

## Actes-resums

# **Informe del VII Simpòsium Europeu sobre El Laboratori clínic i la indústria del diagnòstic *in vitro*: “La genètica molecular en el laboratori clínic”**

Ariadna Padró Miquel<sup>1</sup>, Beatriz Candás Estébanez<sup>2</sup>, Margarita Salvadó Costa<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat

<sup>2</sup> UDIAT-Centre Diagnòstic, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell

<sup>2</sup> Laboratori de Referència de Catalunya, El Prat de Llobregat

Els dies 28 i 29 de maig del 2013, va tenir lloc a la insigne sala Prat de la Riba de la seu barcelonina de l'Institut d'Estudis Catalans, el VII Simpòsium Europeu sobre el laboratori clínic i la indústria del diagnòstic *in vitro*. Enguany ha estat organitzat conjuntament per l'Associació de Ciències de Laboratori Clínic i la Societat Catalana de Biologia, i com a novetat s'han donat als assistents 1,9 crèdits de formació continuada atorgats pel Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries.

La presidència del simposi va anar a càrrec de Margarita Salvadó (Laboratori de Referència de Catalunya, El Prat de Llobregat) i la secretaria tècnica va estar formada per Beatriz Candás (Laboratori UDIAT-Centre Diagnòstic, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell) i Ariadna Padró (Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat).

L'organització va rebre la col·laboració dels membres corporatius de l'ACCLC: Abbott Científica, S.A., BioRad Laboratories S.A., Izasa, S.A., Menarini Diagnòsticos, S.A., Thermo Scientific,

Roche Diagnostics S.L., Sarstedt S.A. i Siemens Healthcare Diagnostics, S.L, i el suport puntual de Abbott Molecular, Affymetrix i Genomica S.A.U.

El format del simposi va intentar seguir l'esperit d'anys anteriors: després de la conferència inaugural, el contingut científic es va estructurar en quatre sessions de debat obert tant als experts com als assistents, de dues hores de durada màxima cadascuna. El moderador de cada debat va introduir diversos arguments a través de preguntes obertes, formulades amb l'objectiu de fomentar el diàleg i arribar a conclusions col·lectives, que van ser enumerades per les organitzadores a la clausura del simposi.

Aquesta present edició es va plantejar com una oportunitat per discutir l'impacte de la genètica molecular als laboratoris clínics, com ha afectat a la seva organització i cap on evolucionarà en els propers anys. La genètica molecular és una de les disciplines del laboratori clínic que més ràpidament evoluciona. El gran nombre d'articles que es publiquen diàriament en revistes científiques on es relacionen variants genètiques amb malalties, adjudiquen al laboratori clínic el difícil paper de decidir quines d'aquestes variacions poden tenir un impacte mèdic real. A més a més, l'actualització de coneixements en les anàlisis dels àcids nucleics és igualment imperativa per decidir la tecnologia d'un laboratori de genètica molecular, donada la seva complexitat, diversitat i la inversió econòmica que representa. En aquest simposi ha quedat reflectit el moment de transformació tecnològica que estem vivint.

El simposi va comptar amb més de vuitanta assistents, i les taules rodones van estar formades en el seu conjunt per quatre moderadors i divuit experts entre els quals hi havia tant membres de la indústria

del diagnòstic *in vitro* com facultatius especialistes. Cal destacar l'heterogeneïtat de les procedències dels experts, donat que la meitat d'ells venien de centres de fora de Catalunya.

La mitjana del grau de satisfacció dels assistents va ser de 3,5 en una escala de 1 a 4, on 1 correspon a "gens" i 4 correspon a la màxima puntuació "molt", tal com es desprèn de l'enquesta de valoració de l'activitat.

