



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Test genéticos directos al consumidor: beneficios, coste
y limitaciones**

Direct-to-consumer genetic testing: benefits, cost
and limitations

Autora: Marta Pérez Ruiz

Directora: Dra. Elena Cabezón Navarro

Santander, Junio 2019

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi profesora, la doctora Elena Cabezón Navarro, la tutoría de este trabajo, su atención y dedicación, así como su disponibilidad para atender todas mis preguntas y dudas sobre su desarrollo.

A mis padres, por todo el amor y apoyo incondicional, por no abandonarme cuando todo estaba oscuro, por enseñarme a soñar.

“Antes pensábamos que nuestro futuro estaba en las estrellas. Ahora sabemos que está en nuestros genes”. James Dewey Watson.

ÍNDICE

1. Resumen/abstract	1
2. Objetivos	2
3. Metodología	2
4. Introducción a los test genéticos directos al consumidor	3
4.1 Empresas y laboratorios que ofrecen este tipo de servicios.....	6
4.2 Procedimiento y coste.....	8
5. Estudios de asociación y técnicas de biología molecular aplicadas al análisis del genoma .10	
5.1 Estudios de asociación.....	10
5.2 Secuenciación.....	11
5.3 Genotipado de SNPs.....	14
6. Información genética ofertada por los test genéticos directos al consumidor	16
6.1 Enfermedades monogénicas.....	16
6.2 Factores de riesgo en enfermedades poligénicas.....	18
6.3 Genealogía y ascendencia.....	19
6.4 Parentesco.....	21
6.5 Compatibilidad farmacológica.....	22
6.6 Marcadores del estilo de vida y rasgos personales.....	23
7. Estrategia de mercado adoptada por las empresas que ofertan test genéticos directos al consumidor: modelo de mercado bilateral	24
8. Beneficios de los test genéticos directos al consumidor	26
8.1 Particularidades beneficiosas de los test genéticos directos al consumidor.....	26
8.2 Medicina personalizada.....	28
8.3 Bases de datos para investigación.....	30
9. Riesgos y limitaciones de los test genéticos directos al consumidor	32
9.1 Validez y utilidad de las pruebas.....	32
9.2 Autonomía del individuo y derecho de acceso a la información genética.....	34
9.3 Interpretación e impacto de los resultados en el consumidor.....	36
9.4 Falta de asesoramiento genético.....	38
9.5 Privacidad genética. Consentimiento informado en la era digital.....	40
9.6 Discriminación genética.....	44
9.7 Publicidad.....	46
9.8 Legislación y regulación.....	48
10. Conclusiones	52
11. Referencias bibliográficas	54
12. Anexo. Costes de test genéticos directos al consumidor	59

1. RESUMEN

El avance de la genética aplicada en el ámbito de la salud ha dado lugar al desarrollo de la medicina personalizada o genómica, un futuro cada vez más presente en la asistencia sanitaria. En este contexto y, en respuesta al cada vez mayor interés de las personas por el cuidado de su salud, han surgido los test genéticos directos al consumidor. La peculiaridad de estas pruebas genéticas es que se pueden solicitar por internet desde cualquier parte del mundo sin mediación de un profesional sanitario.

Para analizar el tipo de pruebas, su aplicación y repercusión, este trabajo expone las circunstancias que han conducido al auge de este mercado en los últimos años, las compañías que comercializan estos productos, las características particulares de los test y el tipo de información que ofrecen, así como diversas cuestiones relativas a las ventajas y limitaciones de esta nueva modalidad de análisis genético.

Palabras clave: test genéticos directos al consumidor, genómica, medicina personalizada, bioética, ingeniería genética.

ABSTRACT

Progress in applied genetics in the field of health has led to the development of personalized genomic medicine, a future increasingly present in healthcare. In this context and in response to the increasing interest of people in their health care, direct-to-consumer (DTC) genetic testing has developed quickly. The peculiarity of these genetic tests is that they can be requested online from anywhere in the world without involving health care professionals.

To analyze the type of tests, their application and impact, this work considers the circumstances that have led to the extension of this market in recent years, the companies that commercialize these products, the particular characteristics of the tests and the type of information they offer, as well as various issues related to the advantages and limitations of this new modality of genetic analysis.

Keywords: direct-to-consumer genetic testing, genomics, personalized medicine, bioethics, genetic engineering.

2. OBJETIVOS

- Sintetizar la información disponible en la literatura científica sobre el origen, desarrollo, uso y comercialización de los test genéticos directos al consumidor.
- Resumir las principales características de los ensayos genéticos aplicados a la medicina personalizada.
- Analizar el espectacular desarrollo de la ingeniería genética que ha conducido a la aparición de una revolucionarias pruebas genéticas de acceso directo a la población.
- Evaluar el impacto social de esta tecnología en lo referido a los test genéticos y la medicina personalizada, así como su repercusión en la bioética y el cuidado preventivo de la salud.

3. METODOLOGÍA

La metodología utilizada para la elaboración de este trabajo ha sido la revisión bibliográfica exhaustiva de la literatura científica en torno a las pruebas genéticas directas al consumidor y de todas aquellas cuestiones relacionadas con su aparición, evolución y aplicación mercantilizada. La búsqueda se ha realizado empleando fuentes bibliográficas de publicación reciente (últimos años) y fiabilidad elevada. La principal base de datos de investigación biomédica utilizada ha sido PubMed, aunque se han usado también otras fuentes bibliográficas, internet y manuales de referencia en genética molecular y otras especialidades médicas.

Asimismo, he utilizado una redacción propia para exponer el estado del arte de la revisión que he realizado sobre esta temática, añadiendo mis propios análisis, reflexiones, conclusiones y resúmenes en cada uno de los apartados. Adicionalmente, he incorporado la conclusión global, al final del trabajo, que he considerado más substancial.

4. INTRODUCCIÓN A LOS TEST GENÉTICOS DIRECTOS AL CONSUMIDOR

Desde la identificación del DNA como portador de información genética y la propuesta de estructura de doble hélice a mediados del siglo XX, gracias al trabajo llevado a cabo por James Watson, Francis Crick y Rosalind Franklin, se han logrado numerosos avances en el estudio del DNA genómico, tanto a nivel de investigación básica como de numerosas aplicaciones en múltiples campos, incluido el de la biomedicina. Se entiende por **genómica** al conjunto de estrategias y tecnologías empleadas para la caracterización molecular del genoma, incluyendo estructura, función, evolución y mapeo de los genomas. El desarrollo de esta disciplina ha permitido que en la década de los 70 emergiera una nueva y potente tecnología, la **ingeniería genética**, como principal área derivada de la biología molecular. Una vez concluido en 2003 el Proyecto del Genoma Humano (el avance más trascendente de la genómica estructural) se inició el análisis de las funciones de cada gen (genómica funcional, la parte de la genómica con mayores aplicaciones en la biomedicina) y la disección de la estructura y función de las proteínas (proteómica). Fruto de estos nuevos conocimientos ha surgido una gran variedad de campos de actividad en las ciencias de la salud, tales como el uso de biochips diagnósticos, terapia celular o terapia génica, de extraordinario interés diagnóstico y terapéutico (1).

Sin duda, nos encontramos en la era de la genómica, y con ella se ha desarrollado un nuevo concepto, el de **Medicina personalizada o genómica**, un enfoque emergente sobre la prevención y el tratamiento de las enfermedades que considera la variabilidad individual determinada por el medio ambiente, los estilos de vida y el genoma de cada persona (según establece *el National Institute of Health* (NIH) de Estados Unidos). En consecuencia, la medicina personalizada tiene como principal objetivo adaptar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad a las características individuales de cada paciente. Es evidente, por tanto, que la concepción clásica de medicina está cambiando, partiendo de la medicina curativa (diagnóstico y tratamiento), a la medicina preventiva (intervención para evitar o retrasar la aparición de enfermedad) y por último a la medicina predictiva (identificación del perfil genético para tratamiento personalizado) (2).

Este abordaje personalizado se realiza a través del análisis e integración de datos genómicos y otras ciencias *ómicas* relacionadas (entre otras proteómica, transcriptómica, metabolómica) con datos clínicos y del entorno del paciente, y es posible gracias al momento tan importante que estamos viviendo en la historia de la genética médica. En la actualidad es posible estudiar el genoma de una persona con las implicaciones clínicas, y también deontológicas, que eso conlleva. Las limitaciones económicas y técnicas son cada vez menores, pero, para lograr una adecuada integración de la información genética y la práctica clínica es necesaria una **adecuada formación y conocimiento de genética** por parte de los profesionales de la salud.

Nuestro **DNA** consta de 3.300 millones de nucleótidos organizados en 24 pares de cromosomas, los cuales contienen y transmiten la información genética. Un gen ocupa siempre el mismo lugar en un cromosoma determinado, y la posición equivalente en el homólogo. Conviene recordar que en términos genéticos clásicos, un **gen** es la unidad elemental de herencia y la secuencia de DNA que codifica un producto funcional, ya sean proteínas o RNA. Los genes están formado por intrones (regiones no codificantes) y exones (regiones codificantes) y la posición que ocupan en los cromosomas se denomina locus. A cada porción de secuencia concreta de DNA (génica o no) situada en un locus se denomina alelo. En cada individuo hay dos alelos en el mismo locus, que pueden ser idénticos o distintos (1).

La **variabilidad genética** se debe a variaciones en la secuencia del genoma y afecta tanto a regiones codificantes como a las no codificantes, definiéndose como la existencia simultánea en una población de genomas con distintos alelos para un locus determinado. Surge por tanto el concepto de individualidad genética; cada individuo tiene un genoma con una secuencia característica única. La relación de estas variaciones o polimorfismos con diversas enfermedades y otras características fenotípicas constituyen el objetivo de los test genéticos (1).

En esta línea, es importante establecer qué se entiende por **test genético**. El artículo 3 de la Ley española de Investigación Biomédica lo define como un procedimiento destinado a detectar la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos de material genético, lo cual incluye las pruebas indirectas necesarias para detectar un producto génico o un metabolito específico que sea indicativo de una determinada modificación genética (3). Por tanto, un test genético es cualquier análisis dirigido a obtener información sobre aspectos específicos del estatus genético de un individuo, permitiendo identificar si existe o no un cambio o mutación de un gen o de un cromosoma particular.

Existen diversos tipos de test genéticos. El Consejo de Europa emitió en 2012 información general y objetiva de los análisis genéticos por motivos de salud. Según dicho Consejo, los análisis genéticos pueden clasificarse en los siguientes tipos (4):

- *Análisis genético diagnóstico:* test utilizado ante la sospecha de una entidad concreta establecida por la presentación de síntomas del paciente. El objetivo es confirmar un diagnóstico y ayudar en el manejo y tratamiento de la enfermedad. También contribuye a solventar la incertidumbre diagnóstica informando al paciente de la afección que padece.
- *Análisis genético predictivo:* su objetivo es la detección de cambios genéticos que sugieran un riesgo de desarrollo de enfermedad más adelante. El sujeto sometido a este test está teóricamente sano y no manifiesta síntomas o signos de enfermedad. Este tipo de test, denominados también análisis de susceptibilidad genética, no aseguran que el paciente vaya a desarrollar la enfermedad, aunque tenga la mutación relacionada con la misma. Esto se debe a que la información obtenida de estos análisis hace referencia a las enfermedades poligénicas complejas en las que la epigenética, el ambiente y otros factores juegan un papel decisivo en la manifestación del fenotipo patológico. Es decir, la presencia de una secuencia de gen determinada no es suficiente para asegurar la futura aparición de enfermedad puesto que están implicados muchos factores que pueden influir en la expresión génica.
- *Análisis genético de portadores:* se basa en la búsqueda de portadores de alelos de genes mutados correspondientes a enfermedades monogénicas hereditarias, ya sean recesivas o dominantes. Los portadores de alelos con expresión dominante, aun siendo heterocigotos, van a manifestar la enfermedad en algún momento de su vida. Sin embargo los portadores de alelos recesivos solo van a desarrollar la enfermedad si son homocigotos (con los dos alelos alterados). En ambos casos existe riesgo de transmitir el alelo mutado a la descendencia, por lo que estos test tienen una gran utilidad en el consejo genético preconcepcional.
- *Análisis farmacogenético:* la lectura del DNA en este ámbito permite conocer la sensibilidad de un individuo a una terapia específica, pudiendo usar estos datos para establecer un tratamiento individualizado ideal, conociendo de antemano si necesita una menor o mayor dosis para que resulte eficaz un fármaco determinado o si es susceptible a presentar reacciones adversas.

El artículo 46 de la citada Ley de Investigación Biomédica establece que los análisis genéticos se realizarán para la identificación del estado de afectado, de no afectado o de portador de una variante genética que pueda predisponer al desarrollo de una enfermedad específica de un individuo, o condicionar su respuesta a un tratamiento concreto (3).

Existen diversas clasificaciones que engloban, con ligeras variaciones, los mismos tipos de análisis. Sin embargo, hay que tener en cuenta que existen también otros tipos de test genéticos no incluidos en estas definiciones, debido principalmente a que en la actualidad no se utilizan en la práctica clínica habitual. Algunos ejemplos son los análisis genéticos para identificación de individuos en genética forense, los análisis de ancestros, los estudios de parentesco, los test identificativos de información fenotípica determinante de rasgos anatómicos y otros muchos como los relacionados con el estilo de vida del individuo (respuesta a una dieta determinada o al ejercicio físico, tendencia a desarrollar dependencias, tendencia a obesidad, etc). Como comentaré más adelante, estos tipos de análisis sí se emplean en los denominados *test genéticos directos al consumidor*.

Habitualmente, es el médico el que ante una determinada sospecha solicita una prueba específica de DNA al laboratorio para interpretar posteriormente los resultados y comunicarlos de la mejor manera posible al paciente, tomando las medidas terapéuticas oportunas si se precisan. El gran progreso tecnológico que hemos mencionado ha aumentado significativamente el uso de test genéticos en la práctica clínica habitual. Sin embargo, también ha facilitado una creciente disponibilidad de test genéticos fuera del ámbito clínico. La mayor implicación de los pacientes en su autocuidado ha supuesto la aparición de un mercado emergente de los denominados **test genéticos directos al consumidor** (DTC-GT, por sus siglas en inglés). Desde 2006 en adelante han surgido numerosas empresas privadas que ofrecen directamente al consumidor un servicio de pruebas genéticas basadas en el uso de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) para determinar variantes específicas de enfermedad e identificación de marcadores genéticos asociados con enfermedades, así como el análisis de ancestros, relaciones de parentesco, respuesta a fármacos, rasgos comunes y determinados aspectos relacionados con el estilo de vida. También ofrecen la secuenciación completa del genoma (5).

Las principales características que definen a los DTC-GT y que los diferencian de los análisis genéticos convencionales (utilizados dentro de los sistemas de salud) es que el usuario puede solicitar estos servicios analíticos directamente *on line* o en farmacias sin prescripción médica y a un precio razonable. Los test se venden directamente al consumidor vía internet, televisión o a través de cualquier otra estrategia de marketing que **no involucra a profesionales de la salud**. Por lo tanto los test genéticos en este contexto se han convertido en un producto de comercialización con disponibilidad de acceso directo para el consumidor, independientemente del estado de salud del mismo. En numerosas ocasiones el interés en solicitar estos test es la curiosidad y no tanto el padecimiento o sospecha de enfermedad.

Al mismo tiempo que ha ido evolucionando la industria de laboratorios que ofertan test genéticos, los DTC-GT están atrayendo un interés creciente por parte de científicos, gobiernos y consumidores. Los beneficios y riesgos alrededor de estos análisis genéticos son muy variados. Los principales **beneficios** de los DTC-GT se basan en el desarrollo de la medicina personalizada, la mayor implicación del paciente en los temas referentes a la salud y la creación de bases de datos genéticos para investigación, cuyo principal objetivo es el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de fármacos dirigidos.

Obviamente, el uso de estas técnicas implica también **riesgos**. El debate científico se ha centrado en la validez y utilidad clínica de los análisis comerciales, puesto que a pesar de que algunos de ellos disponen de validez comprobada, otros muchos no tienen evidencia científica clara de relación entre la variante genética asociada y la supuesta manifestación fenotípica de la misma. Desde el punto de vista ético, hay muchos aspectos que abordar y que están generando mucha preocupación pública. Uno de ellos es la ausencia o la calidad del consejo genético previo y post-realización del test así como la inexistencia de supervisión médica individualizada. Los resultados derivados del análisis tienen un impacto en el individuo, éste puede asumir implicaciones erróneas si no dispone de una persona con formación específica que le proporcione consejo genético. Otros aspectos alarmantes son la falta de regulación y legislación de estos servicios, así como todo lo referente a privacidad genética, discriminación genética, consentimiento y uso de estos test en menores e incapaces.

En los sub-apartados siguientes, analizaré todos estos aspectos.

4.1 Empresas y laboratorios que ofrecen este tipo de servicios

El boom de los test genéticos directos al consumidor comienza a principios de este siglo, gracias a la información obtenida a partir del Proyecto Genoma Humano. La principal característica que define este siglo y que tiene mucha implicación en el tema que nos ocupa es la expansión tecnológica y de la información, la era de la digitalización y el acceso masivo a internet.

El origen de las DTC-GT se encuentra probablemente en **Myriad Genetics**. Esta empresa de diagnóstico molecular fue fundada en 1991 en Utah, Estados Unidos, 10 años después de la secuenciación del genoma humano, siendo una de las primeras compañías genómicas de la historia. Esta empresa ha descubierto varios genes causantes de enfermedad, entre los que se encuentran los conocidos BRCA1 y BRCA2 (asociados al cáncer de mama y ovario hereditarios). Entre septiembre de 2002 y febrero de 2003 sacó al mercado la primera prueba genética médica legítima directa al consumidor consistente precisamente en el análisis de BRCA. No emplearon el modelo vía web que caracteriza a los DTC-GT contemporáneos, limitándose a una campaña publicitaria en Denver y Atlanta. En la actualidad no ofertan test directos al consumidor sino que ofrecen sus productos y asesoramiento a profesionales de la salud (6).

La primera empresa en ofrecer un test genético de venta directa a los usuarios a través de Internet fue **deCODEme Genetics**, una empresa islandesa de investigación biofarmacéutica fundada en 1996 cuyo objetivo era identificar genes asociados con enfermedades mediante estudios en la población, y así aplicar los conocimientos adquiridos para desarrollar fármacos dirigidos. En el año 2007 lanzó el primer servicio a través de la web ofreciendo análisis de DNA a los ciudadanos islandeses con el objetivo de formar una base de datos genética que les permitiera hacer estos estudios al mismo tiempo que obtenían beneficio de la venta de los test. Esta empresa, al igual que Myriad, se considera uno de los líderes mundiales en el descubrimiento de factores de riesgo genéticos en enfermedades comunes, pero se ha enfrentado a diversas polémicas debido a la privacidad y consentimiento en sus investigaciones por lo que en 2013 dejaron de ofertar test genéticos a particulares, ofreciendo únicamente en la actualidad servicios a profesionales (7).

Otra empresa pionera en DTC-GT (probablemente la más conocida) es **23andMe**, fundada en California en 2006, y que en 2007 lanzó un servicio Web ofertando test genéticos directos al consumidor. Esta empresa persigue usar datos para revolucionar la salud, el bienestar y la investigación a través del entendimiento y empoderamiento del DNA. Aunque es una compañía

estadounidense, decidieron ampliar la oferta al mundo entero por lo que se pueden adquirir sus kits genéticos desde prácticamente cualquier país del mundo. Por este motivo, actualmente, cuentan con más de 1 millón de clientes y disponen de una de las bases de datos genéticas existentes de mayor tamaño. Sin lugar a dudas, dentro de la bibliografía existente de los DTC-GT esta compañía es la más analizada. Quizás por eso, ha tenido muchas críticas y problemas con la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (FDA) por lo que han tenido que limitar su oferta de SNPs (8). A lo largo del trabajo ahondaré en estos problemas.

A partir de estas compañías empezaron a surgir numerosas empresas que se han unido a este modelo de negocio. Actualmente hay decenas de ellas. Por destacar algunas: **GeneByGene (9)**, otra gran compañía americana que oferta la secuenciación completa del genoma, **PathwayGenomics (10)**, la primera empresa de este tipo en utilizar IBM Watson (un innovador sistema de inteligencia artificial), **AnyLabTestNow (11)**, que oferta cualquier tipo de análisis clínico además de genético, **EasyDNA (12)**, conocida por sus pruebas de paternidad, **FamilyTreeDNA (13)**, especializada en estudios de ancestros con una de las mayores bases de datos de DNA autosómico, DNA-Y y DNA mitocondrial, **MyHeritage (14)**, una plataforma genealógica online con su propia aplicación de móvil que además de ofertar estudios de antepasados te permite crear tu propio árbol genealógico y compartirlo con otros usuarios pudiendo encontrar parentesco con extraños, **Genetrainer (15)**, que personaliza entrenamientos a través del análisis del ADN, **MapMyGenome, Positive Bioscience y Xcode Life Sciences (16)**, importantes empresas de biología molecular que ofertan DTC-GT con sede en la India, y un largo etcétera.

Debido a diversas controversias acerca de estos métodos de venta, muchas de estas empresas, (como por ejemplo **Color Genomics (17)**), obligan a que las pruebas sean supervisadas por un médico o asesor genético, ya sea proporcionado por el cliente o por la propia empresa, aunque la calidad de los profesionales de las compañías está siendo cuestionada.

En España también han surgido empresas DTC-GT, como por ejemplo, Tellmegen, 24genetics y Made Of Genes (actual Genomcore):

- **Tellmegen** es una empresa valenciana fundada en 2014 que ofrece DCGT de riesgo de enfermedades, compatibilidad farmacológica, enfermedades monogénicas, rasgos personales y estudios de ancestros. En su página Web refieren tener un objetivo claro: que cualquier persona pueda tener acceso a su información genética de manera fácil, actualizada y con precio asequible. Inicialmente trabajaban solo en España pero se han expandido en los últimos años y disponen en la actualidad de varias sedes en Arabia, Reino Unido, Senegal, México, Estados Unidos, Chile y Medio Oriente, con clientes en más de cien países (18).

- **24genetics** es una empresa madrileña fundada en 2017 que ofrece varios test, destacando su especialidad en estudios de ancestros. Además ofertan la secuenciación completa del genoma o del exoma y la posibilidad de contratación de un servicio anual de vigilancia activa denominado *Gene Patrol* consistente en reanalizar las muestras genéticas cada 3, 6 o 12 meses en función de los nuevos descubrimientos. Afirman ser un catalizador para que la medicina individualizada se propague con la mayor rapidez posible. Tienen sedes en Boston, México y Reino Unido y tiene previsto abrir otra sucursal en Asia para expandir el mercado en esa zona (19).

- **Made of genes** es una empresa catalana fundada en 2015 que inicialmente ofrecía a los consumidores secuenciar su DNA y almacenarlo de forma segura en una nube blindada para su posterior análisis a lo largo de la vida del cliente. La idea era que el usuario pudiera acceder a su información genética siempre que quisiera, una posibilidad que, con el tiempo sería más útil debido a los avances y descubrimientos en torno al genoma. Sin embargo, desde 2018, su oferta tecnológica se dirige únicamente al sector profesional y se comercializa bajo la marca Genomcore (20).

4.2 Procedimiento y coste

El **procedimiento** (Fig. 1) empleado en la realización de los DTC-GT es relativamente sencillo y se puede resumir en los siguientes pasos:

1. El cliente entra en la página web de alguna compañía que oferte DTC-GT, selecciona el kit genético que le interesa y procede a su pago con aceptación previa del consentimiento informado vía *on line*.
2. El kit es entregado en la casa del cliente para la recolección de una muestra de saliva.
3. Se envía la muestra al laboratorio de la empresa contratada.
4. Se realiza la extracción y análisis de ADN con las correspondientes técnicas genéticas.
5. El consumidor tiene a su disposición los resultados en línea a través de una cuenta WEB personalizada de 6 a 8 semanas después de la recepción de la muestra por parte de la empresa. En algunos casos se mandan los resultados por vía postal o correo electrónico.

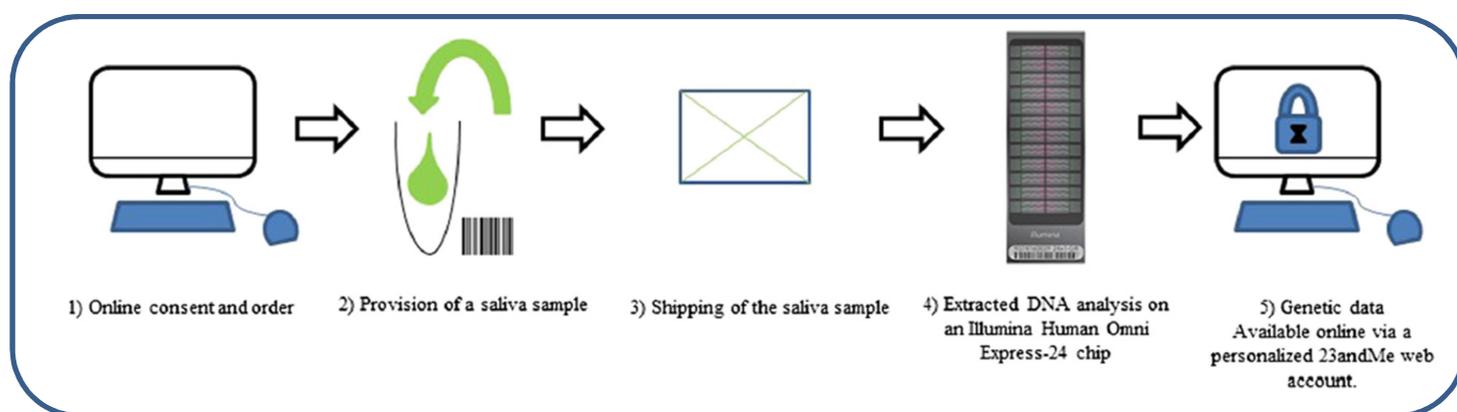


Figura 1. Servicio genético DTC-GT de 23andMe (imagen obtenida en <https://www.23andme.com>) (8).

