



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## GRADO EN MEDICINA

### TRABAJO FIN DE GRADO

**El “boom” de los test genéticos.**

The boom in genetic testing.

**Autor:** Dña. Julia González Gómez

**Director/es:** Elena Cabezón Navarro

**Santander, Junio 2017**

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. NUEVAS TÉCNICAS DE ANÁLISIS GENÉTICOS.....	3
2.1. Secuenciación.....	3
2.1.1. Secuenciación de nueva generación (NGS).....	4
2.2. Genotipado.....	8
2.2.1. Arrays de genotipado.....	9
2.3. Reducción de los costes.....	10
3. OBJETIVOS.....	12
4. METODOLOGÍA.....	13
4.1. Fuentes de información.....	13
5. Test genéticos directos al consumidor.....	14
5.1. Algunos ejemplos de laboratorios que ofertan test genéticos: oferta y tecnología utilizada.....	14
5.1.1. Laboratorio TellmeGen.....	14
5.1.2. Laboratorio 23andme.....	15
5.1.3. Laboratorio GenetiConcept.....	16
5.1.4. Laboratorio MiaDNA.....	17
5.2. Asesoramiento genético.....	18
5.2.1. Tipos de asesoramiento genético.....	19
5.2.2. Roles de asesoramiento genético.....	19
5.3. Legislación en España.....	20
5.4. Legislación en otros países.....	20
5.5. Impacto de los test genéticos en los consumidores.....	21
5.6. Privacidad.....	22
6. CONCLUSIONES.....	24
7. BIBLIOGRAFÍA.....	26

## 1. RESUMEN.

---

**Abstract.** Within the past years, there has been a great development in genetics. This has led to the introduction of a new technology called next-generation sequencing (NGS). This breakthrough, combined with a development in bioinformatics, has contributed to a significant reduction in the cost of sequencing. On the other hand, new advances in DNA array technology have made possible the launch of direct-to-consumer genetic testing (tests that you can buy without medical prescription, commonly known as “over the counter”). Nevertheless, this tests may lead to a misinterpretation of the results, due to their complexity. Therefore, the importance of genetic counselling.

This paper analyses next-generation sequencing techniques, as well as the use of genotyping arrays for genetic testing. A review of the legislation concerning DTC-GT in Spain and other countries has also been made. The impact of DTC-GT on consumers is also addressed, as well as the concerning on data privacy.

**Keywords:** *direct-to-consumer genetic testing, next-generation sequencing, genotyping, legislation and genetic counselling, data privacy.*

**Resumen.** En los últimos años, se ha visto un desarrollo espectacular del mundo de la genética. Esto se ha visto favorecido por el avance en las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS), así como por la reducción de su coste. Por otra parte, el desarrollo de la técnica de genotipado ha propiciado la aparición en el mercado de test genéticos directos al consumidor (aquellos test que se pueden comprar sin necesidad de ser prescritos por un médico). El problema de estas pruebas es que pueden llevar a una malinterpretación de los resultados, debido a la complejidad de los mismos. De ahí la importancia de un buen asesoramiento genético.

En esta revisión se han analizado las técnicas de secuenciación de nueva generación y el uso de arrays para el genotipado. Se ha hecho una revisión del marco legal de los test genéticos “directos al consumidor” tanto en España como en otros países, así como un análisis del impacto que tienen estos test genéticos en los consumidores y la privacidad de datos.

**Palabras clave:** *test genéticos directos al consumidor, secuenciación de nueva generación, genotipado, legislación y regulación en asesoramiento genético, privacidad de datos.*

## **2. NUEVAS TÉCNICAS DE ANÁLISIS GENÉTICOS.**

Desde que fue completada la secuenciación del Genoma Humano en 2003 hasta la actualidad se han visto muchos avances en el campo de la genética. En 1997, en la película de ciencia ficción americana “Gattaca”, se empieza a expresar la preocupación de los efectos negativos que puede tener un determinismo genético en el futuro (1). Sin embargo, ahora nos encontramos con anuncios como “Tu salud está en tus genes”(2), o “Dieta y ejercicio acorde a tus genes”(3). Actualmente existen muchos laboratorios y empresas privadas que ofrecen una medicina personalizada, basada en el análisis del genoma.

En enero de 2013, la “Food and Drug Administration” (FDA) americana aprobó el uso de la secuenciación de Sanger como herramienta para el diagnóstico clínico, siendo posteriormente autorizado el uso de la nueva tecnología de secuenciación tipo “Illumina” para fines similares – en Estados Unidos se invirtieron unos 200 millones de dólares en nuevas tecnologías aplicadas a la Medicina Personalizada (“Precision Medicine”). El desarrollo de un software robusto que analice y genere, mediante secuenciación de nueva generación (NGS), información clínicamente relevante de todo el genoma en horas y por menos de \$100 será un importante avance en la medicina de precisión, medicina biomédica y para la salud en su conjunto (4).

Para llevar a cabo un análisis genético tenemos dos herramientas principales, la secuenciación y el genotipado.

### **2.1. Secuenciación.**

La secuenciación del DNA es el proceso mediante el cual se determina la secuencia de las bases nitrogenadas (Adenina, A, Timina, T, Citosina, C, Guanina, G), que son los componentes básicos químicos que forman la molécula de DNA. La secuenciación de un pequeño fragmento de DNA, teniendo los equipos y materiales adecuados, es relativamente fácil. Aun así, la secuenciación de la totalidad del genoma (el DNA de todo el organismo) sigue siendo una tarea complicada. El proceso requiere la rotura del DNA del genoma en muchas porciones más pequeñas, secuenciar estas porciones, y ensamblar las secuencias en un único gran “consenso”. Sin embargo, gracias a los nuevos métodos que se han desarrollado a lo largo de las pasadas dos décadas, la secuenciación del genoma es mucho más rápida y menos cara de lo que era durante el Proyecto Genoma Humano.

Uno de los métodos utilizados para la secuenciación es el método Sanger, o método de secuenciación por dideoxinucleótidos. Este método proporciona una secuenciación de alta calidad para tramos de DNA relativamente grandes (hasta 900 pares de bases). Típicamente se utiliza para secuenciar fragmentos individuales de DNA, como plásmidos bacterianos o DNA copiado por PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Sin embargo, el método Sanger es caro

e ineficaz para proyectos a gran escala, como la secuenciación de todo el genoma. Para este tipo de proyectos, las nuevas técnicas de secuenciación a gran escala son más rápidas y eficientes.(5)

### **2.1.1. Secuenciación de nueva generación (NGS)**

En estos últimos años, se han desarrollado las técnicas de secuenciación de nueva generación. Hay varias plataformas para la secuenciación masiva en paralelo de DNA, teniendo un uso razonablemente extendido en la actualidad. Se han desarrollado diferentes equipos: Roche/454 FLX, Illumina/Solexa Genome Analyzer, Applied Biosystems SOLiD™ System, Helicos Heliscope™ y Pacific Biosciences SMRT. Estos equipos son de alta complejidad, incorporando la interacción de enzimología, química y técnicas de óptica de alta resolución. La incorporación de todas estas técnicas en un solo aparato proporciona un ahorro de tiempo significativo. Cada una de estas tecnologías busca la rápida secuenciación a partir de una biblioteca de fragmentos, amplificando éstos previamente. Estas bibliotecas están compuestas de fragmentos de DNA de interés que se almacenan en forma de doble hebra. Cabe destacar que hay algunos equipos, como Helicos o Pacific Biosystems, que no precisan la ampliación de los fragmentos de DNA de la biblioteca antes de la secuenciación (6).