Després que la presidenta donés les paraules de benvinguda al simposi, Beatriz Bellosillo va ser l'encarregada de presentar la conferència inaugural. Va consistir en un passeig històric pels descobriments més importants de la genètica molecular. Des de Charles Darwin i passant per científics com James Watson, Francis Crick, Rosalind Franklin i Maurice Wilkins, l'evolució del coneixement sobre genètica molecular ha estat continuada i vertiginosa, i al seu costat, els mètodes a l'abast dels laboratoris clínics ha experimentat grans canvis. Només per citar els més importants: la seqüenciació per síntesis amb didesoxinucleòtids trifosfat de Sanger, el disseny de la reacció en cadena per la polimerasa (d'ara endavant PCR) clàssica de Mullis el 1985, l'inici del projecte del genoma humà el 1990, el disseny del *Southern Blot* i la introducció de la PCR a temps real que ha permès quantificar el DNA, amb un augment molt notable de la sensibilitat i la robustesa.

La PCR digital, l'anàlisi del DNA fetal circulant en sang materna, la nova generació de seqüenciació ràpida i les modificacions epigenètiques constitueixen, entre d'altres, els nous reptes que es planteja el laboratori de genètica molecular.

El primer debat va titular-se "**Diagnòstic molecular en el laboratori de microbiologia clínica**" i va ser

moderat per Jordi Vila (Servei de Microbiologia, Centre de Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic, Barcelona), amb la col·laboració de Gilbert Greub (Institut de Microbiologia, Departament de Laboratoris, Centre Hospitalari Universitari Vaudois, Lausana, Suïssa), Luis Martínez (Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Marquès de Valdecilla, Santander), Àlex Soriano (Servei de Malalties Infeccioses, Hospital Clínic, Barcelona) i un representant d'Abbott Molecular.

Per obrir el debat, es van enumerar les característiques que haurien de tenir els nous equips moleculars de diagnòstic. Es va emfatitzar la importància de l'elevada sensibilitat i especificitat i valor predictiu dels mètodes, l'automatització, la fiabilitat de l'equip i els recursos econòmics que impliquen.

El cultiu encara és i continuarà sent irremplaçable com a mètode de referència. Però especialment quan es necessita un temps de resposta molt ràpid, els nous mètodes com els perfils de PCR i espectrometria de masses, pren una gran importància tot i ser més cara que el cultiu.

Es va discutir sobre els recursos econòmics que s'han de destinar per aconseguir un temps de resposta més ràpid, especialment en tecnologia. Hi ha certes situacions que justifiquen la despesa afegida. Conèixer l'antibioticoteràpia adequada durant les primeres 24 hores d'un procés infecciós, per exemple, pot marcar el pronòstic de la malaltia. La incorporació de la genètica molecular ha permès conèixer amb menys de dues hores l'origen d'una bacterièmia, per exemple un catèter.

De les anàlisis de genètica molecular, l'estudi dels mecanismes de resistència i la quantificació de la càrrega microbiana són dos punts forts que estan

revolucionant el laboratori de microbiologia. També cal destacar l'aplicació de la detecció de 16SrRNA en líquids, on es pot lliurar el diagnòstic d'una infecció encara que el cultiu sigui negatiu.

Es van comparar els mètodes que es dissenyen al propi laboratori *versus* els equips de reactius subministrats directament per la indústria del diagnòstic *in vitro*. Mentre que els primers solen ser més econòmics, els segons han superat els estàndards de qualitat que compleixen amb els requisits de l'acreditació, i són una garantia que la qualitat és bona i mantinguda. Per aconseguir l'etiquetatge d'ús pel diagnòstic mèdic s'han hagut de dur a terme molts estudis, que s'estalvia de fer el propi laboratori. La diferència econòmica entre ambdós tipus de reactius és encara tan gran, que els mètodes *in-house* són molt habituals. S'hauria d'arribar a un compromís perquè els equips de reactius comercials siguin més econòmics, si bé, el seu preu queda molt diluït quan es computa el cost final del tractament del pacient.

Finalment es va discutir sobre les tècniques més innovadores dels laboratoris de microbiologia. La metagenòmica és molt complexa i difícil de portar a la pràctica. Falta una forma d'integrar tota la informació que s'obté i avaluar com afecta finalment en el tractament del pacient. Es necessita personal altament qualificat expert en bioinformàtica. De moment està reservada a l'àmbit de la recerca. Tot i això, el futur és prometedor. En darrer terme es va parlar del MALDI-TOF (acrònim de l'anglès *matrix-assisted laser desorption-ionization—Time of flight*) que ha suposat un gran avenç en el diagnòstic dels microorganismes: és molt econòmic, molt exacte (98 % d'exactitud; el 2 % restant és únicament degut a

inexactitud de les bases de dades disponibles) i permet una dràstica reducció dels temps de resposta.