En cuanto al **coste**, varía de unas empresas a otras y de los servicios solicitados. El anexo refleja los costes de los distintos DTC-GT ofertados por algunas de las compañías mencionadas.

Hay que recordar que el Proyecto Genoma Humano tenía como objetivo la secuenciación de los 3.300 millones de pares de bases del genoma haploide, tardó 13 años en realizarse y supuso una inversión de más de 3.000 millones de dólares (1). Sin embargo, como podemos observar, actualmente podemos obtener un análisis de nuestro DNA en 6-8 semanas por un coste que varía entre 200 EUR el genotipado y 1.000 EUR la secuenciación completa... ¿cómo es esto posible?

Lo cierto es que el precio de los test ha ido disminuyendo progresivamente principalmente por los siguientes motivos:

- **Desarrollo y abaratamiento de las técnicas de secuenciación.** Este aspecto es quizás el más importante, ya que en la actualidad permite analizar el DNA con mucha rapidez. Lo analizaré más detalladamente en el apartado siguiente.
- **Venta de biobancos.** La venta de estos productos permite a las empresas obtener muestras biológicas de una gran cohorte con el correspondiente consentimiento en un corto espacio de tiempo y la consiguiente creación de bases de datos genéticas. Estos bancos de DNA están siendo explotados y utilizados como fuente de beneficios debido a su venta a laboratorios de investigación, que tienen grandes dificultades para conseguir bases de datos de estas proporciones (5). Este punto también será analizado más adelante, concretamente en los apartados 7 y 8 de este trabajo.

- Aumento exponencial del número de consumidores en un periodo muy corto de tiempo** (Fig. 2). Actualmente los DCGT constituyen una de las 10 tendencias mundiales de consumo, según un análisis realizado por *Euromonitor International*. La mayoría de los consumidores no conocían la existencia de las pruebas genéticas cuando 23andMe empezó a comercializarlas hace una década. Sin embargo, este mercado se está convirtiendo rápidamente en una corriente global, gracias a la caída de precios, mejor comercialización, distribución y cambios regulatorios positivos. La creciente curiosidad de la población acerca de su composición genética y el interés por la salud y cuidados personalizados están alimentando la demanda de kits de DNA caseros. Los clientes van desde aquellos con una preocupación genuina por su riesgo de desarrollar ciertas enfermedades hereditarias (como el BRCA1/BRCA2) a aquellos que simplemente quieren descubrir nuevos parientes o hacer mejoras de estilo de vida basadas en hallazgos de salud. Actualmente el crecimiento de este mercado es mundial, habiendo generado 70 millones USD de beneficios en 2015, estimándose una elevación a 340 millones USD en 2022 (*Credence Research*) (5, 21).

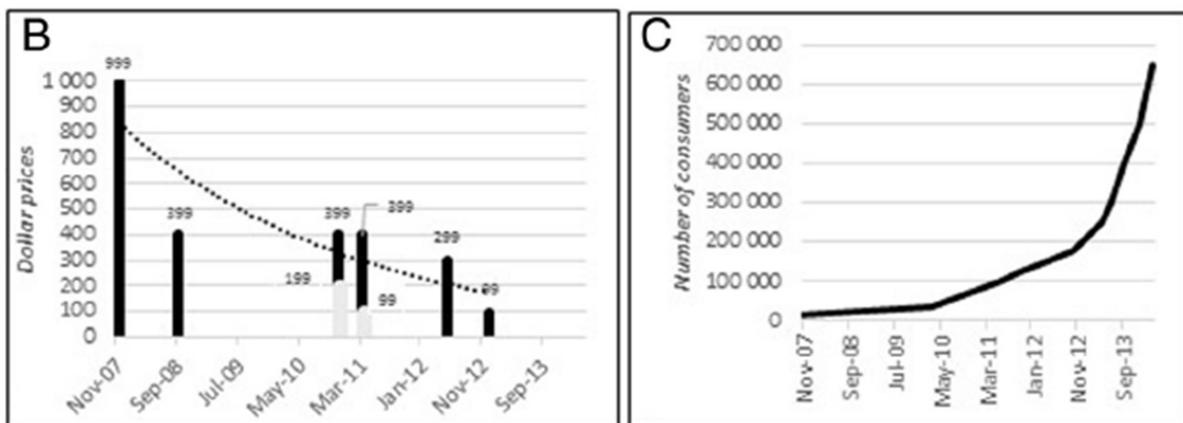


Figura 2. B: el aumento casi exponencial en el número de usuarios en 23andMe coincide con el descenso del precio del kit a \$99 en noviembre 2012. C: aumento del número de usuarios a lo largo del tiempo (imagen obtenida de Stoekle et al. 2016) (5).

- Patentabilidad de los genes.** En investigación, la posibilidad de patentar genes humanos es uno de los temas más controvertidos desde el punto ético. Tal es así, que las patentes de genes, líneas de células humanas, células madre o proteínas se contemplan en legislaciones internacionales de diferentes países. Muchos de ellos limitan su alcance y tratan de controlar el impacto negativo que la comercialización de patentes puede tener en el coste de los servicios sanitarios, con el objeto de reducir la desigualdad en el acceso a los tratamientos que surgen de estos descubrimientos y para preservar el libre flujo de información en la investigación. En 1994 y 1995, la compañía Myriad identificó los genes BRCA1 y BRCA2 en los cromosomas 17 y 13. En aquel momento, dicha compañía solicitó y obtuvo diferentes patentes relacionadas con las secuencias de estos genes en diversas jurisdicciones, entre ellas Estados Unidos y la Unión Europea. Sin embargo, desde 2004 la Oficina Europea de Patentes viene revocando la titularidad de estos genes al considerar que no cumplen los criterios de patentabilidad exigidos, ya que la invención carecía tanto de novedad como de aplicación industrial y que, además, la patente no divulgaba la invención de manera suficiente para que un experto en la materia pudiera replicarla. Por eso, en 2009 en EEUU se solicitó la nulidad de estas patentes y finalmente, en 2013, la Corte Suprema de este país sentenció: *“un segmento natural de ADN es un producto de la naturaleza y no es patentable simplemente por haber sido aislado, aunque el cDNA (DNA obtenido a partir de la expresión de los exones) sí es patentable porque no ocurre de forma natural”*. Es decir, los genes aislados no son susceptibles de ser patentados al considerarse productos de la naturaleza (22, 23).

Este caso supuso un antes y un después en el coste y disponibilidad de los test genéticos. Previamente los análisis del genoma estaban muy limitados por temor a infringir los derechos de patentes. El análisis de BRCA solo podía ser comercializado por Myriad y rondaba los 4000 USD, mientras que pocas horas después de la resolución judicial numerosas empresas competidoras pudieron sacar al mercado análisis similares por un precio promedio de 995 USD. Esta sentencia ha sido crucial en el abaratamiento de los DTC-GT, además de suponer un avance determinante para la investigación genética con todas las consecuencias beneficiosas para la salud que eso supone (22).

5. ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN Y TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR APLICADAS AL ANÁLISIS DEL GENOMA

Actualmente las técnicas de biología molecular empleadas en los test genéticos que se ofertan al consumidor están basadas en la **secuenciación completa del genoma o del exoma** o en el **genotipado de SNPs** (polimorfismos de un solo nucleótido). Ambas tecnologías se aplican en **estudios de asociación** con el objetivo de identificar determinados marcadores genéticos asociados con enfermedades y algunas variantes causales específicas.

Como se acaba de mencionar, el gran desarrollo de las técnicas de biología molecular es uno de los principales motivos por los que se han abaratado sustancialmente los test genéticos, así como el responsable de la disminución del tiempo requerido para analizar el DNA. Este apartado recoge los estudios de asociación genómicos, así como los fundamentos de las técnicas de biología molecular aplicadas a estos fines.

5.1 Estudios de asociación

Los **estudios de asociación de genoma completo** (GWAS por sus siglas en inglés) se utilizan en investigación genética para asociar variaciones genéticas específicas a rasgos observables (1). Estos estudios son muy útiles para identificar variantes y polimorfismos (propósito de los test genéticos), estableciendo la relación entre el factor fenotípico de interés y la secuencia de DNA correspondiente.

Para identificar marcadores genéticos indicadores de riesgo de enfermedad (u otros rasgos) es necesario analizar y comparar los genomas de un amplio número de individuos; si una determinada secuencia aparece siempre con el mismo fenotipo se presupone que ese polimorfismo se relaciona con esa característica fenotípica. El desarrollo de las técnicas de secuenciación y de la bioinformática han hecho posible la creación de **bases de datos genéticas**, lo que ha permitido realizar estudios de variación genética humana a gran escala. A partir del denominado *1000 Genomes Project*, se han impulsado numerosos proyectos cada vez más grandes, que han supuesto la secuenciación de miles de genomas (24).

Uno de los proyectos más relevantes es el *100.000 Genomes Project*, ya considerado uno de los hitos genómicos del siglo XXI. Este proyecto ha secuenciado 100.000 genomas de células sanas y cancerosas de alrededor 85.000 pacientes pertenecientes al *National Health Service (NHS)* del Reino Unido. Fue lanzado a finales de 2012 por el entonces primer ministro británico, David Cameron, y ha sido desarrollado por *Genomics England*, una compañía propiedad del *Department of Health & Social Care*. Los objetivos principales del proyecto son crear un programa ético y transparente basado en el consentimiento informado, establecer un servicio de medicina genómica en el NHS, permitir investigaciones médicas que conduzcan al descubrimiento de nuevos conocimientos y poner en marcha el desarrollo de la industria genómica en R. Unido.

En 2015 se dieron a conocer los resultados de la secuenciación de 10.000 genomas y a finales de 2018 se anunció la consecución de los 100.000, aunque los resultados serán revelados a lo largo de este año (25).

Estos proyectos están revolucionando nuestra comprensión de la relación entre la variación genómica y el fenotipo.

Se estima que solo el 0,1% del genoma humano es variable entre los distintos individuos. Las formas más frecuentes de variación de DNA se denominan **SNPs o polimorfismos de una sola base** y consisten en sustituciones de una base por otra, siendo el principal objeto de investigación de los GWAS. Los SNPs están presentes en el genoma humano con una frecuencia de 1 por cada 1000 bases. Aproximadamente el 80% están presentes en regiones no codificantes, mientras que el 20% restante podría estar relacionado con variaciones de algún gen de interés. Se han identificado más de 10 millones de SNPs encontrándose recogidos en numerosas bases de datos, tales como HapMap, dbSNP, y HGVbase (27, 28).

Sin embargo, es importante resaltar que aunque los GWAS informan de riesgos y asociaciones entre variaciones genéticas y rasgos patológicos, en sí mismos no explican la manifestación de un determinado fenotipo ni identifican los agentes causales, por lo que estos estudios están limitados. Hay que tener en cuenta también factores epigenéticos y ambientales, puesto que el genotipo no es el único determinante del fenotipo. Además, algunas enfermedades complejas están relacionadas con numerosos polimorfismos lo que dificulta su estudio. Adicionalmente, hay que tener presente que normalmente solo se estudian los SNPs más frecuentes, lo que deja fuera del estudio un gran número de polimorfismos.

En conclusión, **tener una variante relacionada con una enfermedad no implica necesariamente que se vaya a desarrollar dicha enfermedad**, simplemente implica una mayor probabilidad de riesgo.

5.2 Técnicas aplicadas al análisis del genoma: secuenciación

En 1953, James D. Watson y Francis Crick formularon un modelo de estructura de doble hélice del DNA, pero hasta la década de 1970 era muy difícil y costoso secuenciar incluso fragmentos de sólo 5 a 10 nucleótidos. Fue en 1977 cuando se publicaron dos métodos pioneros y determinantes en la secuenciación del DNA, el **método químico de Maxam y Gilbert** y el **método enzimático de Frederick Sanger**, siendo este último el más utilizado durante los siguientes 30 años.

El **método enzimático de Sanger** emplea cebadores específicos y una DNA polimerasa que sintetiza hebras complementarias de la región que interesa secuenciar, añadiendo didesoxinucleótidos, ddNTP (análogos estructurales de los desoxinucleótidos) que detienen la síntesis debido a la falta de grupo –OH en 3' impidiendo que se forme el enlace fosfodiéster con el siguiente nucleótido. Esta interrupción ocurre de forma aleatoria ya que en la mezcla de reacción se incluyen también los cuatro desoxirribonucleótidos completos. Los ddNTP están marcados con fluorocromos diferentes (ddAdeninaTP, ddGuaninaTP, ddCitosinaTP, ddTiminaTP) de tal manera que señalan el dNTP complementario. Posteriormente, las 4 mezclas de moléculas obtenidas se separan mediante electroforesis en calles electroforéticas diferentes, siendo el tamaño de la molécula el indicador de la posición del ddNTP en la secuencia. La automatización en electroforesis capilar y el empleo de 4 fluorocromos diferentes permiten combinar el resultado de las 4 reacciones y aplicar la mezcla en un mismo pocillo de gel de electroforesis generándose un registro informatizado de los 4 perfiles de color que se interpretan como una secuencia (1).

Gracias a los avances de automatización y paralelización de procesos, la técnica de Sanger permitió llevar a cabo la primera secuenciación completa del genoma humano en 2004 con cientos de termocicladores y secuenciadores trabajando simultáneamente en diferentes laboratorios. Aun así, el **Proyecto Genoma Humano** requirió varios años y numerosos recursos, lo que puso en evidencia la necesidad de desarrollar técnicas más rápidas y baratas. Por eso, en el mismo año 2004 el *National Human Genome Research Institute* (NHGRI) inició un programa de financiación con el objetivo de reducir el coste de la secuenciación del genoma humano a 1000 USD en 10 años (24). Este estímulo condujo al desarrollo y comercialización de los **métodos de secuenciación masiva o de nueva generación (NGS por sus siglas en inglés)**.

Estos NGS son muy variados y emplean diferentes técnicas, algunas basadas en la secuenciación de Sanger y otros mediante tecnologías alternativas. La característica común de todos ellos es la capacidad de secuenciado masivo (millones de reacciones de forma paralela) y la posibilidad de análisis sin necesidad de electroforesis, permitiendo analizar el genoma mucho más rápido y a un coste inferior. Sin embargo, un problema que presentan es que no permiten realizar lecturas tan largas como el método de Sanger, haciendo más difícil el ensamblaje del genoma y requiriendo el desarrollo de nuevos y complejos algoritmos de alineación. Aun así, con los años han mejorado sustancialmente las secuencias obtenidas y en algunos casos alcanzan longitudes comparables a las obtenidas mediante la aplicación de la metodología Sanger (1, 24).

Actualmente muchas compañías han desarrollado y mejorado los dispositivos de secuenciación iniciales aunque mantienen la técnica de secuenciación básica subyacente. A continuación se mencionan algunos métodos de secuenciación masiva, en particular aquellas tecnologías pioneras más significativas (24, 26):

- **Pirosecuenciación, Roche/454 Life Sciences** (Fig. 3): el primer método NGS que salió al mercado en 2005. Se obtiene, en primer lugar, una librería de los fragmentos que se quieren secuenciar, se desnaturaliza y se amplifica el DNA distribuyendo los fragmentos obtenidos en pocillos en los que se realiza la lectura de manera paralela. A continuación se sintetizan hebras complementarias detectando la reacción quimioluminiscente del pirofosfato liberado durante la elongación de los nucleótidos. Esta técnica permite determinar las secuencias en tiempo real.

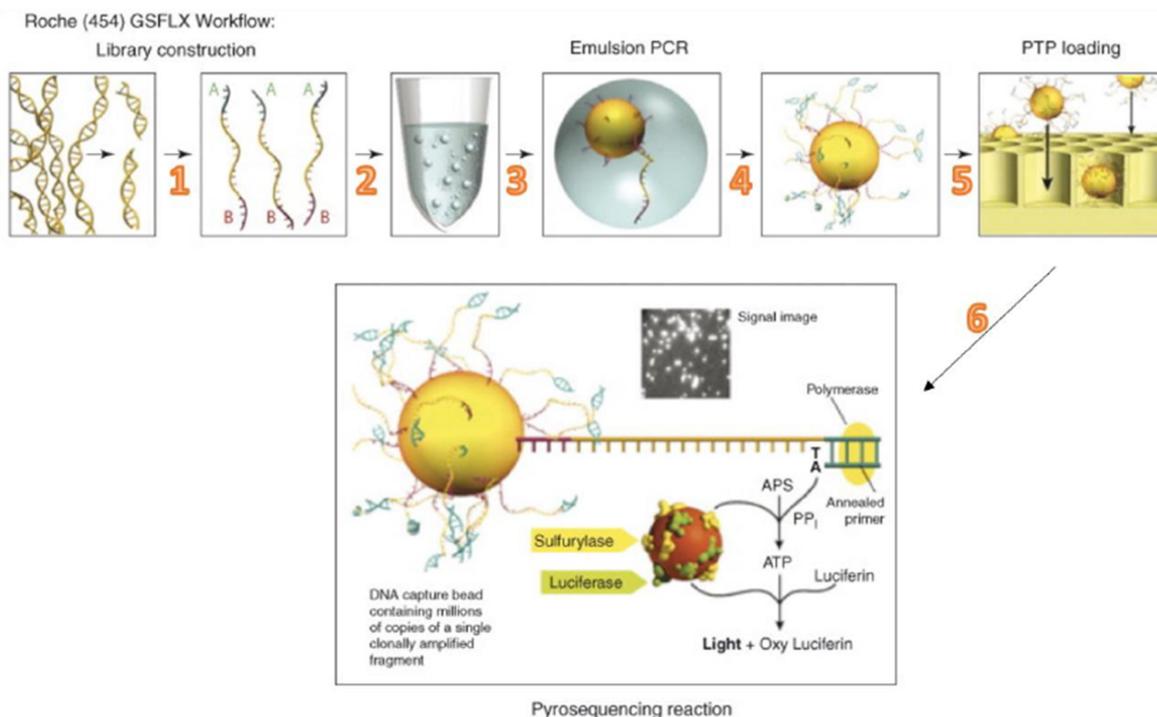


Figura 3. Pirosecuenciación Roche/454 (imagen obtenida de Mardis, E.R. 2008) (85).

- **Secuenciación con terminadores reversibles, Illumina/Solexa** (Fig. 4): la segunda tecnología que se comercializó en 2006, basada en la secuenciación con terminadores reversibles. Inicialmente se obtiene la librería fragmentando el DNA y amplificándolo en puente en una superficie sólida. Posteriormente, al igual que el método Sanger, se emplean los 4 nucleótidos terminadores marcados fluorescentemente aunque en este caso se puede desbloquear el carbono 3' de tal manera que después de registrar la señal se siguen adicionando nucleótidos en un ciclo reiterado. Actualmente, esta es la tecnología más utilizada debido a que ofrece productos muy efectivos y competentes a precios razonables (MiniSeq, HiSeq X Ten). Por ejemplo, HiSeq X Ten permite secuenciar el genoma completo por 1000 USD, de hecho es el sistema que utilizan las compañías que ofrecen DTC-GT por secuenciación. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos equipos requieren una gran inversión inicial y mantenimiento (cada máquina de HiSeq tiene un precio en torno a 1 millón de USD).

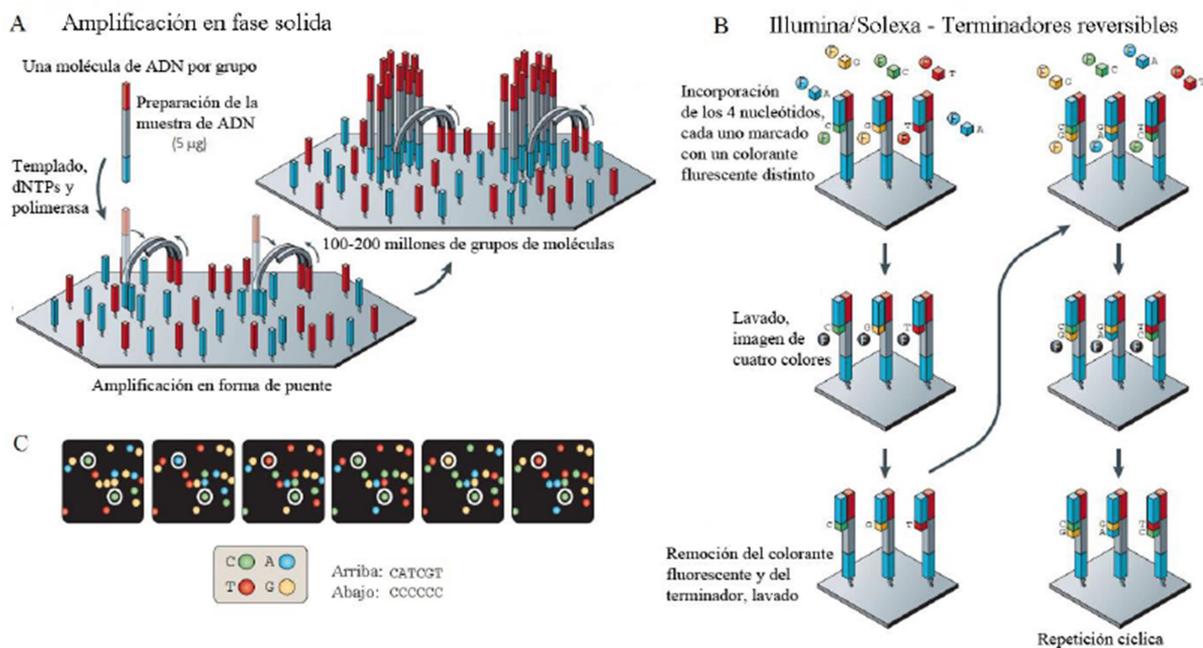


Figura 4. Secuenciación con terminadores reversibles, Illumina/Solexa (imagen obtenida de Metzker, M. 2010) (86).

- **Secuenciación SOLiD (Support Oligonucleotide Ligation Direction), Life Technologies:** se lanzó en 2007, utilizando una estrategia basada en la secuenciación por ligación. En ella se obtiene la librería igual que con la tecnología de pirosecuenciación, pero en este caso los productos obtenidos se unen a un soporte sólido de cristal. A continuación se hibrida un cebador con la secuencia adaptadora del molde de la librería dejando el terminal 5' disponible para la ligación de un oligonucleótido. Una mezcla de octámeros compiten para unirse al cebador (las bases 4 y 5 en estos oligos están marcados con fluorocromos diferentes). Después de la detección de fluorescencia, el octámero ligado sufre una escisión entre la posición 5 y 6, y se repite el ciclo. Se va a repetir hasta que se determinan todas las posiciones. Cuando termina la primera ronda de ciclos se vuelve a utilizar el molde con un *primer* complementario correspondiente a la siguiente posición.

- **Secuenciación con semiconductores, Ion Torrent:** esta tecnología de última generación apareció en 2010. El método es similar a la pirosecuenciación, pero en este caso en lugar de pirofosfato se analizan cambios de pH provocados por la liberación de protones liberados durante la incorporación de nucleótidos mediante un sensor de iones. Esta técnica difiere de las anteriores en que no requiere la utilización de nucleótidos marcados y en que la detección no se utilizan métodos de imagen. Ofrece un servicio rápido, con calidad y a un precio muy asequi-

ble pero su principal limitación es que solo puede realizar lecturas de fragmentos pequeños (inferiores a 400 pares de bases) por lo que resulta más útil en secuenciación del exoma o de paneles de genes pequeños.

- **Single molecule real-time sequencing (SMRT), Pacific Biosciences:** es un método de secuenciación óptica que permite secuenciar directamente una molécula de DNA en tiempo real sin amplificación clonal previa (evitando el sesgo inducido por PCR). Fue comercializado abiertamente en 2011. Utiliza la guía de onda denominada “modo cero”, unas estructuras con zonas ópticas lo suficientemente pequeñas como para acomodar una DNA polimerasa con la molécula de DNA molde. Se añaden nucleótidos con fluorocromos y al formarse el enlace fosfodiéster se libera el grupo fosfato marcado detectándose en las mencionadas guías registrándose en tiempo real. Una gran ventaja de este método es que permite la secuenciación de fragmentos muy largos (hasta 10 kb), por lo que es el método de elección para ensamblar genomas y reconstruir áreas con un alto grado de secuencias repetitivas.

- **Secuenciación MinION, Oxford Nanopore Technology:** una de las técnicas más novedosas. Emplea un secuenciador del tamaño de un *pendrive* que permite analizar la muestra directamente sin necesidad de reactivos posibilitando su utilización in situ con las ventajas que eso conlleva (por ejemplo se ha utilizado en la epidemia de Ébola de 2014-2016). Es uno de los sistemas más novedosos, fue comercializado en 2015 después de más de 10 años de desarrollo. Emplea nanoporos a través de los cuales pasa el DNA que queremos secuenciar generando corrientes eléctricas de magnitudes diferentes en función del tamaño del nucleótido. Se pueden leer fragmentos de gran longitud (>1000 bp), aunque todavía no es capaz de secuenciar el genoma entero. Además, su tasa de error (4%) es actualmente demasiado elevada para la mayoría de aplicaciones previstas. Sin embargo, en un futuro próximo es muy probable que se mejore esta tecnología y proporcione nuevas oportunidades en los servicios de DTC-GT, además de en otros muchos ámbitos.

Las últimas técnicas mencionadas, SMRT y MinION, se consideran plataformas de secuenciación de tercera generación, porque realizan la secuenciación a partir de moléculas individuales a tiempo real sin necesidad de amplificación previa del DNA o de preparación de librerías. Estas tecnologías, aunque están todavía en fase de desarrollo, presentan un futuro prometedor.