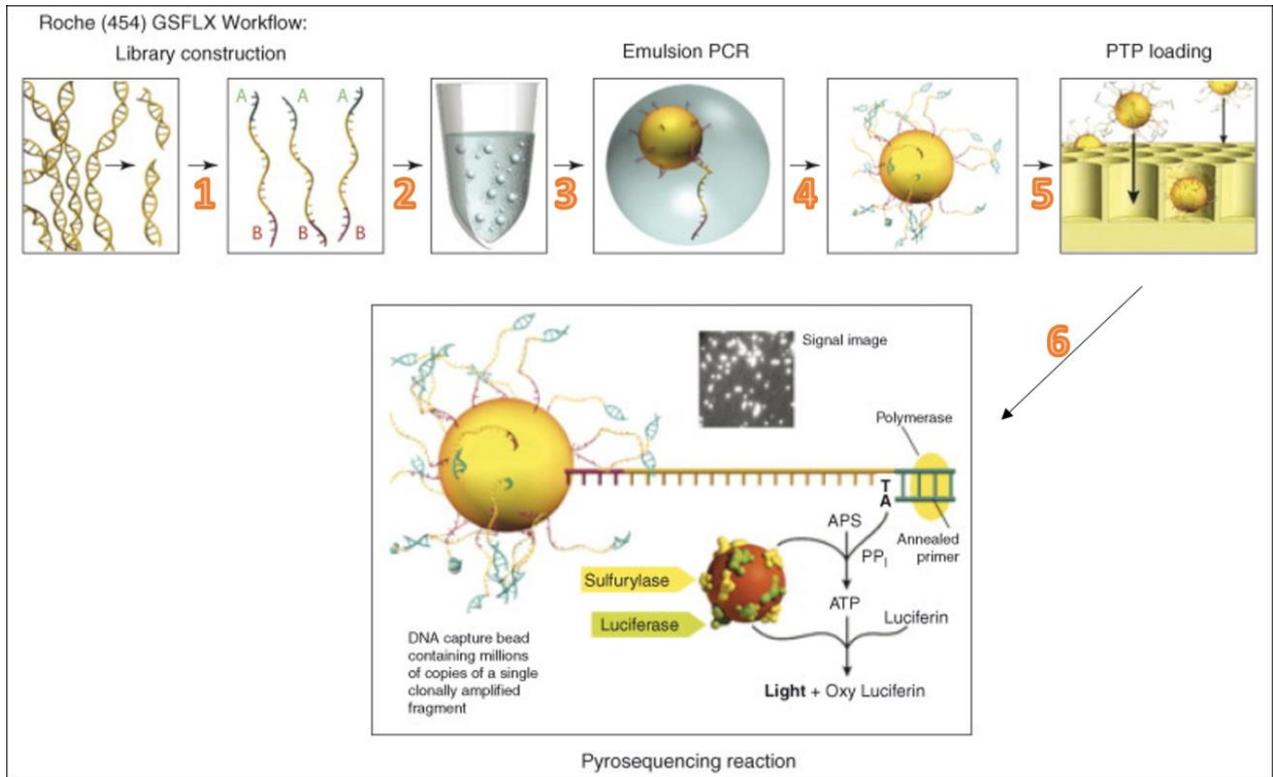
Estos equipos de secuenciación de nueva generación requieren tiempos de ejecución más largos, dependiendo de la plataforma y del tipo de lectura. Esto se debe a que se producen secuenciaciones masivas en paralelo, por lo que el procesado de la información es más complejo. Podemos comparar las 96 lecturas que se realizan mediante el método Sanger con los varios cientos de miles de lecturas (Roche/454) o decenas de millones de lecturas (Illumina) que podemos realizar con las NGS. La combinación de una preparación simplificada de la muestra y largos tiempos de ejecución significa que un solo operador puede mantener fácilmente varios instrumentos de secuenciación de nueva generación a plena capacidad. (6)

A continuación, se explican las características más importantes de los tres equipos más utilizados actualmente en NGS.

#### **2.1.1.1. Roche/454 FLX pyrosecuenciador.**

Este secuenciador de nueva generación fue el primero en lograr la introducción comercial (en 2004) y utiliza una tecnología de secuenciación alternativa conocida como “pyrosequencing”. En la pirosecuenciación, cada incorporación de un nucleótido por polimerasa de ADN da lugar a la liberación de pirofosfato, un compuesto que inicia una serie de reacciones posteriores que finalmente producen una señal luminosa gracias al enzima luciferasa. La cantidad de luz producida es proporcional al número de nucleótidos incorporados (hasta el punto de saturación del detector). El equipo dispone de un sensor CCD (dispositivo de

carga acoplada periódica), que se encarga de registrar la señal lumínica, reproduciéndola como un pico, cuya altura variará según la intensidad luminosa, siendo ésta proporcional al número de nucleótidos incorporados (Figura 1) (6).



**Figura 1.** Pirosecuenciación Roche/454. Primero tiene lugar la creación de la librería, para lo cual se utilizan fragmentos de DNA a los que se les añaden adaptadores. Posteriormente se deben seleccionar los fragmentos a los que se han unido correctamente estos adaptadores, uniéndose a las perlas de agarosa. El siguiente paso es la termociclación por PCR, generando en cada perla un gran número de secuencias de doble cadena, que son separadas tras someterlas a alta concentración de NaOH. Antes de comenzar la secuenciación se añaden cebadores complementarios al adaptador B en posición 5', DNA polimerasas y los cofactores necesarios. Después se cargan estas esferas en el PTP, así como otras esferas que contienen los enzimas luciferasa y sulfurilasa. El PTP se introduce en el secuenciador, el cual automatiza el proceso. De forma cíclica se añade un tipo de nucleótido cada vez. La DNA polimerasa añadirá uno o más nucleótidos dependiendo de la secuencia que actúa como molde, emitiendo luz con una intensidad proporcional al número de nucleótidos incorporados a la nueva cadena.

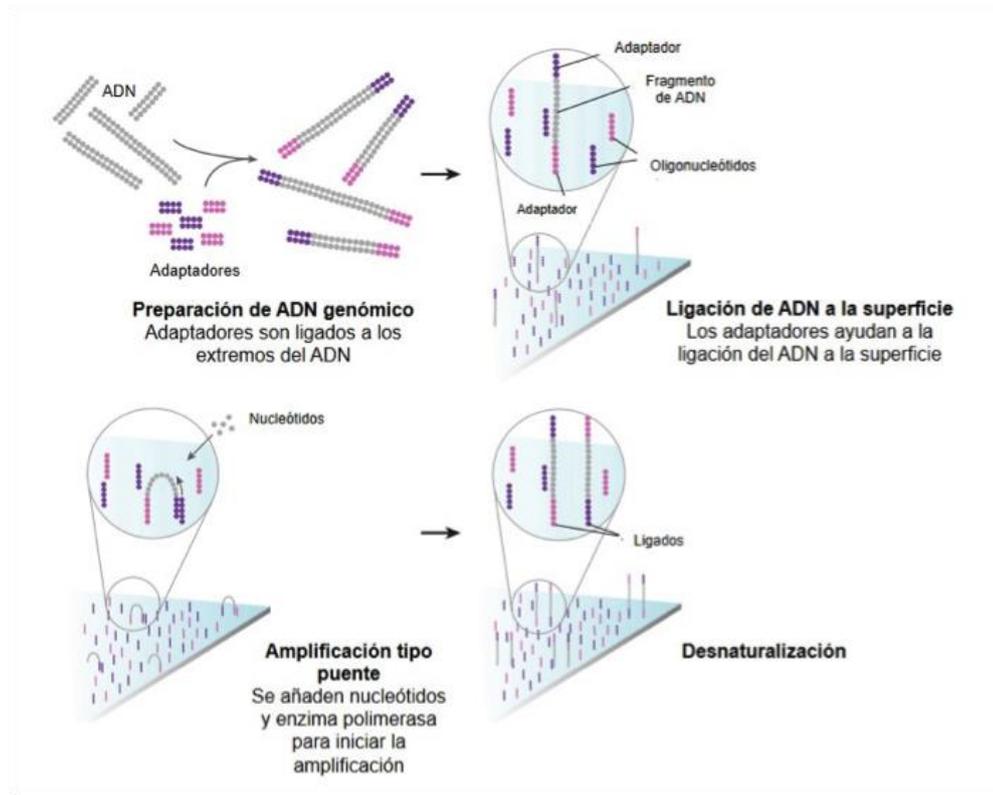
Estas lecturas se procesan mediante el software de análisis 454, para posteriormente seleccionarse mediante filtros de calidad. Esto permite la eliminación de secuencias de baja calidad, secuencias mixtas y secuencias sin la secuencia iniciadora TCGA. De media, las lecturas resultantes producen 100 Mb de datos de calidad (6).

#### 2.1.1.2. Illumina/Solaxe Genome Analyzer.

El sistema Illumina también utiliza una librería específica de DNA. Esta librería se genera mediante la amplificación puente en una celda de flujo. Una vez creada, se añaden los nucleótidos marcados con fluorocromo y con un bloqueo en el carbono 3'. Una vez producida la unión de un nucleótido a la hebra, se produce la lectura de la fluorescencia mediante sistemas ópticos. Una característica de este sistema es que tiene la posibilidad de eliminar la fluorescencia una vez obtenida la imagen, así como de eliminar el bloqueo del

carbono 3', permitiendo así la incorporación de un nuevo nucleótido para que se siga extendiendo la cadena de DNA (6).

