

I. INFORMACIÓN PREVIA PARA LOS PACIENTES

Nuestros antecedentes personales o familiares indican que existe riesgo de que podamos transmitir una condición hereditaria o alteración cromosómica grave a nuestra descendencia.

De esta manera el equipo médico que nos atiende nos ha transmitido la indicación por la cual, en nuestro caso concreto, una de las alternativas médicas para reducir de manera significativa dichos riesgos es incorporar a nuestros preembriones/embriones¹ al programa de diagnóstico preimplantacional.

Hemos sido informados de que el riesgo de dicha condición genética/alteración cromosómica puede reducirse realizando un análisis genético en nuestros preembriones generados mediante fecundación in Vitro. Asimismo, hemos sido informados de los procedimientos y métodos diagnósticos que pueden ser empleados para analizar los preembriones, las posibilidades de éxito y las limitaciones y riesgos de este tipo de pruebas

II. EN QUÉ CONSISTE EL TEST GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL (PGT)

El Test Genético Preimplantacional (PGT) es un tipo de análisis genético que se realiza en el preembrión antes de su implantación en el útero. El PGT se realiza en pacientes con riesgo de transmitir a la descendencia alteraciones cromosómicas o genéticas para ayudar a mejorar las opciones de seleccionar únicamente preembriones no afectos de dichas alteraciones para su transferencia al útero.

La técnica del PGT es el resultado de la combinación de:

- A. Estudios previos a PGT (Pre-PGT), en los casos que proceda
- B. la fecundación in Vitro,
- C. la biopsia de células preembrionarias por medio de la micromanipulación, y
- D. técnicas de diagnóstico genético (con métodos de genética molecular)
- E. transferencia preembionaria.

III. CUÁNDO ESTÁ INDICADO EL PGT

Esta técnica está indicada para la detección de preembriones portadores de enfermedades hereditarias graves, alteraciones cromosómicas estructurales o numéricas, que puedan tener un impacto significativo en la calidad de vida y/o esperanza de vida del futuro recién nacido, así como en la implantación de dicho preembrión.

IV. PROCEDIMIENTO

- A. **Fase previa (Pre-PGT).** En esta fase en los pacientes portadores de la alteración genética se realizan pruebas de caracterización genética de las alteraciones genéticas a diagnosticar, con el fin de disponer del máximo de información previa a la aplicación del PGT en aquellos casos que se requiera.
- B. **Obtención de preembriones.** El objetivo de este paso es obtener los preembriones que serán objeto del análisis. Con este fin, se emplearán técnicas in Vitro de reproducción asistida. Esto es necesario incluso aunque los pacientes no presenten ningún tipo de anomalía reproductiva porque no está permitida ninguna otra forma de obtención de preembriones en ese estadio temprano del desarrollo. En algunos casos, si hay preembriones criopreservados (vitrificados) no analizados de uno o más ciclos previos, puede ser necesario usarlos para el análisis. En dichos casos, los preembriones deben ser descongelados (desvitrificados) y su viabilidad confirmada antes de la biopsia.
- C. **Biopsia preembrionaria.** La biopsia suele realizarse el quinto, sexto o séptimo día después de la fecundación, cuando el preembrión se encuentra en el estadio de blastocisto. La biopsia embrionaria es un procedimiento mediante el cual se extraen aproximadamente cinco células del trofoectodermo del preembrión. Como se ha mencionado antes, la biopsia puede realizarse en preembriones generados en el ciclo en curso de FIV o en preembriones criopreservados de ciclos previos. En todo caso, una vez la biopsia ha tenido lugar, los preembriones se vitrificarán hasta que se obtenga el resultado del análisis.
- D. **Diagnóstico genético.** Las células obtenidas de la biopsia serán sometidas a estudio genético. En función de la indicación clínica pueden seguirse diferentes estrategias de análisis en PGT o incluso una combinación de ellas. Se explican brevemente a continuación:

Diagnóstico Genético Preimplantacional para Aneuploidías (PGT-A)

En pacientes con indicación para analizar alteraciones cromosómicas numéricas, el análisis utilizado será el PGT-A (Test Genético Preimplantacional para Aneuploidías). Esta técnica permite determinar el número de copias de cada uno de los 23 pares de cromosomas en las muestras de los preembriones, e identificar tanto los preembriones negativos para aneuploidía cromosómica (sin alteración en el número de cromosomas) como los positivos para aneuploidía (con alteración en el número de cromosomas) (aneuploides). Se ha demostrado que el PGT-A detecta todas las aneuploidías de cromosomas enteros y ciertas aneuploidías segmentales. Además, se pueden detectar algunas anomalías que involucren un conjunto completo de 23 cromosomas extra o faltantes (triploidía o haploidía). El PGT-A se realizará empleando un método llamado NGS (Next Generation Sequencing), mediante la plataforma PGTseq. La biopsia embrionaria será realizada en el estadio de blastocisto.