Tras esta breve descripción sobre la evolución en los métodos de secuenciación, podemos concluir que los avances tecnológicos con las consecuentes mejoras en el rendimiento y en la reducción de costes han conseguido que las pruebas genéticas sean cada vez más accesibles a la población en general.

Sin embargo, la secuenciación de genomas enteros no es práctica y en principio tampoco necesaria para identificar las variaciones que detectan los DTC-GT. Hay que tener en cuenta que actualmente gran parte del genoma tiene un significado incierto, por lo que es más rentable secuenciar únicamente el exoma (menos del 2% del genoma) o analizar genes ya conocidos mediante técnicas de genotipado.

5.3 Técnicas aplicadas al análisis del genoma: genotipado de SNPs

El genotipado es la técnica de biología molecular que más se utiliza en los DTC-GT. Estas técnicas se centran en el estudio de la diversidad genética mediante el análisis de las variaciones existentes en el genoma entre individuos y poblaciones (27). Es decir, en vez de estudiar todo el genoma ensaya únicamente los genes y SNPs que interesan.

Estas técnicas de discriminación alélica emplean **sondas específicas de alelos** o variantes génicas diseñadas para unirse mediante hibridación a la secuencia diana sólo cuando se aparean perfectamente, detectándose posteriormente los híbridos a través de diversos métodos (luminiscencia, fluorescencia, transferencia de energía entre fluorocromos, espectrometría de masas, cambios eléctricos, etc) (27). Existen múltiples técnicas de genotipado, aunque la tecnología estrella es el uso de chips genéticos.

Los **biochips, genochips o DNA microarrays**, cuyo uso se publicó por primera vez en 1995 en *Science*, son dispositivos que surgieron para estudiar la expresión de diversos genes, fruto de una confluencia de la biología molecular con la automatización robótica y la informática. Constituyen la revolución de las técnicas de genotipado, ya que permiten discriminar de manera sencilla, rápida y automatizada el componente genético objeto de búsqueda y estudio (1).

Los *microarrays* requieren un ensayo de hibridación en soporte sólido (Fig. 5). Para ello utilizan placas de silicio, vidrio u otro material en las que se disponen de manera ordenada diversos oligonucleótidos de DNA que juegan el papel de sonda. La muestra de DNA o RNA que se quiere analizar se marca previamente, se desnaturaliza y se pone en contacto con el biochip para que hibride con las secuencias complementarias de éste. A continuación se lava para eliminar sonda no hibridada y se detectan las posiciones en las que aparece el marcaje. La ventaja de esta tecnología es que permite fijar en cada biochip miles de moléculas diferentes, por lo que se puede hacer un número de ensayos muy elevado de forma simultánea con una muestra muy pequeña (1).

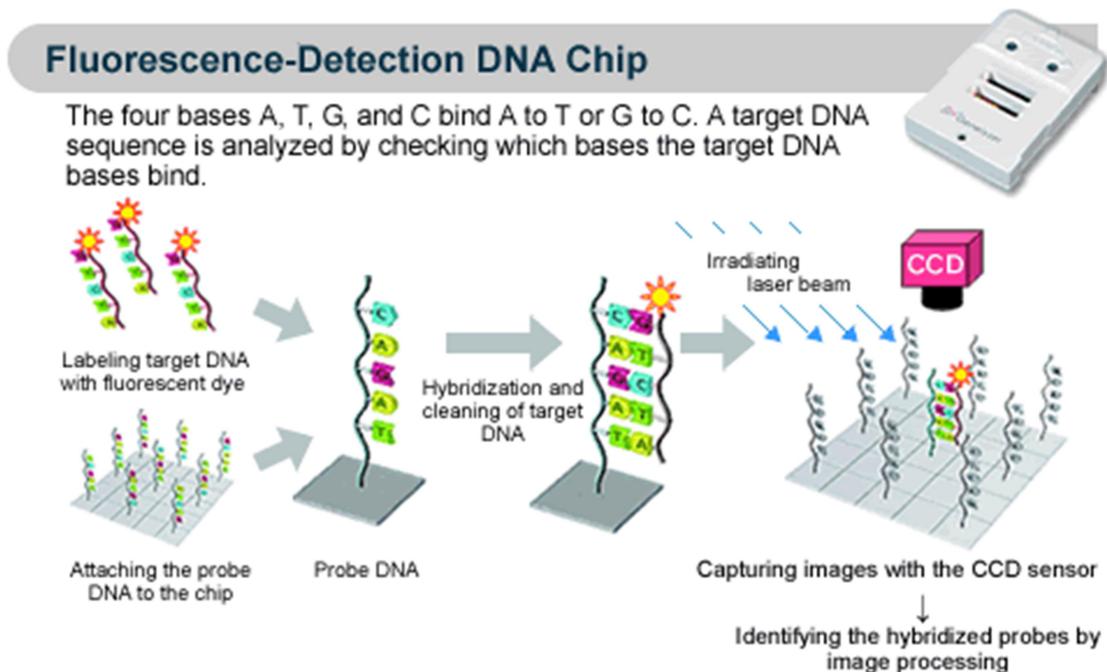


Figura 5. Esquema de la técnica de microarray de DNA (imagen obtenida en <https://www.studyblue.com>).

Los chips empleados en el genotipado se forman con colecciones de oligonucleótidos generados *in situ* mediante síntesis química robótica y anclados de forma covalente al soporte, o bien se sintetizan por separado y se aplican al soporte con técnicas de impresión. Obviamente las secuencias de dichos oligonucleótidos se diseñan para corresponder con las que interesa detectar en las muestras de DNA o RNA. A partir de la muestra se extrae el DNA genómico que se amplifica por PCR con cebadores diseñados para flanquear cada SNP y se realiza el marcaje de los mismos. A continuación se realiza la hibridación de la muestra amplificada con la matriz de oligonucleótidos y se analiza la fluorescencia obtenida en cada punto del chip lo que permite interpretar cuál de los alelos de cada SNP está presente en el genoma del paciente (1).

La mayoría de compañías que ofertan DTC-GT entre las que se incluye 23andMe adquieren los *microarrays* que utilizan para realizar sus análisis genéticos de la empresa **Illumina Inc.** Actualmente esta compañía puede considerarse una de las potencias más importantes a nivel mundial en el desarrollo de este tipo de tecnologías de ingeniería genética.

El **genotipado** mediante *microarrays* de DNA es la metodología más utilizada en los test genéticos personalizados debido a que permiten realizar un análisis más dirigido, rápido, barato y no requiere manejar grandes cantidades de datos. Algunas de las empresas también ofertan la secuenciación de todo el genoma o del exoma mediante NGS. Como he comentado anteriormente la **secuenciación** de todo el genoma es poco rentable porque todavía se desconoce el significado de su mayor parte. Además, es más cara y supone manejar una ingente cantidad de datos. Sin embargo, estas técnicas son las que permiten identificar nuevas variantes y nuevos mecanismos causantes de enfermedad por lo que desempeñan un gran papel en la investigación y en los estudios de asociación.

Finalmente, es importante tener presente que las técnicas de biología molecular están en constante desarrollo, por lo que es probable que en un futuro próximo dispongamos de métodos de análisis genéticos más eficaces y a menor coste. La tecnología de nanoporos es una de las grandes apuestas. La **perspectiva dentro de unos años es inimaginable.**

6. INFORMACIÓN GENÉTICA OFERTADA POR LOS TEST GENÉTICOS DIRECTOS AL CONSUMIDOR

En este apartado se describe la información genética que ofrecen los DTC-GT acompañada de un ejemplo en cada caso.

6.1 Enfermedades monogénicas

Se pueden considerar las enfermedades genéticas que mejor se han estudiado a escala molecular. Aparecen como consecuencia de la alteración de un único gen detectable, originando un alelo anormal. Si el alelo anormal aparece en los dos cromosomas homólogos el individuo es homocigoto para dicho alelo, si aparece sólo en uno, el individuo es heterocigótico.

Puesto que los trastornos monogénicos dependen del genotipo en un solo locus, la enfermedad asociada seguirá un **patrón de herencia mendeliana**, por lo que se puede clasificar a estas enfermedades de acuerdo con el tipo de cromosoma afectado (sexual o autosómico) y del carácter dominante o recesivo (1):

a. **Enfermedades autosómicas dominantes:** el alelo patológico es dominante sobre el normal, es decir basta un alelo patológico para que se presente la enfermedad. La enfermedad asociada al fenotipo dominante se presenta en homocigotos y en heterocigotos (normalmente el efecto es más grave cuando ocurre en homocigosis). Algunos ejemplos clásicos de enfermedades autosómicas dominantes son la corea de Huntington, la neurofibromatosis de tipo I o el síndrome de Marfan. Estas patologías se manifiestan siempre, por lo que suelen seguirse en el ámbito clínico. En consecuencia, la mayoría de las empresas que ofertan DTC-GT no incluyen este tipo de enfermedades en los kits básicos, por lo que en el caso de estar interesados hay que solicitar estos análisis específicamente.

b. **Enfermedades autosómicas recesivas:** el gen responsable localizado en uno de los autosomas posee un alelo patológico que es recesivo con respecto al normal. La enfermedad sólo se manifiesta cuando los dos alelos son anormales, es decir homocigotos. Los padres de las perso-

nas que manifiestan la enfermedad son generalmente heterocigóticos, portadores asintomáticos, y por tanto clínicamente normales. Por este motivo conocer si se es portador tiene mucha importancia sobre todo en lo relativo a la descendencia. Si ambos progenitores son portadores hay un 25% de posibilidades de tener un hijo enfermo, por lo que si se tiene esta información se podrían tomar medidas preconcepcionales tales como selección de embriones sin el alelo recesivo. Los DTC-GT se centran en este tipo de enfermedades recesivas y ofrecen kits de análisis de múltiples patologías, tales como fibrosis quística, β -talasemia, hemocromatosis, déficit de α 1-antitripsina, porfiria aguda intermitente y un largo etcétera. Por ejemplo, la compañía Tellmegen incluye en su kit el análisis de 75 enfermedades con herencia recesiva. Para más información se puede consultar su página web (18).

c. **Enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X:** igual que la dominancia en autosomas pero en este caso la mutación aparece en el cromosoma X. Las mujeres pueden ser homocigóticas o heterocigóticas para un gen situado en dicho cromosoma puesto que tienen dos copias, mientras que los varones al poseer solo un cromosoma X serán hemicígotos. Si un varón tiene el alelo patológico manifestará la enfermedad obligadamente. Las mujeres en teoría también, pero en este caso hay que tener en cuenta que si son heterocigóticas pueden estar o no afectadas dependiendo de si se expresa el alelo patológico o el normal. Esto es debido a que las mujeres poseen un mecanismo de inactivación de uno de sus cromosomas X, inactivación que se manifiesta en la etapa embrionaria temprana de forma aleatoria en cada una de las células, manteniendo la selección en todas las células descendientes posteriores.

d. **Enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X:** las mujeres manifestarán la enfermedad sólo cuando son homocigotas, y por tanto, estas enfermedades tienen una frecuencia muy baja. Los varones la padecerán de forma similar al caso anterior, cuando posean el alelo patológico. Un ejemplo característico es la hemofilia A, cuya incidencia en varones es de 1/10.000 mientras que en mujeres es 1/108. Apenas hay casos de mujeres enfermas, aunque es muy relevante la frecuencia de mujeres portadoras, heterocigotas para el gen del factor VIII, porque pueden transmitir la enfermedad a sus hijos varones. Otros ejemplos de enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X son la distrofia muscular de Duchene o el daltonismo.

e. **Enfermedades ligadas al cromosoma Y:** apenas existen enfermedades ligadas al cromosoma Y debido a su pequeño tamaño y a que no poseen genes cuya función sea importante, salvo aquellos relacionados con la infertilidad y con ciertas variantes de retinitis pigmentaria. Sin embargo, tienen importancia en los test de parentesco y de genealogía.

f. **Enfermedades mitocondriales:** la herencia mitocondrial es una de las excepciones a los principios de transmisión mendeliana. Esto se debe a dos características peculiares: la herencia por línea materna y la heterogeneidad genética. Todos los humanos heredamos el DNA mitocondrial (mtDNA) de nuestra madre debido a que las mitocondrias paternas presentes en los espermatozoides se degradan tras la fecundación. Por tanto, una mutación patológica en el genoma mitocondrial de una mujer se puede transmitir a toda su descendencia. La heterogeneidad genética significa que en cada mitocondria hay moléculas independientes de mtDNA que pueden tener distintas secuencias, y a su vez, en una célula hay multitud de mitocondrias con DNA que puede ser diferente. En consecuencia, la proporción de genomas mitocondriales mutados respecto a los originales es variable dentro de cada mitocondria, cada célula, cada tejido y cada individuo (heteroplasmia). Esto hace que la manifestación de la enfermedad asociada a la mutación sea muy variable, complicando los estudios clínicos y genealógicos.

Como conclusión, en el caso de enfermedades monogénicas los DTC-GT se centran principalmente en los portadores de alelos con expresión recesiva, con posibilidad de solicitar el examen de genes dominantes aparte. El análisis del cromosoma Y y del mtDNA se reserva para los estudios de genealogía y ascendencia.

Como se acaba de señalar, el estudio de portadores tiene especial importancia para el consejo genético. Un ejemplo de enfermedad autosómica recesiva de relativa importancia es la **fibrosis quística (FQ)**. Su trascendencia radica en que es la enfermedad genética más frecuente en caucásicos (1 de cada 5 son portadores de alguna mutación). En el norte de España se estima que hay un caso por cada 5.000 nacidos vivos siendo 1 de cada 25 portadores sanos de la enfermedad. La FQ es una patología caracterizada por broncopatía crónica, insuficiencia pancreática exocrina y elevada concentración de electrolitos en el sudor. Está causada por una mutación del gen que codifica la síntesis de la “proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística” (**CFTR** = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) situado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31.3). Este gen tiene 27 exones y 230 kb, y codifica una proteína de 1480 aminoácidos que recibe el mismo nombre (CFTR). Aproximadamente el 70% de los cromosomas de la FQ contiene una delección de tres pares de bases que da lugar a la pérdida de un residuo de fenilalanina en la posición 508 del polipéptido CFTR. Sin embargo, se han identificado más de 1000 alteraciones en las regiones del gen CFTR que codifican diferentes dominios funcionales de la cadena polipeptídica. Las que dan lugar a ausencia de la síntesis de CFTR o fallos en el proceso de su síntesis o en la regulación de la proteína cursan generalmente con insuficiencia pancreática exocrina y son las más frecuentes. Entre tanto, otras mutaciones menos frecuentes, y que dan lugar a alteración en la conductancia, defectos parciales en la regulación o procesamiento de la proteína y defectos en la regulación de otros canales provocan una enfermedad que en general cursa sin insuficiencia pancreática exocrina, Cl⁻ en el sudor normal o muy poco elevado y diagnóstico a una edad relativamente avanzada (29).

El DTC-GT de las distintas mutaciones conocidas que pueden afectar al gen CFTR permite detectar a los posibles portadores. Teniendo en cuenta la alta frecuencia de FQ, que no existe ninguna manera de prevenirla y que además es una enfermedad con mortalidad asociada muy elevada (esperanza de vida en torno a los 40 años) puede ser conveniente determinar el estatus de portador de las parejas interesadas en concebir hijos. Si sólo uno de los progenitores es portador la posibilidad de que nazca un hijo afectado de FQ es nula, aunque sí hay posibilidad de que nazcan portadores sanos. En caso de que los dos padres sean portadores hay un 25% de posibilidades de que los hijos presenten la enfermedad. Conociendo esta posibilidad, los padres podrán utilizar métodos de selección de embriones para evitar la implantación de los embriones homocigotos afectados de FQ.

6.2 Factores de riesgo en enfermedades poligénicas

La secuencia de un gen no siempre es reflejo del fenotipo. En las enfermedades denominadas poligénicas, multifactoriales o complejas la manifestación clínica es la consecuencia de un efecto combinado o interacción acumulativa de alteraciones producidas por diferentes **factores genéticos** (múltiples mutaciones, a veces simultáneas en un número impreciso de genes), **epigenéticos** (modificaciones heredables de la cromatina que alteran el patrón de expresión génica sin implicar alteración de la secuencia de DNA) y **ambientales o exógenos** (nutricional, agentes tóxicos, estrés, etc.) Al no ser trastornos de un único gen, la herencia de estas alteraciones no sigue una genética mendeliana. A pesar de ello, sí se observa una mayor transmisión de estas enfermedades dentro de una familia que entre individuos no emparentados, pero para que el síndrome se transmita a otro miembro de la familia es necesario que se produzca una combinación de alteraciones génicas (1).

Los DTC-GT sirven para analizar varios marcadores genéticos relacionados con una multitud de enfermedades poligénicas distintas. Uno de los polimorfismos más conocido y estudiado es el **alelo $\epsilon 4$ del gen APOE en la enfermedad de Alzheimer (EA)**. Hay una forma familiar de EA con

patrón autosómico dominante que constituye menos del 0,1% del total de pacientes. En este caso los genes implicados siguen una herencia mendeliana y están perfectamente identificados. Sin embargo, en el resto de pacientes con Alzheimer la enfermedad aparece como resultado de una interacción compleja entre rasgos genéticos de predisposición individual, factores ambientales y otros (tales como envejecimiento, sexo femenino y estrés) (31).

Se ha estudiado una gran cantidad de genes candidatos con implicación en la EA pero la única variante genética confirmada como factor de riesgo es el gen APOE que codifica la proteína ApoE. Esta proteína se produce por los astrocitos y la microglía, y está implicada en la reparación de tejidos y en el metabolismo lipídico. Se han identificado tres formas polimórficas de esta proteína denominadas ApoE2, ApoE3 y ApoE4 codificadas por los alelos ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4 del gen APOE. Numerosos estudios en diferentes poblaciones han demostrado que la frecuencia del alelo ϵ 4 es mayor en los pacientes con EA respecto a los sanos (60% de los diagnosticados con EA tienen al menos un alelo ϵ 4). También se ha observado que el alelo ϵ 2 es poco frecuente en los enfermos y está sobrerrepresentado en centenarios sanos por lo que podría ser una variante de protección. Los componentes principales de los agregados intraneuronales aberrantes de la EA son el péptido A β y la proteína Tau. La isoforma ApoE4 presenta mayor afinidad por el péptido A β y predispone a su formación y depósito, siendo incapaz de unirse a la proteína Tau a diferencia de las otras isoformas, lo cual provoca su incremento. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no todos los pacientes con EA son portadores del alelo ϵ 4. Además, solo el 50% de portadores homocigotos del alelo desarrollan Alzheimer antes de los 80 años (30).

Por tanto, se puede concluir que en los casos de EA considerados esporádicos o que presentan una limitada agregación familiar, los factores genéticos de predisposición no tienen la fuerza necesaria para la expresión de la enfermedad, aunque sí incrementan el riesgo de los individuos portadores cuando se compara con la población no portadora (30).

La complejidad de las enfermedades poligénicas ha dado lugar a numerosas polémicas, ya que los DTC-GT analizan y proporcionan información genética sin tener en cuenta el resto de variables que influyen en el individuo como son la epigenética, los antecedentes médicos, el entorno y el estilo de vida. En este caso, podríamos aplicar a modo de metáfora la premisa que expuso el filósofo José Ortega y Gasset “yo soy yo y mis circunstancias”. Si no se tienen en cuenta estas circunstancias y se carece de consejo genético, puede producirse una tergiversación de la información percibida por el consumidor. Es importante que el cliente entienda que tener marcadores de enfermedades poligénicas **incrementa el riesgo, pero no condicionan a que la enfermedad aparezca necesariamente**, del mismo modo que tener un resultado de bajo riesgo no significa que nunca se vaya a desarrollar la enfermedad.

6.3 Genealogía y ascendencia

Los test genéticos de genealogía y ascendencia aportan información sobre los **orígenes étnicos o biogeográficos de un individuo**. Ciertos patrones de variación genética se comparten entre personas con antecedentes ancestrales determinados. Algunas compañías también incluyen la opción de determinar posibles relaciones genéticas entre personas, facilitando el contacto entre ellas (permiten encontrar parientes a través del análisis de DNA y gestionar árboles genealógicos compartiéndolos con otros usuarios). A mayor escala, los investigadores pueden utilizar las bases de datos formadas por los resultados de las pruebas de ascendencia genética para explorar la historia de las diferentes poblaciones a medida que surgieron, migraron y se mezclaron con otros grupos.

Los tipos de marcadores evaluados en una prueba de ascendencia dependen del tipo de test genético disponible en una empresa determinada y las pruebas elegidas por el cliente. Las opciones incluyen estudios del cromosoma Y, DNA mitocondrial, autosomas y cromosoma X (32):

a. **Análisis del cromosoma Y:** el cromosoma Y se transmite exclusivamente de padres a hijos por lo que tiene utilidad para conocer los ancestros masculinos por línea directa. Por tanto, este test sólo se podrá aplicar a varones. Las mujeres interesadas en este tipo de análisis tendrán que reclutar a un pariente varón sobre el que se realice el estudio. Es importante saber que el cromosoma Y se hereda en haplotipo (se transmite en bloque sin recombinación) lo que supone una ventaja para realizar estudios evolutivos. En este caso se pueden analizar SNPs y STRs (Short Tandem Repeats, microsatélites que también tienen gran aplicación en el estudio de polimorfismos). Cada uno de estos análisis aporta un tipo específico de información. El estudio de marcadores STR en el cromosoma Y permite determinar la descendencia reciente de dos varones procedentes de un ancestro común (en otras palabras, un haplotipo personal). El análisis de SNPs revela la ascendencia más profunda, el haplogrupo Y al que pertenece el varón y en qué parte del árbol filogenético de la historia humana masculina recae el linaje paterno del sujeto estudiado. Los marcadores Y estudiados con fines genealógicos están en las regiones no codificantes del cromosoma, lo que significa que los resultados no tienen interés médico.

b. **Análisis del DNA mitocondrial (mtDNA):** tal y como se ha explicado anteriormente, el mtDNA se hereda por vía materna y presenta una elevada heterogeneidad genética. A diferencia del cromosoma Y, tanto hombres como mujeres tienen mtDNA por lo que este test se podrá aplicar en ambos sexos, aunque sólo tiene utilidad en genealogía por vía femenina. Las opciones disponibles para analizar mtDNA incluyen pruebas de SNPs, secuenciación de las regiones hipervariables 1 y 2 (HVR1 y HVR2), y secuenciación del genoma mitocondrial completo.

c. **Análisis de DNA autosómico y cromosoma X:** el análisis de estos marcadores permiten la investigación de las relaciones genéticas de todas las líneas genealógicas, en comparación con los anteriores que solo permiten el estudio exclusivo en línea paterna o materna. Esta expansión en los test genéticos de investigación genealógica ha supuesto un factor muy importante para el crecimiento y popularidad de las pruebas de ascendencia, siendo los análisis que más se utilizan y que permiten determinar de qué zona geográfica se procede. Estos test estudian gran número de variaciones (SNPs) a lo largo de todo el genoma y se comparan con los resultados de otras personas permitiendo estimar el origen étnico personalizado (por ejemplo, un posible resultado sería 20% africano, 50% europeo, 25% asiático y 5% desconocido).

Hay que tener en cuenta que los estudios genéticos de ascendencia tienen algunas restricciones. Las compañías comparan los resultados individuales obtenidos con diferentes bases de datos obtenidas de test genéticos previos, así que la etnicidad estimada puede variar de una empresa a otra. Además, la mayoría de poblaciones humanas han migrado varias veces a lo largo de la historia y se han mezclado con otros grupos étnicos por lo que en la mayoría de los casos se va a obtener un origen geográfico muy heterogéneo que puede diferir de las expectativas del individuo. En cambio, en los grupos étnicos más aislados con menos variaciones genéticas, la mayoría de los miembros comparten muchos SNPs y puede ser difícil distinguir a las personas que tienen un ancestro común relativamente reciente (como cuartos primos) (33).

Recientemente algunos DTC-GT ofrecen la posibilidad de informar sobre el porcentaje de DNA que una persona ha heredado de humanos prehistóricos, como los **Neandertales** o los **Denisovanos**. El porcentaje de DNA Neandertal en los humanos modernos es cero o cercano a cero en personas de poblaciones africanas, y es aproximadamente del 1-2 % en personas de origen europeo o asiático. El porcentaje de DNA Denisovano es alto en la población Melanesia (4-6 %),

más bajo en otras poblaciones del sudeste de Asia y de las islas del Pacífico, y muy bajo o indetectable en el resto del mundo (33).

Los Neandertales fueron humanos arcaicos muy primitivos que vivieron en Europa y Asia occidental desde hace aproximadamente 400,000 años hasta que se extinguieron aproximadamente hace 40.000 años. Los Denisovanos eran otra población de humanos primitivos que vivieron en Siberia (se sabe mucho menos sobre los Denisovanos porque se han descubierto menos fósiles de estos antiguos pobladores). La forma precisa en que los humanos modernos, los Neandertales y los Denisovanos están relacionados está todavía en estudio. Sin embargo, numerosas investigaciones han demostrado que los humanos modernos tienen coincidencias con las poblaciones de Neandertales y Denisovanos, lo que sugiere que éstos se mezclaron en algún período y tuvieron descendientes juntos. Como resultado, muchos individuos tienen trazas genéticas de estos ancestros lejanos (34, 35).