En este caso, las longitudes obtenidas son menores que en la pirosecuenciación Roche 454, sin embargo, permite la secuenciación masiva en paralelo, es decir, realizar millones de secuencias (hasta 250 millones) en cada una de las lecturas.



**Figura 2.** Secuenciación por Illumina/Solexa Genome Analyzer. Primero tiene lugar la preparación de la librería de DNA, añadiendo adaptadores específicos a los extremos del DNA, que ayudan a que éste se ligue a la superficie de las celdas de flujo. Posteriormente se produce la amplificación puente. A estas hebras se les añade un *primer* y se añaden los cuatro nucleótidos, marcados con fluorocromo y con el carbono 3' bloqueado, y la DNA polimerasa. Las hebras se extienden en un único nucleótido. Los nucleótidos no usados y la DNA polimerasa se lavan, y el sistema óptico recoge la información. Una vez recogida, se añaden químicos que desbloquean el carbono 3' y limpian la marca fluorescente, preparando así la siguiente incorporación de nucleótidos.

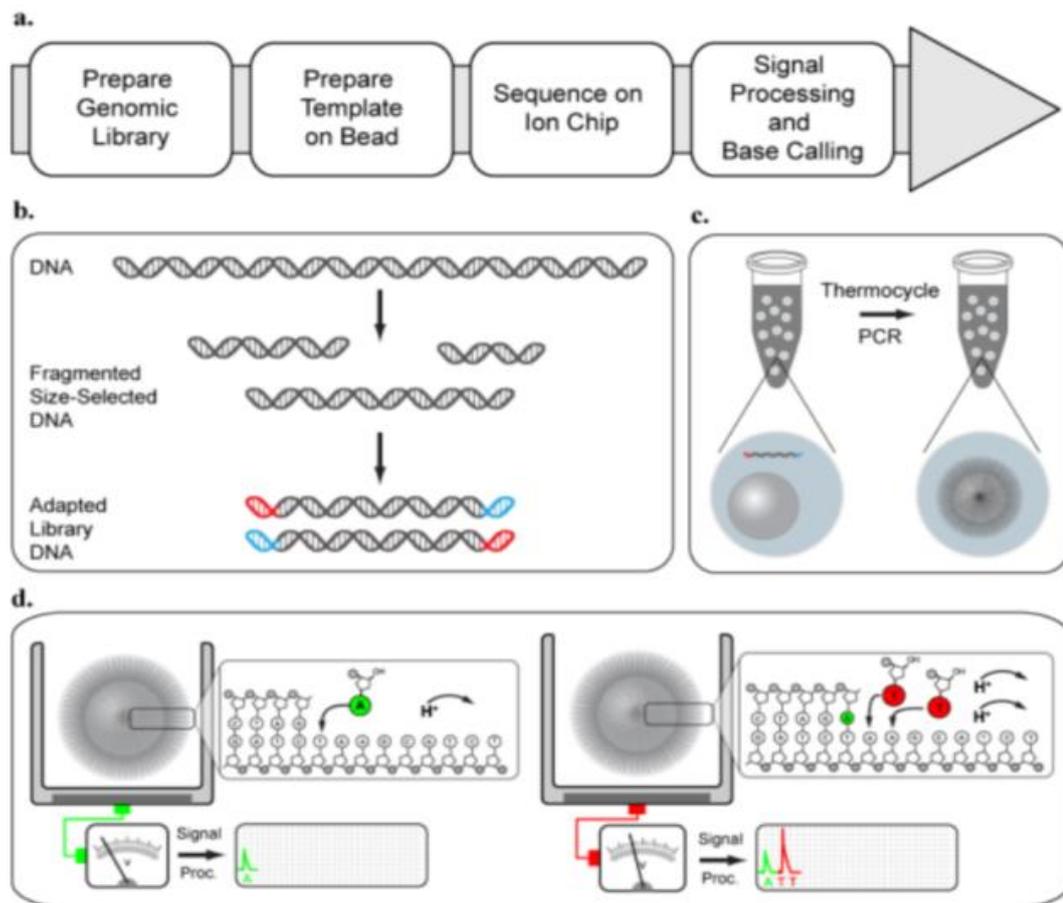
### 2.1.1.3. Ion Torrent.

La secuenciación de DNA por Ion Torrent está basada en la detección de protones liberados durante el proceso de polimerización del DNA. Dicha detección se realiza por la detección del pH, en lugar de utilizar métodos ópticos (7).

Esta técnica de secuenciación se basa en la incorporación de desoxirribonucleótidos trifosforilados (dNTP) en el DNA en replicación, lo que implica la generación de un enlace covalente y la liberación de un pirofosfato y un protón. El dNTP se incorpora exclusivamente en casos de complementariedad con el nucleótido de la cadena molde.

En un primer paso, se aísla el DNA y se corta en fragmentos más pequeños. Dichos fragmentos se unen a pequeñas bolas denominadas “bead”. Cada uno de estos complejos DNA-bead entran en los micropocillos de un microchip. Posteriormente, se añade una solución de uno de los nucleótidos a ese microchip. Si los nucleótidos se incorporan a la cadena de DNA, se producirá la liberación de protones. Estos protones serán detectados por la base del pocillo, actuando como un pHmetro (sensor iónico ISFET, “Ion Sensitive Field Effect Transistor”) (Figura 3) (8). La señal generada se transmite directamente a un ordenador, sin necesidad de ser procesada, lo que permite que la secuenciación sea a tiempo real.

Las principales ventajas de esta técnica de secuenciación son la velocidad y los bajos costes de operación. Esto se debe a que no se utilizan nucleótidos modificados y a que la señal no es óptica.



**Figura 3.** Secuenciación por Ion Torrent. **a.** Pasos que sigue la secuenciación: primero se prepara la librería genómica, posteriormente se preparan los complejos DNA-bead, después se produce la secuenciación en los pocillos, y el procesado de la señal y la identificación de las bases. **b.** Creación de los complejos DNA-bead. Primero se seleccionan fragmentos de DNA de interés, creando la biblioteca. Posteriormente, se añade un fragmento de DNA que se une a la bola (bead), amplificándose por PCR para que cubra toda la superficie. **c.** Los complejos DNA-bead se añaden a los pocillos. Estos pocillos se bañan con una solución que contiene un dNTP, que si es complementario al siguiente nucleótido de la cadena que se está formando se producirá la hibridación, con la consiguiente liberación de  $H^+$ , detectados por el sensor de Ph, que nos permite la identificación de la base que se ha unido. Este proceso se repite cada 15 segundos en cada uno de los pocillos. Si hay dos bases idénticas juntas, se incorporan dos dNTPs, duplicándose la señal e identificando que se han unido dos bases.

## 2.2. Genotipado.

El genotipado es el proceso mediante el cual se determinan las variaciones genéticas que posee un individuo. Es un conjunto de procesos encaminados a determinar la información genética de un individuo para que pueda ser identificado y diferenciado.(9)

A nivel de secuencia, el genoma humano es compartido en un 99,9% entre distintos individuos, dejando solo un 0,1% de variabilidad. Algunas de estas variaciones ocurren a nivel de un único par de bases. Este tipo de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs single nucleotide polymorphisms) son el tipo de

variación genética más frecuente entre individuos. Cada SNP representa una diferencia en un único nucleótido. Por ejemplo, un SNP puede sustituir un nucleótido citosina (C) por el nucleótido timina (T) en un cierto punto del DNA. Estas variaciones son las que definen genéticamente a un individuo, y la identificación de las mismas es lo que constituye la base del genotipado. Estas variaciones se pueden utilizar como marcadores de susceptibilidad a enfermedades, o incluso como marcadores de éxito de un tratamiento farmacológico (10).

Los SNPs ocurren normalmente a lo largo del DNA de una persona. De media, ocurren cada 300 nucleótidos, lo que significa que hay unos 10 millones de SNPs en el genoma humano. Pueden servirnos de marcadores biológicos, ayudándonos a localizar genes que estén relacionados con enfermedades. Cuando los SNPs ocurren en un gen o en una región reguladora cerca de un gen, puede que tengan un papel más directo en el desarrollo de enfermedades, ya que puede alterar la función del gen.