El segon debat, titulat “**Farmacogenètica al laboratori clínic**” va ser moderat per Montserrat Baiget (Servei de Genètica, Hospital de Sant Pau i de la Santa Creu, Barcelona). Els experts que van participar foren: Miguel Álvarez-Tejado (Roche Applied Science, S.L. Sant Cugat del Vallès), Ángel Carracedo (Institut de Medicina Legal, Universitat de Santiago de Compostel·la, Fundació Pública Gallega de Medicina Genòmica (SERGAS), Santiago de Compostel·la) i Juanjo Hernández (Nous projectes. Laboratori de Referència de Catalunya, El Prat de Llobregat).

El debat va començar aclarint diversos conceptes relacionats amb la temàtica. Un biomarcador genòmic és una característica mesurable del DNA o RNA que funciona com a indicador. La farmacogenòmica estudia les variacions de les característiques del DNA i RNA que tinguin a veure amb la farmacocinètica i farmacodinàmica dels fàrmacs. I finalment la farmacogenètica estudia les variacions en cada individu.

Es van explicar les tres estratègies diferents amb les quals es pot abordar l'estudi de variants genètiques: l'estudi d'un únic gen, l'estudi de tot el genoma, o bé la selecció de gens candidats segons les vies metabòliques relacionades.

Es va reflexionar sobre la demanda de les anàlisis de farmacogenètica, ja que es dona la circumstància que és molt irregular segons els laboratoris, degut a què és un camp encara molt desconegut per a la majoria de metges clínics. De fet, la demanda ve donada per la pressió comercial, i no tant a través dels propis clínics.

Segons es desprèn d'una enquesta realitzada als principals hospitals espanyols en el sí de la Societat Espanyola de Farmacogenètica i Farmacogenòmica (SEFF), el 70 % de l'activitat dels laboratoris que es dediquen a la farmacogenètica està destinada a la recerca, mentre que el 30 % restant respon a la demanda assistencial. En aquesta mateixa enquesta es va comptabilitzar un total de 162 proves farmacogenètiques diferents, entre les quals cal destacar l'IL28B, l'UGT1A1, el K-RAS, el CYP2D6 i el TPMT.

La farmacogenòmica és essencial per incrementar l'eficàcia dels tractaments farmacològics, minimitzant l'heterogeneïtat de la resposta farmacològica i per disminuir la toxicitat, identificant, per exemple, els metabolitzadors lents.

Tot i que resulta evident que la farmacogenètica és una eina cost-efectiva, són necessàries institucions d'àmbits grans (per exemple europees) que aportin l'evidència científica mitjançant els estudis de cost-efectivitat per a cada una dels mètodes farmacogenètics disponibles. El paper de les agències reguladores, en aquest sentit, és essencial. L'Agència Europea del Medicament estableix grups de treball de farmacogenòmica amb 8-10 experts (la meitat reguladors i la meitat acadèmics). Tenen un sistema per classificar i validar els biomarcadors, que parteix de l'estudi dels biomarcadors genòmics exploratoris (encara no validats ni subjectes a regulació). D'aquests, se seleccionen els probablement vàlids, basant-se en l'evidència científica i funcional, i finalment se seleccionen els validats, que forçaran un canvi a la fitxa tècnica del fàrmac i podran ser pagats amb diner públic. Acaben sent aproximadament un 1 % dels biomarcadors genòmics inicialment estudiats. Es comenta que aquest procés és exhaustiu i molt llarg, en contraposició a l'Agència d'Aliments i

Medicaments dels Estats Units d'Amèrica, que duen a terme una gran activitat perquè tenen més recursos econòmics i això es tradueix en agilitat. A l'àmbit europeu, Holanda és el país més avançat en aquesta temàtica. Té elaborades guies per a més de 60 fàrmacs.