En algunas ocasiones se requerirá el análisis combinado de una enfermedad monogénica y de aneuploidías, en estos casos se

¹ En países como España la legislación se refiere a los embriones in vitro con menos de 14 días de desarrollo como "preembriones", mientras que en otros países su legislación los define como "embriones" desde el momento de la fecundación, sin hacer esa distinción. A efectos de la realización de las pruebas de diagnóstico genético preimplantacional no existe ninguna diferencia, dado que la biopsia para la obtención de la muestra tiene lugar entre los días 5 y 7 tras la fecundación.

realizará la biopsia de blastocisto y sobre la misma biopsia se podrá realizar los dos tipos de análisis.

Diagnóstico Genético Preimplantacional para alteraciones cromosómicas estructurales (PGT-SR)

En pacientes donde la indicación es una alteración cromosómica estructural, tales como translocaciones o inversiones cromosómicas, el PGT-SR (Test Genético Preimplantacional para reorganizaciones estructurales) se usa para identificar a los preembriones negativos/equilibrados con respecto a las piezas de los cromosomas implicadas en la reorganización. La biopsia embrionaria será realizada en el estadio de blastocisto. Igual que en el caso del PGT-A, el PGT-SR se realizará mediante NGS, con la plataforma PGTseq.

El número de copias del resto de cromosomas que no están afectados por la reorganización también son analizados, es decir además de los cromosomas afectados por la alteración estructural, también se analizan el resto del conjunto cromosómico para la detección de aneuploidías.

Diagnóstico Genético Preimplantacional para enfermedades monogénicas (PGT-M)

En pacientes donde la indicación es una enfermedad monogénica, el PGT-M (Test Genético Preimplantacional para enfermedades monogénicas) es una técnica de diagnóstico molecular que permite identificar a los preembriones que son genéticamente normales en relación a la variante y gen concreto que se está analizando, permitiendo distinguirlos de aquellos que sí han heredado la alteración genética asociada a la enfermedad monogénica. El PGT-M se realizará mediante el método *PGTseq-M* o alternativamente *Karyomapping* junto al estudio de la mutación o mutaciones familiares cuando sea posible. La biopsia embrionaria será realizada en el estadio de blastocisto. El análisis cromosómico PGT-A, se lleva a cabo adicionalmente al PGT-M y está destinado a revelar embriones que tienen un número incorrecto de cromosomas en sus células.

- E. **Transferencia preembrionaria.** El equipo médico del centro decidirá qué preembriones se transferirán a la paciente después de considerar la constitución cromosómica o génica y la viabilidad de los preembriones.

V. RESULTADOS

Los resultados de los ensayos y pruebas genéticas deben interpretarse en el contexto de resultados de pruebas de laboratorio adicionales, antecedentes familiares y otros hallazgos clínicos. Se recomienda asesoramiento genético para analizar las implicaciones de los resultados de estas pruebas.

A pesar de la elevada fiabilidad de las pruebas PGT, existen limitaciones inherentes a la técnica. Es por ello que, en cualquier gestación obtenida tras PGT, existe indicación de ofrecer un estudio prenatal confirmatorio ya que las pruebas PGT no deben considerarse un sustituto de las pruebas prenatales. Se recomienda discutir este punto con su equipo de especialistas en Medicina Materno-Fetal en caso de gestación evolutiva.

La eficiencia global del PGT depende por un lado del número de preembriones disponible, de su grado de desarrollo y de la efectividad del método de diagnóstico citogenético o molecular empleado. Además, cuando el PGT se emplee con el objetivo de detectar una enfermedad monogénica, el resultado final estará condicionado por el tipo de herencia del gen (recesiva o dominante), y el número de preembriones sanos disponibles al final del proceso.

En general, la media de embarazo por transferencia embrionaria en tratamientos con PGT se encuentra entre el 50% y el 60%. Estas tasas dependen en gran medida de la edad de la paciente, la calidad embrionaria y de las causas concurrentes que han determinado la indicación del tratamiento. Las diferentes técnicas de PGT han sido usadas durante más de 25 años y no se han descrito en la literatura anomalías asociadas a su uso, sugiriendo que el procedimiento es seguro.