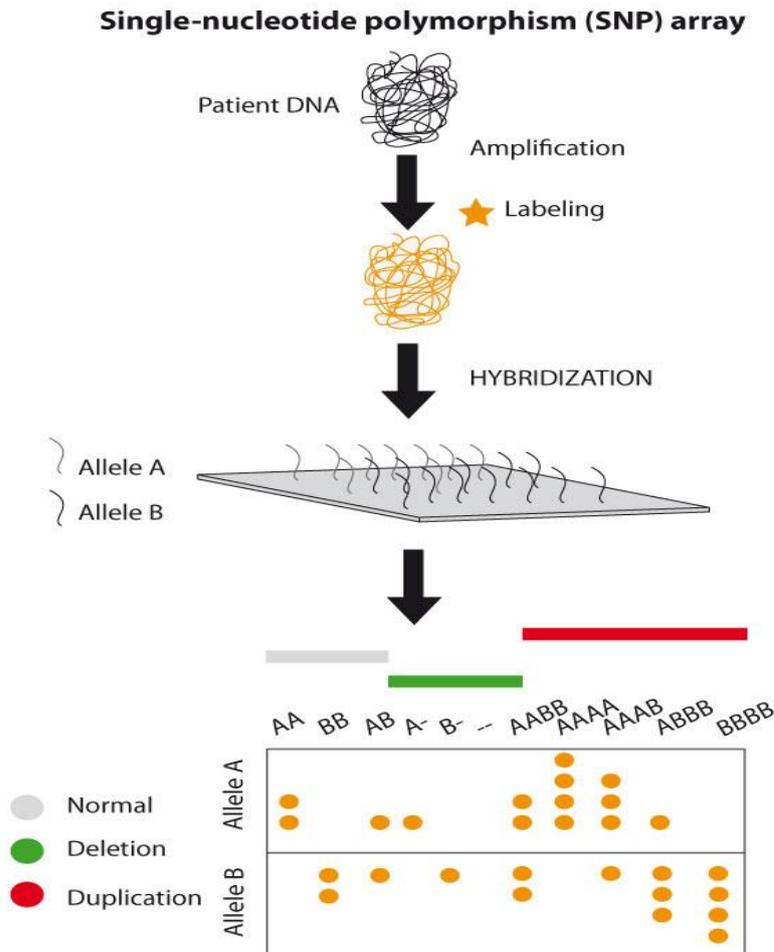
La mayoría de los SNPs no tienen efecto sobre la salud o el desarrollo. Sin embargo, algunas de estas diferencias genéticas han demostrado ser de suma importancia en el estudio de la salud humana. Se han descubierto SNPs que pueden ayudar a predecir la respuesta individual a ciertos fármacos, la susceptibilidad a ciertos factores ambientales (como toxinas) y el riesgo de padecer ciertas enfermedades. También se pueden utilizar para estudiar la herencia de genes de ciertas enfermedades en las familias (11).

Las tecnologías basadas en no-PCR, como el Golden Gate<sup>®</sup> Assay y el microarrays basado en chips de DNA son los últimos avances desarrollados en el campo del genotipado. Estas tecnologías son capaces de genotipar directamente DNA genómico sin amplificación por PCR (12).

### **2.2.1. Arrays de genotipado.**

Los microarrays están basados en la síntesis o fijación de sondas (que representan los genes) sobre un sustrato sólido (sílice, cristal...) y que se exponen a las moléculas diana (la muestra). El material genético utilizado como sonda pueden ser secuencias cortas (oligonucleótidos), o de mayor tamaño. Las sondas se marcan con fluorocromos, lo que nos permite medir, mediante análisis de imagen, el nivel de hibridación entre dicha sonda y la molécula diana. En los arrays de genotipado, cada nucleótido se une con su complementario (A-T, C-G), se produce la hibridación de fragmentos específicos de DNA de una hebra. Cada sonda está diseñada para unirse a un DNA diana. Después de la hibridación, se mide la señal luminosa, cuya intensidad depende de la cantidad de DNA diana que haya en la muestra, así como de la afinidad de la sonda con la muestra diana (13).

Este tipo de arrays son muy útiles para la detección de SNP, por lo que su uso como plataforma de genotipado está muy extendido (14). Esto nos permite la detección de mutaciones y polimorfismos característicos de un individuo. Los chips utilizados para la identificación de SNPs utilizan como sonda oligonucleótidos sintéticos, representando cada uno un fragmento de un determinado gen a estudio, permitiendo la detección de alteraciones genéticas que predispongan a alguna enfermedad.



**Figura 4.** Arrays de genotipado. Se añade el DNA del paciente, marcado con fluorocromo. Se produce la hibridación con las sondas (SNPs). Se mide la señal luminosa, que dependerá de la cantidad de DNA diana que haya en la muestra, así como de la afinidad de la sonda por la muestra diana.

### **2.3. Reducción de los costes.**

Como se ha dicho anteriormente, el desarrollo de la secuenciación y de la bioinformática han ido emparejados. Las nuevas técnicas de secuenciación (NGS) han supuesto la introducción de un equipamiento más eficiente y complejo, lo que ha incrementado el coste fijo que puede suponer dicho equipamiento. Sin embargo, al ser estos equipos más complejos, han llevado a una reducción del coste por muestra, ya que son capaces de secuenciar un mayor volumen que las técnicas clásicas de secuenciación. De hecho, la

introducción de las tecnologías NGS ha reducido el coste de la secuenciación de un genoma personal de \$340000 en 2008 a \$4200 en 2015 (15).

La reducción del coste, así como el número creciente de secuenciaciones que se están realizando, está generando una mayor demanda de recursos informáticos. Ya no sólo recursos para almacenar el gran volumen de datos que se está genera, sino también para poder organizar dichos datos de una manera accesible para la comunidad científica. Esta demanda supone una necesidad de desarrollar nuevos algoritmos para ordenar dichos datos que además lleven incorporados métodos eficientes de búsqueda, así como herramientas de compresión para un fácil almacenamiento. Este almacenamiento será “en la nube”, implicando un desarrollo del llamado “*cloud-computing*”. Estos datos, además de ser almacenados en la nube, también serán analizados de forma remota, reduciendo los requisitos de transferencia de datos, ya que solo se transfiere el resultado del análisis.

Si bien es cierto que el coste de la secuenciación se ha visto muy reducido, el gran volumen y complejidad de datos generados requiere un personal especializado con el entrenamiento necesario para manejar e interpretar dichos datos. Esto conduce a un marco de colaboración a gran escala, para poder realizar gran parte del análisis y procesamiento de datos de manera unificada.

### **3. OBJETIVOS.**

---

Con esta revisión se pretende reunir información sobre el desarrollo de las NGS y la reducción de su coste, así como del genotipado por arrays. El desarrollo de estas técnicas ha llevado a la aparición de test genéticos directos al consumidor (DTC-GT), por lo que también se ha investigado sobre la oferta actual de dichos test, el asesoramiento genético, la legislación que hay actualmente sobre ellos y el impacto que puedan tener sobre los consumidores.

## **4. METODOLOGÍA.**

---

### **4.1. Fuentes de información.**

La literatura usada cubre hasta los artículos publicados en 2017. La búsqueda se ha llevado a cabo utilizando bases de datos electrónicas (PubMed, NIH) y el buscador Google, así como Google scholar. También he buscado información en el Boletín Oficial del Estado y en el Comité de Bioética de España.

## **5. TEST GENÉTICOS DIRECTOS AL CONSUMIDOR.**

Este trabajo está centrado en los test genéticos directos al consumidor (*direct-to-consumer genetic testing*, DTC-GT por sus siglas en inglés). Se entiende por DTC-GT la venta de pruebas genéticas al público sin ser prescritas por un médico o profesional sanitario. La Comisión de Genética Humana del Reino Unido define DTC-GT como "...cualquier prueba para detectar diferencias en el ADN, los genes o un cromosoma que no se proporciona como parte de una consulta médica". El Comité Consultivo Belga para la Bioética (Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek) utiliza el término "prueba de muestreo domiciliario". Una muestra del material a ser probado se toma en casa y se envía a un laboratorio para su análisis. Los resultados de las pruebas de laboratorio se comunican al usuario por teléfono, correo ordinario, correo electrónico o acceso seguro a Internet. La definición incluye un amplio espectro de pruebas, desde la prueba de la ascendencia, la determinación de la paternidad y la determinación prenatal del sexo hasta el test sobre el cáncer de mama de carácter hereditario (16).

### **5.1. Algunos ejemplos de laboratorios que ofertan test genéticos: oferta y tecnología utilizada.**

Actualmente, si nos sumergimos en el mundo de internet, podemos encontrar numerosos laboratorios que nos ofrecen la posibilidad de realizarnos un test genético. Estos test genéticos nos pueden ofrecer una gran variedad de información, pero sobre todo están centrados en la susceptibilidad a ciertas enfermedades.