La secuenciación de genomas Neandertales y Denisovanos (extraídos de fósiles descubiertos en Europa y Asia) y la información genética obtenida permite determinar qué áreas del genoma se comparte con ellos, y qué áreas son diferentes. Además del porcentaje de DNA Neandertal o Denisovano, los informes de los DTC-GT pueden incluir información sobre algunas variantes genéticas heredadas de estos ancestros que influyen en rasgos específicos. Algunos estudios sugieren que estas variaciones heredadas de los seres humanos arcaicos pueden tener estar involucradas en la textura del cabello, la altura, la sensibilidad del olfato, las respuestas inmunes, la adaptación a grandes altitudes y otras características. Estos marcadores también pueden influir en el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades. Sin embargo, la importancia de las variantes genéticas Neandertales o Denisovanas en el riesgo de enfermedad sigue siendo un área de estudio activo y la mayoría de los resultados de las pruebas directas al consumidor actualmente no los incluyen (33). Conocer el porcentaje de DNA que tiene una persona en común con estos ancestros es muy interesante, y puede contribuir al entendimiento de los mismos. Sin embargo, hay que tener presente que, por el momento, estos datos proporcionan información limitada sobre rasgos físicos y aún más limitada sobre enfermedades.

El investigador sueco Svante Pääbo es el mayor experto mundial en el análisis de material genético de homínidos ancestrales, y sus estudios son los responsables de estos descubrimientos. Este aclamado científico recibió en 2018 el premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica y actualmente una de sus líneas principales de investigación se desarrolla en los yacimientos paleoantropológicos de la sierra de Atapuerca, en Burgos (34, 35).

6.4 Parentesco

El objetivo principal de las pruebas de parentesco, como su propio nombre indica es la identificación de parientes. Habitualmente son estudios de investigación biológica de paternidad, y con mucha menor frecuencia estudios de maternidad u otras relaciones de parentesco. Normalmente estas investigaciones se efectúan dentro de la vía judicial, en casos de presunción de paternidad o en otras investigaciones como puede ser la identificación de bebés robados. Es importante recalcar que, aunque diversas compañías llevan a cabo test biológicos de parentesco de manera privada, los **resultados obtenidos no tienen validez legal**. Además, cuando se realizan DTC-GT en los que el sujeto de estudio es menor de edad entran en juego varias cuestiones éticas **puediendo verse vulnerados los derechos del menor**. Ahondaré en este aspecto en puntos posteriores del presente documento.

Una vez más nos encontramos con otra aplicación de polimorfismos genéticos. En la realización de **pruebas de paternidad** se utiliza el análisis familiar de marcadores polimórficos de DNA. Normalmente el kit incluye el material necesario para tomar dos muestras de saliva diferentes, una para el hijo y otra para el supuesto padre.

Hay que reducir al máximo la probabilidad de una coincidencia de la distribución de alelos por azar, por lo que en este caso se eligen marcadores altamente polimórficos en la población con el objetivo de asegurar que los resultados obtenidos tengan un alto grado de certeza. Se emplean **polimorfismos STR** y tienen mucha importancia en lo referente a la identificación de sujetos debido a que son regiones de DNA no codificantes muy polimórficas con un gran número de alelos que se diferencian en el número de repeticiones (entre 7 y 38 unidades). Dado el gran número de posibles combinaciones el patrón resultante es prácticamente único para cada individuo (huella dactilar de DNA). Los STR se heredan según las clásicas leyes mendelianas por lo que en una prueba biológica de paternidad se analizan los STR del padre y de la madre para ver si coinciden con los del hijo/a. Esta comparación de STR puede hacerse únicamente comparando los alelos del padre y del hijo, pero si se dispone del DNA de la madre se facilita el estudio y es más fiable. Con los resultados obtenidos se calculan índices de paternidad y la probabilidad correspondiente (probabilidad que tiene el individuo de ser el padre comparado con cualquier otra persona del mismo grupo étnico) (1).

6.5 Compatibilidad farmacológica

La **farmacogenética** es la disciplina que se ocupa de estudiar las diferentes respuestas de los individuos frente a los fármacos basándose en los patrones de variabilidad genética de cada uno (27). Determinadas personas tienen susceptibilidad individual de sufrir reacciones adversas derivadas del uso de determinados fármacos o bien no responden al tratamiento adecuadamente. Por tanto, el objetivo de los test genéticos de compatibilidad farmacológica es reducir los eventos adversos relacionados con los fármacos, así como aumentar la eficacia de los mismos mediante la evaluación de la sensibilidad que pueda tener un individuo a un producto farmacéutico dado. Es decir, la diversidad genética propia de cada individuo va a afectar a la sensibilidad de los medicamentos permitiendo predecir la eficacia y el riesgo de toxicidad.

La investigación clínica relativa a la farmacogenética se basa en el estudio de los polimorfismos genéticos que determinan las diferentes variaciones en las **dianas, transportadores y enzimas metabolizadoras** implicadas en la farmacodinámica y farmacocinética de los fármacos (27).

Uno de los retos en farmacogenética es la **diversidad de alelos a través de las poblaciones**. Muchos polimorfismos involucrados tienen frecuencias que varían substancialmente entre las distintas etnias, por lo que la relevancia e interpretación de los test farmacogenéticos no es homogénea entre poblaciones. Por ejemplo, las variantes genéticas 2, 3, 4, 8 en CYP2C19 y 2, 3 en CYP2C9 alteran la capacidad de metabolizar varios fármacos, entre los que se incluyen clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones en alteraciones en CYP2C19, y warfarina, fenitoína y sulfonilureas en CYP2C9, pudiendo requerir reducir dosis o utilizar fármacos alternativos. La frecuencia de los genotipos metabolizadores deficientes de CYP2C19 es mayor en individuos de ascendencia asiática oriental (14%) y es mucho menor en los de ascendencia africana (4%) o ascendencia europea (2%). Por el contrario, las variantes 2 y 3 de CYP2C9 son comunes en las poblaciones europeas, con frecuencias de aproximadamente 14% y 8% respectivamente. Estos polimorfismos tienen una menor frecuencia en las poblaciones de África y Asia Oriental (36). Por tanto, como europeo te va a interesar más interesante analizar el poliformismo 2 y 3 de CYP2C9 que los polimorfismos de CYP2C19.

Como este, hay muchos más ejemplos, distintas variaciones con la misma expresión fenotípica tienen más utilidad en unas poblaciones que en otras. Muchos DTC-GT no incluyen en su kit de análisis todos los polimorfismos, y en función del origen étnico habrá que buscar aquellos test que aporten más información útil.

Estas pruebas son un mercado interesante para las compañías que ofrecen DTC-GT debido a que todavía no se ha implementado el uso de estos test en el ámbito clínico, y, además, a diferencia de otros DTC-GT en los que se estimaba el mayor o menor riesgo de desarrollar una enfermedad, los resultados de estos exámenes tienen una **relevancia inmediata** para el individuo. Sin embargo, una de las mayores preocupaciones que conciernen a los test farmacológicos es la malinterpretación de los resultados de las pruebas cuando se realizan sin un asesoramiento genético. Por este motivo, algunas empresas, entre las que se incluye 23andMe, se han visto obligadas a dejar de ofertar este tipo de test o a hacerlo con la condición ineludible de incluir **asesoramiento profesional** (37).

6.6 Marcadores del estilo de vida y rasgos personales

Los DTC-GT incluidos en este apartado son muy variados y hacen referencia a rasgos relacionados con la **anatomía** (como pueden ser los anillos de pigmentación del iris determinantes del color de ojos) y a factores que influyen en el **estilo de vida** (como los relativos a la nutrición, forma física, cuidado de la piel, adicción a sustancias, pérdida de pelo, hábitos alimenticios, etc.) Muchas compañías complementan los test genéticos ofreciendo servicios, productos y programas que personalizan en función de los resultados obtenidos. Por ejemplo, recomiendan una dieta ideal para adelgazar en función de la genética, un programa de entrenamiento deportivo definitivo, productos de cuidado de la piel, tratamientos de belleza personalizados, etc.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, el **vínculo entre una variación genética dada y un rasgo tan complejo** como pueden ser el peso, el rendimiento atlético o la adicción a las drogas es **incierto y en muchas ocasiones desconocido**. Algunos estudios han relacionado determinados marcadores pero desde luego no justifican las distintas manifestaciones individuales de estos aspectos. Los resultados de estas pruebas son difíciles de interpretar, y es complicado predecir la utilidad de los productos o servicios recomendados (33).

Voy a poner como ejemplo la **genómica nutricional**, debido a que se pueden incluir varios test dentro de este campo. Se entiende por genómica nutricional el estudio de cómo la dieta puede afectar a la expresión del genoma de un individuo (nutrigenómica), y cómo la composición genética de un individuo afecta al metabolismo y a la respuesta a nutrientes y a otros componentes bioactivos de la comida (nutrigenética) (38).

En los DTC-GT con implicaciones en genómica nutricional (y en los test genéticos en general), la evidencia de la relación causal entre una variación genética y un fenotipo es mucho más fuerte y consistente en rasgos monogénicos respecto a los poligénicos. Por ejemplo, el estudio genético de la metabolización del alcohol se puede considerar relevante debido a que la presencia de la variante rs671 en el gen de la enzima alcohol-deshidrogenasa (ALDH2) da lugar a un trastorno monogénico que produce una deficiencia en dicha enzima por lo que se es más susceptible al efecto de esta sustancia. Lo mismo se puede aplicar a otros trastornos monogénicos en los que se sabe que la variabilidad genética tiene como resultado un defecto enzimático clave, como las responsables de metabolizar la lactosa o la cafeína en los casos de intolerancia a la lactosa primaria (MCM6) o en la sensibilidad a la cafeína (CYP1A2, ADORA2A) (33).

Sin embargo, los DTC-GT no son tan útiles para rasgos y enfermedades poligénicas. Un ejemplo es la masa grasa y el locus asociado a la obesidad (FTO) que confiere el mayor efecto genético sobre la misma. Individuos homocigotos con el poliformismo rs9939609 en FTO han demostrado pesar 3 Kg más y tener un riesgo 1,67 veces mayor de obesidad en comparación con sus homólogos que no portan el alelo de riesgo. En consecuencia, el locus FTO se incluye en la mayoría de paneles genéticos DTC-GT. Sin embargo, a pesar de que se han observado relaciones significativas entre varios componentes dietéticos y FTO en relación con la obesidad, incluyendo un patrón de dieta mediterráneo, ingesta de grasas y carbohidratos, frecuencia de consumo de alcohol, o adicción de sal a las comidas y otros componentes dietéticos, hay falta de consenso con respecto a las recomendaciones nutricionales en el manejo del peso corporal en las personas con esta variante genética. Además, las dificultades en la comprensión de la función y regulación de FTO, así como su interacción con otros factores genéticos y no genéticos pueden estar interfiriendo en la traducción fenotípica. En conclusión, el manejo del peso y otros aspectos de salud en las personas portadoras del alelo FTO con predisposición a obesidad es desconocido (33). Por tanto, las recomendaciones dietéticas que pueden ofrecer las compañías en este asunto no tienen evidencia científica.

Las recomendaciones nutricionales basadas en variantes individuales pueden tener efecto sobre múltiples procesos fisiológicos e interactuar con varios genes modulando el riesgo de enfermedades en todas las direcciones. Por ejemplo, se ha observado que la variante Pro12Ala en el gen PPARG (*peroxisome proliferator-activated receptor*, o receptor activado por proliferadores peroxisomales) interactúa en la modulación de la respuesta glucémica y la pérdida de peso con la ingesta de grasas. Sin embargo, a pesar de que los estudios clínicos apoyan la relación entre PPARG y enfermedades metabólicas, hay una falta de consenso sobre la cantidad óptima de ingesta de grasa para un individuo con dicha variable en el gen PPARG (33).

Además, teniendo en cuenta la interacción entre los genes y los mecanismos de compensación biológica, tales como la variación en la expresión genética resultante de ciertos umbrales de exposición, así como que en la mayoría de los casos los alelos de riesgo que contribuyen a los rasgos poligénicos suelen ser múltiples, se puede afirmar que actualmente **es complicado establecer el significado exacto** de estos test genéticos, y definitivamente todavía **queda mucho para poder hacer recomendaciones de certeza a individuos genéticamente predispuestos**.

En conclusión, existe una necesidad clínica de generar los conocimientos necesarios para poder establecer valores adecuados para cada genotipo. No obstante, la genómica nutricional es relativamente reciente y gracias a las nuevas técnicas de investigación es muy probable que un futuro se logre avanzar en la consecución de estos conocimientos.

7. ESTRATEGIA DE MERCADO ADOPTADA POR LAS EMPRESAS QUE OFERTAN DTC-GT: MODELO DE MERCADO BILATERAL

Debido a la progresión exponencial en la “genetización” de la medicina y la investigación médica en EEUU y en Europa durante la última década han aumentado considerablemente las solicitudes de DNA y muestras biológicas por parte de los laboratorios de investigación. La **interacción entre los pacientes y los laboratorios es compleja** dado lo difícil que es obtener muestras biológicas de una gran cohorte con el consentimiento y la historia completa en un corto espacio de tiempo. Debido a esto, las compañías como 23andMe y similares se han convertido en **intermediarios** esenciales entre los investigadores y los sujetos de investigación a través de los bancos de DNA formados por los cientos de miles de diferentes muestras proporcionadas para las pruebas genéticas directas al consumidor.

En los portales web de empresas que ofertan DTC-GT se ofrecen dos tipos de servicios, el **servicio de pruebas genéticas directas al consumidor** y el **servicio de participación en investigaciones asociadas**. El servicio de DTC-GT es el más destacado y mejor comprendido por los consumidores. Una vez realizado el test se pone la información a disposición de los usuarios a través de cuentas personales protegidas. Las compañías aseguran la confidencialidad de la información obtenida bajo diversas leyes de protección de datos. Sin embargo si se firma el consentimiento de investigación (solo es necesario marcar una casilla al comprar el kit) los clientes dan el consentimiento a que su información genética y fenotípica se almacene de forma anónima en los biobancos de las compañías, autorizando a utilizar esos datos para las investigaciones que la empresa estime oportunas así como acuerdos con otras organizaciones que también realicen investigaciones científicas. Esto significa que las bases de datos obtenidas de los consumidores pueden ser adquiridas por terceros, la información se comparte y se vende. En principio estos terceros se definen como asociaciones públicas, privadas y gubernamentales que desarrollan investigación con el objetivo de avanzar en la comprensión genética (5).

Parece ser que el principal interés de los laboratorios de investigación es el **desarrollo de nuevos fármacos** en relación con secuencias de DNA específicas. De hecho, esta relación parece ser la clave en el valor financiero de la información genética.

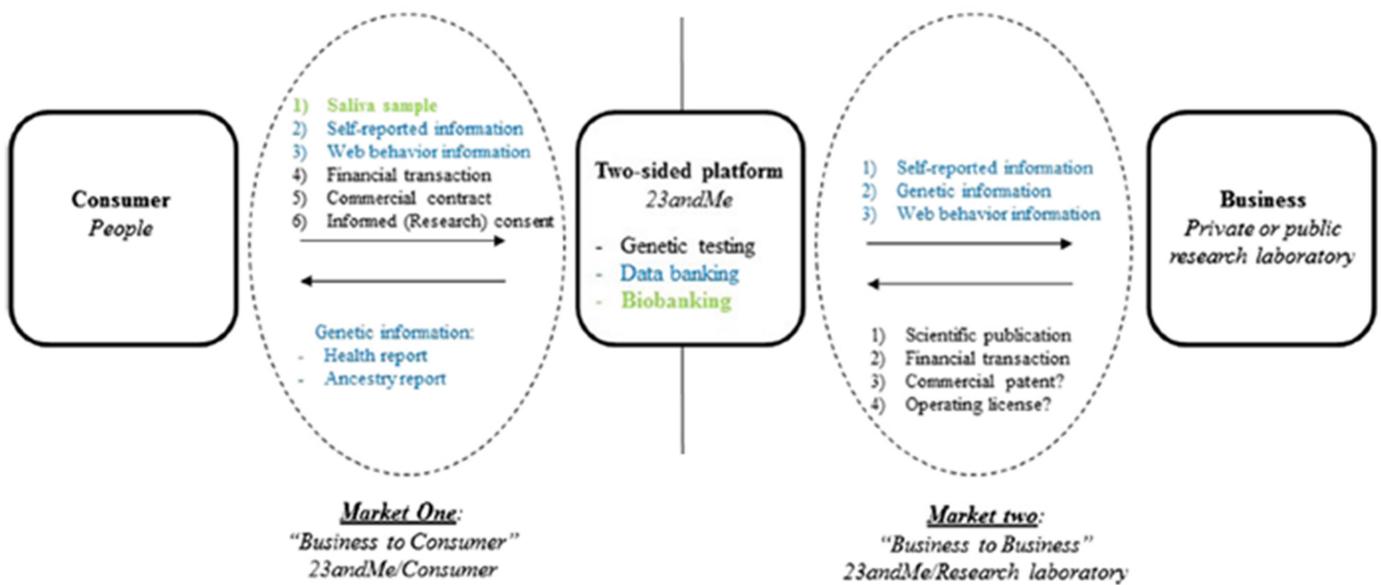


Figura 6. Modelo de mercado bilateral de 23andMe (imagen obtenida de Stoekle et al. 2016) (5).

Por lo tanto, las empresas que ofertan DCGT son el centro del flujo de información entre la población y la investigación. Esto supone que las empresas que ofertan DCGT utilizan una **estrategia de mercado bilateral** (Fig. 6). Un mercado bilateral es un modelo de mercado en el que dos grupos de usuarios diferentes interactúan a través de una plataforma económica intermedia. Esta configuración hace posible intercambios que de otro modo no habrían ocurrido, de tal manera que ambos grupos pueden considerarse consumidores. Los mercados bilaterales se emplean en muchos tipos de industrias como pueden ser los videojuegos o las agencias de citas. En este caso los dos grupos están constituidos por personas que quieren información sobre su DNA (por el motivo que sea) y por estructuras que buscan obtener información sobre ellos. Esta estrategia empresarial parece estar planificada desde un principio permitiendo a las compañías obtener muestras de DNA e informes precisos para elaborar biobancos con probables efectos de retroalimentación positiva en su modelo de negocio a largo plazo.

Los bancos de DNA se están convirtiendo en un negocio que puede considerarse el equivalente orgánico y molecular de una mina de oro. Se estima que el potencial mercado de la genética (incluyendo medicina personalizada, biocombustibles y organismos genéticamente modificados) superará los cien mil millones de dólares en 2030 (5).

Todos estos aspectos relacionados con este modelo de mercado en el que se comercializa con información genética plantean **cuestiones éticas** considerables, sobre todo las referentes a la **privacidad genética y consentimiento informado**. Se analizarán estas cuestiones en apartados posteriores de este trabajo.

8. BENEFICIOS DE LOS TEST GENÉTICOS DIRECTOS AL CONSUMIDOR

Tanto los beneficios como las inconvenientes de los DTC-GT dependen del punto de vista de las personas implicadas, ya sean consumidores, empresas, investigadores, médicos u organismos reguladores. Algunos consideran que una determinada característica es beneficiosa, mientras que otros la ven como un inconveniente. Es evidente que existe **gran divergencia de opiniones**, y que, en muchas ocasiones, cuesta distinguir la objetividad de la subjetividad. Teniendo en cuenta esta circunstancia, a continuación trataré de realizar un análisis de los principales beneficios en este tipo de test genéticos.

8.1 Particularidades beneficiosas de los DTC-GT

A pesar de las críticas y las polémicas, no hay ninguna duda de que los beneficios de los test genéticos son múltiples, aunque en el caso de los DTC-GT hay que tener en cuenta las particularidades y las circunstancias en las que se realizan. Muchas de esas particularidades suscitan gran controversia (que analizaré más adelante), limitándome, en este apartado, a destacar las ventajas más sobresalientes que pueden aportar las características peculiares de este tipo de pruebas.

Una de esas características es la **accesibilidad y asequibilidad** de los DTC-GT respecto a las pruebas genéticas tradicionales que se realizan en el sistema público de salud. Habitualmente, en el ámbito clínico únicamente se solicitan test genéticos en circunstancias muy determinadas. Principalmente se realizan para la detección de mutaciones cromosómicas en diagnóstico prenatal, en el screening neonatal, en el diagnóstico de enfermedades con sospecha genética, en estudios de cáncer o en estudios familiares si están presentes antecedentes concretos. Pero, como ya se ha mencionado, los DTC-GT pueden realizarse sin prescripción facultativa. Desde este punto de vista esta particularidad supone una ventaja, ya que todo el mundo puede solicitarlos y satisfacer sus necesidades, cualesquiera que sean los motivos personales para querer realizarse una prueba genética.

Los consumidores tienen **razones variadas** que les llevan a utilizar servicios de DTC-GT. Sus principales motivos se pueden agrupar en tres categorías generales (aunque pueden considerarse muchas más) (39):

- Búsqueda de identidad, responder a la pregunta de quiénes somos. El propósito es identificar ancestros, parentescos y/o etnicidad. Normalmente no hay razones médicas involucradas.
- Factores de riesgo de enfermedades para complementar los cuidados de la salud. Esta área es la más disputada debido a que es la que más implicaciones clínicas conlleva y a la falta de regulación y validez de los test.
- Simple curiosidad y/o búsqueda de un mejor estilo de vida. Es la razón más prevalente.

De acuerdo con un estudio realizado en el año 2010 por los investigadores de la Universidad Johns Hopkins (Baltimore, Maryland) con 1046 clientes de 23andMe, Navigenics y deCODE, las tres razones principales para realizar las pruebas fueron curiosidad (94%), conocer el riesgo de padecer enfermedades futuras (91%) y averiguar la ascendencia (90%). La realización de DTC-GT por recomendación médica se encontraba al final de la lista (7%) (39).

Otras particularidades ventajosas de los DTC-GT son la **simplicidad del procedimiento y la reducción de costes** de los últimos años. Estos aspectos ya se han comentado en el apartado 4 de este trabajo. Recordamos que la totalidad del procedimiento puede realizarse desde casa, la recolección de DNA es simple y no invasiva y los resultados están disponibles en poco tiempo. En cuanto al precio, se puede afirmar que hace unos años los DTC-GT estaban limitados a la fracción poblacional con más poder adquisitivo, pero la reducción de costes en la última década permite realizar test desde 100 EUR, pasando a ser asequibles para la mayoría de la población.

Aunque hay que tener en cuenta que, a pesar de que los DTC-GT son relativamente baratos y están disponibles para el público en general, el **discernimiento de los beneficios que pueden aportar varía entre los distintos grupos sociodemográficos**.

Health Information National Trends Survey (HINTS) es una encuesta patrocinada por el *National Cancer Institute* de Estados Unidos cuyo objetivo es evaluar el entendimiento de los ciudadanos acerca de aspectos relacionados con su salud. Respecto al asunto que nos concierne, desde el año 2007 al 2014 se efectuó una encuesta preguntando a la población si conocían la existencia de los DTC-GT. Tras analizar estadísticamente 15.826 respuestas, se concluyó que hay tasas significativamente más altas de conocimiento entre los que tienen mayores ingresos económicos, una educación superior, seguro médico, así como entre aquellos que utilizan Internet, residen en áreas urbanas y pertenecen a un grupo étnico no hispanico o afroamericano. Es decir, la gente que pertenece a estos grupos sociodemográficos es más consciente de los beneficios de los DTC-GT y tienen mayor accesibilidad a los mismos, mientras que los grupos poblaciones con menos recursos tienen un acceso más limitado debido al desconocimiento (40).

Las crecientes disparidades entre estos grupos resaltan la conveniencia de buscar mayor equidad en el conocimiento de DTC-GT, por lo que hay que instar a las compañías y organismos reguladores para que tomen medidas educacionales dirigidas a las poblaciones con más carencias para impedir que se produzca discriminación en el acercamiento a los estudios genéticos.

Los DTC-GT pueden utilizarse como **herramienta para la educación pública**, elevan el entendimiento poblacional sobre genética y promueven el conocimiento de las enfermedades genéticas (39). De hecho, varias compañías de DTC-GT proporcionan materiales educativos detallados a los consumidores. Este papel se ha hecho más prominente en los últimos años. La industria genética de DTC-GT atrae cada vez más atención, al mismo tiempo que está en flujo constante de cambio y evolución. Cuantos más consumidores estén expuestos a la información, más personas adquirirán un mayor conocimiento de la genética y del papel que desempeña en nuestra sociedad.

Uno de los argumentos “beneficiosos” más utilizados por las empresas es el **empoderamiento**. Según un estudio realizado por la Asociación Americana de Marketing en 2008, más del 60 % de las empresas de DTC-GT utilizan el empoderamiento como un atractivo emocional para sus clientes (39). El empoderamiento otorga a los sujetos conocimiento y control sobre su información genética, lo que se supone les permite tomar mejores decisiones en lo relativo a su salud. Sin embargo, no todos comparten los beneficios del empoderamiento, muchas personas creen

que el individuo no es capaz de comprender la información proporcionada, y se cuestionan la autonomía del individuo y el derecho de acceso a la propia información genética (5).

No hay duda de que actualmente existe una corriente ajena a los profesionales sanitarios, en la cual la gente está cada vez más informada e implicada en la gestión de su salud y en todos los aspectos que la rodean. Los defensores de los DTC-GT creen que el conocimiento de enfermedades potenciales puede llevar a los individuos a tomar decisiones de salud más sanas y preventivas disminuyendo así los costos en sanidad. Por ejemplo, si un sujeto tiene un riesgo aumentado de desarrollar una enfermedad determinada puede tomar medidas preventivas para reducir ese riesgo, e incluso someterse a pruebas de diagnóstico precoz.

El problema aparece en el momento que no se sabe interpretar la información que se recibe. En este aspecto es **vital disponer de un asesoramiento genético de calidad**, que no se incluye en la mayoría de DTC-GT. De hecho, muchos profesionales de la salud, sobre todo los oncólogos, denuncian que estas pruebas están derivando en un aumento de visitas innecesarias de atención médica por una malinterpretación de los resultados. Además, el impacto de las pruebas en los individuos puede generar situaciones de angustia y cambios vitales, sobre todo si no se maneja bien la información (39).