En teràpies antitumorals, on la presència del factor de creixement Her2 en el càncer de mama permet determinar el tractament específic, o bé en teràpies antivirals (HLA-B\*5701 i IL28B) ja s'ha demostrat que les anàlisis farmacogenètiques són imprescindibles i permeten racionalitzar la despesa, ja sigui evitant tractament per les reaccions adverses, o directament no administrant un fàrmac determinat.

El futur proper depara una important innovació tecnològica en el camp de la farmacogenètica on les matrius (*arrays* en anglès) es veuran substituïdes per la seqüenciació massiva, amb biomarcadors organitzats en perfils diagnòstics, i on els nous fàrmacs ja vindran amb l'evidència científica de biomarcadors genòmics.

Finalment, es va evidenciar la necessitat d'informar als clínics, ja que els sistemes de salut del nostre país no promouen prou la farmacogenòmica. En aquest sentit, guies clíniques clares, que descriuïn els protocols i els processos són necessàries.

El tercer debat titulat “**Garantia de la qualitat en genètica molecular**” va ser moderat per Ariadna Padró (Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat) i va comptar amb la col·laboració dels experts Vincenzo Cirigliano (Departament de Genètica Molecular, General Lab, Barcelona), Míriam Guitart (Laboratori de Genètica, UDIAT-Centre Diagnòstic, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell) i Josep Oriola (Servei de

Bioquímica i Genètica Molecular, Hospital Clínic, Barcelona).

Les anàlisis de genètica molecular es troben incloses cada vegada amb més freqüència als catàlegs de tot tipus de laboratoris clínics, i cal dur a terme les accions que promoguin la qualitat dels resultats obtinguts per reduir el risc d'anàlisis inadequades o inexactes. Un resultat erroni pot tenir conseqüències greus en el consell genètic prenatal o en les malalties que poden afectar també als familiars. S'haurien d'introduir mecanismes que assegurin la bona qualitat dels resultats, i l'establiment de criteris comuns pel que fa a aspectes tan generals com la nomenclatura de les variants genètiques estudiades, els informes de resultats o la formació del personal de laboratori encarregat de dur a terme les anàlisis genètiques (1). Caldria promocionar al màxim l'adherència a les diverses guies de bones pràctiques en garantia de la qualitat (2) per part dels laboratoris de genètica.

El control intern de la qualitat (3) és el procediment pel qual es controlen tots els processos que duu a terme un laboratori fins a obtenir el resultat final, per tal de decidir si aquest resultat és fiable i per tant pot ser lliurat. El laboratori ha de prendre mesures per assegurar que cada un d'aquests processos està ben controlat, i de vegades resulta complex dur-ho a terme. Hi ha molt pocs materials de control intern de la qualitat comercials disponibles. Per això es prefereix emprar mostres de pacients ja validades amb anterioritat. En aquest punt, va tractar-se de la importància d'obtenir consentiments informats per a totes les anàlisis genètiques analitzades a fi de poder fer servir les mostres de pacients anonimitzades com a control intern de la qualitat. Tot i això, no es disposa de control intern per a totes les anàlisis

genètiques dels catàlegs, especialment si la malaltia estudiada és molt poc freqüent. En aquests casos, es pot optar per controlar el sistema de mesura de manera global, i assumir que funciona correctament per a cada cas particular.

Els programes de control extern de la qualitat són totalment indispensables per garantir la qualitat dels resultats i aconseguir l'acreditació amb la norma ISO 15189. Són promoguts per organitzacions científiques com la Xarxa Europea de Qualitat de Genètica Molecular (EMQN), l'Institut de Referència de Bioanàlisi (RfB) de la Societat Alemanya de Química Clínica i Medicina de Laboratori (DGKL) o el Servei d'Avaluació Externa de la Qualitat del Regne Unit (UK-NEQAS), entre d'altres. S'assigna un grup de treball d'experts en cada una de les malalties/variants estudiades, que preparen i analitzen els resultats obtinguts. Hi ha programes que es limiten a comunicar la concordança del resultat genètic aportat pel laboratori (RfB o UK-NEQAS), però d'altres van més enllà i examinen també la idoneïtat de l'informe de resultats (EMQN), d'acord amb les guies de bones pràctiques publicades.