#### **5.1.1. Laboratorio TellmeGen.**

Es un laboratorio genético español. En su página web (<http://www.tellmegen.com/>) se encuentra la información para comprar un kit por 399.00 EUR. También podemos encontrar el procedimiento a seguir y cómo funciona el kit, así como las diferentes pruebas que ofrece:

- Test predictivo. Es utilizado para detectar mutaciones genéticas asociadas con enfermedades que pueden aparecer a lo largo de la vida. Identifican mutaciones que nos indican la susceptibilidad de un individuo de desarrollar una enfermedad en la que la genética juega un papel importante, comparada con el riesgo medio de las personas de la misma edad, raza y sexo de una determinada zona geográfica. Nos puede dar información sobre la susceptibilidad a padecer cáncer de mama, anorexia nerviosa o incluso aneurisma de aorta abdominal.
- Test de portador. Se utiliza para investigar si un individuo posee una copia de una mutación genética que, cuando está presente en dos copias, causa una enfermedad genética. Si se examinan ambos progenitores,

puede dar información del riesgo que tienen de que su descendencia tenga un problema genético. Nos da información sobre enfermedades monogénicas, que son aquellas causadas por la mutación o alteración del DNA de un solo gen. Entre las enfermedades sobre las que nos pueden dar información se encuentran la fibrosis quística, la homocistinuria o la hipercolesterolemia familiar tipo B.

- Farmacogenética. Su objetivo es la creación y utilización de fármacos a medida para cada persona, teniendo en cuenta sus condiciones genómicas, lo que se conoce como medicina personalizada. En esta parte hay que tener en cuenta que el medio ambiente, la dieta, el estilo de vida y el estado de salud pueden influir sobre la respuesta de un individuo a un determinado fármaco. Nos pueden dar información sobre la hipersensibilidad al Abacavir, sobre la respuesta a diferentes antidepresivos o la reacción de la toma de aspirina en una persona asmática, entre otros.
- Rasgos. Con esto se refieren a los distintos caracteres fenotípicos que están determinados por la genética, en mayor o menor medida. Algunos de los rasgos sobre los que nos pueden informar son el abuso de drogas, la adicción al alcohol, la relación entre cafeína y ansiedad e incluso la probabilidad de progresión del VIH.

➤ Tecnología utilizada.

El laboratorio TellmeGen realiza la técnica de genotipado para proporcionar toda esta información. Han desarrollado un chip de Microarray único que recoge el mayor número de SNPs, unos 900, extraídos de estudios publicados en artículos de alto impacto científico, con un mínimo de 700 casos y controles, con resultados estadísticamente significativos con  $p < 0,005$ .

**5.1.2. Laboratorio 23andme.**

Es un laboratorio de Estados Unidos que oferta "Direct-to-consumer genetics testing". En su página web (<https://www.23andme.com/>) podemos encontrar información de cómo comprar un kit, variando los precios desde \$77 a \$179, así como información sobre el procedimiento a seguir una vez recibes el kit. Este laboratorio oferta dos grandes servicios: relacionados con la salud y relacionados con líneas de herencia y ancestros.

Dentro de los ítems que ofrece relacionados con la salud, nos ofrece:

- Riesgo genético para la salud. Dan información sobre las variantes genéticas que son factores de riesgo para algunas enfermedades. Algunas de las enfermedades son: déficit de alfa-1 antitripsina, la enfermedad de Parkinson, trombofilia hereditaria o enfermedad de Alzheimer.

- Estado de portador. Dan información sobre variantes genéticas que han sido ligadas a enfermedades de herencia recesiva. Algunas de las enfermedades que nos ofertan son: Anemia de Fanconi Grupo C, Enfermedad de Niemann-Pick Tipo A o el Síndrome de Sjögren-Larsson.
- Bienestar. Estos informes ayudan a entender cómo influye tu DNA en la respuesta de tu cuerpo a factores ambientales como puede ser la dieta o el estilo de vida. Algunos factores que se ofertan son: consumo de cafeína o intolerancia a la lactosa.
- Rasgos. Nos da información sobre las variaciones genéticas que pueden influenciar en diferentes rasgos no relacionados con la salud. Hay que tener en cuenta que muchos rasgos están influenciados por múltiples factores. Nos pueden aportar información sobre el color de ojos, así como la posibilidad de tener pecas.

Dentro de los servicios que ofrece respecto a la ascendencia y el linaje, tenemos:

- Ascendencia reciente. Nos dan información sobre la ascendencia reciente en todas las ramas del árbol genealógico de la persona que lo pida.
  - Origen del linaje materno y el linaje paterno. Nos ofrecen conocer el origen de los antepasados matrilineales (madre de la madre de tu madre) y patrilineales (padre del padre de tu padre) y cómo se movieron alrededor del mundo.
  - Antepasados Neandertales. Pueden calcular cuánta parte de tu ascendencia se remonta a los Neandertales.
- Tecnología utilizada.

Para proveer toda esta información, el laboratorio 23andMe utiliza el chip Illumina HumanOmniExpress-24. El chip consiste en un panel personalizado con sondas para detectar variaciones genéticas, seleccionadas por sus investigadores. La selección se ha hecho para maximizar el número de características de salud y ascendencia disponibles (más de 700000 marcadores) para el consumidor, así como para ofrecer una cierta flexibilidad para futuras investigaciones.

23andMe utiliza el genotipado para analizar el DNA, ya que la tecnología de secuenciación no ha progresado hasta ser factible secuenciar todo el genoma de una persona de manera rápida y barata para poder mantener el coste bajo para los consumidores.

### **5.1.3. Laboratorio GenetiConcept.**

Es un laboratorio localizado en Francia que ofrece “Direct-to-consumer genetics testing”. En su página web (<https://geneticconcept.com/>) se puede comprar un kit

para realizar el test, los precios varían según la zona de envío y rondan en torno a 249EUR.

Su oferta incluye:

- “Health DNA testing”. Algunas de las afecciones para las que ofrecen la prueba de ver la susceptibilidad a padecerlas son psoriasis, melanoma, aneurisma cerebral y narcolepsia entre otros.
  - “Drug response”. Como en otros laboratorios, ofrecen la posibilidad de averiguar la respuesta a varios medicamentos. Dentro de los distintos grupos ofertados, se incluye la susceptibilidad a fármacos neuropsiquiátricos, cardiovasculares, esteroides y antibióticos entre otros.
  - “Skin DNA testing”. Ofrece información sobre cómo afecta el DNA a la piel, como por ejemplo a la firmeza y elasticidad, al daño solar y la pigmentación, entre otros.
  - “Fitness DNA testing”. Informan de cómo el DNA puede afectar a la respuesta al entrenamiento y a la dieta. Ofrecen información sobre la composición de la fibra muscular, si el metabolismo es lento o rápido, intolerancia al gluten o a la lactosa y el metabolismo de la grasa, entre otros.
  - “Brain DNA testing”. Dan información de la actividad cerebral según el DNA, analizando las vías dopaminérgicas, serotoninérgicas y adrenérgicas entre otras.
- Tecnología utilizada.

Para obtener toda esta información, utilizan el chip Illumina HumanOmniExpress-24. Mediante este chip pueden analizar más de 100000 marcadores genéticos.

#### **5.1.4. Laboratorio MiaDNA.**

Es un laboratorio de Reino Unido que oferta “Direct-to-consumer genetics testing”. Como en el resto de laboratorios, en su web (<http://miadna.com/>) podemos encontrar el procedimiento a seguir para comprar el kit, la recogida de la muestra y la comunicación de resultados. Este laboratorio oferta tres kits diferentes y con diferente precio: “Diet and Nutrition” por \$149; “Wellness and Lifestyle” por \$119 y “Children’s DNA Discovery” por \$119.

Dentro de la información que podemos obtener, se encuentra la siguiente:

- “Diet and Nutrition”. Los resultados reflejan la predisposición genética a determinados aspectos que pueden afectar al metabolismo, la tendencia a la obesidad, intolerancias alimenticias e incluso patrones de consumo.

- “Wellness and Lifestyle”. Proporcionan información sobre rasgos personales, como la predisposición a la calvicie, la esperanza de vida e incluso la búsqueda de apoyo social en situaciones de estrés.
- “Children’s DNA Discovery”. Dan información sobre el perfil genético de los niños, para poder ayudar a los padres a tomar decisiones marcadas por el bienestar y futuro de aquéllos.