Por tanto, llegamos a la conclusión de que el empoderamiento puede ser un arma de doble filo, dependiente sobre todo de la capacidad del individuo para interpretar los resultados de las pruebas y para adoptar actitudes beneficiosas para su salud de acuerdo con la información obtenida. La presencia de asesoramiento genético antes, durante y después de la realización de los test solucionaría muchos de estos problemas.

8.2 Medicina personalizada

Sin lugar a dudas uno de los mayores beneficios de los DTC-GT es su aplicación en la medicina personalizada de precisión. Como comenté al principio del trabajo, el paradigma asistencial está cambiando, y la **genética ha adquirido un papel primordial** debido a que permite realizar un abordaje personalizado adaptado a las características del paciente, lo que supone una mayor efectividad y eficiencia en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

La medicina personalizada de precisión supone un cambio muy importante en la manera de prestar atención sanitaria al paciente. Los marcadores genéticos permiten identificar a las personas que tienen un mayor riesgo genético de desarrollar una enfermedad, efectuar diagnósticos moleculares basados en características genéticas concretas, predecir la sensibilidad individual y efectos adversos a determinados tratamientos, así como identificar dianas terapéuticas, diseñar tratamientos específicos y establecer medidas terapéuticas preventivas basándose en los puntos previos (41). Como se ha visto en la sección anterior, la aplicación de la genómica en medicina es ya una realidad incontestable, y su **aplicación en otros campos médicos es incipiente**.

Uno de los mayores retos dentro de la medicina genómica es el **estudio de enfermedades poligénicas** no mendelianas debido a la gran variedad de defectos genéticos implicados y a la compleja relación existente entre los genes de susceptibilidad y la influencia de factores externos. El objetivo es caracterizar marcadores pronósticos de susceptibilidad de enfermedad que sirvan como respuestas predictivas para distintas modalidades terapéuticas o bien ser blanco de terapias futuras. También se busca identificar el papel que tiene la interacción de los factores ambientales con la expresión génica, con el propósito de evitar las exposiciones perjudiciales.

El problema es que para llevar a cabo estas caracterizaciones es necesario realizar estudios de genomas a gran escala que analicen las variaciones genéticas y su relación con determinadas expresiones fenotípicas normales y patológicas. Los DTC-GT tienen un papel fundamental en la consecución de este abordaje epidemiológico gracias a la gran cantidad de datos genéticos que obtienen de los consumidores (41).

Acabamos de ver que otra de las metas de la medicina personalizada de precisión es evaluar la variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos para poder establecer tratamientos personalizados, utilizando la dosis apropiada que consiga el efecto terapéutico deseado con el mínimo riesgo de reacciones adversas. Normalmente el efecto de un fármaco se conoce después de que el paciente lo consuma, sin embargo, teóricamente, con los estudios genéticos de **compatibilidad farmacológica** se puede identificar a los pacientes susceptibles de sufrir una reacción alérgica antes de exponerse al fármaco evitando que ésta se produzca. Además, desde el primer momento se podría seleccionar el fármaco y la dosis que se determinen más eficaces en función de la sensibilidad individual.

Existen numerosas evidencias que demuestran la relación entre una gran proporción de genes y fármacos, pero estas pruebas genéticas no se han adoptado todavía en el contexto clínico y se debe a diversas disputas, que van desde dudas en la utilidad clínica de algunos test hasta cuestiones relacionadas con problemas económicos y estructurales. Conforme se vayan resolviendo estas cuestiones cada vez veremos mayor número de test de compatibilidad farmacológica bajo indicación médica (37). Mientras tanto, los DTC-GT son los únicos que ofrecen la posibilidad de llevar a cabo estas pruebas. Un paciente puede decidir realizar los test por su cuenta y después comunicárselo a su médico para que tome las medidas oportunas.

En cuanto a los marcadores del estilo de vida que ofrecen los DTC-GT se había analizado la **genómica nutricional**, que también tiene su intervención en la medicina personalizada. Las interacciones entre los genes y los nutrientes dentro de la MPP tienen como objetivo prevenir, tratar y manejar las enfermedades poligénicas a través de terapias dirigidas formuladas a partir de la composición genética y la ingesta dietética de los individuos. La prevalencia creciente en enfermedades multifactoriales, como la obesidad, la enfermedad cardiovascular o la diabetes tipo II, observada en las últimas décadas, tiene una vinculación indudable con la dieta. Partiendo de esta premisa la genómica nutricional mantiene la promesa de traducirse en estrategias nutricionales personalizadas para prevenir y controlar estas enfermedades de manera más efectiva.

Aunque todavía no se conoce el proceso con exactitud, se sabe que los componentes de la dieta pueden alterar la expresión o la estructura de los genes y que estos pueden desempeñar un papel en la progresión y manifestación de algunas enfermedades (38). Debido a este desconocimiento, la evidencia científica detrás de las recomendaciones clínicas es una cuestión de debate continuo. Es probable que la integración de otras capas de información *ómica*, como la metabolómica, la transcriptómica, las modificaciones epigenéticas y la composición de la microbiota intestinal, proporcione un cuerpo de evidencia más completo sobre la interacción entre la ingesta dietética y la susceptibilidad genética.

Por lo tanto, para que las pruebas genéticas nutricionales se consideren un medio para mejorar la salud es necesario un mayor avance de la ciencia. Pero a medida que esto ocurra los DTC-GT incorporarán información más robusta en sus algoritmos e indudablemente generarán un gran aumento de las oportunidades de prevención de enfermedades.

El **diagnóstico molecular** permite confirmar la sospecha de una enfermedad determinada, así como proporcionar información pronóstica acerca del curso de la enfermedad o utilidad en el control y tratamiento de la misma. Normalmente estas pruebas genéticas están fuera de los DTC-GT y se solicitan por el médico cuando existe sospecha de enfermedad. Sin embargo, en este momento existen varios test genéticos para detectar mutaciones en algunas enfermedades complejas, tales como cáncer de mama, ovario y colon, que se incluyen en la oferta a los consumidores. Aunque estas pruebas tienen algunas limitaciones, pueden utilizarse para calcular el riesgo en individuos presintomáticos, sobre todo en aquellos con antecedentes familiares de algún trastorno con características hereditarias (39).

Los beneficios potenciales de las pruebas genéticas aplicadas a la medicina son indudables, aunque todavía queda mucho por descubrir.

A pesar de todas las irregularidades que existen en torno de los DTC-GT, es innegable que tienen participación en la medicina personalizada, y la **colaboración entre la genética privatizada y la sanidad pública** es una de las necesidades para trasladar los avances científicos al ámbito asistencial.

8.3 Bases de datos para investigación

La investigación médica basada en la genómica está viviendo una auténtica revolución, los principales avances en tecnología han facilitado un progreso sin precedentes en nuestra comprensión del vínculo entre los genes y la expresión de enfermedades o rasgos determinados.

Además del desarrollo biotecnológico, una de las principales contribuciones al avance tan rápido de conocimiento ha sido la creación de bases de datos genéticas y las **compañías DTC-GT disponen de los mayores biobancos de DNA e información personal a nivel global**.

Para realizar los estudios de variación genética humana es necesario disponer de una enorme muestra involucrando datos genéticos de miles de personas. Obtener y analizar las secuencias genéticas de una cohorte tan grande directamente a través de la investigación clínica es prácticamente imposible por lo que los investigadores recurren a los biobancos.

Hace más de una década, la compañía islandesa deCODEme Genetics creó la primera base de datos genómica mediante la recopilación de DNA de más de 140.000 islandeses. Su propósito era identificar genes asociados a enfermedades para desarrollar fármacos con dianas específicas. Poco después apareció 23andMe. Se estima que desde su lanzamiento ha realizado pruebas genéticas y recopilado información de más de 2.000.000 de personas. La información genotípica se completa con varios datos fenotípicos (información sobre el origen étnico, género, peso, síntomas, antecedentes familiares, estado de ánimo, cognición, dieta,...) obtenidos de encuestas en línea realizadas a los consumidores antes de completar la compra. Estos datos extra tienen una gran utilidad en los estudios de asociación. Además, como estas empresas actúan por internet, tienen la capacidad de ponerse en contacto de forma relativamente rápida con los consumidores para realizar más pruebas, encuestas o consultas adicionales (42).

Estas compañías ejercen una función esencial como nexo entre los investigadores y la muestra objeto de estudio (en este caso los bancos de DNA formados por los consumidores). Por lo tanto, los **DTC-GT son una parte vital en la investigación genómica y en el desarrollo de nuevos fármacos**.

La estrategia de las compañías farmacéuticas y biotecnológicas consiste en utilizar los biobancos para establecer relaciones existentes entre poliformismos o genes con la expresión de enfermedades y rasgos determinados. Normalmente uno de los objetivos finales es el desarrollo de fármacos con implicación genética. De hecho, actualmente, las posibles aplicaciones clínicas de la farmacogenómica, además de sustentar el valor económico de los datos de DNA, están **modificando el concepto de ensayo clínico** conocido hasta ahora. En el desarrollo preclínico de un ensayo farmacológico la identificación de genes causantes de enfermedades permite guiar la bioquímica del diseño de medicamentos mediante el descubrimiento de nuevas vías y objetivos farmacológicos. Esto supone un cambio en el paradigma tradicional de modelos de ratón y ensayos basados en células. Las hipótesis científicas parten directamente de los humanos. Además, si se identifican los datos genéticos de los pacientes, se agiliza el proceso de reclutamiento durante la fase I del ensayo. Se seleccionan aquellos individuos más susceptibles de beneficiarse de la terapia debido a sus genotipos particulares. El conocimiento de la información genética de la población también podría facilitar la comercialización dirigida en la fase de postproducción. En cuanto a las fases II y III del ensayo, se presenta una oportunidad ideal para aplicar estudios de compatibilidad farmacológica, identificando polimorfismos asociados a reacciones adversas o a respuestas favorables. Incluso en fármacos que aparentemente no tienen eficacia, se pueden identificar segmentos de la población que se beneficiarían potencialmente (42, 43).

Estamos ante un cambio muy poderoso en el desarrollo de la industria farmacéutica, ya que se están empezando a reconocer los beneficios del descubrimiento de objetivos enraizados en datos derivados de humanos. Las colaboraciones de las compañías de DTC-GT con empresas de investigación farmacológica y biotecnológica están logrando descubrimientos de gran trascendencia.

Por ejemplo, en agosto de 2016, los científicos de Pfizer, 23andMe y el Hospital General de Massachusetts de Nueva York anunciaron que habían identificado 15 regiones genéticas relacionadas con la **depresión**. Fue el primer estudio en identificar variantes asociadas a la depresión y su importancia radica en el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas en un trastorno psiquiátrico en el que existe una falta de eficacia farmacológica considerable. La identificación de los sujetos incluidos en el estudio se hizo gracias a los cuestionarios de la base de datos de 23andMe en los que se había preguntado específicamente si los sujetos habían sido diagnosticados alguna vez de un episodio depresivo mayor (42).

Otro ejemplo es la fuerte relación de 23andMe y la **enfermedad de Parkinson**. En julio de 2016 23andMe había inscrito a más de 11.000 participantes en un estudio integral de genética sobre Parkinson. Además, organizaciones líderes en la comunidad de la enfermedad, como la Fundación Michael J. Fox, han alentado activamente a los pacientes a inscribirse (43). En el mismo año la compañía biotecnológica Genetech compró los datos de secuenciación de genoma completo de 3.000 consumidores de 23andMe con Parkinson, con el objetivo de generar nuevas dianas terapéuticas. En Septiembre de ese mismo año publicaron un artículo que mostraba 17 nuevos loci de riesgo de enfermedad de Parkinson que podrían ser potenciales objetivos farmacológicos (42).

La asociación entre empresas farmacéuticas y compañías de DTC-GT también ha supuesto un gran avance en el desarrollo de los **medicamentos huérfanos** (*orphan drug*). Se denominan así a los medicamentos que tratan las enfermedades huérfanas (*orphan diseases*). Estas enfermedades son muy raras y afectan a menos de 200.000 personas en el mundo. Por ese motivo, a pesar de la urgente necesidad de estos fármacos, la industria farmacéutica ha tenido muy poco interés en desarrollarlos, motivo por el que se denominan "huérfanos", ya que ninguna farmacéutica quiere "adoptarlos". Sin embargo, esto cambió con la introducción en EEUU de la Ley de

Medicamentos Huérfanos (*Orphan Drug Act*, ODA) en 1983, proporcionando incentivos económicos a las compañías que investigaran y desarrollaran estos fármacos. Desde la entrada de esta ley las aprobaciones de medicamentos huérfanos en los Estados Unidos han aumentado de <100 por década a más de 200 por año y se debe a la involucración de los DTC-GT. Por ejemplo, Reset Therapeutics, una compañía biofarmacéutica que diseña medicamentos huérfanos, anunció su asociación con 23andMe en enero de 2015, y como ésta hay muchas más colaboraciones (43). El mercado de medicamentos huérfanos continúa expandiéndose y las compañías de DTC-GT se han dado cuenta del potencial de este campo, además los clientes con enfermedades genéticas raras suelen tener genomas atractivos y rentables.

El problema de las bases de datos obtenidas por DTC-GT es que no todos los consumidores se dan cuenta del alcance de la investigación a la que han dado su consentimiento, ni de cuán lucrativa puede ser su información genética. Algunas compañías incluso declaran su derecho a guardar la muestra de saliva del consumidor durante meses y años con la implicación de poder usarla para pruebas adicionales en cualquier momento que se requiera y sin volver a solicitar el consentimiento (5). Esto genera gran debate puesto que pueden verse **vulnerados los derechos a la intimidad genética**.

En España, los requisitos que deben cumplir los biobancos para su creación y funcionamiento se contempla en el Capítulo IV de la Ley de Investigación Biomédica, donde se establecen los derechos de los sujetos incluidos en la base de datos, el destino de las muestras, el registro y la organización del biobanco, etc (3). Esta Ley se aplica a todos los bancos genéticos creados en la jurisdicción española, incluyendo los derivados de las compañías de DTC-GT nacionales, aunque debido a las circunstancias de estos análisis, hay dudas acerca del cumplimiento de las premisas que recoge esta normativa.

En conclusión, el potencial positivo de los DTC-GT en la creación de bases de datos genéticos y en la investigación genómica es incuestionable, pero hay que sopesar estos beneficios frente a las amenazas a la privacidad.

9. RIESGOS Y LIMITACIONES DE LOS DTC-GT

Los DTC-GT plantean un debate académico e institucional de gran relevancia debido al tipo y compleja información que analizan, así como por el impacto que pueden tener en los individuos y las consecuencias de su uso inadecuado. La controversia existente gira principalmente en torno a numerosos factores que voy a ir analizando en los siguientes apartados.

9.1 Validez y utilidad de las pruebas

EL *National Institutes of Health* (NIH, EEUU) a través del *National Human Genome Research Institute*, establece que para que se produzca la implementación de un test genético en el ámbito clínico es necesario que dichos test se evalúen en un **grupo poblacional representativo** del grupo sobre el que se pretende aplicarlos. También recomiendan la valoración de tres parámetros determinantes de la calidad científica de la prueba (44):

- **Validación analítica:** exactitud con la que el test identifica las variantes genéticas. Hace referencia a la calidad del proceso analítico.
- **Validación clínica:** capacidad del test de diagnosticar o predecir la presencia o ausencia de una enfermedad o condición clínica particular. Hace referencia a la exactitud con que la prueba determina la relación variante-fenotipo.

- **Utilidad clínica:** utilidad del test en el uso clínico y valor que tiene la información para la persona en la que se aplica. Se evalúan los beneficios y riesgos asociados al uso del test, teniendo en cuenta la historia natural de evolución de la enfermedad, la disponibilidad y efectividad de posibles intervenciones, así como el coste y aceptabilidad por parte de pacientes y médicos. Los test genéticos deben demostrar que mejoran la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de las enfermedades.

Según la Dirección General de Investigación de la Comisión Europea el objetivo es que se proporcionen datos de alta calidad con la interpretación clínica adecuada de los hallazgos (45). El problema es que en **muchos de los DTC-GT se cuestionan seriamente** estos parámetros.

Hay que tener presente que, a pesar del desarrollo de la ingeniería genética, siguen existiendo **errores técnicos**. La precisión de las técnicas utilizadas para analizar el material genético no es perfecta. Existe la posibilidad de falsos negativos, es decir un cliente puede recibir un resultado negativo debido que la prueba falla en la identificación de la mutación, o falsos positivos, debido a que se identifica una mutación inexistente. En el contexto de un estudio de varios miles de personas, equivocarse en la identificación de un solo SNP en un individuo no tiene trascendencia porque hay miles de personas, sin embargo a nivel individual, el error en la detección de un SNP tiene consecuencias mucho mayores. Los resultados tienen un impacto en la persona y en este caso se basarían en informaciones erróneas (5, 45).

Otro aspecto a considerar en la alteración del análisis es la **posible contaminación** de la muestra durante el transporte y envío. A pesar de la sencillez de la recogida de muestra, se realiza por personas inexpertas y posteriormente la muestra tiene que recorrer muchos kilómetros hasta llegar al laboratorio. La Sociedad Europea de Genética Humana (ESHG, por sus siglas en inglés) también destaca la importancia de la calidad de las pruebas genéticas, e insiste en la trascendencia de la calidad interna y externa de los **laboratorios** (se deben seguir las recomendaciones de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico), así como la adecuada calificación, capacitación y educación continua del **personal** involucrado en la provisión de los servicios. (46)

La falta de validez clínica y de utilidad clínica de los DTC-GT ha sido denunciada por diversos autores y sociedades. La **evidencia científica** de la relación variante-fenotipo es, en ocasiones, muy limitada (sobre todo en las enfermedades y rasgos complejos), por lo que la comercialización de estos test puede considerarse prematura (47).

Además, las predicciones de riesgo de enfermedad basadas en datos genéticos no consideran los factores ambientales/estilo de vida y los antecedentes familiares que influyen en gran medida en la manifestación fenotípica. Toda la información relacionada con la salud tiene que ser evaluada críticamente en un **contexto particular**. El análisis de algunas mutaciones en una población étnicamente diversa sin el contexto de la historia médica y familiar no permite una evaluación precisa del riesgo de enfermedad y probablemente conducirá a errores en la interpretación (48). Asimismo, el riesgo de padecer la enfermedad se ha establecido en relación a un grupo de población, no siendo tan fácil de trasladar al ámbito individual. Lo que puede ser válido estadísticamente para una población de referencia no tiene por qué serlo individualmente (49).

En 2015 se publicó en la revista *Journal Of Medical Internet Research* una revisión sistemática de artículos publicados en bases científicas de internet que recopilaban evidencia de DTC-GT. Se identificaron 118 artículos y se resumieron en 5 categorías según su enfoque. Los datos de

los estudios incluidos en la categoría de evidencia científica y utilidad clínica de las pruebas confirmaron que la mayoría de estos test no son informativos, tienen un valor predictivo deficiente y falta de evidencia científica. En general, todos los estudios que compararon los resultados de DTC-GT de las mismas personas en diferentes compañías mostraron una modesta concordancia en las predicciones de riesgo y en ocasiones informaron resultados contrastantes. Algunos señalaron que la gran variación en los riesgos relativos entre distintas compañías se debía posiblemente a los diferentes SNP utilizados para calcular la misma enfermedad, a la elección de la población de referencia y a la metodología utilizada. Además, diferentes estudios confirmaron la evidencia científica intrascendente de un gran número de polimorfismos disponibles en el mercado y otros pusieron en evidencia la ausencia de asociación del historial familiar y personal con las estimaciones de riesgo de enfermedad (50).

Hace unos años 23andMe ofrecía DTC-GT sobre 254 enfermedades y rasgos y en 2013 la FDA les envió una carta de advertencia, citando entre otras cosas, la falta de validez analítica y clínica de las pruebas, solicitando el cese su comercialización hasta obtener la autorización correspondiente. En consecuencia, 23andMe limitó su oferta en los EE. UU. a pruebas de ascendencia y enfermedades autorizadas por la FDA, aunque siguió ofreciendo test no aprobados a consumidores en países donde el marco legal no presentaba barreras en el mercado (47). De hecho, al consultar el sitio web actual de 23andMe los test ofertados cambian en función de la localización seleccionada (8). En 2015 la FDA autorizó la comercialización para el estado de portador del síndrome de Bloom y en 2017 autorizó otras 10 enfermedades. A pesar de otorgar el permiso, la FDA declaró que los resultados no debían usarse para el diagnóstico o para tomar decisiones en el tratamiento, lo que parece indicar que la utilidad clínica de las pruebas de 23andMe es aun limitada. De hecho, algunas de las variantes que actualmente ofrece 23andMe no se recomiendan en el contexto clínico. Por ejemplo, el *American College of Medical Genetics* describió la prueba de la variante APOE de la enfermedad de Alzheimer como "no recomendada clínicamente debido a su limitada utilidad clínica y al pobre valor predictivo" (47).

Muchos expertos consideran que el valor predictivo positivo de las pruebas es bajo porque la mayoría de las mutaciones son poco penetrantes o están influenciadas por el sexo (hemocromatosis hereditaria), mientras que otras, como la enfermedad de Alzheimer, están modificadas por muchos factores. El valor predictivo negativo también se considera limitado; una persona con un historial familiar positivo podría tener un riesgo sustancial incluso si los resultados de la evaluación son negativos (51).

Según 23andMe los informes están escritos para que los consumidores los entiendan, aseguran la demostración de validez clínica y analítica y declaran que el fin de los test es meramente informativo sin pretensiones clínicas. Sin embargo, hay dudas de si los consumidores leen estas declaraciones, y en caso de leerlas lo más probable es que las ignoren (47).

En conclusión, las pruebas genéticas de DTC de validez analítica y clínica comprobada podrían ser útiles en la atención clínica. Sin embargo, **se necesitan más datos genómicos y clínicos** asociados de diversas poblaciones para desarrollar tales pruebas y permitir una interpretación precisa de las variantes genéticas. Para desarrollar todo el potencial de la medicina genómica es necesario basarse en pruebas sólidas de utilidad clínica.

9.2 Autonomía del individuo y derecho de acceso a la información genética

Existe una gran cuestión ética en torno las pruebas genéticas y el derecho de autonomía de los individuos. Algunos especialistas **maximizan la autonomía**, mientras que otros apoyan la noción de que la autonomía solo es efectiva si va acompañada de **medidas de protección**.

Los argumentos expuestos son bidireccionales (52):

- La autonomía se vería afectada si determinados organismos limitan el acceso a la misma, debido a que impedirían al individuo tener acceso a su información genética, que en algunos casos puede llevar a conocer riesgos de su salud y acompañarse de cambios beneficiosos en el estilo de vida o intervenciones médicas.
- Desde la otra perspectiva, la autonomía se ve afectada si los DTC-GT le guían a tomar una decisión de vida o salud basada en información incompleta, engañosa o demasiado compleja para ser entendida sin consulta médica o asesoramiento genético.

En el sistema de salud actual la información es una de las piezas clave. Es la herramienta principal en la prevención y lucha contra las enfermedades, garantiza que el paciente actúe al conocer los riesgos que propician la aparición de una enfermedad o los primeros síntomas y colabore de una manera más activa durante el tratamiento. El **derecho de información sobre la salud** (Convenio de Oviedo de 1997 y Ley 41/2002 reguladora de la autonomía del paciente) se traduce en la autonomía de voluntad, pero uno de los requisitos para que el sujeto pueda ejercitar sus derechos de forma autónoma es disponer de información suficiente que le permita actuar y decidir con libertad. El problema surge cuando no se dispone de esa información, y cuando entran en juego otros principios, como el de no maleficencia y el de justicia (49).

Además del derecho de información, existen otros derechos por los cuales el consumidor debería poder acceder sin límites a los DTC-GT. Si las pruebas genéticas se consideran una medida de protección de la salud, el **derecho a la salud** (artículo 25 de la Declaración Universal de Derechos Humanos y 43 de la Constitución Española) habilita al sujeto a adoptar todas aquellas decisiones y medidas que considere necesarias en protección de su estado de salud, siempre que dichas medidas no afecten a los derechos de terceros o a al interés general (49). Como vamos a ver enseguida el problema de estos test es que sí afectan a estos últimos.

Otro derecho que tiene su fundamento en el valor de la libertad personal es el **derecho al libre desarrollo de la personalidad** (artículo 3 y 6 de la Declaración Universal de Derechos Humanos y 9 y 16 de la Constitución Española). Este derecho protege la autonomía de la voluntad de la persona para tomar una decisión sobre algo referido a su vida y en este caso la motivación para hacerse un test genético reside en muchas ocasiones en el deseo de poder adoptar decisiones sobre el futuro personal (49).

Muchas personas consideran que cualquier medida que pueda limitar al sujeto en la solicitud de un DTC-GT supone una infracción de estos derechos. Sin embargo, hay que tener en cuenta varios matices de estas pruebas.

Como ya hemos mencionado anteriormente, uno de los requisitos previos para una elección autónoma es que la persona sea **capaz de comprender la información recibida** y proporcionar un argumento racional para su elección. Se puede suponer que los conocimientos del individuo acerca de la genética, historia familiar y penetrancia de patogenicidad determinarán su capacidad para evaluar los beneficios y riesgos de las pruebas genéticas y las consecuencias para los miembros de su familia, pero estos conocimientos varían mucho de unas personas a otras. No existe ninguna regulación o convenio acerca de lo que se considera el mínimo de información que debe recibir un consumidor antes de someterse a estas pruebas (5).

Además, muchos de los proveedores de DTC-GT no informan con suficiente claridad cuál es el verdadero valor diagnóstico y predictivo de los resultados de los test. Si el consumidor cree equívocamente que por tener un riesgo de enfermedad compleja la va a desarrollar puede de-

jar de cuidar su salud por pensar que está condenado, y lo mismo ocurre si piensa que es inmune a las enfermedades por no tener predisposición genética. En este caso la autonomía de la decisión de dejar de cuidar su salud estaría sesgada por ignorancia. En estos supuestos entra en juego el **principio de no maleficencia**, desde el punto de vista de evitar un daño a alguien que no es plenamente autónomo en sus decisiones (49).

