

## INFORMED CONSENT FOR EXOME SEQUENCING WITH SYMPTOM-GUIDED ANALYSIS

Patient Name \_\_\_\_\_ Date of Birth \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Gender  Female  Male

Symptoms:  No  Yes, please describe: \_\_\_\_\_

If this individual is a parent of a child being tested, provide child's name: \_\_\_\_\_

### Test Description/ Purpose

DNA provides instructions for making proteins that compose our bodies. Exome sequencing involves deciphering the majority of protein-coding genes. The purpose of the test is to establish a diagnosis for individuals with a suspected genetic disorder.

### Ordering Considerations

- Genetic counseling is required prior to, as well as following, this complex test.
- Parental samples, and those from other affected and/or unaffected family members, are requested to aid interpretation of the patient's results. A cause for the individual's medical issue(s) is determined in approximately 35% of cases when both parents' samples are submitted and in only 20% of cases when parental samples are not available.
- The results of exome sequencing may be upsetting. This may include learning that the patient's health is at risk, another family member is affected with or a carrier of a genetic condition, or the biological relationships among family members are different than assumed (e.g. non-paternity).
- If a gene variant is identified, insurance rates, the ability to obtain disability or life insurance and employability could be affected. Federal law provides some protections regarding genetic discrimination (<http://www.genome.gov/10002328>).
- The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) recommends that disease-causing variants in the following genes be reported, whether or not they are related to the patient's condition, as monitoring or early treatment may be available. Medically actionable incidental variants in genes not included in the list below may be reported at ARUP's discretion.
  - Genes associated with tumors/cancer syndromes: hereditary breast and ovarian cancer (*BRCA1, BRCA2*), juvenile polyposis (*BMPR1A, SMAD4*), Li-Fraumeni (*TP53*), Peutz-Jeghers (*STK11*), Lynch (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*), familial adenomatous polyposis (*APC*), *MUTYH*-associated polyposis, Von Hippel-Lindau (*VHL*), multiple endocrine neoplasia type 1 (*MEN1*), multiple endocrine neoplasia type 2/ familial medullary thyroid cancer (*RET*), PTEN hamartoma tumor (*PTEN*), retinoblastoma (*RB1*), hereditary paraganglioma-pheochromocytoma (*PGL1, PGL2, PGL3, PGL4*), tuberous sclerosis complex (*TSC1, TSC2*), WT1-related Wilms (*WT1*), neurofibromatosis type 2 (*NF2*).
  - Genes associated with cardiovascular (heart) problems/syndromes: Ehlers-Danlos IV (*COL3A1*), Marfan (*FBN1*), Loeys-Dietz (*TGFBR1, TGFBR2*), familial thoracic aortic aneurysms and dissections (*SMAD3, ACTA2, MYH11*), hypertrophic cardiomyopathy/ dilated cardiomyopathy (*MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, MYL2, LMNA*), catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (*RYR2*), arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (*PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2*), Romano-Ward long QT types 1, 2, and 3, Brugada (*KCNQ1, KCNH2, SCN5A*), familial hypercholesterolemia (*LDLR, APOB, PCSK9*).
  - Genes associated with other conditions: Wilson's disease (*ATP7B*), malignant hyperthermia (*RYR1, CACNA1S*), ornithine transcarbamylase deficiency (*OTC*).

Initial here        if incidental findings or variants detected in ACMG genes should NOT be reported.

- De-identified samples are standardly used for future test development and improvement. All samples from New York State are disposed of 60 days after testing is complete.

**Limitations of the Exome Sequencing**

- Often exome sequencing is not able to identify the cause of a patient's medical issues. Exome sequencing does not detect all disease-causing variants because not all genes and variants can be analyzed. The function of many genes is unknown; therefore, variants currently identified in these genes are not interpretable. If exome sequencing does not establish a genetic diagnosis, it is still possible for the patient to have a genetic condition.
- Exome sequencing may fail to detect variants in some of the ACMG recommended genes. Only disease-causing ACMG variants, that can be identified with routine exome analysis, will be reported. If the patient or a family member has symptoms of one of the conditions tested for in the ACMG list of genes, additional testing should be ordered specifically for that condition as coverage of the ACMG genes may be incomplete.
- Although DNA testing is usually very accurate, several sources of error are possible such as mislabeling of or mixing of blood samples, inaccurate or incomplete clinical information or information regarding family relationships.
- Because exome sequencing examines approximately 19,000 genes, tens of thousands of DNA variants are detected. These variants may be harmless, disease-causing or have an unknown effect. Even if a disease-causing variant is detected, it may not be possible to predict if the patient will develop the disease or the severity of symptoms.
- Because genetic knowledge continues to advance at a rapid pace, the interpretation of results may change in the future.