## **5.2. Asesoramiento genético.**

Según la Sociedad Nacional de Consejeros Genéticos (National Society of Genetic Counsellors, NSGC) y la Junta Americana de Asesoramiento Genético (American Board of Genetic Counselling, ABGC), se define el asesoramiento genético como el hecho de proporcionar información y apoyo a individuos y familias en riesgo de sufrir una enfermedad genética. Según el NSGC y el ABGC, el asesoramiento incluye la interpretación de historias familiares, médicas y psicosociales para evaluar el riesgo genético, así como el proveer información modificada, en respuesta a las señales verbales y no verbales, de una manera "culturalmente sensible" y "no coercitiva" que promueva la toma de decisiones y guíe la prevención y el manejo de enfermedades.

Los individuos ahora tienen acceso a un número creciente de recursos de Internet que ofrecen servicios de genómica personal. A medida que se amplía la industria de pruebas genéticas directas al consumidor (DTC-GT), se ha empezado a pedir que se incluya con su venta el asesoramiento genético tantos antes como después de la prueba. Hoy en día, ya hay compañías que ofrecen asesoramiento genético, aunque muchas no lo incluyen en el precio del propio test. La genética está ganando mucha importancia en la asistencia sanitaria, lo cual, unido a la complejidad de la información genética proporcionada por los DTC-GT, hace que el asesoramiento genético cobre cada vez más importancia.

Un estudio (Harris et al., 2013 (17)) analizó una serie de empresas que ofrecen servicios de DTC-TC y su prestación de asesoramiento genético. De las 20 empresas que identificaron, 14 no proporcionan asesoramiento genético (aunque varias, como EasyDNA, sugieren que los compradores busquen consejo genético), cinco proporcionan asesoramiento (DeCODEme, GeneDx, Lineagen, Navigenics y Pathway Genomics) y una compañía (23andMe) ofrece lo que han denominado asesoramiento "independiente", es decir, asesoramiento ofrecido por una empresa externa decidiendo el consumidor si decide acceder a dicho servicio de asesoramiento. Varias de estas compañías afirman ser la única compañía de pruebas genéticas que oferta asesoramiento genético como parte del servicio de pruebas. Su análisis encontró que dos de estas compañías llevaban proporcionando servicios de asesoramiento genético más de 10 años, mientras que dos compañías comenzaron a ofrecer asesoramiento en 2008. Los sitios web varían la forma en que presentan sus servicios de asesoramiento genético. El

asesoramiento genético podía ser bien por teléfono, por Skype o por correo electrónico, lo que se denomina "telegenética".

### **5.2.1. Tipos de asesoramiento genético.**

A partir del análisis de este material, Harris y sus colaboradores (2013) (17) identificaron cuatro representaciones de la provisión de asesoramiento genético en el mercado:

- Asesoramiento integrado: el servicio de asesoramiento genético se comercializó como parte integrante del producto de prueba genética, como en el caso de GeneDx. Esta compañía había estado proporcionando asesoramiento genético durante más de 10 años, como parte de su servicio de pruebas genéticas especializadas en trastornos hereditarios raros. Este modelo de asesoramiento genético se asemeja mucho al papel más "tradicional" del asesoramiento genético. Al ser parte integrante del producto de prueba, el asesoramiento genético no se proporciona a discreción del consumidor. Más bien, la determinación de la idoneidad de la prueba, y la interpretación personal, se representan como parte del proceso de prueba, siguiendo un modelo de servicios clínicos.
- Asesoramiento discrecional: el consumidor elige si desea ponerse en contacto con el asesor genético de la compañía de DTC-GT, para asesoramiento sobre sus propios resultados o los resultados de sus pacientes.
- Asesoramiento independiente: un servicio ofrecido por una empresa externa. La asesoría independiente es un subtipo de asesoría discrecional, en la que el consumidor elige acceder al servicio.
- Asesoramiento sobre productos: una forma de asesoramiento genético en la que se provee información sobre la venta de la prueba, que en algunas circunstancias puede verse como muy similar a la asesoría tradicional previa a la prueba.

### **5.2.2. Roles de asesoramiento genético.**

Relacionada con los diversos tipos de asesoramiento genético proporcionados por las empresas DTC-GT está la representación de las funciones de los consejeros genéticos. En general, los asesores genéticos están representados en los sitios web de DTC-GT como expertos en genética personal. El conocimiento profesional de los asesores se enfatiza a través de marcadores tales como la certificación de la junta, directrices éticas, hipervínculos a sitios web muy respetados como la Sociedad Nacional de Asesores Genéticos y la investigación científica. La experiencia de los asesores genéticos es evidente en varios roles que se superponen como:

- El educador en genética: el asesor genético está representado en varios sitios con un papel en la educación del público general sobre la genética y el

producto de pruebas genéticas. Estos asesores genéticos también tienen un papel importante en la educación de profesionales sanitarios que vayan a dar información acerca de pruebas genéticas.

- El mediador: en muchos aspectos de su papel educativo, el asesor genético también actúa como mediador entre el cliente y el médico, o entre el cliente y la empresa que oferta DTC-GT.
- El asesor de estilo de vida/salud: el asesor genético ofrece consejos sobre el estilo de vida y el cambio de comportamiento de salud sobre una gama de enfermedades complejas y raras como resultado de los resultados de DTC-GT.
- El intérprete de riesgo: el asesor genético está representado en sitios web como especialista, experto en interpretación de riesgos. En general, la interpretación del riesgo se basa principalmente en la información genómica de los consumidores obtenida de la prueba genética. No se menciona la naturaleza potencialmente inespecífica o incierta de la información proporcionada por DTC-GT en los sitios web que analizaron o de las dificultades para interpretar la información genética sin el contexto de una historia familiar detallada.
- El empresario: varios asesores genéticos han fundado sitios web que proporcionan servicios de telegenética, siendo defensores del importante papel que tiene el asesoramiento genético en DTC-GT.

### **5.3. Legislación en España.**

Los test genéticos “directos al consumidor” no están actualmente legislados en España. Las principales leyes que hay ahora mismo en nuestro país relacionadas con test genéticos son: la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida (18), la Ley 11/2007, de 26 de noviembre, Reguladora del Consejo Genético, de protección de los derechos de las personas que se sometan a análisis genéticos y de los bancos de ADN humano en Andalucía (19); y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (20). En esta última ley se especifica que “solo podrán hacerse pruebas predictivas [...] con fines médicos o de investigación médica [...]” (artículo 9), esto se puede interpretar de dos maneras: los DTC-GT están prohibidos, ya que no entrarían dentro de esa definición, o bien se puede uno escudar en que conocer esos resultados puede tener unos fines médicos para el consumidor, ya que le pueden informar sobre su predisposición a padecer ciertas enfermedades.

### **5.4. Legislación en otros países.**

Un estudio, llevado a cabo por P. Borry et al. 2012 (21), elaboró un informe sobre la legislación de los DTC-GT en siete países europeos (Bélgica, Países Bajos, Suiza, Portugal, Francia, Alemania y Reino Unido). Todos los países cuentan con legislación nacional que se aplica en parte o totalmente a las pruebas genéticas del

DTC-GT. Sin embargo, ninguna legislación ha sido creada específicamente para regular los servicios de pruebas genéticas de DTC-GT. Como ocurre en España, la legislación en muchos países estipula que las pruebas genéticas deben ofrecerse únicamente con fines médicos o de investigación médica. En algunos países incluyen, además, el hecho de que tienen que acompañarse de asesoramiento genético, incluyendo información tanto de las limitaciones que pueden tener dichos test como sus posibles implicaciones físicas, psicológicas y sociales.

En Estados Unidos surgió la preocupación de una posible discriminación genética de cara a los seguros sanitarios y a diferentes situaciones de empleo. Por esto, surgió la redacción y aprobación de “*The Genetic Information Nondiscrimination Act*” (GINA) en 2008 (22). GINA es una Ley Federal que proporciona protección contra la discriminación genética, mediante la prohibición de pedir información genética de una persona o su familia a los seguros sanitarios o empresarios.

### **5.5. Impacto de los test genéticos en los consumidores.**

En la preparación de este trabajo, se han encontrado más de 15 artículos sobre las consecuencias que tienen en los consumidores este tipo de test genético “directo al consumidor”. Hay estudios realizados en personas que verdaderamente compraron el test y otros en los que los participantes se investigaban solo como potenciales consumidores. En general, el principal objetivo de dichos estudios era evaluar las reacciones psicológicas, los efectos que pueden tener en el comportamiento y la percepción del riesgo.