Los posibles resultados en los casos de PGT-A incluirían:

- Negativo: indica que no se han detectado aneuploidías cromosómicas que impliquen pérdidas o ganancias completas de cromosomas completos o fragmentos de cromosomas (aneuploidía segmental) en la muestra.
- Positivo para aneuploidía cromosómica completa total: indica que se ha detectado al menos una aneuploidía cromosómica completa (pérdida o ganancia de cromosomas completos) en la muestra. Un resultado positivo también puede indicar que se ha detectado haploidía o triploidía en la muestra. En la tabla de resultados se incluye información relacionada con las anomalías identificadas. Se considera que estos embriones presentan un alto riesgo de fallo de implantación, aborto espontáneo o de que el bebé nazca con una dotación cromosómica anómala.
- Positivo para aneuploidía segmental completa: indica que se ha detectado pérdida o ganancia de uno o más fragmentos cromosómicos en la muestra. Los detalles relativos a la anomalía o anomalías específicas identificadas se incluyen en la tabla de resultados. El significado de una aneuploidía segmental no se conoce por completo. Los estudios indican que cuando se transfieren embriones con una aneuploidía segmental, se reduce la probabilidad de implantación y de recién nacido vivo. Sin embargo, algunos estudios también han demostrado que algunos embriones con aneuploidías segmentales pueden dar lugar a un embarazo y a un feto cromosómicamente normal. La probabilidad de que una aneuploidía segmental esté presente en el feto se desconoce actualmente y no puede predecirse a partir de una muestra de biopsia de trofectodermo (Girardi et al., 2020 PMID: 32220293). En un estudio interno en el que embriones fueron biopsiados múltiples veces, en el 50% de las rebiopsias se observaron las mismas aneuploidías segmentales detectadas en la biopsia inicial (Kim et al., PMID: 34980428).
- Sin resultado: indica que la prueba no ha obtenido ningún resultado. Existen distintos motivos por los que una muestra puede no obtener resultados, incluida la presencia de contaminación, la imposibilidad de ampliación del ADN de las muestras de la biopsia o calidad insuficiente del mismo, lo que hace que los resultados del PGT-A sean deficientes y no se puedan interpretar con seguridad. Se desconoce el estado cromosómico de cualquier embrión sin resultados. Se

recomienda efectuar una segunda biopsia, siempre que la calidad de los embriones lo permita, para obtener información sobre el estado cromosómico de los mismos.

Los posibles resultados en los casos de PGT-SR incluirían:

- Negativo/Equilibrado: preembriones en los que se predice un número normal de cromosomas (46,XX o 46,XY) o un reordenamiento cromosómico equilibrado en la muestra de la biopsia (dado que la tecnología utilizada no permite diferencias estos dos estados).
- Positivo: preembriones en los que se predice un número anormal de cromosomas en la muestra de la biopsia. Son preembriones para los que se ha determinado un alto riesgo de anomalía cromosómica.
- Positivo/Desequilibrado: preembrión que ha heredado la alteración cromosómica estructural en desequilibrio. En estos preembriones se identifican ganancias y/o pérdidas de fragmentos cromosómicos relacionados con la alteración estructural de la que es portador/a el/la paciente.
- Sin resultado: se refiere a un fallo en la amplificación del ADN o resultados no concluyentes. En estos casos, se recomienda una nueva biopsia para poder enviar otra muestra para su análisis, siempre que la calidad preembrionaria lo permita.

Los posibles resultados en los casos de PGT-M incluirán:

- Negativo: preembriones que no se espera que hayan heredado la alteración genética asociada a la condición monogénica. Adicionalmente, no se han identificado alteraciones cromosómicas.
- Positivo: preembriones que se espera que hayan heredado la alteración genética asociada a la condición monogénica. También se incluirían en esta categoría los embriones que presentan anomalías cromosómicas.
- Portador: preembriones que se espera que sean portadores sanos de la enfermedad monogénica en estudio. Aplicaría a enfermedades autosómicas recesivas y ligadas al cromosoma X recesivas. Adicionalmente, no se han identificado alteraciones cromosómicas.
- Sin resultado: se refiere a un fallo en la amplificación del ADN o resultados no concluyentes. En estos casos, se recomienda una nueva biopsia para poder enviar otra muestra para su análisis, siempre que la calidad preembrionaria lo permita.
- No informativo: indica que el genotipo del embrión analizado no ha sido concluyente. Los eventos de recombinación que se pueden producir entre el gen mutante y los polimorfismos ligados a la mutación pueden dar lugar a un resultado de PGT-M no concluyente, comprometiendo la precisión de la prueba. El estado genético de un embrión con un resultado no informativo sigue siendo desconocido. En estos casos no se aconseja una nueva biopsia.

