward, P.A](#); . . . [Eng CM](#). (2013) Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med*, 369, 1502-1511.
- Yang, Y; [Muzny, D.M](#); [Xia, F](#); [Niu, Z](#); [Person, R](#); [Ding, Y](#); . . . [Eng CM](#). (2014). Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA*, Nov 12; 312(18), 1870-1879.
- [Yavarna, T](#); [Al-Dewik, N](#); [Al-Mureikhi, M](#); [Ali, R](#); [Al-Mesaifri, F](#); [Mahmoud, L](#); . . . [Ben-Omran T](#). (2015). High diagnostic yield of clinical exome sequencing in Middle Eastern patients with Mendelian disorders. *Hum Genet*, Sep; 134(9), 967-980.