Respecto al impacto de los resultados de un test genético sobre el comportamiento saludable, una gran proporción de los participantes manifestaron su intención de modificar su estilo de vida (p.ej., dieta, ejercicio), tanto entre consumidores reales (23) como en consumidores hipotéticos (24)(25)(26). Además, se observó un modesto cambio respecto al comportamiento saludable, sobre todo en las personas que compraron un DTC-GT (27)(28)(29).

No se ha evidenciado un impacto en el comportamiento potencial del usuario tras un seguimiento de tres meses (30), así como tampoco se evidenció en un periodo más largo (1 año) (31)(32)(33). Se ha visto que el consejo dietético y nutricional personalizado basado en el DNA no tiene influencia en los usuarios tras un año de seguimiento (34).

Poco más de la mitad de las personas que utilizaron un DTC-GT comentaron sus resultados con un médico (23). Del mismo modo, el 60% de los usuarios de 23andMe que tuvieron mutaciones positivas, informaron que compartieron su resultado con su médico. Solo el 26% de los usuarios con resultados de mutaciones negativas compartieron la información con su médico (35). Se ha encontrado una mayor utilización de los servicios médicos entre las personas que se realizaron un test farmacogenético (36).

En general, el número de personas que afirman haber compartido sus resultados con un médico es bastante bajo (<30%) (27)(28). Tras un año de seguimiento, no se han encontrado cambios en el uso del sistema sanitario por aquellas personas que recibieron resultados genéticos personalizados comparadas con aquellas que no fueron testadas (33).

Además, la proporción de personas que se preocupó por sus resultados también fue bastante baja. Menos del 30% de los usuarios de DTC-GT afirmaron un cambio en su ansiedad en la salud (29) o sintieron ansiedad incluso si tenían la mutación positiva (35). Es más, no se observó un cambio entre los síntomas de ansiedad de base y los síntomas de ansiedad al año de haber recibido el resultado (32)(36).

En otro contexto, bastantes personas firmaron una petición apoyando el acceso no restringido a los tests genéticos “directos al consumidor”, manifestando además que el profesional sanitario ni el gobierno debería servir de intermediario a la hora de comprar dichos tests (37). La principal razón de que no se utilice el servicio de asesoramiento es la percepción de haber entendido los resultados del test (32). Sin embargo, se ha demostrado que el informar de un riesgo genómico por un profesional sanitario entrenado resulta en una mayor comprensión que si la información se obtiene online (38).

También se ha encontrado un riesgo de hacer una interpretación incorrecta de los resultados en personas que se realizaron un test genético “directo al consumidor” (28), y la mayoría de los usuarios de estos test consideraron que la información obtenida implicaba el diagnóstico de una enfermedad (23). Esta información contrasta con otros estudios, que revelaron que muchas personas eran conscientes del bajo valor predictivo de estos test (27) o de que informan del riesgo medio de padecer una enfermedad (29).

## **5.6. Privacidad.**

Con el avance de la tecnología y del “*cloud-computing*”, ha aumentado la preocupación por la privacidad de los datos de secuenciación de los usuarios. Un posible resultado del aumento de datos de secuenciación es la creación de una “nube biomédica”, que contendría todos esos datos protegidos, dando acceso únicamente a los investigadores (15).

Un estudio conducido por Rafiq et al. en 2015 (39) hizo una revisión de las guías europeas respecto a DTC-GT. Uno de los aspectos que analizaron fue la protección de la privacidad. Con la oportunidad de tener fácil acceso al diagnóstico molecular rápido, EASAC y FEAM (European Academics Science Advisory Council and Federation of European Academics of Medicine) declararon que los DTC-GT pueden proporcionar una mayor privacidad para la información de los individuos, en caso de la falta de recursos públicos o privados de atención de la salud. Se acepta comúnmente que los DTC-GT promueven la autonomía completa de los individuos, como una función de su empoderamiento. Sin embargo, hay que tener

en cuenta el destino y el robo de muestras genéticas, así como las preocupaciones sobre la protección de la privacidad (debido a los principales riesgos de seguridad planteados por Internet).

Hay preocupación por el uso indebido de los resultados de las pruebas para posibles nuevas aplicaciones de la investigación – a través del mantenimiento de perfiles de riesgo personal – y la transferencia de datos genéticos a terceros. Sin embargo, también mencionan que algunas de las compañías de DTC-GT cumplen con las políticas de protección de datos y no pasan la información genética de sus clientes a sus médicos sin el consentimiento explícito de los consumidores. Para el tratamiento responsable de la información genética, se recomendó que las autoridades adoptaran las medidas apropiadas para garantizar la privacidad y la confidencialidad.

## **6. CONCLUSIONES.**

---

En los últimos años, se ha visto un desarrollo espectacular del mundo de la genética. Esto se ha visto en parte favorecido por el avance en las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS). Sin embargo, este avance no habría sido posible sin el desarrollo de equipos y algoritmos informáticos que permiten el análisis del gran volumen de datos generados. Gracias a la computación en la nube, se han creado bases de datos de SNPs. Sin embargo, a pesar de haberse reducido los costes de la secuenciación, aún no resulta rentable aplicar la secuenciación masiva para obtener la información genética de un individuo. Esto último, unido al hecho de que aún no somos capaces de interpretar una parte importante de la información que se genera por NGS, ha dado lugar a que la mayor parte de los tests genéticos que se ofrecen hoy en día en el mercado se basen en un genotipado por arrays.

Este uso de arrays para el genotipado permite una obtención de datos más rápida, dando lugar al desarrollo de tests genéticos directos al consumidor (DTC-GT). En internet hay un gran número de empresas y laboratorios que ofrecen la posibilidad de comprar un test genético, sin necesidad de ser prescrito por un médico o profesional sanitario. Muchas empresas que ofrecen DTC-GT no lo acompañan de un asesoramiento genético, o bien lo venden como un servicio a parte. Un buen asesoramiento genético es importante para la correcta interpretación de los resultados. Actualmente, hay pocos profesionales médicos que tengan la formación adecuada tanto en genética como en asesoramiento genético, lo que supone un problema a la hora de poder asesorar a un paciente que acude a consultar los resultados obtenidos en un DTC-GT.

Respecto al impacto que estos tests tienen en los consumidores, se ha visto que aproximadamente el 50% de las personas que lo realizan lo comentan posteriormente con su médico, sin que se actúe por ello con un protocolo personalizado. En algunos estudios se ha comprobado que, a pesar de que el consumidor expresa su intención de modificar su estilo de vida, tras un año de seguimiento no se evidencia un impacto en su comportamiento habitual.

Existen importantes consecuencias asociadas a la disponibilidad de esta información genética; por ejemplo, en relación a la susceptibilidad de padecer graves enfermedades. Es esencial además tener en cuenta la privacidad de datos y proteger la vulnerabilidad del consumidor frente a terceros (compañías de seguros, discriminación social, etc...). En lo que respecta al marco legal de estos tests, en España es ambiguo y depende de la interpretación que se haga de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Actualmente, ningún país europeo tiene leyes específicas sobre DTC-GT, sin embargo, en países como Alemania y Francia la realización pruebas genéticas con fines diagnósticos o predictivos solo se pueden realizar por profesionales médicos. No obstante, esto es difícil de controlar, ya que se estas pruebas se pueden comprar por internet a otros

países. Para poder tener un control, sería necesaria la elaboración de una Ley reguladora a nivel global, una tarea aún pendiente.