VI. LIMITACIONES DE PGT. LOS DENOMINADOS PREEMBRIONES “NO INFORMATIVOS”. HALLAZGOS INCIDENTALES

Limitaciones comunes a todos los test PGT (PGT-A, PGT-SR, PGT-M)

Es crucial que se eviten las relaciones sexuales sin protección desde los 15 días previos a la recolección de óvulos hasta después de la prueba de embarazo, que se realiza aproximadamente dos semanas después de la transferencia de los embriones al útero. Las relaciones sexuales dentro de este tiempo podrían llevar a que un embrión no testado produzca un embarazo natural, invalidando cualquier resultado de PGT.

El PGT minimiza la posibilidad de transferir preembriones portadores de la alteración cromosómica y/o genética en estudio. Como toda técnica médica diagnóstica, existe un margen de error de la prueba, que en el PGT se estima entre el 1-2% de posibilidad teórica de error diagnóstico en el estatus genético del preembrión. Es por ello que, en cualquier gestación obtenida tras PGT, existe indicación de ofrecer un estudio prenatal confirmatorio ya que las pruebas PGT no deben considerarse un sustituto de las pruebas prenatales. Se recomienda discutir este punto con su equipo de especialistas en Medicina Materno-Fetal en caso de gestación evolutiva.

Si bien es muy poco probable, existe la posibilidad de que una muestra de biopsia se pierda o dañe en algún punto en la clínica, transporte o laboratorio. En tales casos, no se podrá emitir reporte de resultados siendo necesario una nueva biopsia embrionaria, siempre que la calidad preembrionaria lo permita.

Como cualquier otra técnica de laboratorio, el PGT puede verse afectado por errores que pueden comprometer el resultado obtenido. Las fuentes habituales de estos errores vienen asociadas a: errores humanos durante la obtención y procesado de las muestras, errores en los equipos y materiales de laboratorio, contaminación de las muestras por otras células o material genético externo o el incumplimiento de condiciones preanalíticas establecidas para asegurar la validez de los resultados obtenidos.

El PGT no ofrece ninguna garantía de que se produzca un embarazo o de que se produzca un niño sano (libre de todos los defectos genéticos o no genéticos).

Dado que el PGT no analiza todos los tipos de anomalías cromosómicas o genéticas, no puede excluir la posibilidad de que un embrión pueda tener otros tipos de anomalías genéticas y/o defectos de nacimiento. En la población general, existe un riesgo del 3-5% de que un niño nazca con un defecto de nacimiento o una discapacidad intelectual debido a causas genéticas y/o no genéticas. El uso de PGT no reduce ese riesgo.

Existe la posibilidad de que no pueda obtener un resultado de una muestra de biopsia, situación que se clasificará como “sin

resultado". Esto puede suceder si las células extraídas del embrión contienen ADN degradado, así como por otras limitaciones técnicas. Esto normalmente afecta a menos del 5% de las muestras. Si el resultado final es "sin resultado", el equipo médico le aconsejará no transferir los preembriones al útero. En estos casos, se indicará una rebiopsia del preembrión, si su calidad lo permitiera.

Los resultados de PGT pueden indicar un número de cromosomas intermedio, resultado también conocido como "embriones mosaicos". El mosaicismo se refiere a una combinación de células cromosómicamente normales y anormales en una sola muestra de biopsia del preembrión. Las biopsias de embriones en esta categoría tienen al menos un cromosoma completo o un segmento de un cromosoma que cae en el rango del mosaico. Juno Genetics no reporta de forma rutinaria la presencia de mosaicismo en una biopsia. Estos embriones según la evidencia científica actual tienen la misma capacidad de implantación y de generar un recién nacido vivo que un embrión sin mosaicismo, por lo tanto, se considera un hallazgo secundario de significado incierto. En todo caso, la decisión sobre reportar mosaicismo la tomará el equipo médico, solicitando a Juno Genetics el reportar preembriones mosaicos.

En cualquier caso, la recomendación clínica final respecto a la selección de los preembriones a transferir al útero será responsable del equipo médico.

Limitaciones comunes de los test PGT-A y PGT-SR

Esta prueba no busca ninguna condición hereditaria/genética o no genética dentro de los antecedentes familiares de una persona.

En el PGTseq-A y PGTseq-SR, se analizan los 23 pares de cromosomas y se detectan la mayoría de las anomalías en el número de copias o pérdida de un juego completo de cromosomas (haploidía completa) aunque ciertas clases de anomalías no se pueden detectar, como algunas formas de poliploidías (p.ej tetraploidías como 92,XXXX).

Otra clase de anomalías que pueden no ser detectadas están relacionadas con pérdidas o duplicaciones de pequeños fragmentos de cromosomas, llamadas anomalías segmentales. En general las aneuploidías segmentales por debajo de 3Mb no se detectan, sin embargo, los límites de detección de las aneuploidías segmentales varían en función del cromosoma y de la calidad de la muestra embrionaria. No se puede predecir la probabilidad de que una aneuploidía segmental esté presente en el feto.