La autonomía del individuo también se puede ver limitada por ocasionar **daños a terceros**, en concreto a los familiares que podrían ver afectado su derecho a no saber. El análisis genético genera datos que pertenecen a la intimidad del sujeto, pero estos datos con impacto directo en la salud se comparten con miembros de la familia que no han participado ni han sido consultados previamente (49).

El **principio de justicia** también está involucrado, ya que la decisión de realizar un DTC-GT no es inocua para el sistema de salud público. Es habitual que debido a las dificultades para interpretar los resultados, los clientes acudan al médico para obtener respuestas. Esto conlleva un coste y da lugar a la realización de determinadas pruebas que no se llevarían a cabo de no haberse realizado el test. Esto tiene un impacto en el interés colectivo que abarca la sostenibilidad y distribución equitativa de los recursos sanitarios (49).

La Sociedad Europea de Genética Humana (ESHG) afirma que los individuos tienen derecho a conocer la información de salud e información genética sobre ellos mismos. Sin embargo, añade que este derecho debe ejercerse con el debido respeto a la necesidad de protegerlos de información y pruebas genéticas inapropiadas. Varias compañías sostienen que las DTC-GT mejoran la autonomía del individuo y el control sobre su capacidad de decidir acerca del futuro. La ESHG subraya que esto puede ocurrir solo cuando a los consumidores se les ofrece información adecuada antes, durante y después de la prueba (incluyendo asesoramiento y apoyo psicosocial cuando sea apropiado) y cuando las pruebas ofrecidas sean de buena calidad y médicamente relevantes. De lo contrario, consideran que no se pueden realizar interpretaciones válidas y recomendaciones específicas para promover la salud del individuo (46).

Valorando todos estos aspectos se puede llegar a la conclusión de que para poder ejercer el derecho de autonomía limitando al máximo la vulneración de otros principios es necesario que el usuario de los DTC-GT disponga de la información adecuada acerca de la validez, utilidad clínica y riesgos de las pruebas. Da igual que los test tengan una validez o utilidad limitada siempre y cuando los consumidores sean totalmente conscientes de esa limitación. El objetivo es encontrar el **mejor equilibrio entre la protección de los individuos y el apoyo a su autonomía**. El consejo genético ofrecido por personal cualificado antes y después de los DTC-GT podría ser la solución a este dilema ético (extrema protección vs. autonomía extrema). Otras posibles soluciones son promover campañas de información acerca de lo que suponen los DTC-GT o que se regularan los requisitos acerca de la información que debe facilitarse a los posibles usuarios de estos servicios. Aun así, hay que apuntar que varias personas consideran que estas medidas supondrían una restricción de la libertad individual.

9.3 Interpretación e impacto de los resultados en el consumidor

Existen varias hipótesis acerca del impacto de los DTC-GT en los consumidores. Uno de los argumentos respalda la función preventiva de los test, suponiendo que el conocimiento de un mayor riesgo de enfermedad en los individuos puede estimular **conductas de reducción de riesgo de la salud**, como dejar de fumar, hacer ejercicio, comer más sano e incluso adoptar medidas diagnósticas preventivas (someterse a controles de salud más específicos). Defienden

que estas medidas probablemente resulten en una mayor efectividad en la prevención de enfermedades y en la reducción de los costes sanitarios. El otro argumento postula que las pruebas genéticas también pueden provocar **ansiedad y angustia o una carga innecesaria para el sistema de atención médica**. Debido a que los datos genéticos y la interpretación de riesgos pueden ser difíciles de entender, los clientes pueden necesitar ayuda adicional para interpretar sus resultados si la información proporcionada por las compañías DTC-GT es insuficiente, derivando en una sobrecarga del sistema de salud.

Vuelvo a citar la revisión sistemática de artículos publicada por la *Journal Of Medical Internet Research* en 2015. En la categoría de impacto de las pruebas genéticas al consumidor se analizaron 29 artículos relacionados con las consecuencias de los DTC-GT en los individuos, 9 eran artículos con consumidores reales, 8 estudios de casos y en el resto los participantes eran consumidores no reales que recibieron pruebas genéticas gratuitas como parte de la investigación. El objetivo principal fue evaluar las reacciones psicológicas, los efectos del comportamiento y la percepción del riesgo. En general las temidas consecuencias negativas, como el impacto psicológico o el aumento de la ansiedad de los consumidores, no se confirmaron. Del mismo modo, tampoco se observaron consecuencias positivas, como la adopción de comportamientos de estilo de vida más sanos, aunque una gran proporción de personas expresó la intención de cambiar el estilo de vida. La mala interpretación de los resultados que puede derivar en consecuencias negativas también fue abordada por varios estudios. La mayoría mostraron que los participantes no tenían especiales dificultades para entender los resultados de las pruebas. De hecho, sólo un pequeño número de personas (<30%) compartieron sus resultados con un médico y expresaron preocupación después de recibirlos. En algún estudio se asociaron niveles más altos de ansiedad sin significado clínico que desapareció en poco tiempo. La ansiedad predominaba en los que no consultaban con el médico (45% vs 53%) y en relación al tipo de resultados (mayor en susceptibilidad al alcohol, riesgo de cáncer e infarto de miocardio). También se determinó que la presencia de un profesional proporcionaba mejores interpretaciones de los resultados en comparación con los participantes que recibieron los resultados en línea. Curiosamente, la interpretación incorrecta de los resultados se confirmó en los clientes reales de DTC-GT. Por último, es interesante mencionar que se encontró que muchas personas firmaron una petición para respaldar el acceso a los DTC-GT sin restricciones (50).

En 2017 se publicó en *Journal of Community Genetics* otra revisión sistemática y metaanálisis de estudios referentes a DTC-GT, en este caso el objetivo fue analizar los efectos de los test en cambios de comportamiento, respuesta psicológica y consumo médico. Se incluyeron 19 artículos, de los cuales 7 estudios incluyeron consumidores reales, mientras que 4 se basaron en consumidores no reales. Los resultados del meta-análisis reflejaron que un 23% de los participantes tuvo un cambio positivo en el estilo de vida. De hecho, se informó un 12% de mejoras en la dieta y en el ejercicio, mientras que un 19% de los que fumaban previamente lo dejaron. No se pudo comprobar si estos cambios se mantuvieron en el tiempo. Los resultados sobre las respuestas psicológicas mostraron que la ansiedad, la angustia y la preocupación eran bajas o estaban ausentes, y que el efecto desapareció con el tiempo. El 33% compartió sus resultados con profesionales de la salud lo que condujo a la realización de pruebas de seguimiento adicionales o exámenes, algunos de los cuales resultaron en detección y prevención temprana de enfermedades y otros fueron innecesarios, para que el individuo se quedara tranquilo. El 50% compartió la información con familiares y/o amigos. Además, los análisis mostraron que el cambio de comportamiento fue más frecuente entre los consumidores no reales, mientras que la consulta de especialistas sanitarios fue más frecuente entre los consumidores reales (53).

Acorde a los resultados reflejados en ambas revisiones podemos concluir que **los estudios realizados hasta ahora no han demostrado cambios significativos en el comportamiento de los individuos** que permitan decantarse por uno de los argumentos. En varios artículos se han expresado ambas conductas pero en un porcentaje de personas escaso.

Hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios realizados se caracterizaron por incluir personas que no representan al público en general (los participantes a menudo no eran clientes reales), con un tamaño de muestra bajo y/o una tasa de respuesta limitada. Además, los estudios prospectivos emplearon un seguimiento relativamente a corto plazo en la mayoría de los casos (1 año), lo que no es suficiente para evaluar el impacto de DTC-GT en los cambios de comportamiento. Otra posible distorsión es que no todos los participantes requieren un cambio de comportamiento específico, lo que subestima el impacto relevante. Además, aunque los porcentajes de personas con respuestas negativas eran bajos, las consecuencias a nivel individual pueden ser significativas (50, 53).

En mi opinión, es necesario que los estudios futuros midan el cambio de comportamiento antes y después de las pruebas, así como realizar un seguimiento a largo plazo, con medidas validadas y objetivas. A pesar de estas limitaciones, creo que se han exagerado los cambios de comportamiento de la salud en respuesta a los DTC-GT, tanto los que implican consecuencias positivas como negativas.

9.4 Falta de asesoramiento genético

A pesar de que los estudios no han podido confirmar las preocupaciones en torno al impacto que puedan tener los DTC-GT en los consumidores y en el sistema sanitario, sí han demostrado la importancia de la **correcta interpretación de los resultados** obtenidos en dichas pruebas y el papel que juega el **asesoramiento genético** en el logro de esta comprensión.

Por ejemplo, en uno de los estudios incluidos en el meta-análisis del apartado anterior se efectuaba una llamada telefónica en los 10 días siguientes de haber recibido los resultados, explicando el significado de los mismos y ofreciendo a los participantes la oportunidad de expresar sus dudas, mientras que en el resto de estudios la única información obtenida era la que se recibía a través de la web. El estudio que recibía asesoramiento genético por teléfono reflejó que solo un 1% de los consumidores contactaron con un profesional sanitario, en comparación con el 27-58% que estimaban los demás estudios. Esto demuestra que una simple llamada post-test disminuye el porcentaje de consultas médicas considerablemente (53).

En la otra revisión también se refleja la importancia del asesoramiento, como en el caso de una mujer que obtuvo un resultado con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama. Se sintió empoderada gracias a la prevención recibida por el DTC-GT, aunque lo que realmente limitó su ansiedad inicial y la preparó para enfrentar ese riesgo fue el asesoramiento genético recibido. Otro estudio reveló el caso de un hombre de 52 años cuyos resultados implicaban que su obesidad era genéticamente predeterminada e inevitable, pero después de recibir asesoramiento genético modificó su estilo de vida y perdió 32 kg. Esto muestra la importancia de los factores ambientales y lo crucial del apoyo de un asesoramiento genético para enfrentarse a los resultados de las pruebas y no malinterpretarlos (50).

No hay duda de que en algunos test genéticos, y sobre todo en los que tienen gran valor para el pronóstico de trastornos graves, el **asesoramiento genético especializado se considera un requisito básico** y sólo lo deben prestar **profesionales con formación específica**.

Por ejemplo, en el contexto reproductivo, los resultados de los DTC-GT pueden tener implicaciones importantes, como puede ser tomar la decisión de no concebir hijos o interrumpir voluntariamente el embarazo. En el caso de utilizar los DTC-GT con **finés preconceptionales** (análisis del estado portador de los progenitores) la *European Academies Science Advisory Council* y la *Federation of European Academies of Medicine* recomiendan el asesoramiento genético como componente esencial para que la persona comprenda los riesgos para sí misma y para su familia. El consumidor debe asegurarse de que las mutaciones analizadas sean relevantes para su origen étnico. Además, el análisis debe efectuarse en un laboratorio acreditado que utilice los estándares de los servicios sanitarios (54).

Anteriormente se ha mencionado que para ejercer el derecho de autonomía respetando el principio de no maleficencia y de justicia era necesario disponer de la información necesaria para comprender las implicaciones de los DTC-GT. Aunque algunas empresas tienen sitios web que proporcionan la mayor parte de la información, esta suele ser de carácter promocional y está destinada a vender pruebas. Además, una página web no puede reemplazar un asesoramiento genético apropiado, que generalmente implica una consulta personal con un profesional capacitado. El asesoramiento genético se puede describir como un **proceso de comunicación centrado en el individuo**, diseñado para ayudar a las personas a comprender y adaptarse a las consecuencias médicas y psicosociales de tener, estar en riesgo o transmitir una condición genética (46). El objetivo del asesoramiento no es reducir la incidencia de las enfermedades genéticas, sino ayudar a individuos o familias a entenderlas y a enfrentarse a ellas. Es un diálogo bidireccional, hay que dar las explicaciones necesarias y dedicar el tiempo suficiente en cada caso.

La Ley española de Investigación Biomédica define el asesoramiento genético como *“el procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas y riesgos y, en su caso, para asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis. Tiene lugar tanto antes como después de una prueba o cribados genéticos e incluso en ausencia de los mismos”*. El artículo 55 de la citada Ley estipula que cuando se lleve a cabo un análisis genético con fines sanitarios es necesario garantizar un asesoramiento genético apropiado (3). Esta ley regula indirectamente a los DTC-GT en España, pero las compañías han eludido su cumplimiento escudándose en que los análisis que realizan no tienen fines sanitarios.

En 2010, una revisión de 38 sitios web de compañías DTC-GT reveló que muchas no incluyen asesoramiento genético en sus servicios. Solo unas pocas instan a los clientes a involucrar a un experto antes de comprar una prueba genética, y el asesoramiento en la mayoría de los casos solo se proporciona como información escrita por correo o vía Web (55). En 2013, un análisis de los sitios Web de DTC-GT exploró la forma en que se representaba el asesoramiento genético y reveló que de 20 compañías (en su mayoría con sede en los Estados Unidos), 14 no brindaban asesoramiento genético y de los 6 que lo hicieron, ninguna lo hacía cara a cara (56). En 2017 otro estudio revisó el supuesto asesoramiento genético ofrecido en la página Web de 6 compañías DTC-GT. Llegaron a la conclusión de que en la mayoría de los sitios web se mencionaba la necesidad de algún tipo de asesoramiento de atención médica, un subconjunto mencionaba específicamente el proceso pero ninguno describía realmente lo que supone el asesoramiento genético de una manera concordante con los estándares recomendados (es decir, asesoramiento tanto antes como después de la prueba) (57). Por lo tanto, se puede concluir que el **“consejo genético online” es incompleto**.

Debido en parte a todos estos desafíos legales y éticos, muchos proveedores comerciales han pasado a un **nuevo modelo de DTC-GT**. En este modelo, aunque las pruebas genéticas todavía se anuncian a través de internet, deben ser solicitadas con la mediación previa de un médico. Al involucrar al profesional sanitario se pretende guiar al consumidor a través del proceso de la prueba y asegurarse de la correcta interpretación de la misma. En principio este modelo tiene el potencial de resolver muchos de los problemas éticos inherentes a los DTC-GT, pero en la práctica muchos de los médicos contratados carecen de la formación adecuada en genética y asesoramiento. Además, aparecen conflictos de intereses debido a que son empleados vinculados a las empresas que venden las pruebas. Los médicos de las compañías tienen más probabilidades de recomendar activamente una prueba genética, incluso cuando se anticipan beneficios limitados, o dar el visto bueno a una solicitud sin haber evaluado críticamente la idoneidad de la misma. En el peor de los escenarios el médico puede ser un mero hombre de paja que simplemente firme las órdenes sin asesorar en ningún momento al consumidor (58).

Por este motivo varios expertos en genética y salud entre los que se incluyen el ESGH y el *American College of Genetic and Genomics* creen necesario establecer **calificaciones específicas y normas de calidad obligatorias** para quienes intervengan en el asesoramiento genético específico, sean o no médicos. Por ejemplo para obtener un certificado de asesor genético del ESGH, generalmente requiere 2 años de práctica clínica como asesor genético después de la capacitación teórica (46). Estas entidades también establecen que ofrecer asesoramiento genético y apoyo psicosocial antes y después del DTC-GT debe ser un **requisito obligatorio y regulado** que asegure la seguridad de los pacientes y la calidad de los asesores (58).

9.5 Privacidad genética. Consentimiento informado en la era digital

Ciertamente la información genética implica datos relativos de la salud y es potencialmente sensible porque es única para cada persona, es estable y tiene un importante valor predictivo que al mismo tiempo divulga información del individuo y de sus familiares. Por ese motivo **la intimidad genética** se considera un derecho fundamental y es inherente a la dignidad de la persona.

El artículo 18 de la Constitución Española garantiza el derecho a la intimidad personal y familiar, junto con el derecho al honor y a la propia imagen (59.) Además el artículo 5 de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (LIB) garantiza la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales que resulten de la actividad de investigación biomédica, conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, aplicando las mismas garantías a las muestras biológicas que sean fuente de información de carácter personal (3).

La citada Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) ha sido actualizada el 25 de mayo de 2018 después de que la Unión Europea propusiera una reforma del marco de protección de datos en abril de 2016. Entre otras cosas se centra en proteger la intimidad en lo relativo a la salud prestando especial atención a la información y al consentimiento informado, incluyendo el ámbito informático. Además, en la normativa actualizada, por primera vez se reconocen los datos genéticos como una categoría de datos personales especiales que requieren una protección particular y aparecen nuevos principios como el de transparencia, que establece que los datos personales deben ser tratados de manera lícita, leal y clara en relación con el interesado.

La LOPD establece que la información relativa a la salud (incluyendo la información genética), cuando se considera de carácter personal, no puede tratarse más que bajo dos supuestos a saber: a) si el afectado consiente expresamente y b) si, por razones de interés general, lo dispone la ley (60).

Por lo tanto, un test genético solo se puede realizar después de obtener el **consentimiento previo, libre e informado del individuo**. El consentimiento informado comprende los tres aspectos derivados de la consideración de la autonomía de la persona: el derecho a la autodeterminación informativa, la privacidad y el reconocimiento a la igualdad de oportunidades (61).

Aunque las compañías de DTC-GT generalmente requieren que se firme un formulario de consentimiento cuando se solicita un examen, el ESHG considera que el procedimiento de consentimiento informado no puede reducirse a una firma en un formulario o a un clic en una casilla en la pantalla del ordenador (46). El escrito y la firma pueden ser necesarios para documentar el proceso, pero **no pueden sustituir al procedimiento que garantice** que las personas comprendan la información y riesgos a los que se exponen, sean legalmente competentes y tengan capacidad cognitiva para actuar voluntariamente. En este contexto se puede reconocer al asesoramiento genético previo a la prueba como un elemento clave del proceso de consentimiento informado. Además, el consentimiento debe reflejar con claridad todo lo relativo a la privacidad y la confidencialidad de los resultados, así como las posibles consecuencias relacionadas con su divulgación a terceros, como las compañías de seguros y posibles empleos, y también la propiedad del material biológico y su destino una vez que se emitan los resultados (46, 47).

En los artículos 47 y 48 de la LIB se dispone que el consentimiento en los análisis genéticos debe ser expreso y explícito por escrito. Además, se recogen los requisitos que debe cumplir la información previa al análisis que recibe el sujeto, entre los que se incluyen: finalidad y lugar de realización, personas que tendrán acceso a la información, advertencias sobre la trascendencia de los resultados, implicación en familiares y compromiso de suministrar asesoramiento genético una vez obtenidos los resultados (3).

Debido a que el negocio de DTC-GT se realiza principalmente por Internet, la mayoría de los consumidores ignoran las políticas de privacidad y no se molestan en leer el consentimiento. Además, en numerosas ocasiones el contenido es vago, se notifican en términos generales los usos que se van a dar a los datos y rara vez el consumidor realmente es consciente de lo que pasa con su información genética a posteriori. Esto contrasta con los procesos de consentimiento clínicos, en los que los documentos explican claramente todas las implicaciones y riesgos posibles.

El consentimiento digital plantea nuevos desafíos. A las circunstancias que acabamos de referirnos, se puede añadir el riesgo de que piratas informáticos puedan “hackear” la información, o la dificultad de verificar que las personas que dan su consentimiento tienen la capacidad de hacerlo y son quienes dicen que son (problemática en menores e incapaces). Las muestras enviadas pueden haber sido recogidas sin el consentimiento de la persona a la que pertenecen. Las compañías de DTC-GT no cuentan con los mecanismos necesarios para garantizar que la muestra biológica proporcionada para la prueba se obtiene de la persona que afirma ser el proveedor de la misma (46).

También hemos visto que varias compañías de DTC-GT realizan actividades de investigación sobre muestras biológicas e información de sus clientes y venden los datos a terceros. Varias entidades están preocupadas por el proceso de consentimiento inadecuado a través del cual los

clientes se ven inscritos en dicha investigación. Se ha cuestionado el cumplimiento de estas actividades de investigación con los requisitos de ética de la investigación, en particular la **idoneidad del consentimiento informado para la participación en la investigación y la privacidad de los datos**. Todo esto puede dar lugar a riesgos relacionados con la reidentificación, intercambio de datos sin consentimiento y la incapacidad de retirarse de la investigación, lo que puede derivar en pruebas no consensuales (realización ilegal de pruebas por parte de terceros que utilizan la muestra sin el consentimiento explícito de la persona, con el fin de beneficiar a otros o en detrimento de una persona examinada) (47).

Si se van a utilizar muestras o datos en cualquier investigación, esto debería estar claro para los consumidores, y debería llevarse a cabo un procedimiento de consentimiento separado e inequívoco. Según varios organismos reguladores los documentos de consentimiento informado para la participación en la investigación deben divulgar los procedimientos para el almacenamiento y eliminación de muestras de información genética, el período de tiempo y las condiciones para almacenarlas, informar a los participantes de la identidad de terceros a los que se les puede otorgar acceso a datos o muestras e incluir información sobre el hecho de que la investigación puede llevar a la comercialización y a patentes, así como cualquier derecho de los clientes a beneficios comerciales y sobre la propiedad de muestras y datos biológicos (46).

La LIB recoge todos estos requisitos en el Capítulo III del Título V del documento. Concretamente, en el artículo 60 dictamina que el consentimiento de utilización de una muestra biológica debe darse de forma específica para una investigación concreta, y si se quiere utilizar en otras líneas de investigación no relacionadas con la primera es necesario solicitar un nuevo consentimiento (3).

Las compañías DTC-GT prometen que los datos genéticos permanecen en el anonimato, pero varias investigaciones demuestran que es posible identificar individuos supuestamente anónimos basándose en la información genética y en algunos datos. Por ejemplo, en 2013, basándose en el principio de que los cromosomas Y se segregan con el apellido, un equipo de investigadores identificaron a 50 individuos supuestamente anónimos cuyos genomas estaban disponibles en documentos de datos públicos. La proyección de sus métodos predice que el mismo enfoque (emparejamiento de datos de la secuencia del cromosoma Y con el probable apellido) podría identificar alrededor del 13% de los individuos a partir de sus datos genómicos (60). La **imposibilidad de garantizar la confidencialidad absoluta** de la información genética humana identificable hace que sea esencial que los consumidores tengan una comprensión completa de lo que están acordando antes de comprar servicios de pruebas genéticas.

Otra circunstancia muy relevante en la intimidad genética es que los **datos genéticos pueden considerarse interpersonales y transgeneracionales**, ya que la información genética revela también información sobre familiares biológicos y tiene consecuencias para los descendientes de la persona. El artículo 5.2 de la LIB establece que en el supuesto de que los datos obtenidos del sujeto fuente pudieran revelar información de carácter personal de sus familiares, la cesión a terceros requerirá el consentimiento expreso y escrito de todos los interesados (3). Esta premisa no se cumple ni en el ámbito sanitario ni en el de los DTC-GT. Es muy difícil conseguir el consentimiento de todos los familiares, además se vulneraría el derecho de confidencialidad del paciente o cliente. Sin embargo, esto supone un añadido para garantizar la protección de la privacidad del individuo, asegurando la protección de sus datos genéticos también se protege la intimidad de sus familiares y su derecho a no querer ser informados (63). Los consumidores también deben ser cautelosos, toda la información genética que publiquen en plataformas digitales de dominio público pueden tener repercusión en su familia.

Debido a todas estas preocupaciones relacionadas con la confidencialidad, la privacidad y el uso secundario de los datos, los organismos profesionales y gubernamentales han creado pautas concretas para promover la transparencia entre estas empresas. El ESGH exige a las compañías de DTC-GT preservar y respetar la privacidad del cliente, mantener la confidencialidad de sus datos, informarle sobre los procedimientos de seguridad, explicar lo que sucederá con la muestra y los datos cuando finalice el proceso de prueba, y tener una disposición clara acerca de los que ocurrirá con las muestras y los datos en caso de que la empresa se venda o quiebre (46).

A pesar de estas medidas, un análisis sistemático realizado en 2015 de 30 sitios Web de compañías con sede en EEUU que ofertan DTC- GT demostró que no se cumplen de manera sistemática estas pautas. La mayoría cumplían los requisitos relacionados con la transparencia respecto a los protocolos de seguridad, procedimientos de almacenamiento y divulgaciones a terceros, pero muy pocas exponían los riesgos de la divulgación de datos o revelaban cuánto tiempo se mantendría la información conservada. Además, solo dos tercios de las compañías requerían un consentimiento adicional para utilizar los datos del consumidor en una investigación relacionada con la salud y ninguna mencionó cuánto tiempo se mantendrían los datos para su uso en futuras investigaciones. El hecho de no recopilar el consentimiento adicional para la investigación representa un claro ejemplo de una violación de las recomendaciones y un continuo desenfoque de las líneas entre los consumidores y los sujetos de investigación (64).

Por tanto, la falta de transparencia con respecto a los riesgos y beneficios de DTC-GT representa una violación del principio ético de elección informada, por lo que se deduce que la **supervisión regulatoria de este mercado debe continuar desarrollándose para garantizar la protección de la salud y la privacidad del consumidor.**

También es conveniente resaltar que la normativa de protección de datos es diferente de un país a otro, los datos se van a proteger de manera diferente si se solicita el test a una compañía con sede en España, en EEUU o en la India. Esto implica la necesidad de impulsar normativas universales que regulen el uso de la información genética bajo criterios mínimos comunes.