L'informe de resultats es considera tan important que s'han escrit diverses recomanacions al respecte, la més recent el 2011 (4, 5). El resultat genètic pot servir per emetre un diagnòstic clar, però també pot succeir que no es detectin totes les mutacions associades a una malaltia —el fet que no tingui les mutacions més prevalents no descarta que el pacient tingui la malaltia—, o bé que la presentació clínica no sempre es pugui predir en funció de les mutacions detectades. És per això que es recomana descriure la metodologia emprada incloent la informació sobre les limitacions del mètode genètic, la sensibilitat i l'especificitat analítiques i la incertesa, especialment

quan es fa en portadors asimptomàtics. Es va subratllar la importància que l'informe genètic vagi adreçat al metge sol·licitant i inclogui les recomanacions de consell genètic i les possibles implicacions per altres membres familiars, sense que això resti importància a l'educació genètica que necessita rebre el pacient personalment, per comprendre l'abast dels resultats continguts a l'informe.

La revolució tecnològica actual planteja un repte al laboratori clínic per aprendre a gestionar l'excés d'informació disponible que aporten mètodes innovadors com la seqüenciació massiva o les matrius (*arrays*).

Es va subratllar la importància que les anàlisis genètiques siguin sempre realitzades en el context d'un sistema de salut, amb el corresponent consentiment informat previ a l'obtenció de la mostra, i una indicació clara.

La nomenclatura per designar els canvis estudiats en el genoma ha experimentat un gran esforç de sistematització per part de les principals bases de dades i revistes, de tal manera que en els darrers cinc anys, els números MIM (acrònim de l'anglès *Mendelian Inheritance in Man*), els números rs (acrònim de l'anglès *reference SNP*) i les denominacions recomanades per Johan den Dunnen (6) es poden trobar interrelacionades. S'ha de promoure l'ús de nomenclatures úniques i inequívokes per la millor comprensió de la comunitat científica.

I finalment, pel que fa al catàleg d'un laboratori de genètica, per seleccionar quines anàlisis n'han de formar part, cal tenir en consideració els costos, els coneixements semiològics necessaris, la disponibilitat de la tecnologia i el coneixement de la mateixa, les característiques del mètode en termes de valor

predictiu positiu i negatiu, la sensibilitat i la especificitat analítica i clínica, i la utilitat clínica. Aquesta informació pot ser consultada a les Fitxes genètiques d'utilitat clínica (*Clinical Utility Gene Cards*) (7) promogudes per l'EuroGentest.

El darrer debat va versar sobre el “**Diagnòstic molecular prenatal**”, i va ser moderat per Francesc Solé (Fundació Josep Carreras contra la leucèmia, Barcelona) amb les aportacions dels experts Juan Cruz (Departament de Citogenètica. Servei de Patologia Molecular, Centre Nacional d'Investigacions Oncològiques, Madrid), Luis Pérez (Unitat de Genètica, Universitat Pompeu Fabra; Institut d'Investigació Sanitària Hospital del Mar (IMIM); Centre d'Investigació Biomèdica en Xarxa de Malalties Rares (CIBERER), Barcelona), Alberto Plaja (Departament de Genètica. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), Stuart Schwartz (Membre del Col·legi Americà de Genètica Mèdica. Laboratori de Citogenètica. Laboratory Corporation of America. Carolina del Nord, Estats Units d'Amèrica) i Joris Vermeesch (Cap de Citogenètica Molecular, Centre de Genètica Humana, Lovaina, Bèlgica)

El desenvolupament tecnològic en el diagnòstic molecular prenatal ha portat a la introducció de la matriu (*array*) com a substitut del cariotip convencional. Les matrius (*arrays*) tenen molta més sensibilitat; per exemple són capaces de detectar mosaïcismes en vellositats coriòniques quan el líquid amniòtic és normal. Tot i això, la transició dels mètodes convencionals a les matrius (*arrays*) es preveu llarga, ja que cal aclarir certs aspectes com la formació del personal de laboratori, o la informació que cal donar al pacient. El fet que per certs casos existeixi una gran variabilitat de penetrància i de simptomatologia, i que per tant no es pugui preveure

la gravetat de la malaltia dificulta la decisió de quina informació incloure a l'informe final. En general, quan es descobreix alguna variació en el genoma que no està heretada, no s'informa. D'igual manera, pel que fa a les variants detectades que tenen un significat incert, el més recomanable és no informar-les fins que siguin de significat cert (8).