No es posible garantizar la detección de disomías uniparentales, que consisten en que ambos juegos de cromosomas provienen del mismo progenitor en lugar de venir uno del padre y otro de la madre.

La plataforma utilizada en los PGT (PGTseq) se validó utilizando muestras de embriones generados mediante Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI). El uso de la inseminación convencional puede aumentar el riesgo de contaminación por fuentes maternas o paternas. Si hay contaminación no detectada, puede dar como resultado un falso negativo o un falso positivo.

La plataforma PGTseq no puede detectar todas las aneuploidías segmentales o variantes del número de copias (CNV). Un resultado "Negativo" no elimina el riesgo de una aneuploidía segmental. Se recomienda que los pacientes se reúnan con un asesor genético y valoren la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal confirmatorio. La mayoría de las variantes del número de copias (CNVs) que se identifican prenatal y posnatalmente no serán detectadas por PGT-A ya que están por debajo del límite de detección.

Los puntos de corte (*breakpoints*) de las aneuploidías segmentales no son precisos usando PGTseq. Es posible que el segmento del cromosoma eliminado/duplicado sea más pequeño o grande que lo indicado en el informe PGT-A y PGT-SR. Dada esta limitación, Juno Genetics no hace una clasificación de la importancia clínica de la aneuploidía segmental.

En ocasiones, los resultados de PGT-A y SR pueden ser indicativos de una anomalía cromosómica de origen hereditario de uno de los miembros de la pareja, como un reordenamiento cromosómico parental o material cromosómico extra / faltante. Este tipo de resultado se considera un hallazgo incidental. Si los resultados sugieren una anomalía cromosómica de los padres, este resultado será comunicado a los pacientes. Ante este tipo de resultados, es posible que se precisen pruebas genéticas adicionales.

Limitaciones específicas del test PGT-SR

Si bien las pérdidas y duplicaciones de fragmentos de cromosomas generalmente se pueden detectar dentro de los preembriones, no es posible distinguir los preembriones que tienen una forma equilibrada de reordenamiento (la misma situación que el progenitor que porta el reordenamiento) de aquellos con un conjunto completamente normal de cromosomas. Esto se debe a que en estas dos situaciones la cantidad de material cromosómico es la misma.

La precisión de PGT-SR depende de la información genética proporcionada a Juno Genetics en los registros médicos y los informes de las pruebas genéticas previamente realizadas. La información proporcionada a Juno Genetics se evaluará para determinar si el método PGTseq-SR podría detectar los productos desequilibrados derivados del reordenamiento. La definición incorrecta de puntos de corte (*breakpoints*) cromosómicos y/o errores en la información de antecedentes familiares proporcionada a Juno Genetics puede afectar la capacidad de la prueba PGT-SR para detectar los productos de reordenamientos desequilibrados.

El PGTseq-SR solo será capaz de detectar los productos desequilibrados del reordenamiento cromosómico específico dentro de los registros proporcionados a Juno Genetics. La precisión para detectar los productos desequilibrados del reordenamiento es >98 %, suponiendo que la información del cariotipo proporcionada a Juno Genetics sea precisa.

Esta prueba reduce, pero no elimina, el riesgo de un reordenamiento desequilibrado en los embriones identificados como "negativos/equilibrados".

Limitaciones específicas del test PGT-M

Los procedimientos que se realizan para el PGT-M se centran en la identificación de trastornos genéticos hereditarios concretos, según el motivo de indicación del test. De todas maneras, la técnica usada para PGT-M permite detectar la información relacionada

con el estatus cromosómico del preembrión. Esta información se proporcionará a los pacientes siempre y cuando esté disponible. Las anomalías cromosómicas ocurren frecuentemente en el preembrión humano y tienen el potencial de provocar un fallo de implantación o un aborto. En cualquier caso, la recomendación clínica final respecto a la selección de los preembriones a transferir al útero será responsable del equipo médico.

Esta prueba no descarta la posibilidad de otras variantes en el gen estudiado, incluidas las variantes *de novo*.

La prueba PGT-M utilizada se diseña específicamente para analizar la región/gen de interés indicado en la solicitud del test. No serán estudiados otros genes/regiones adicionales.

Se estima que la precisión de PGT-M para la detección de un trastorno causado por una mutación en un solo gen es de al menos un 95 % dependiendo de la metodología utilizada. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el riesgo de un niño/embargo afectado después de la transferencia de un preembrión que se prevé que sea "normal" o "portador" no es cero. La intención de la prueba no es garantizar un embarazo o parto no afectado, sino reducir el riesgo de que un preembrión afecto sea transferido al útero. A pesar de la elevada fiabilidad de la prueba PGT-M, existen limitaciones inherentes a la técnica. Es por ello que existe indicación de ofrecer un estudio prenatal confirmatorio ya que las pruebas PGT no deben considerarse un sustituto de las pruebas prenatales. Se recomienda discutir este punto con su equipo de especialistas en Medicina Materno-Fetal en caso de gestación evolutiva.