Respecto a la participación de **niños y otras personas frágiles** en estudios genéticos debe ponderarse un contexto de mayor vulnerabilidad. Se aplica el principio de **actuar en su interés y la norma es la protección específica.**

En personas que no tienen capacidad de consentir, como son los menores de edad, las pruebas genéticas deben garantizar un resultado contrastado y basado en la evidencia del beneficio que representarán para estos individuos. Aplicando el **principio de beneficencia** debe existir una eficacia contrastada de la intervención sobre el riesgo que predice dicha prueba. Por ejemplo, solicitar un test de diagnóstico de una entidad que se manifiesta en la edad adulta, sin posibilidad de intervención terapéutica actual, no representa ningún beneficio y lo único que se consigue es angustiar innecesariamente a la familia. También hay que tener en cuenta que estas pruebas pueden causar **daños y perjuicios** al niño. Un diagnóstico es una etiqueta y se corre riesgo de estigmatizar al menor, sobre todo en las determinaciones genéticas de rasgos poligénicos, como puede ser el riesgo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad o abuso de sustancias. Ya hemos visto que estos test estiman el riesgo de que se manifieste una entidad, no hacen predicciones absolutas. Por lo tanto, se puede etiquetar al niño de alcohólico o de hiperactivo sin serlo, condicionando su desarrollo. Puede derivar en una discriminación potencial en el colegio o en el ámbito sanitario que puede arrastrarse durante toda la vida. Asimismo, hay que considerar los diagnósticos presintomáticos de **enfermedades con mal pronóstico**, como puede ser la Corea de Huntington. Esta información supone una carga emocional brutal para un adulto y mucho más para un niño o adolescente. Hay que respetar su derecho a no

saber, así como su derecho a la intimidad. Lo ideal es esperar a que se alcance la mayoría de edad y sea él mismo el que decida si quiere conocer esa información. En el ámbito clínico se puede valorar el nivel de madurez de un menor para asumir este tipo de información pero en el contexto de las DTC-GT no es posible evaluar esta competencia. Además, al solicitar las pruebas por Internet cualquier individuo puede mandar el DNA de un menor o una persona incapacitada sin su previo consentimiento (65).

Por estas razones, tanto la **ESGH** como la **Asociación Española de Genética-Humana consideran que los DTC-GT no deben realizarse a personas que no hayan alcanzado la mayoría de edad o que no tienen capacidad de consentir** debido a que pueden ser vulnerados sus principios éticos básicos, como el principio de autonomía del paciente, el derecho a saber y a no saber, la voluntariedad de acceso y el derecho a la información a través de un adecuado asesoramiento genético (46,66).

9.6 Discriminación genética

Es importante no infravalorar el riesgo que supone la pérdida de intimidad genética. El uso indebido de esta información supone violar derechos humanos fundamentales, entre los que se incluye la no discriminación.

Se entiende como **discriminación genética** el tratamiento diferencial de los individuos asintomáticos o sus familiares sobre la base de sus características genéticas reales o supuestas (67).

Si no existen suficientes protecciones para prohibir el uso indebido de la información genética, el vacío legislativo y político puede llevar a la **segregación de las personas por motivos genéticos** en contextos económicos y sociales, incluidos el empleo y los seguros. También puede tener un **impacto negativo en la confianza pública en la ciencia y la tecnología genéticas** (68).

Por ejemplo, en un trabajo se podría utilizar la información genética de los empleados para seleccionar aquellos más genéticamente deseables y productivos. Del mismo modo, las compañías de seguros podrían utilizar la información para obtener ventajas financieras.

En lo relativo a análisis genéticos y compañías de seguros hay mucha discordancia, porque por un lado hay que reconocer los intereses económicos legítimos de las aseguradoras y por el otro, los derechos de los asegurados. Cuando una persona solicita la contratación de un seguro de salud o de vida la aseguradora evalúa el riesgo de enfermar o fallecer y establece una prima determinada. A una persona de 90 años pluripatológica no se le ofrece el mismo seguro de vida que a una sana de 20 años porque las compañías se arruinarían. Este proceso de clasificación del riesgo permite tratar de forma desigual a cada asegurado y, para evaluarlo correctamente, entre asegurador y asegurado existe un principio de fe, honestidad y equidad que obligan al asegurado a revelar cualquier hecho relevante. Pero si un individuo sano se realiza un DTC-GT y obtiene un resultado de riesgo para una enfermedad compleja, ¿estaría obligado a revelarlo a la aseguradora? Y de hacerlo, ¿sería correcto que la compañía le colocase en una categoría de riesgo alto? La susceptibilidad a desarrollar una enfermedad poligenética se mide exclusivamente en términos probabilísticos, no se puede asegurar que se vaya a manifestar, por lo que se puede considerar discriminación. Además, si la compañía accede a los resultados genéticos de un individuo también está obteniendo información de su familia que verán comprometidos sus derechos de privacidad y protección de datos. Al firmar una póliza, se entiende que el suscriptor acepta voluntariamente las cláusulas recogidas, pero la firma no dice nada acerca de la voluntad de otros afectados (63).

La situación es compleja, a pesar que son varios los tratados que establecen la no discriminación por causas genéticas, todavía **no se ha establecido una legislación concreta** a nivel de la **Unión Europea** que proteja contra el uso indebido de la información genética.

La declaración Universal sobre el Genoma y Derechos Humanos emitida por la UNESCO establece en su artículo 6: *“nadie podrá ser objeto de discriminaciones fundadas en sus características genéticas, cuyo objeto o efecto sería atentar contra sus derechos humanos y libertades fundamentales y el reconocimiento de la dignidad”* (76). El Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, también conocido como Convenio de Oviedo, en su artículo 11 prohíbe específicamente toda forma de discriminación a causa del patrimonio genético (77). Asimismo, la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea (71), en el artículo 21, prohíbe la discriminación basada, entre otras cosas, en las características genéticas, destacando la discriminación genética como un área importante de preocupación. La Convención de Naciones Unidas sobre Derechos de Personas con Discapacidad (72) también aboga por la protección de la privacidad y la no discriminación para garantizar los derechos de las personas con discapacidad, entre las que se incluyen las personas con predisposición genética a discapacidades.

Sin embargo, a pesar de estas disposiciones todavía no se ha establecido un consenso para enfocar este problema incipiente. Cada Estado miembro aplica la regulación que le parece más adecuada derivando en un mosaico de diferentes niveles de protección. Algunos países han adoptado enfoques radicales donde la legislación prohíbe explícitamente utilizar datos genéticos en áreas de empleo o seguros, mientras que otros todavía no han planteado regulaciones genéticas específicas (68).

En **España** esta cuestión se regula también a través de la Ley de Investigación Biomédica, que garantiza a toda persona el respeto a su integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales, prohibiendo explícitamente la discriminación a causa de características genéticas (3). En principio se protege la confidencialidad frente a la discriminación, incluyendo a las aseguradoras, pero en caso de los DTC-GT los datos genéticos se revelan a terceras personas y realmente no se puede estar seguro de que la información no vaya a ser usada indebidamente.

En **Estados Unidos** sí se han establecido normativas específicas para garantizar la no discriminación genética. En 2008 se promulgó el primer estatuto federal de antidiscriminación genética, la denominada **ley GINA** (*Genetic Information Nondiscrimination Act*). Entre los objetivos de esta ley, además de proteger a la población de la discriminación genética, está la disipación de las preocupaciones por potencial de discriminación, permitiendo así que las personas aprovechen las pruebas genéticas, tecnologías, investigación y nuevas terapias. A pesar de ser un gran éxito legislativo, la ley GINA presenta algunas carencias, por ejemplo, excluye de sus protecciones a las personas con enfermedad manifiesta y aunque prohíben la discriminación en empleo y seguros de salud no abordan la discriminación de las compañías de seguros de vida, discapacidad o de cuidados a largo plazo (73).

A pesar de que actualmente hay relativamente poca evidencia de discriminación genética en Europa, existe una creciente evidencia en otras jurisdicciones, particularmente en EE.UU.

Varios estudios han informado de numerosos casos de discriminación genética por parte de aseguradoras de salud en Estados Unidos. En cuanto a discriminación genética laboral en 2015 ha habido un caso muy mediático, el denominado “devious defecator”. En una empresa sospechaban que dos trabajadores defecaban en las instalaciones, y para no ser despedidos, se vie-

ron obligados a hacerse un análisis de DNA para comparar con el material genético de las heces. El DNA no fue compatible, y los empleados demandaron a la compañía. El juez dictaminó a su favor debido a que la realización de una prueba genética en esas condiciones está sujeta por la ley GINA (68).

En Europa, también empiezan a aparecer pruebas que indican el uso indebido de la información genética. En el contexto de seguros de vida, un estudio realizado en 1998 evaluó las experiencias entre individuos con una predisposición genética conocida y la población general encontrando que los primeros experimentaban una mayor discriminación genética (69). Más recientemente, en 2006, se informó de un caso en Alemania sobre un profesor que fue discriminado como resultado de un historial familiar de enfermedad de Huntington (70).

El riesgo de discriminación genética es real y va ligado al desarrollo tecnológico y a la mayor facilidad de acceso a las pruebas genéticas. En este aspecto los **DTC-GT tienen mucho potencial de peligro** debido a las carencias en sus políticas de consentimiento y protección de datos. Por estas razones, a pesar de los últimos avances legislativos, todavía **es necesario un abordaje regulatorio integral** para impedir el uso indebido de la información genética.

9.7 Publicidad

El consumismo y la publicidad que lo potencia son **uno de los pilares que sostienen el plano económico social actual**. La publicidad tiene un impacto abismal en los consumidores.

Por ejemplo, en mayo de 2013 Angelina Jolie, la conocida actriz y filántropa, publicó un artículo en el *New York Times* relatando su cruzada personal contra el cáncer de mama y ovario asociado al gen BRCA1. Su madre estuvo 10 años luchando contra el cáncer hasta que falleció a los 56 años. Posteriormente, Angelina decidió someterse a la prueba genética que reveló que tenía un 87% de riesgo de desarrollar cáncer de mama en algún momento de su vida y un 50 % de riesgo de cáncer de ovario, por lo que decidió someterse a una doble mastectomía e histerectomía profilácticas. En el artículo alienta a las mujeres, especialmente a las que tienen antecedentes familiares, a buscar información en expertos médicos para enfrentarse a este tipo de cáncer y poder tomar las mejores decisiones posibles (78). Tras el anuncio, *The British Medical Journal* llevó a cabo un estudio observacional que reflejó que tras la publicación del artículo se produjo un aumento considerable de las tasas de realización de la prueba BRCA y de mastectomías profilácticas respecto al mismo periodo del año anterior. El aumento se mantuvo a lo largo de 2013. El artículo destaca el poder de las celebridades y los medios de comunicación para promocionar el uso de servicios sanitarios (79).

En los últimos años la venta online ha tenido un aumento exponencial muy significativo y de forma pareja ha aumentado la publicidad online. En el contexto de los DTC-GT preocupa que las compañías utilicen **publicidad potencialmente engañosa** acerca de sus productos. En muchas ocasiones se mezcla la promoción con la información genética, por lo que los consumidores pueden confundirse y no entender las cuestiones relacionadas con el análisis genético al que van a ser sometidos y sus implicaciones. Muchos de los clientes son personas sin conocimientos previos de genética y no van a contrastar la información que reciban de las empresas.

En 2010, un informe de la *US Government Accountability Office* de EE.UU. reveló que 10 de las 15 empresas de DTC-GT analizadas estaban involucradas de alguna forma en prácticas fraudulentas, engañosas o cuestionables de comercialización (80). Además, un análisis del contenido de los sitios web de DTC-GT realizado en 2012 reflejó que la información presentada en los sitios web estaba orientada a alentar a los consumidores a comprar la prueba en vez de respaldar

las decisiones informadas (81). Otro estudio realizado en 2013 resalta la presencia de contenidos publicitarios no proposicionales, es decir, las imágenes atractivas y el diseño de sitios web de DTC-GT pueden afectar la percepción del valor del producto y su conveniencia (82).

Por ejemplo, en la figura 7 se muestra la publicidad que aparece al entrar en la página Web de TellmeGen (18). Se observan frases como “anticípate y ayuda a prevenir el desarrollo de más de 125 enfermedades” o “descubre los fármacos óptimos para tu enfermedad”. Estas afirmaciones pueden llevar a confusión y a malinterpretar los resultados.

Descubre cientos de cosas sobre tu salud

				
RIESGO DE ENFERMEDADES MÁS IMPORTANTES	COMPATIBILIDAD FARMACOLÓGICA	ENFERMEDADES MONOGÉNICAS HEREDITARIAS	RASGOS PERSONALES	ANCESTRALIDAD
Con tellmeGen descubre tu predisposición genética a desarrollar más de 125 enfermedades, anticipa y ayuda a prevenir su desarrollo.	¿Por qué algunos medicamentos no te hacen el efecto esperado? Descubre cuáles son los fármacos óptimos para tu salud en cada dolencia o enfermedad.	¿Eres portador de alguna enfermedad monogénica? ¿Qué implicaciones tiene en tu salud o en la de tu posible descendencia?	¿Cuál es tu tolerancia al alcohol? ¿Tienes predisposición a la calvicie o la obesidad? Descubre los rasgos que te hacen único.	Gracias a la capacidad de “mirar” dentro del material genético, hemos descubierto que nuestro origen está en el continente Africano hace 200.000 años. Descubre tus ancestros genéticos.

Figura 7. Publicidad de DTC-GT obtenida de la página web de Tellmegen (<https://tellmegen.com>).

Una vez más hay que insistir en que en las enfermedades poligénicas intervienen muchos otros factores. Además, en muchas de ellas todavía no hay evidencia científica suficiente que explique el mecanismo implicado en la relación entre la entidad y los genes. Por tanto, al omitirse esta información, los usuarios pueden pensar erróneamente que si obtienen algún riesgo de enfermedad están condenados a padecerla, o que adoptando determinadas conductas pueden impedir totalmente su aparición. En cuanto a los fármacos, los consumidores pueden cambiar de tratamiento sin consultarlo previamente con el médico, o negarse a tomar algunos medicamentos de forma errónea.

La publicidad no se limita a los sitios Web, también abarca anuncios televisivos y por correo electrónico. Por ejemplo en Agosto de 2013 23andMe emitió un anuncio en la televisión nacional estadounidense (www.ispot.tv/ad/7qoF/23-and-me), en el que aparecían sujetos con buen aspecto físico publicitando los DTC-GT bajo el lema “*Change what you can, manage what you can’t*” (cambia lo que puedas, administra lo que no puedas). También se afirmaba que el análisis del DNA es una manera de saber quién eres realmente y de descubrir cientos de cosas de la salud (incluyendo el riesgo de padecer enfermedades del corazón, artritis, cálculos biliares o hemocromatosis). Curiosamente, fue en Noviembre de ese mismo año cuando la FDA mandó una advertencia a 23andMe para dejar de comercializar su kit de enfermedades y condiciones poligénicas, expresando su preocupación debido a que la compañía no había proporcionado datos contrastados que validaran analítica o clínicamente los test. Como sabemos, el 5 de Diciembre 23andMe retiró el kit de su oferta comercial (74).

La ESGH ha expresado su preocupación acerca de las estrategias agresivas de *marketing* y eslóganes en torno a los DTC-GT debido a que podrían exagerar el potencial de información predictiva de dichas pruebas y anular sus futuras implicaciones para la salud. En su declaración de 2010 afirman que los anuncios de DTC-GT **deben cumplir con las mismas normas y pautas internacionales que se aplican al anuncio de medicamentos y dispositivos médicos**. Entre otras

cuestiones señalan que el anuncio debe ser preciso y no engañoso o que debe proporcionar información completa y precisa sobre las limitaciones, riesgos y beneficios de la prueba. En cuanto a las recomendaciones de productos que hacen algunas compañías, determinan que deben ser transparentes y estar respaldadas por evidencia actual (46).

9.8 Legislación y regulación

Todos estos problemas probablemente tienen un origen común, y es que **no existe una regulación específica relativa a los DTC-GT**. En los anteriores sub-apartados se ha hecho referencia a varias leyes y postulados. A continuación se va a incidir nuevamente en la regulación aplicada a los DTC-GT, concretamente en Estados Unidos, Europa y España.

➤ Regulación en Estados Unidos

En 2006 la FDA, el *Center for Disease Control*, y la *Federal Trade Commission* hicieron una declaración pública de advertencia respecto a los DTC-GT expresando su preocupación acerca de la carencia de validez científica de los test y de la ausencia de un médico o asesor genético. A pesar de esta advertencia las compañías continuaron introduciendo nuevas pruebas. Para evitar a la FDA utilizaban diversos argumentos, como que los test no estaban relacionados con el ámbito sanitario o que al realizarse en casa estaban exentos de la clasificación del *Center for Medicare and Medical Services* (CLIA). Por ejemplo, 23andMe originalmente comercializó las pruebas a través de laboratorios que ya contaban con la certificación del CLIA para atenerse a su regulación en vez de a la de la FDA (75).

Las preocupaciones de la FDA culminaron en 2010 cuando la compañía Pathway Genomics se dispuso a distribuir pruebas de saliva en más de 6.000 farmacias por todo el país, lo que llevó a la FDA a mandar cartas de advertencia a varias compañías indicando que los DTC-GT se consideraban dispositivos médicos y requerían una supervisión previa a la comercialización. Entre las compañías advertidas se incluían la citada Pathway Genomics, Knome Inc, deCODE Genetics, Navigenics y 23andMe. A pesar de que la cartas solo eran una recomendación, Pathway Genomics decidió hacer caso al consejo de la FDA y detener temporalmente la distribución y comercialización de DTC-GT. Sin embargo no todas las compañías siguieron sus pasos. 23andMe y la FDA mantuvieron conversaciones durante 2 años con el objetivo de garantizar la calidad de la información hasta que 23andMe se cansó y optó por interrumpir la comunicación y retirar los informes que habían presentado. Seis meses después, en noviembre de 2013, la FDA envió la carta de advertencia mencionada anteriormente y que llevó a que 23andMe retirara del mercado las pruebas de riesgo de enfermedad. Después de este fallo la compañía recapacitó y en **colaboración con la FDA empezó a emplear una estrategia regulatoria para validar la precisión de los resultados y asegurar la comprensión de la información** por parte de los consumidores, lo que derivó en la aprobación de la comercialización del Síndrome de Bloom en 2015, añadiendo 10 pruebas de enfermedades adicionales en 2017. Es importante resaltar que estas pruebas no son diagnósticas, solo relevan riesgos genéticos relacionados con la salud (75).

Además de las disposiciones tomadas por la FDA, recientemente se han ido aprobando otras medidas reguladoras que afectan a los DTC-GT como la **ley GINA** a la que ya hemos hecho referencia o la supervisión de prácticas comerciales desleales y engañosas por parte de la **FTC** que garantiza la protección del consumidor (75).

A pesar de que todavía quedan muchos temas por abordar, con estas medidas recientes se ha establecido un camino a seguir que pretende mejorar la transparencia, la integridad y la seguridad del mercado de los DTC-GT.

➤ Regulación en Europa

A diferencia de Estados Unidos, en donde se han aplicado acciones legales por parte de organismos gubernamentales contra las compañías de DTC-GT en Europa no hay constancia de que se hayan llevado a cabo acciones similares. Actualmente **no se han desarrollado leyes específicas para regular los DTC-GT**. Existen diversas declaraciones y recomendaciones al respecto pero no termina de alcanzarse un consenso regulatorio específico y común.

En 1997 la **UNESCO proclamó la Declaración Universal sobre el Genoma y Derechos Humanos**. En dicha declaración se recogen numerosos principios relativos al respeto de los derechos y dignidad humanos dentro de la investigación del genoma. Entre otros, destacan la prohibición de discriminación fundada en características genéticas, la necesidad de consentimiento previo, libre e informado en todos los casos de investigación, tratamiento o diagnóstico en relación al genoma del individuo y la necesidad de legislar y limitar los principios de consentimiento y confidencialidad. En numerosas ocasiones se refiere que son los Estados miembros los que deben tomar las medidas apropiadas para garantizar estos principios, pero no describen concretamente cuáles deben ser esas medidas (76).

También en 1997, se firmó el **Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina o Convenio de Oviedo**, ratificado por España en el año 2000. En cuanto a las pruebas genéticas predictivas establece en el artículo 12 la siguiente premisa: *“sólo podrán hacerse pruebas predictivas de enfermedades genéticas o que permitan identificar al sujeto como portador de un gen responsable de una enfermedad, o detectar una predisposición o una susceptibilidad genética a una enfermedad, con fines médicos o de investigación médica y con un asesoramiento genético apropiado”* (77). En el año 2008 el Consejo de Europa aprobó un **Protocolo adicional sobre los análisis genéticos con fines médicos** que no ha sido ratificado por España, aunque los aspectos recogidos en el mismo se tratan en la Ley de Investigación Biomédica (2007). Este protocolo destaca la importancia del derecho a la información, la calidad y la utilidad clínica de las pruebas, la necesidad de supervisión médica individualizada, la necesidad de información previa a la prueba y el asesoramiento genético, el seguimiento y apoyo en la interpretación de los resultados, la protección de las personas que no pueden dar su consentimiento, el respeto a la privacidad y la confidencialidad, el almacenamiento de las muestras, su propiedad y el respeto de los principios éticos en la investigación. Concretamente en el artículo 7.1 establece que *“un análisis genético con fines sanitarios sólo puede ser realizado bajo una supervisión médica individualizada”* (83).

Se observa que todas estas declaraciones entran en conflicto con las circunstancias en las que se realizan los DGT-GT, destacando la exigencia de una supervisión y finalidad médica. Precisamente uno de los argumentos que utilizan las compañías para escudarse de la regulación, es que estos principios se aplican sobre análisis aplicados en el ámbito sanitario, y no hacen referencia explícita a los test directos al consumidor que se realizan ajenos al sistema de salud.

Por este motivo, en el año 2010 la **Sociedad Europea de Genética Humana** emitió una declaración tratando específicamente los DTC-GT (en el presente trabajo se ha hecho referencia a la misma en varias ocasiones). A través de su comité de Políticas Públicas y Profesionales, seguido de consultas con miembros y expertos, la Sociedad ha desarrollado la siguiente política sobre publicidad y provisión de DTC-GT (46):

- *La utilidad clínica de una prueba genética debe ser un criterio esencial para decidir ofrecer esta prueba a una persona o grupo de personas.*

- *Los laboratorios que proporcionan pruebas genéticas deben cumplir con los estándares de calidad aceptados, incluidos los relativos a la calificación del personal de laboratorio.*
- *La información sobre el propósito y la adecuación de la prueba se debe proporcionar antes de que se realice la prueba.*
- *Se debe ofrecer asesoramiento genético apropiado para el tipo de prueba y enfermedad; y para algunas pruebas, deben estar disponibles una evaluación psicosocial y seguimiento.*
- *La privacidad y la confidencialidad de la información genética sensible deben estar protegidas y los datos deben estar guardados con la seguridad pertinente.*
- *Se deben tomar medidas especiales para evitar pruebas inapropiadas de menores y otras personas legalmente incapacitadas.*
- *Todas las reclamaciones sobre pruebas genéticas deben ser transparentes.*
- *La publicidad debe ser imparcial y la comercialización de los test genéticos debe ser justa.*
- *En la investigación biomédica, atención de la salud y comercialización, se debe respetar los principios éticos pertinentes, así como los tratados y recomendaciones internacionales relativos a las pruebas genéticas.*
- *Las pautas aprobadas a nivel nacional que consideren todos los aspectos mencionados deben elaborarse y cumplirse.*

Sobre la base de esta información, los **países europeos han seguido diferentes enfoques** para regular las pruebas genéticas e imponen varios niveles de restricción. La legislación está muy fragmentada y en muchos países no está claro si la ley solo regula las pruebas genéticas dentro de la clínica o si las disposiciones relevantes también regulan indirectamente los DTC-GT.

En un extremo del espectro se encuentra **Francia**, que prohíbe las DTC-GT. Su código de Salud Pública y la Ley de Bioética 2011-814 limitan el uso de pruebas genéticas a pruebas específicas relacionadas con la salud y solo pueden ser solicitadas por un médico, penalizando a los usuarios que no respeten estas condiciones (multas de hasta 3.750 € por solicitar un DTC-GT). De manera similar, **Alemania**, en la Ley de Diagnóstico Genético aprobada en 2009 y en el Informe sobre el futuro diagnóstico genético del Comité de Bioética de 2013 se establece que los test genéticos relacionados con la salud solo pueden ser ordenados por un médico, debiendo garantizarse información específica y asesoramiento genético. Se considera que esta legislación se dirige también a los DTC-GT aunque el Comité recomienda adoptar medidas específicas para normalizar los test realizados al margen del ámbito clínico y promueve el avance hacia una regulación conjunta en la Unión Europea. En el **Reino Unido**, la distinción entre la regulación de las pruebas genéticas en el entorno clínico y la provisión de DTC-GT parece estar más clara. En 2009 la Cámara de los Lores propuso la elaboración de un código de conducta por parte de las propias compañías que ofrecen los test que aseguren el cumplimiento de altos estándares de calidad ética y técnica. Mientras que en el ámbito clínico se exige supervisión médica y asesoramiento genético, los DTC-GT (que a menudo no cumplen estos requisitos) no están prohibidos e incluso se pueden adquirir en farmacias. En el otro extremo hay muchos países que no proporcionan **ninguna legislación específica** sobre pruebas genéticas (como Luxemburgo, Polonia y Rumania) y, como resultado, las únicas restricciones existentes son aquellas basadas en leyes más generales, generalmente relacionadas con los servicios de salud y derechos de los pacientes (49, 83).

Como hemos podido observar el debate en Europa sigue abierto, pero ya se están empezando a visualizar algunas medidas legislativas que intentan abordar las debilidades e incertidumbres del marco regulatorio existente, especialmente en relación con el alcance de la protección, la clasificación de riesgo y el requisito de evidencia clínica para entrar en el mercado europeo.