## 7. BIBLIOGRAFÍA.

---

1. Gattaca (1997) - Quotes - IMDb [Internet]. [cited 2017 May 8]. Available from: <http://www.imdb.com/title/tt0119177/quotes>
2. EasyDNA Indonesia. Genetic Predisposition Health Test for Autoimmune Diseases | easyDNA Indonesia [Internet]. [cited 2017 May 8]. Available from: <https://www.easy-dna.com/genetic-predisposition-dna-testing/>
3. Genetic Testing | Weight Loss, Heart Health, Nutrition, Bone Health, DNA Diet [Internet]. [cited 2017 May 8]. Available from: <http://www.inherenthealth.com/>
4. Souilmi Y, Lancaster AK, Jung J-Y, Rizzo E, Hawkins JB, Powles R, et al. Scalable and cost-effective NGS genotyping in the cloud. *BMC Med Genomics* [Internet]. 2015;8(1):64. Available from: <http://bmcmmedgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12920-015-0134-9>
5. Adnan A. DNA Sequencing: Method, Benefits and Applications [Internet]. 2012 [cited 2017 Apr 19]. Available from: <http://www.biotecharticles.com/Genetics-Article/DNA-Sequencing-Method-Benefits-and-Applications-248.html>
6. Mardis ER. Next-Generation DNA Sequencing Methods. *Annu Rev Genomics Hum Genet* [Internet]. 2008;9(1):387–402. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.genom.9.081307.164359>
7. Perkel J. Making contact with sequencing's fourth generation. *Biotechniques* [Internet]. 2011 [cited 2017 May 31];50(2):93–5. Available from: <http://www.biotechniques.com/BiotechniquesJournal/2011/February/Making-Contact-with-Sequencings-Fourth-Generation/biotechniques-308942.html?service=print>
8. Pennisi E. Semiconductors Inspire New Sequencing Technologies. *Am Assoc Adv Sci* [Internet]. 2010 Mar 5 [cited 2017 May 31];327(5970):1190–1190. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20203024>
9. 23andMe. What is the difference between genotyping and sequencing? – 23andMe Customer Care [Internet]. 2015. Available from: <https://customercare.23andme.com/hc/en-us/articles/202904600-What-is-the-difference-between-genotyping-and-sequencing->
10. Medicina molecular [Internet]. Glosario. Available from: <http://medmol.es/glosario/?busq=si>
11. NIH. What are single nucleotide polymorphisms (SNPs)? - Genetics Home Reference [Internet]. National Institutes of Health (NIH). 2016 [cited 2017 Apr 30]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/snp>
12. De Monaco A, Berretta M, Pugliese S, Valente D, Ciaffarafa S, Di Francia R. Evaluation of genotyping methods and the relative cost of pharmacogenomics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(14):2084–7.
13. LaFramboise T. Single nucleotide polymorphism arrays: A decade of biological, computational and technological advances. *Nucleic Acids Res*.

- 2009;37(13):4181–93.
14. Bumgarner R. DNA microarrays: Types, Applications and their future. *Curr Protoc Mol Biol*. 2013;(206):1–17.
  15. Muir P, Li S, Lou S, Wang D, Spakowicz DJ, Salichos L, et al. The real cost of sequencing: scaling computation to keep pace with data generation. *Genome Biol* [Internet]. 2016;17(1):53. Available from: <http://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-016-0917-0>
  16. Hennen L, Sauter A, Van Den Cruyce E. Direct to consumer genetic testing: insights from an internet scan. *New Genet Soc* [Internet]. 2010 Jun [cited 2017 May 27];29(2):167–86. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14636778.2010.484232>
  17. Harris A, Kelly SE, Wyatt S. Counseling customers: Emerging roles for genetic counselors in the direct-to-consumer genetic testing market. *J Genet Couns*. 2013;22(2):277–88.
  18. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. BOE nº 126 Spain: BOE nº 126; 2006 p. 1–18.
  19. Ley 11/2007, de 26 de noviembre, reguladora del consejo genético, de protección de los derechos de las personas que se sometan a análisis genéticos y de los bancos de ADN humano en Andalucía. BOJA nº 246 Spain: BOJA nº 246; 2007 p. 1–17.
  20. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica [Internet]. BOE número 159 Spain: BOE num 159; 2007 p. 28826–48. Available from: <https://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>
  21. Borry P, van Hellemond RE, Sprumont D, Jales CFD, Rial-Sebbag E, Spranger TM, et al. Legislation on direct-to-consumer genetic testing in seven European countries. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2012;(20):715–21. Available from: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v20/n7/full/ejhg2011278a.html#bib8>
  22. 110th US Congress. Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008 [Internet]. United States; 2008 p. 881–922. Available from: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ233/content-detail.html>
  23. McGuire AL, Diaz CM, Wang T, Hilsenbeck SG. Social Networkers' Attitudes Toward Direct-to-Consumer Personal Genome Testing. *Am J Bioeth* [Internet]. 2009 Jun 22 [cited 2017 May 11];9(6–7):3–10. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15265160902928209>
  24. Vayena E, Ineichen C, Stoupka E, Hafen E. Playing a part in research? University students' attitudes to direct-to-consumer genomics. *Public Health Genomics* [Internet]. 2014 [cited 2017 May 11];17(3):158–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24777115>
  25. Nusbaum R, Leventhal KG, Hooker GW, Peshkin BN, Butrick M, Salehizadeh Y, et al. Translational genomic research: Protocol development and initial

- outcomes following SNP testing for colon cancer risk. *Transl Behav Med* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2017 May 11];3(1):17–29. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13142-012-0149-0>
26. Bansback N, Sizto S, Guh D, Anis AH. The Effect of Direct-to-Consumer Genetic Tests on Anticipated Affect and Health-Seeking Behaviors: A Pilot Survey. *Genet Test Mol Biomarkers* [Internet]. 2012 Oct [cited 2017 May 11];16(10):1165–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22931244>
  27. McGowan ML, Fishman JR, Lambrix MA. Personal genomics and individual identities: motivations and moral imperatives of early users. *New Genet Soc* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2017 May 11];29(3):261–90. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14636778.2010.507485>
  28. Kaufman DJ, Bollinger JM, Dvoskin RL, Scott JA. Risky business: Risk perception and the use of medical services among customers of DTC personal genetic testing. *J Genet Couns* [Internet]. 2012 Jun 26 [cited 2017 May 11];21(3):413–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278220>
  29. Egglestone C, Morris A, O'Brien A. Effect of direct-to-consumer genetic tests on health behaviour and anxiety: A survey of consumers and potential consumers. *J Genet Couns* [Internet]. 2013 Oct 3 [cited 2017 May 11];22(5):565–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547022>
  30. Boeldt DL, Schork NJ, Topol EJ, Bloss CS. Influence of individual differences in disease perception on consumer response to direct-to-consumer genomic testing. *Clin Genet* [Internet]. 2015 Mar [cited 2017 May 11];87(3):225–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798746>
  31. Wasson K, Sanders TN, Hogan NS, Cherny S, Helzlsouer KJ. Primary care patients' views and decisions about, experience of and reactions to direct-to-consumer genetic testing: A longitudinal study. *J Community Genet* [Internet]. 2013 Oct 7 [cited 2017 May 11];4(4):495–505. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12687-013-0156-y>
  32. Bloss CS, Wineinger NE, Darst BF, Schork NJ, Topol EJ. Impact of direct-to-consumer genomic testing at long term follow-up. *J Med Genet* [Internet]. 2013 Jun [cited 2017 May 11];50(6):393–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23559530>
  33. Reid RJ, McBride CM, Alford SH, Price C, Baxevanis AD, Brody LC, et al. Association between health-service use and multiplex genetic testing. *Genet Med* [Internet]. 2012 Oct 17 [cited 2017 May 11];14(10):852–9. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/gim.2012.52>
  34. Nielsen DE, Shih S, El-Sohemy A. Perceptions of genetic testing for personalized nutrition: A randomized trial of DNA-based dietary advice. *J Nutrigenet Nutrigenomics* [Internet]. 2014 [cited 2017 May 11];7(2):94–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170902>
  35. Francke U, Dijamco C, Kiefer AK, Eriksson N, Moiseff B, Tung JY, et al.

- Dealing with the unexpected: consumer responses to direct-access BRCA mutation testing. *PeerJ* [Internet]. 2013 [cited 2017 May 11];1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23638402>
36. Bloss CS, Schork NJ, Topol EJ. Direct-to-consumer pharmacogenomic testing is associated with increased physician utilisation. *J Med Genet* [Internet]. 2014 Feb [cited 2017 May 11];51(2):83–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24343916>
  37. Su Y, Borry P, Otte IC, Howard HC. “It’s our DNA, we deserve the right to test!” A content analysis of a petition for the right to access direct-to-consumer genetic testing. *Per Med* [Internet]. 2013 Sep [cited 2017 May 11];10(7):729–39. Available from: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pme.13.69>
  38. Haga SB, Barry WT, Mills R, Svetkey L, Suchindran S, Willard HF, et al. Impact of delivery models on understanding genomic risk for type 2 diabetes. *Public Health Genomics* [Internet]. 2014 [cited 2017 May 11];17(2):95–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24577154>
  39. Rafiq M, Ianuale C, Ricciardi W, Boccia S. Direct-to-Consumer Genetic Testing: A Systematic Review of European Guidelines, Recommendations, and Position Statements. *Genet Test Mol Biomarkers* [Internet]. 2015;19(10):535–47. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/gtmb.2015.0051>