El uso de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) como método de fecundación es muy recomendable para los casos de PGT-M, ya que ayuda a reducir el riesgo de contaminación del ADN causada por los espermatozoides. Si la contaminación está presente pero no se detecta, puede ocurrir un diagnóstico erróneo.

VII. ALTERNATIVAS A LA TÉCNICA DE PGT

- Gestación natural seguida de diagnóstico prenatal, siempre que la pareja considere la posibilidad de interrupción voluntaria del embarazo si se detectan anomalías en el feto.
- Utilización de gametos (ovocitos o semen) de donante, según sea el portador de la enfermedad.
- Adopción legal

VIII. INFORMACIÓN ECONÓMICA

Los precios y condiciones que rigen en el centro para la realización de estas pruebas, si aplicase, le serán detalladas en el propio centro donde se le está atendiendo.

El laboratorio JUNO no atiende casos de PGT directamente a pacientes por lo que no se le podrá, en ningún caso, proporcionar ningún presupuesto o coste aproximado sobre este servicio.

IX. ASPECTOS LEGALES GENERALES RELACIONADOS CON LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA Y PARTICULARES SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PREIMPLANTACIONAL

La muestra biológica remitida, junto a los datos personales necesarios para la prestación del servicio, será remitida para su análisis a las instalaciones de Juno Genetics España, S. L., en Parque tecnológico de Paterna (46980), Valencia, España, Ronda de Guglielmo Marconi, 11, edificio A, segunda planta, locales A-1-2 y A-2-2. El análisis genético de la muestra será llevado a cabo de acuerdo con lo establecido en la normativa española de aplicación, principalmente la Ley 14/2006, sobre técnicas de Reproducción Humana Asistida y la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

No obstante lo anterior, informamos que en el caso de que se produjese en este Laboratorio algún impedimento temporal o incidente que pudiese retrasar el resultado de su prueba (p.e.: avería en equipos de análisis genético, paradas técnicas de mantenimiento, interrupciones en el suministro de medios, etc..) en aras de prestar el servicio comprometido y obtener el resultado del análisis en el menor tiempo posible, su muestra y datos personales necesarios para la prestación del servicio será remitida al Laboratorio de Juno Genetics Ltd., Hayakawa Building, Edmund Halley Road, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GB, Reino Unido, sin ningún cargo adicional. Si este fuese el caso quedará constancia en el informe que se les entregará del resultado del análisis de su muestra emitido por este Laboratorio, que habrá realizado la prueba de acuerdo con lo establecido en la *Human Tissue Act* de 2004.

En el caso de que una parte o la totalidad de las pruebas no pudiese ser realizadas en alguno de los laboratorios anteriormente indicados, Juno Genetics se reserva la potestad para poder llevar a cabo los análisis a través de un laboratorio de referencia, anonimizando datos personales y muestras si dicho laboratorio de referencia no se encuentra ubicado en la UE u otro país que tenga un nivel de seguridad en protección de datos equivalente. Esta circunstancia será indicada en el informe final que se emita.

En cualquier caso, será de aplicación el Convenio de Oviedo sobre Derechos Humanos y Biomedicina de 1997, relevante en cuanto limita el diagnóstico médico y de investigación de condiciones genéticas sólo cuando el sujeto recibe el consejo genético adecuado.

En el supuesto de que la realización de esta prueba haya sido indicada desde un país que no sea España, el profesional o clínica solicitante de la misma serán responsables de que tanto la propia prueba como su aplicación en el caso concreto sea acorde a lo estipulado en su normativa nacional o regional, así como de informar al sujeto de la prueba de cualquier cuestión especialmente relevante que dicha legislación contemple.

X. PRIVACIDAD DE DATOS, ALMACENAMIENTO Y USO PARA EL ESTUDIO DE MUESTRAS

La privacidad de los pacientes y donantes es prioritaria para Juno Genetics. Toda la información personal y los resultados genéticos son estrictamente confidenciales. Las únicas personas que pueden acceder a esta información son el personal de la clínica de reproducción, el Laboratorio Juno Genetics que analice la muestra y las autoridades pertinentes si las leyes de la jurisdicción competente así lo requieren.