Los DTC-GT a menudo borran las líneas entre dispositivos médicos y productos de consumo. Además, las pruebas genéticas con fines médicos se incluyen en la definición de dispositivos médicos para diagnóstico in vitro (IVD por sus siglas en inglés). La regulación de la seguridad y eficiencia de los IVD actualmente está incluida en el ámbito de aplicación de la **Directiva 98/79 CE sobre dispositivos médicos para diagnóstico in vitro**. De acuerdo con esta Directiva, los dispositivos médicos IVD, a menos que se consideren de bajo riesgo, deben pasar por una evaluación de conformidad antes de ingresar al mercado europeo. La polémica surge debido a que la mayoría de pruebas de DTC-GT se clasifican como de bajo riesgo y solo requieren la autoevaluación del fabricante a pesar de la incertidumbre en la validez clínica de los test (84).

Finalmente, después de las negociaciones entre la Comisión Europea, el Parlamento Europeo y el Consejo de la UE, en **abril de 2017** se ha aprobado un **nuevo Reglamento sobre dispositivos médicos para IVD** que se aplicará en los Estados miembros de la UE y en la Asociación Europea de Libre Comercio, así como en Turquía, después de un período de transición de 5 años. Se espera que el nuevo Reglamento tenga un impacto en las actividades de las compañías de DTC-GT dirigidas a los consumidores europeos. El Reglamento define explícitamente que las pruebas genéticas que proporcionan información sobre una predisposición a una condición médica o enfermedad son dispositivos médicos de diagnóstico in vitro y están sujetos a su regulación (no está claro si se van a incluir todas las DTC-GT o solo las pruebas relacionadas con la salud). Además clasifica las pruebas genéticas en dispositivos de riesgo moderado a alto por lo que tienen que pasar por una evaluación previa a la comercialización realizada por un organismo ajeno al fabricante. También eleva el nivel de evidencia clínica requerida para que las pruebas ingresen al mercado europeo, prohíbe la publicidad engañosa y aclara que todos los dispositivos médicos de IVD ofrecidos a través de internet a una persona física o jurídica establecida en la UE deben cumplir con las normas establecidas por el Reglamento, por lo que las empresas establecidas fuera de la UE deben cumplir con las normas pertinentes cuando ofrecen sus productos a consumidores residente en la UE (47, 84).

En el contexto europeo también se han aprobado otras leyes que pueden ser relevantes para los DTC-GT, por ejemplo, las leyes sobre prácticas comerciales desleales y el **nuevo Reglamento General de Protección de Datos** aprobado en mayo de 2018 que puede requerir modificar la política de privacidad y de consentimiento informado de las empresas de DTC-GT (47).

Queda por ver qué efectos tendrán estas nuevas legislaciones en el mercado europeo de DTC-GT, pero es un primer paso en la adquisición de una regulación conjunta dirigida a este tipo de pruebas.

➤ Regulación en España

En España la regulación de los test genéticos con **fines médicos** se recoge en la **Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (LIB)**. La Ley no menciona explícitamente a los DTC-GT, aunque se supone que quedan **indirectamente regulados** por dicha normativa.

En el artículo 9 se establecen los límites de los análisis genéticos (3):

1. Se asegurará la protección de los derechos de las personas en la realización de análisis genéticos y del tratamiento de datos genéticos de carácter personal en el ámbito sanitario.

Se exige respetar los derechos de las personas y asegurar el buen uso de los datos genéticos obtenidos. En principio las empresas de DTC-GT procuran mantener la privacidad pero ya hemos visto que no pueden asegurarla totalmente debido a que comparten sus biobancos con terceros.

2. Los análisis genéticos se llevarán a cabo con criterios de pertinencia, calidad, equidad y accesibilidad. Este enunciado hace referencia a la calidad que deben tener los análisis, y nos volvemos a encontrar con la dudosa calidad y ausencia de evidencia demostrada en varios DTC-GT.

3. Sólo podrán hacerse pruebas predictivas de enfermedades genéticas o que permitan identificar al sujeto como portador de un gen responsable de una enfermedad, o detectar una predisposición o una susceptibilidad genética a una enfermedad, con fines médicos o de investigación médica y con un asesoramiento genético, cuando esté indicado, o en el caso del estudio de las diferencias inter-individuales en la respuesta a los fármacos y las interacciones genético-ambientales o para el estudio de las bases moleculares de las enfermedades.

La indicación para hacerse un test genético debe tener un fin médico o de investigación, por lo tanto la curiosidad no se incluye como indicación, y como bien sabemos es uno de los principales motivos para solicitar un DTC-GT. También se dispone el deber de garantizar asesoramiento genético, y por ejemplo, en TellmeGen solo se recibe asesoramiento genético si se contrata aparte.

En el título V se recogen las disposiciones de carácter general de los análisis genéticos (Capítulo I), incluyendo el tratamiento de los datos genéticos de carácter personal (Capítulo II), la correcta utilización de muestras biológicas humanas con fines de investigación biomédica (Capítulo III), y establece los requisitos que deben cumplir los biobancos para su creación y funcionamiento (Capítulo IV) (3). Anteriormente ya se ha hecho referencia a estas disposiciones por lo que se remite a menciones anteriores. Los aspectos recogidos son similares a los incluidos en el Protocolo adicional sobre los análisis genéticos con fines médicos del Convenio de Oviedo.

Después del abordaje de la LIB se llega a la conclusión de que a pesar de que nuestro ordenamiento jurídico regula de forma indirecta los DTC-GT, **no se aplican la mayoría de criterios que se exigen en el ámbito sanitario.**

Existen otras leyes que también pueden regular indirectamente a los DTC-GT. Por ejemplo la Asociación Española de Genética Humana considera el kit para la toma de muestra de saliva un producto sanitario in vitro por lo que se aplicaría el **Real Decreto 1662/2000 de 29 de septiembre sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro** que prohíbe efectuar publicidad dirigida al público de los productos para diagnóstico genético. Asimismo, el **Real Decreto 1907/1996 de 6 de agosto sobre publicidad y promoción comercial de los productos, actividades o servicios con pretendida finalidad sanitaria**, exige que los órganos competentes controlen dicha publicidad a fin de que se ajuste a criterios de transparencia, exactitud y veracidad (66).

10. CONCLUSIONES

El DNA es la molécula de la vida y las pruebas genéticas son uno de los avances médicos más revolucionarios y prometedores de la era moderna y, al mismo tiempo, controvertidos. El desarrollo de la ingeniería genética y los estudios de asociación de los últimos años han sido decisivos en la consecución de esos progresos. Sin embargo, la genética se enfrenta a desafíos que exceden los límites de las cuestiones técnicas y atañe de lleno a la bioética.

Continuamente están surgiendo nuevas evidencias sobre las potenciales ventajas y desventajas de las pruebas genéticas directas al consumidor. Por eso, después de analizar estos aspectos, he llegado a la conclusión de que los DTC-GT son una promesa para el diagnóstico y cuidado de la salud, pero los riesgos asociados a su uso son peligrosos y requieren un abordaje desde un punto de vista bioético y legal. El mercado de los DTC-GT se ha desarrollado mucho más rápido

que las medidas legales reguladoras de la protección al consumidor. Además, a pesar de ser clave en la investigación genética actual, la imagen general que desprenden estos análisis está contaminada por los intereses económicos particulares de las empresas, que, en muchos casos, priman sobre los derechos de las personas.

En mi opinión, los DTC-GT sin beneficio comprobado o sin asesoramiento genético se confrontan con los estándares profesionales que defienden los comités de bioética. Todavía no se han observado efectos negativos ni positivos para la salud en los consumidores de suficiente relevancia, por lo que es prematuro establecer con seguridad el alcance e impacto de estos análisis. Además, es necesario abordar directamente todas las cuestiones relacionadas con la privacidad, consentimiento informado, uso indebido de los datos genéticos, publicidad engañosa, así como otras cuestiones éticas relacionadas con la autonomía del individuo, el derecho de acceso a la información genética o las consecuencias sobre terceros y sobre la sociedad en general.

Para ayudar a las empresas a crecer y para permitir el progreso de la investigación científica es necesario asegurar la máxima protección de los individuos, por lo que es esencial anticiparse al desarrollo adoptando medidas reguladoras que aborden los posibles problemas derivados del manejo del uso de una información sanitaria tan sensible. Aunque están empezando a aprobarse algunas normativas que regulan directamente los DTC-GT en la Unión Europea y en nuestro país, todavía no se ha alcanzado el consenso necesario. La UE y las demás organizaciones internacionales deben seguir trabajando para acompañarse con las nuevas tendencias de consumo relacionadas con la salud.

Desde mi perspectiva, lo ideal sería conseguir un equilibrio entre las corrientes más permisivas y las más restrictivas, de tal manera que se protejan en todo momento los derechos de los consumidores al mismo tiempo que se apuesta por el avance genómico.

Estos nuevos avances en el campo de la genética suponen un antes y un después en la ciencia médica, sobre todo desde el punto de vista etiológico y terapéutico. Por eso, como futura facultativa, considero primordial el desarrollo e implementación de una medicina genómica, pero respetando siempre los principios deontológicos y cuidando el bienestar de nuestros pacientes. En este aspecto, me parece trascendental recibir una adecuada formación en asesoramiento genético que me permita desenvolverme en todos los posibles escenarios que puedan derivarse de la utilización de los test genéticos.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herráez, A. (2012). Texto ilustrado e interactivo de biología molecular e ingeniería genética. Barcelona:Elsevier, 2ª edición.
2. Figuera von Wichmann, M. & Martín, V. (2018). Medicina personalizada en atención primaria, Personalized medicine in primary care. SEMERGEN, Elsevier, 44(1), 1–2. Doi:10.1016/j.semerg.2018.01.006.
3. España, Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado, 159, 28826-28848.
4. Consejo de Europa (2012). Análisis genético por motivos de salud. Alsace Media Science - Scientific communication - Strasbourg.
5. Stoeklé, H.C., Mamzer-Bruneel, M.F., Vogt, G. & Hervé, C. (2016). 23andMe: a new two-sided data-banking market model. BMC Medical Ethics, 17(1), 19. Doi:10.1186/s12910-016-0101-9.
6. Información obtenida en la página web de Myriad, <https://myriad.com>
7. Información obtenida en la página web de deCODE Genetics, <https://www.decode.com>
8. Información obtenida en la página web de 23andMe, <https://www.23andme.com>
9. Información obtenida en la página web de GenebyGene, <https://www.genebygene.com>
10. Información obtenida en la página web de Pathway Genomics, <https://www.pathway.com>
11. Información obtenida en la página web de AnyLabTestNow, <https://www.anylabtestnow.com>
12. Información obtenida en la página web de EasyDNA, <https://www.easydna.es>
13. Información obtenida en la página web de FamilyTreeDNA, <https://www.familytreedna.com>
14. Información obtenida en la página web de <https://www.myheritage.es/>
15. Información obtenida en la página web de <https://www.genetrainer.com/>
16. Información obtenida en las páginas web de MapMyGenome, Positive Bioscience y Xcode Life Sciences, <https://mapmygenome.in> , www.positivebioscience.com , <https://www.xcode.life>
17. Información obtenida en la página web de Color Genomics, <https://www.color.com>
18. Información obtenida en la página web Tellmegen, <https://www.tellmegen.com>
19. Información obtenida en la página web de <https://24genetics.com>
20. Información obtenida en la página web de <https://genomcore.com>
21. Angus, A., Hsu, D., Kendall, S., Marceux, P. & Roberts, H. (2018). Top 10 global consumer trends for 2018, emerging forces shaping consumers behaviours. Lifestyles Research Euromonitor International.
22. Spinella, L. (2015). Analysis of human gene patents based on Association for Molecular Pathology et al v. Myriad Genetics Inc. Et al. Revista de Bioética y Derecho, 35, 52–64.
23. Belli, L. F. (2011). Patentes sobre los genes BRCA-1 y BRCA-2: el caso Myriad. Perspectivas Bioéticas, 31(16), 95-105.
24. Genomics England (2019). The 100.000 Genomes Project. Consultado en Mayo de 2019 desde <https://www.genomicsengland.co.uk>
25. Jaszczyszyn, Y., Thermes, C., Auger, H. & Dijk, E. L. (2014). Ten years of next-generation sequencing technology. Trends in Genetics, xxx(x), 1–9. Doi:10.1016/j.tig.2014.07.001.

26. Ballester, L. Y., Luthra, R., Kanagal-shamanna, R., & Singh, R. R. (2016). Advances in clinical next-generation sequencing: target enrichment and sequencing technologies. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 16(3), 357–372. Doi:10.1586/14737159.2016.1133298.
27. López M., Mallorquín P. & Vega M. (2005). Genotipado en la salud humana, Informe de Vigilancia Tecnológica. Genoma España, GEN-ES04003.
28. Kim, S., & Misra, A. (2007). SNP Genotyping: technologies and biomedical applications. *Annual Reviews of Biomedical Engineering*, 9, 289–322. Doi:10.1146/annurev.bioeng.9.060906.152037.ç
29. Rozman, C. & Cardellach, F. (2012). Farreras, Medicina Interna XVII edición. Barcelona: Elsevier, 17ª edición.
30. Hoenicka, J. (2006). Genes de la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología* 42(5), 302–305.
31. Riedel, B. C., Thompson, P. M., Brinton, R. D., Angeles, L., & Angeles, L. (2016). Age, APOE and sex: triad of risk of Alzheimer’s Disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 160, 134–147. Doi:10.1016/j.jsbmb.2016.03.012.
32. Kirkpatrick, B. E., & Rashkin, M. D. (2016). Ancestry testing and the practice of genetic counseling. *Journal of Genetic Counseling*. DOI: 10.1007/s10897-016-0014-2
33. Lister Hill National Center for Biomedical Communications, U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health & Department of Health and Human Services (2019). Help me understand genetics, direct-to-consumer genetic testing. Genetics home reference, <https://ghr.nlm.nih.gov/>
34. Pääbo, S., Sawyer, S., Renaud, G., et al. (2015). Nuclear and mitochondrial DNA sequences from two Denisovan individuals». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112 (51), 7604-7609.
35. Pääbo, S. (2013) A high-quality Neandertal genome sequence. Department of Genetics, Max-Planck-Gesellschaft.
36. Lu, M., Lewis, C. M., & Traylor, M. (2017). Pharmacogenetic testing through the direct-to-consumer genetic testing company 23andMe. *BMC Medical Genomics* 10 (47). Doi: 10.1186/s12920-017-0283-0
37. Filipiski, K. K., Murphy, J. D., & Helzlsouer, K. J. (2017). Updating the landscape of direct-to-consumer pharmacogenomic testing. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 10, 229–232.
38. Guasch-ferré, M., Dashti, H. S., & Merino, J. (2018). Nutritional genomics and direct-to-consumer genetic testing: an overview. *American Society for Nutrition*, 9, 128–135. Doi:10.1093.advances.nmy001.
39. Su, P. (2015). Direct-to-consumer genetic testing: a comprehensive view. *Yale Journal of Biology and Medicine* 86, 359–365.
40. Apathy, N. C., Menser, T., Keeran, et al. (2018). Trends and gaps in awareness of direct-to-consumer genetic tests from 2007 to 2014. *American Journal of Preventive Medicine*, 1–8. Doi:10.1016/j.amepre.2018.02.013.
41. Burguete, A., Bermúdez-morales, V. H., & Madrid-Marina, V. (2009). Medicina genómica aplicada a la salud pública. *Salud Pública Mex*, 51(3), 379-385. Doi:10.1590/S0036-36342009000900003
42. Petrone, J. (2017). 23andMe wades further into drug discovery. *Nature Biotechnology*, 35(10), 897. Doi:10.1038/nbt1017-897.

43. Mason, M., Levenson, J., & Quillin, J. (2017). Direct-to-consumer genetic testing and orphan drug development. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 21(8), 1–8. Doi:10.1089/gtmb.2017.0087.
44. Lagos, M. & Poggi, M. H. (2010). Genetic tests: definition, methods , validity and clinical utility. *Revista Médica de Chile*, 138, 128–132.
45. McNally, E., Cambon-Thomsen, A. et al. (2004). 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los test genéticos. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, ISBN 92-894-7305-3.
46. European Society of Human Genetics (2010). Statement of the ESHG on direct-to-consumer genetic testing for health-related purposes. *Journal of Human Genetics*, 18, 1271–1273. Doi:10.1038/ejhg.2010.129
47. Niemiec, E., Kalokairinou, L. & Howard, H.C. (2017). Current ethical and legal issues in health-related direct-to-consumer genetic testing. Future Science Group. ISSN: 1741-0541.
48. Wynn, J., & Chung, W. K. (2017). 23andMe paves the way for direct-to-consumer genetic health risk tests of limited clinical utility. *Annals of Internal Medicine*. Doi:10.7326/M17-1045.
49. Montalvo, F. (2015). Test genéticos directos al consumidor y límites al principio de autonomía. *Derecho y Salud*, Vol. 25 Extraordinario XXIV Congreso.
50. Covolo, L., Rubinelli, S., Ceretti, E., & Gelatti, U. (2015). Internet-based direct-to-consumer genetic testing: a systematic review. *Journal of Medical Internet Research*, 17 (12). Doi:10.2196/jmir.4378.
51. Levenson, D. (2017). 23andme resumes giving consumers genetic health information, 2003–2006. Wiley Periodicals, Inc. Doi:10.1002/ajmg.a.38365.
52. Sarin, R. (2015). Ethics and clinical utility of direct-to-consumer genetic tests. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 11(1), 10–12. Doi:10.4103/0973-1482.155088.
53. Stewart, K. F. J., Wesselius, A., Schreurs, M. A. C., et al. (2018). Behavioural changes, sharing behaviour and psychological responses after receiving direct-to-consumer genetic test results: a systematic review and meta-analysis. *Journal Community of Genetics*, 9, 1–18. Doi:10.1007/s12687-017-0310-z.
54. Skirton, H. (2015). Direct to consumer testing in reproductive contexts – should health professionals be concerned?. *Life Sciences, Society and Policy*, 11(4). Doi:10.1186/s40504-014-0018-3.
55. Hennen, L., Sauter, A. & Cruyce, E. (2010). Direct to consumer genetic testing: insights from an Internet Scan. *New Genet. Soc.* 29(2), 167–186.
56. Harris, A., Kelly, S.E. & Wyatt, S. (2013). Counselling customers: emerging roles for genetic counselors in the direct-to-consumer genetic testing market. *J. Genet. Couns.* 22(2), 277–288.
57. Middleton, A., Mendes, A., Howard, H.C. & Caroline, M. (2017). Direct-to-consumer genetic testing: where and how does genetic counseling fit?. *Future Science Group*, 14(3), 249–257. ISSN: 1741-0541.
58. Chokoshvili, D., Vears, D. F., & Borry, P. (2017). Growing complexity of (expanded) carrier screening: direct-to-consumer, physician-mediated and clinic-based offers. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology*. Doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.02.006.
59. Artículo 18 de la Constitución Española. *Boletín Oficial del Estado*, 29 de diciembre de 1978.

60. España, Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado, 298, 43088-43099.
61. Ortúzar, G. (2010). Derechos humanos e información: de la privacidad a la efectiva igualdad de oportunidades en el contexto de salud. *Revista Derecho y Ciencias Sociales*, 3, 189–204. ISSN: 1852-2971.
62. Gymrek, M., McGuire, A., Golan, D. et al. (2013). Identifying personal genomes by surname inference. *Science*, 339(6117), 321–324.
63. Rodríguez, C. (2011). Genética, seguros y derechos de terceras personas. *Revista de Bioética y Derecho*, 23, 12–20. ISSN: 1886-5887.
64. Laestadius, L. I., Rich, J. R., & Auer, P. L. (2016). All your data (effectively) belong to us: data practices among direct-to-consumer genetic testing firms. *Genetics in Medicine*, 1-8. Doi:10.1038/gim.2016.136.
65. Esquerda, M., Gean, E. & Gabaldón, S. (2013). Deliberación ética sobre los tests genéticos en niños y adolescentes. *Revista de Neurología*, 57(5), 237–239.
66. Comité de ética de la Asociación Española de Genética Humana (2015). Documento de posicionamiento de la junta directiva y la comisión de ética de la AEGH sobre las pruebas genéticas de acceso directo a los consumidores.
67. Wauters, A., & Hoyweghen, I. (2016). Global trends on fears and concerns of genetic discrimination: a systematic literature review. *Journal of Human Genetics*, 1–8. Doi:10.1038/jhg.2015.151.
68. Paor, A. (2017). Genetic discrimination: a case for a European legislative response ?, *European Journal of Health Law*, 24, 135–159. Doi:10.1163/15718093-12453366.
69. Low, L. et al. (1998). Genetic discrimination in life insurance: empirical evidence from a cross-sectional survey of genetic support groups in the United Kingdom. *British Journal of Medicine* 317.
70. Burgermeister, J (2003) Teacher was refused job because relatives have Huntington's disease. *British Medical Journal* 327.
71. Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea del 18 de diciembre de 2000. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*, 364/01.
72. Asamblea General de las Naciones Unidas, Convención sobre los derechos de las personas con discapacidad del 13 de diciembre de 2006.
73. Green, R., Lautenbach, D. & McGuire, A. (2015). GINA, genetic discrimination, and genomic medicine. *The New England Journal of Medicine*, 372(5), 397-399.
74. Annas, G. & Elias, S. (2014). 23andMe and the FDA. *The New England Journal of Medicine*, 370(11), 985–988.
75. Seward, B. (2017). Direct-to-consumer genetic testing: finding a clear path forward. *Therapeutics Innovation & Regulatory Science*, 1–7. Doi:10.1177/2168479017744774.
76. UNESCO, Declaración Universal sobre el Genoma y Derechos Humanos del 11 de noviembre de 1997.
77. Convenio de Oviedo Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. *Boletín Oficial del Estado*, 251, 36825-36830.
78. Jolie A (2013). My medical choice. *The New York Times*, May 14th 2013, page A25.

79. Sunita, D. & Anupam, J.B. (2016). Do celebrity endorsements matter? Observational study of BRCA gene testing and mastectomy rates after Angelina Jolie's New York Times editorial. *British Medical Journal*, 355, 1-4. Doi:10.1136/bmj.i6357.
80. U.S. Government Accountability Office (2010). Direct-to-consumer genetic tests misleading test results are further complicated by deceptive marketing and other questionable practices.
81. Singleton, A., Erby, L.H., Foisie, K.V. & Kaphingst, K.A. (2012) Informed choice in direct-to-consumer genetic testing websites: a content analysis of benefits, risks, and limitations. *Journal of Genetic Counseling*, 21(3), 433–439.
82. Borry, P., Shabani, M. & Howard, H.C. (2013). Nonpropositional content in direct-to-consumer genetic testing advertisements. *American Journal of Bioethics*, 13(5), 14–16.
83. Kalokairinou, L., Howard, H. C., Slokenberga, S., et al. (2018). Legislation of direct-to-consumer genetic testing in Europe: a fragmented regulatory landscape. *Journal of Community Genetics*, 9, 117–132.
84. Slokenberga, S. (2015). Direct-to-consumer genetic testing: changes in the EU regulatory landscape. *European Journal of Health Law*, 22, 463–480. Doi:10.1163/15718093-12341363.
85. Mardis, E.R. (2008). Next-generation DNA sequencing methods. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 9(1), 387-402.
86. Metzker, M. (2010). Sequencing technologies – the next generation. *Nature Reviews Genetics*, 11, 31-46.

Anexo. Costes de test genéticos directos al consumidor

(Nota: debido a la multitud de pruebas y packs disponibles, en el presente documento solo se recogen las ofertas más significativas de cada compañía con objeto de proporcionar una idea general de costes.)

23andme: (8)

- Estudio ancestral → 99 EUR.
- Pack de predisposición de salud + estado portador + informes de bienestar y rasgos + estudio ancestral → 169 EUR.

GeneByGene: (9)

- Secuenciación completa del exoma → 1.295 USD.
- Secuenciación completa del genoma → 2.895 USD.
- Secuenciación completa del DNA-mitocondrial → 495 USD.
- Estudios de asociación del genoma completo en array express → 199 USD.

PathwayGenomics: (10)

- Estudio cardíaco + recomendaciones personalizadas → 399 USD.
- Respuesta a analgésicos + recomendaciones → 199 USD.
- Respuesta a fármacos de salud mental + recomendaciones → 399 USD.
- Cuidado de la piel + recomendaciones → 199 USD.
- Sensibilidad al gluten + recomendaciones → 149 USD.
- Estudio del deporte + nutrición + recomendaciones → 299 USD.
- Personalización de experiencias con Cannabis basada en tu DNA → 129 USD.

EasyDNA: (12)

- Prueba de paternidad casera → 179 EUR.
- Prueba de maternidad → 179 EUR.
- Prueba de parentesco entre hermanos → 299 EUR.
- Prueba de parentesco entre abuelos → 299 EUR.

FamilyTreeDNA: (13)

- Buscador familiar a través de DNA-autosómico → 59
- Secuenciación completa de DNA-mitocondrial → 146
- Test de ancestros vía paternal DNA-Y:
 - 37 STRs → 169 USD.
 - 67 STRs → 268 USD.
 - 111 STRs → 359 USD.
 - 100k SNPs + 700 STRs → 649 USD.
- Buscador familiar a través de DNA-autosómico + 67 STRs de ADN-Y + DNA-mitocondrial completo → 546 USD.

Color Genomics: (17)

- Cáncer hereditario + salud hereditaria del corazón + genes de respuesta a medicamentos + asesoramiento genético → 258'95 USD.

Tellmegen: (18)

- Riesgo de enfermedades + compatibilidad farmacológica + enfermedades monogénicas hereditarias + rasgos personales + estudio ancestral → 199 EUR.

24genetics: (19)

- Secuenciación exoma + 1 consulta genética → 999 EUR.
- Secuenciación genoma completo + 2 consultas genéticas → 1.999 EUR.
- Gene Patrol (servicio de vigilancia activa para exomas y genomas) → 39 EUR.
- Riesgo de salud (más de 200 enfermedades) → 199 EUR.
- Estudio ancestral → 149 EUR.
- Riesgo de salud + farmacogenética + nutrigenética + cuidado piel + deporte + talento y personalidad + ancestros → 399 EUR