**Reporting of Results**

- Results are typically reported in 16 weeks. A healthcare provider may request reexamination of specific genes for 24 months following receipt of results.
- Variants that are predicted to be related to the patient's medical issues will be reported. De novo DNA changes in genes of unknown function may also be reported.
- Disease-causing variants in the ACMG-recommended gene list will be reported unless declined above. Family members who have full exome sequencing and complete this exome consent form will receive a separate report describing whether or not any ACMG variants were identified.

**I authorize ARUP Laboratories to perform exome sequencing on my (or my child's) sample. The risks, benefits, and limitations have been explained to my satisfaction by a qualified health professional.**

**Patient/Guardian Name Printed:** \_\_\_\_\_ **Signature** \_\_\_\_\_ **Date** \_\_\_\_\_

**Ordering Health Care Provider:**

I have reviewed the content of this consent form with the patient or legal guardian and answered all questions.

**Printed Name** \_\_\_\_\_ **Signature** \_\_\_\_\_ **Specialty** \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_ Phone number \_\_\_\_\_ Fax \_\_\_\_\_

## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REALIZAR UN ANÁLISIS DE SECUENCIACIÓN DEL EXOMA GUIADO POR SÍNTOMAS

Nombre del paciente \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Género  Femenino  Masculino

Síntomas:  No  Sí, especifique: \_\_\_\_\_

Si este individuo es padre de un niño al que se le realizan exámenes, indicar el nombre del niño:  
\_\_\_\_\_

### Descripción/propósito de la prueba

El ADN brinda instrucciones para producir las proteínas que conforman nuestros organismos. La secuenciación del exoma involucra la decodificación de la mayoría de los genes de codificación proteica. El propósito del análisis es establecer un diagnóstico para individuos con un trastorno genético sospechoso.

### Consideraciones de solicitud

- Se requiere asesoramiento genético antes y después de llevar a cabo este análisis complejo.
- Se solicitan muestras de los padres, así como de otros miembros de la familia afectados y/o no afectados, para ayudar en la interpretación de los resultados del paciente. La causa de la enfermedad de una persona se determina en aproximadamente el 35 % de los casos cuando se envían las muestras de ambos padres y en solo el 20 % de los casos cuando no están disponibles las muestras de los padres.
- Los resultados de la secuenciación del exoma pueden ser perturbadores. Esto puede incluir descubrir que la salud del paciente está en riesgo, que otro miembro de la familia está afectado con, o es portador de, una condición genética, o que las relaciones biológicas entre los miembros de la familia son diferentes a lo que se creía (p. ej., no ser el padre biológico).
- Si se identifica una variante genética, esto podría afectar las tasas del seguro, la capacidad de obtención de un seguro de vida o por discapacidad, o incluso la posibilidad de obtener empleo. La legislación federal brinda determinadas protecciones respecto de la discriminación genética (<http://www.genome.gov/10002328>).
- La Escuela Estadounidense de Genética y Genómica Médica (en inglés, ACMG) recomienda que las variantes que causan la enfermedad en los siguientes genes pueden reportarse, ya sea que estén relacionadas con la condición del paciente o no, ya que puede haber disponible seguimiento o tratamiento temprano. Las variantes accidentales en genes clínicamente viables no incluidas en la siguiente lista pueden reportarse a la discreción de ARUP.
  - Genes asociados con síndromes de tumores/cáncer: cáncer hereditario de mama u ovarios (*BRCA1, BRCA2*), poliposis juvenil (*BMPR1A, SMAD4*), Li-Fraumeni (*TP53*), Peutz-Jeghers (*STK11*), Lynch (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*), poliposis adenomatosa hereditaria (*APC*), poliposis asociada con *MUTYH*, Von Hippel-Lindau (VHL), neoplasia endócrina múltiple tipo 1 (*MEN1*), neoplasia endócrina múltiple tipo 2/cáncer hereditario medular tiroideo (*RET*), tumor de hamartoma PTEN (*PTEN*), retinoblastoma (*RB1*), feocromocitoma-paraganglioma hereditario (*PGL1, PGL2, PGL3, PGL4*), esclerosis tuberosa compleja (*TSC1, TSC2*), Wilms relacionado con *WT1* (*WT1*), neurofibromatosis tipo 2 (*NF2*).
  - Genes asociados con problemas/síndromes cardiovasculares (corazón): Ehlers-Danlos IV (*COL3A1*), Marfan (*FBN1*), Loeys-Dietz (*TGFBR1, TGFBR2*), disecciones y aneurismas de la aorta torácica (*SMAD3, ACTA2, MYH11*), cardiomiopatía hipertrófica/dilatada (*MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, MYL2, LMNA*), taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica (*RYR2*), cardiomiopatía ventricular derecha arritmica (*PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2*), QT prolongado Romano-Ward tipos 1, 2 y 3, Brugada (*KCNQ1, KCNH2, SCN5A*), hipercolesterolemia hereditaria (*LDLR, APOB, PCSK9*).
  - Genes asociados con otras condiciones: enfermedad de Wilson (*ATP7B*), hipertermia maligna (*RYR1, CACNA1S*), carencia de ornitina transcarbamilasa (*OTC*).