L'informe genètic ha d'anar acompanyat de forma imprescindible de consell genètic. Per a això, es requereixen més professionals en estructura multidisciplinària que conformin les unitats de planificació familiar, per tal de donar una resposta a aquesta demanda creixent (9).

Per valorar si els mètodes de matrius (*array*) ha d'estar al catàleg dels centres públics, són necessaris estudis de cost-efectivitat. Es comenta que a l'àmbit hospitalari, matrius (*arrays*) pot ser més cost-efectiu, perquè s'estalvia el cost de realitzar altres proves secundàries.

Cal consultar els documents de consens sobre l'ús de matrius (*arrays*) tant en el diagnòstic prenatal com en el neonatal (10).

Els mètodes de cribratge prenatal disponibles fins ara al nostre país presenten algunes limitacions com ara un elevat percentatge de falsos positius que dona lloc a la realització de proves invasives innecessàries. Recentment s'ofereix als laboratoris privats, l'opció de realitzar el mètode prenatal no invasiu per la detecció de les aneuploidies més freqüents als cromosomes X, Y, 21, 18 i 13, en ADN fetal present en sang materna. L'obtenció de mostres de líquid amniòtic o vellositats coriòniques, que tenen més risc pel fetus, queda relegada al mètode confirmatori diagnòstic. Amb aquest nou mètode genètic, es redueixen dràsticament els resultats falsos positius, en comparació amb mètodes actuals de cribratge.

En qualsevol cas, el diagnòstic invasiu és d'elevat risc, i cal potenciar els mètodes no invasius. Per tant el cariotip s'hauria d'emprar únicament com a mètode diagnòstic, però no com a cribratge poblacional.

## Conclusions

Del debat del diagnòstic molecular en el laboratori de microbiologia clínica, van derivar-se les següents conclusions: Idealment, un equip de reactiu hauria de ser automatitzat, exacte, econòmic i tenir una elevada sensibilitat, especificitat i valor predictiu. La rapidesa també pot ser una característica decisiva en certes ocasions.

Els mètodes de genètica molecular que es dissenyen al propi laboratori són molt emprats pels seus baixos costos, però poden comprometre la qualitat analítica si no hi ha participació en programes externs de la qualitat, en contraposició als equips de reactius subministrats per les indústries del diagnòstic *in vitro*.

La metagenòmica i l'espectrometria de masses —MALDI-TOF— són el futur del diagnòstic en el laboratori de microbiologia, però actualment la metodologia clàssica convencional segueix essent clau.

Pel que fa a la taula rodona de farmacogenètica, les conclusions a les que es va arribar són les següents: la farmacogenòmica és essencial per incrementar l'eficàcia dels tractaments farmacològics i per disminuir la toxicitat. Aquesta disciplina ja ha demostrat que és cost-efectiva en algunes teràpies antivirals i antitumorals, però és necessari que les agències de regulació portin a terme amb celeritat estudis de cost-eficàcia que permetin elaborar protocols. Els sistemes de salut haurien de promoure la farmacogenòmica per tal que els clínics s'adhereixin a les guies europees i internacionals.

Es coincideix en assenyalar que el futur estarà marcat per la seqüenciació massiva i a la llarga tots els nous fàrmacs inclouran a la seva fitxa tècnica el grup de biomarcadors farmacogenètics relacionats.

Respecte a la taula rodona de garantia de la qualitat hem arribat a les següents conclusions: els informes genètics han d'anar dirigits al clínic sol·licitant i han de contenir tota la informació estructurada necessària per interpretar correctament el resultat, seguint les recomanacions d'organitzacions científiques.

És necessari controlar tots els processos per minimitzar els errors i l'acreditació per la ISO 15189 és una bona oportunitat de millora molt recomanable pels laboratoris clínics de genètica. La participació en programes externs de la qualitat contribueix a les bones pràctiques del diagnòstic genètic. El laboratori clínic ha d'aprendre a gestionar l'excés d'informació disponible gràcies al desenvolupament tecnològic.