De acuerdo con la actual norma de protección de datos Regulación EU2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo el 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y las leyes nacionales de protección de datos, como la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales de aplicación en España, y en su caso, la *Data Protection Act* 2018 de Reino Unido, Vd. tiene el derecho al ejercicio, si lo desea, de acceder, rectificar, suprimir, así como revocar los consentimientos prestados, ejercer su derecho a la limitación del tratamiento, a la portabilidad y a no ser objeto de una decisión basada únicamente en tratamiento automatizado de sus datos en la siguiente dirección postal:

- Juno Genetics España, S. L., Parque tecnológico de Paterna (46980), Valencia, España, Ronda de Guglielmo Marconi, 11, edificio A, segunda planta, locales A-1-2 y A-2-2 (en el caso de que su análisis se lleve a cabo en este Laboratorio).
- Juno Genetics Ltd., Hayakawa Building, Edmund Halley Road, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GB, Reino Unido (en el caso de que su análisis se lleve a cabo en este Laboratorio por circunstancias excepcionales recogidas en el presente documento).
- Y en ambos casos a la Dirección del DPO de Juno Genetics: Juno.DPO@junogenetics.com

Los datos personales solo serán tratados para las siguientes finalidades: (1) cumplir con las obligaciones derivadas de la prestación de los servicios solicitados (legitimación basada en el art.6.1.b.y 9.2.h del GDPR); (2) revisar y garantizar la calidad de los servicios prestados (auditorías internas, controles de calidad, estudios de validación de laboratorio cuya legitimación se basa en el art. 6.1f del GDPR); (3) fines educativos/formativos, sujetos en todo momento a la anonimización antes de su uso, lo que imposibilitará la identificación del paciente en cuestión; (4) fines de investigación, publicaciones científicas y presentaciones, en todo momento sujetos a la anonimización aplicada con anterioridad, asegurando así que la identificación de la persona no sea posible. La investigación se realizará respetando lo establecido en el Reglamento General de Protección de Datos y las legislaciones nacionales en materia de protección de datos.; (5) dar una respuesta personalizada a las dudas planteadas o sugerencias del paciente que solicita la prueba y vigilar que la prueba se haya realizado correctamente y se haya resuelto cualquier inquietud (legitimación basada en el art.6.1.b del GDPR); y (6) hacer un seguimiento de los pacientes en el futuro para obtener comentarios sobre el servicio recibido (legitimación basada en el art. 6.1.f del GDPR). Los datos se almacenarán durante un mínimo de cinco años, a menos que las leyes locales de la jurisdicción competente indiquen lo contrario. Finalmente le informamos que en el supuesto que entienda que sus derechos en materia de protección de datos no han sido respetados, puede presentar una reclamación ante la Autoridad de Control en materia de Protección de Datos competente.

Además de lo indicado anteriormente, Juno Genetics distribuirá los resultados de sus pruebas sólo a su médico, a menos que usted nos lo especifique por escrito (o una persona legalmente autorizada para actuar en su nombre) o que lo exija un tribunal de justicia.

Destinatarios de los datos

En aras a mejorar la investigación y el desarrollo de las técnicas de reproducción asistida, otros centros o entidades integrantes del grupo podrán acceder a los datos personales y genéticos en aquellos casos en los que la información derivada de las pruebas realizadas sea susceptible de ser empleada en estudios clínicos por cualquiera de dichas entidades conforme a lo indicado en el Reglamento General de Protección de Datos y las legislaciones nacionales en materia de protección de datos. A tal efecto, se le informa que cualquier dato que pueda revelar su identidad personal y/o la de su familia serán disociados, tratados con absoluta confidencialidad y sólo para las finalidades de investigación y desarrollo en relación con los servicios prestados por el grupo, implementando las medidas de seguridad necesarias para garantizar la seguridad y confidencialidad de sus datos.

Con respecto a la comunicación de datos con fines de investigación y desarrollo:

- Sí, deseo que Juno Genetics comparta mi información para fines de investigación y desarrollo
- NO, no deseo que Juno Genetics comparta mi información para fines de investigación y desarrollo

XI. AUTORIZACIÓN PARA USAR MUESTRAS SOBRANTES O DESCARTADAS PARA LA OPTIMIZACIÓN Y VALIDACIÓN DE NUEVAS PRUEBAS

Es importante para Juno Genetics ser capaz de usar muestras sobrantes o descartadas para optimizar o validar nuevas pruebas y desarrollar nuevas metodologías de análisis incluidas las nuevas tecnologías basadas en el desarrollo de aplicaciones de Inteligencia Artificial de manera que estos desarrollos y mejoras puedan ayudar a futuras parejas, como en su caso. Las muestras sobrantes usadas para este propósito, las usaríamos de forma anonimizada y ciega, de manera que no sería posible informarles de ningún hallazgo. Esto se realizaría solo en el laboratorio de Juno Genetics.