**Coloque sus iniciales aquí   si NO se deberían reportar hallazgos o variantes accidentales en los genes especificados por la ACMG.**

- Las muestras anónimas se utilizan de manera estándar para futuros desarrollos y mejoras de los análisis. Todas las muestras de Nueva York se eliminarán 60 días después de que se finalice la prueba.

**Limitaciones de la secuenciación del exoma**

- A menudo, la secuenciación del exoma no puede identificar la causa de la condición médica de un paciente. Este procedimiento no detecta todas las variantes que causan enfermedades porque no se pueden analizar todos los genes y las variantes. La función de muchos los genes resulta desconocida; por lo tanto, las variantes identificadas actualmente en estos genes no pueden interpretarse. Si la secuenciación del exoma no establece un diagnóstico genético, el paciente aún así podría padecer de una condición genética.
- La secuenciación del exoma puede no detectar variantes en algunos de los genes recomendados por la ACMG. Solo se reportarán las variantes de la ACMG que causan enfermedades, las cuales pueden identificarse con análisis del exoma de rutina. Si el paciente o un miembro de la familia tiene síntomas de una de las condiciones evaluadas en la lista de genes de la ACMG, deberían solicitarse pruebas adicionales específicamente para esa condición, ya que la cobertura de los genes de la ACMG puede ser incompleta.
- A pesar de que los análisis de ADN usualmente son muy precisos, puede haber varias fuentes de error, como etiquetar incorrectamente o mezclar muestras de sangre, información clínica imprecisa o incompleta o información incorrecta con respecto a relaciones familiares.
- Debido a que la secuenciación del exoma examina aproximadamente 19 000 genes, se detectan decenas de miles de variantes en el ADN. Estas variantes pueden ser inocuas, ser responsables de enfermedades o tener efectos desconocidos. Incluso si se detecta una variante responsable de enfermedades, podría no ser posible predecir si el paciente desarrollará la enfermedad o la gravedad que tendrán los síntomas.
- Debido a que el conocimiento genético continúa avanzando a un ritmo acelerado, la interpretación de los resultados podría cambiar en el futuro.

**Informe de resultados**

- Los resultados generalmente se informan en 16 semanas. Un médico puede solicitar una nueva examinación de genes específicos por 24 meses tras la recepción de los resultados.
- Se informarán las variantes que se predicen como vinculadas a las enfermedades del paciente. Los cambios de ADN de novo en genes con función desconocida también pueden informarse.
- Las variantes que causan enfermedades en la lista de genes recomendados por la ACMG se informarán, salvo que se indique lo contrario más arriba. Los familiares que tengan una secuenciación del exoma íntegra y completen este formulario de consentimiento de exomas recibirán un informe separado donde se describa si se identificaron o no alguna variante de ACMG.

**Autorizo a ARUP Laboratories a realizar la secuenciación del exoma con mi muestra (o la de mi hijo). Un profesional médico calificado me ha explicado los riesgos, los beneficios y las limitaciones.**

**Nombre del paciente o tutor en letra de imprenta:** \_\_\_\_\_ **Firma** \_\_\_\_\_ **Fecha** \_\_\_\_\_

**Médico solicitante:**

He revisado el contenido de este formulario de consentimiento con el paciente o tutor legal y he respondido a todas sus preguntas.

**Nombre en letra de imprenta** \_\_\_\_\_ **Firma** \_\_\_\_\_ **Especialidad** \_\_\_\_\_

**Fecha** \_\_\_\_\_ **Teléfono** \_\_\_\_\_ **Fax** \_\_\_\_\_