Pel que fa a la taula rodona de diagnòstic genètic prenatal, hi ha hagut uniformitat d'opinions respecte que la matriu (*array*) substituirà el cariotip convencional, però la transició serà llarga perquè encara falten certs aspectes per aclarir. La major sensibilitat de les matrius (*arrays*) porta a un augment de les variants de significat incert trobades, i només s'hauria d'informar al pacient de les variants de significat cert. Es requereix una estructura multidisciplinària de consell genètic per a les unitats de planificació familiar per tal de poder oferir assessorament a aquesta demanda creixent. El diagnòstic prenatal mitjançant matrius (*arrays*) és cost-efectiu quan s'estalvia de fer altres mètodes complexos de diagnòstic en un àmbit hospitalari públic. Existeix el procediment que permet determinar aneuploidies mitjançant mètodes no invasius (en sang materna) amb especificitat del 100 % i una sensibilitat també molt elevada. Un dels



reptes més interessants del futur és perfeccionar el diagnòstic no invasiu en sang materna pel diagnòstic d'aneuploidies fetals, que podria aplicar-se també a altres malalties.

## Bibliografia

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. Quality assurance and proficiency testing for molecular genetic testing: Survey of 18 OECD member countries. Paris: OECD; 2005. <<http://www.oecd.org/science/biotech/34779945.pdf>> (accés: 2013-11-22).
2. Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD guidelines for quality assurance in molecular genetic testing. Paris: OECD; 2007. <<http://www.oecd.org/science/biotech/38839788.pdf>> (accés: 2013-11-22).
3. European Molecular Genetics Quality Network. Best practice guidelines for laboratory internal quality control. Manchester: EMQN; 2002. <[http://www.cmgs.org/BPGs/pdfs%20current%20bpgs/IQC\\_EMQN.pdf](http://www.cmgs.org/BPGs/pdfs%20current%20bpgs/IQC_EMQN.pdf)> (accés: 2013-11-22).
4. Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik. Best practice guidelines on reporting in molecular genetic diagnostic laboratories in Switzerland. Zurich: SGMG; 2003. <[http://www.smgm.ch/user\\_files/images/SGMG\\_Reporting\\_Guidelines.pdf](http://www.smgm.ch/user_files/images/SGMG_Reporting_Guidelines.pdf)> (accés: 2013-11-22).
5. Clinical Molecular Genetics Society. Best practice guidelines for reporting molecular genetics results. Birmingham: CMGS; 2011. <<http://www.cmgs.org/BPGs/Reporting%20guidelines%20Sept%202011%20APPROVED.pdf>> (accés: 2013-11-22).
6. den Dunnen JT, Antonarakis SE. Nomenclature for the description of sequence variants. Hum Mutat 2000;15:7-12.
7. EuroGentest. Clinical utility gene cards. <<http://www.eurogentest.org/index.php?id=668>> (accés: 2013-10-20).
8. Clinical Molecular Genetics Society, Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumspecialisten. Practice guidelines for the interpretation and reporting of unclassified variants (UVs) in clinical molecular genetics. Birmingham: CMGS, 2007. <<http://www.cmgs.org/bpgs/pdfs%20current%20bpgs/UV%20GUIDELINES%20ratified.pdf>> (accés: 2013-11-22).
9. Skirton H, Goldsmith L, Jackson L and Tibben A. Quality in genetic counselling for presymptomatic testing — clinical guidelines for practice across the range of genetic conditions. Eur J Hum Genet 2013;21:256-60.
10. Clinical Molecular Genetics Society, Association for Clinical Cytogenetics. Professional guidelines for clinical cytogenetics and clinical molecular genetics. QF-PCR for the diagnosis of aneuploidy best practice guidelines. Birmingham: CMGS, 2012. <[http://www.cmgs.org/BPGs/QFPCR\\_bp\\_jan2012\\_3.01.pdf](http://www.cmgs.org/BPGs/QFPCR_bp_jan2012_3.01.pdf)> (accés: 2013-11-22).