Los resultados clínicos, la información y los datos sin procesar pueden ser revisados y/o reanalizados para posteriores publicaciones y presentaciones científicas. En todo momento estos datos estarán sujetos a la anonimización aplicada previamente, asegurando así que, en ninguna circunstancia, sea posible la identificación de la persona. Todos los tratamientos y procesos se realizarán de conformidad con el Reglamento General de Protección de Datos y las leyes nacionales de protección de datos.

Entiendo igualmente que Juno Genetics pueden usar la información resultante para publicaciones científicas de resultados y

presentación de estos después de anonimizar cualquier información personal.

Entiendo y acepto que, como toda la información habrá sido previamente anonimizada, no podré, ni ahora ni en el futuro, acceder a nuevos resultados o hallazgos encontrados, ni podré obtener ningún beneficio económico de las publicaciones y presentaciones y no seré compensado por los productos desarrollados como resultado de estas.

XII. UNA VEZ LEÍDO Y COMPRENDIDO LO ANTERIOR QUEDAMOS INFORMADOS DE:

- Se me ha informado de que no estoy obligado a someterme a este análisis genético, por lo que consiento libre y voluntariamente a su realización.
- La indicación, procedimiento, probabilidades de éxito, limitaciones, riesgos y complicaciones del programa de diagnóstico preimplantacional propuesto.
- Los resultados de mi prueba pueden tener implicaciones para otros miembros de mi familia. Reconozco que mis resultados a veces pueden usarse para proporcionar la atención médica adecuada de otros. Esto podría hacerse discutiéndolo conmigo, o de tal manera que no me identifique personalmente en este proceso.
- Que los procedimientos pueden ser cancelados en cualquier momento de su realización, bien por razones médicas, bien a petición de la parte interesada, siempre que no suponga daño alguno para los pacientes o para los preembriones viables producidos.
- La práctica normal en los laboratorios de análisis genéticos es almacenar el ADN extraído de las muestras recibidas incluso después de que se complete la prueba actual. Mi muestra podría usarse como un "control de calidad" para otras pruebas, por ejemplo, la de los miembros de la familia. La metodología de extracción del ADN o de los "datos en bruto" generados puede hacer inviable su uso por laboratorios terceros.
- Tanto los resultados de mi prueba como el informe de mi prueba formarán parte de mi expediente como paciente.
- Quedo informado de la disposición del personal sanitario de este centro para ampliar cualquier aspecto de la información que no haya quedado suficientemente aclarado.

Hemos comprendido las explicaciones que se nos han facilitado en un lenguaje claro y sencillo. En el caso de que la prueba se haya realizado en el contexto de un tratamiento de reproducción asistida, el facultativo que nos ha atendido en la clínica de la que somos pacientes nos ha permitido realizar todas las observaciones, nos ha aclarado todas las dudas que le hemos planteado y nos ha explicado las implicaciones de los posibles resultados de la prueba.

También comprendemos que en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, podemos revocar el consentimiento que ahora prestamos. No obstante, se le informa de que, en función del momento en que se revoque la prueba, es posible que deba abonar los costes asociados a la prueba en los que ya se haya incurrido antes de la revocación. Principalmente los materiales y reactivos asociados a la prueba, así como los gastos de transporte de las muestras.

Por ello, manifestamos que estamos satisfechos con la información recibida y que comprendemos el alcance y los riesgos del tratamiento.

XIII. INFORMACIÓN DE LOS PACIENTES Y DEL PERSONAL SANITARIO AUTORIZADO

PACIENTE 1	PACIENTE 2 (salvo mujer sola)
Nombre del PACIENTE 1	Nombre del PACIENTE 2
Fecha de nacimiento PACIENTE 1	Fecha de nacimiento PACIENTE 2
Domicilio del PACIENTE 1	Domicilio del PACIENTE 2 (<input type="checkbox"/> Mismo domicilio que PACIENTE 1)
Número DNI PACIENTE 1	Número DNI PACIENTE 2

Autorización:

Tras leer el documento COMPLETO, autorizamos al personal de la Unidad de Reproducción a llevar a cabo con nuestros preembriones el programa de diagnóstico preimplantacional propuesto.

Firma PACIENTE 1	Firma PACIENTE 2
------------------	------------------

Nombre del PERSONAL SANITARIO AUTORIZADO	Nº Colegiado	Fecha y Firma
--	--------------	---------------

Declaro que:

He explicado el contenido de estas pruebas y sus riesgos y aclarado las dudas y preguntas planteadas por el interesado. Además, me comprometo a proporcionar el necesario asesoramiento genético posterior en función de los resultados de la prueba.