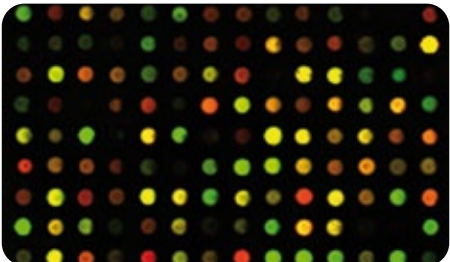




KaryoNIM[®] Postnatal



Liderando
el diagnóstico
genético



¿Que es un Array CGH?

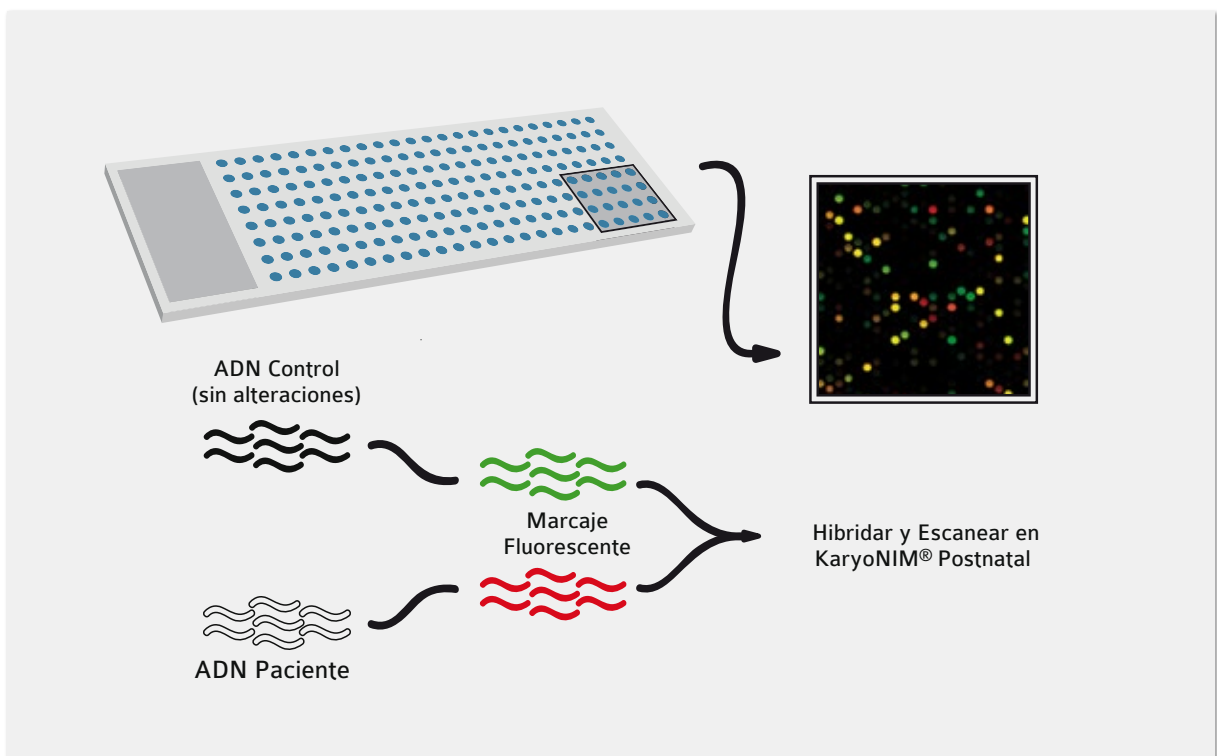
El array de CGH (Hibridación Genómica Comparada) es la técnica genómica más novedosa y potente para el diagnóstico clínico de enfermedades genéticas.

El array de CGH permite analizar, en un solo experimento, todo el genoma de un individuo en busca de alteraciones debidas a la ganancia o pérdida de material genético.

Además, esta detección es rápida y fiable, obteniéndose el análisis completo del genoma en un plazo inferior a 20 días.

Así funciona un Array de CGH

El ADN de la muestra se compara con ADN control (sin alteraciones). Ambas muestras se marcan con fluorescencia en diferentes colores y se hibridan en la plataforma KaryoNIM® Postnatal, a continuación se escanean y los datos adquiridos se analizan.



Los Array CGH son la prueba de primera elección en el diagnóstico genético

Indicaciones:

Los microarrays para alteraciones de número de copia están recomendados como test de primera elección en la evaluación de individuos con las siguientes alteraciones:

- Anomalías y malformaciones múltiples asociadas o no a un síndrome bien delimitado
- Retrasos intelectual y del desarrollo no sindrómicos
- Alteraciones del espectro autista

ACMG PRACTICE GUIDELINES. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. Melanie Manning, MD, MS FACMG and Louanne Hudgins, MD, FACMG. For the Practice and Guidelines Committee

“Los array CGH ofrecen un mayor rendimiento diagnóstico que el cariotipo (15-20% versus 2-3%, excluyendo el síndrome de Down y otras alteraciones cromosómicas bien conocidas) en individuos con retraso intelectual o del desarrollo, alteraciones del espectro autista y múltiples anomalías congénitas, debido a su alta sensibilidad para detectar deleciones o duplicaciones cromosómicas submicroscópicas”

“Las evidencias apoyan el uso de los arrays en lugar del cariotipo como test de diagnóstico genético de primera elección para pacientes con retraso mental y del desarrollo, alteraciones del espectro autista y síndromes polimalformativos”

Consensus Statement: Chromosomal Microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. D.T. Miller, et al., The American Journal of Human Genetics 86, 749-764, May 14, 2010.

KaryoNIM[®] Postnatal

La prueba más fiable para el diagnóstico genético



Los Arrays CGH son pruebas coste-efectivas

Conclusiones y recomendaciones

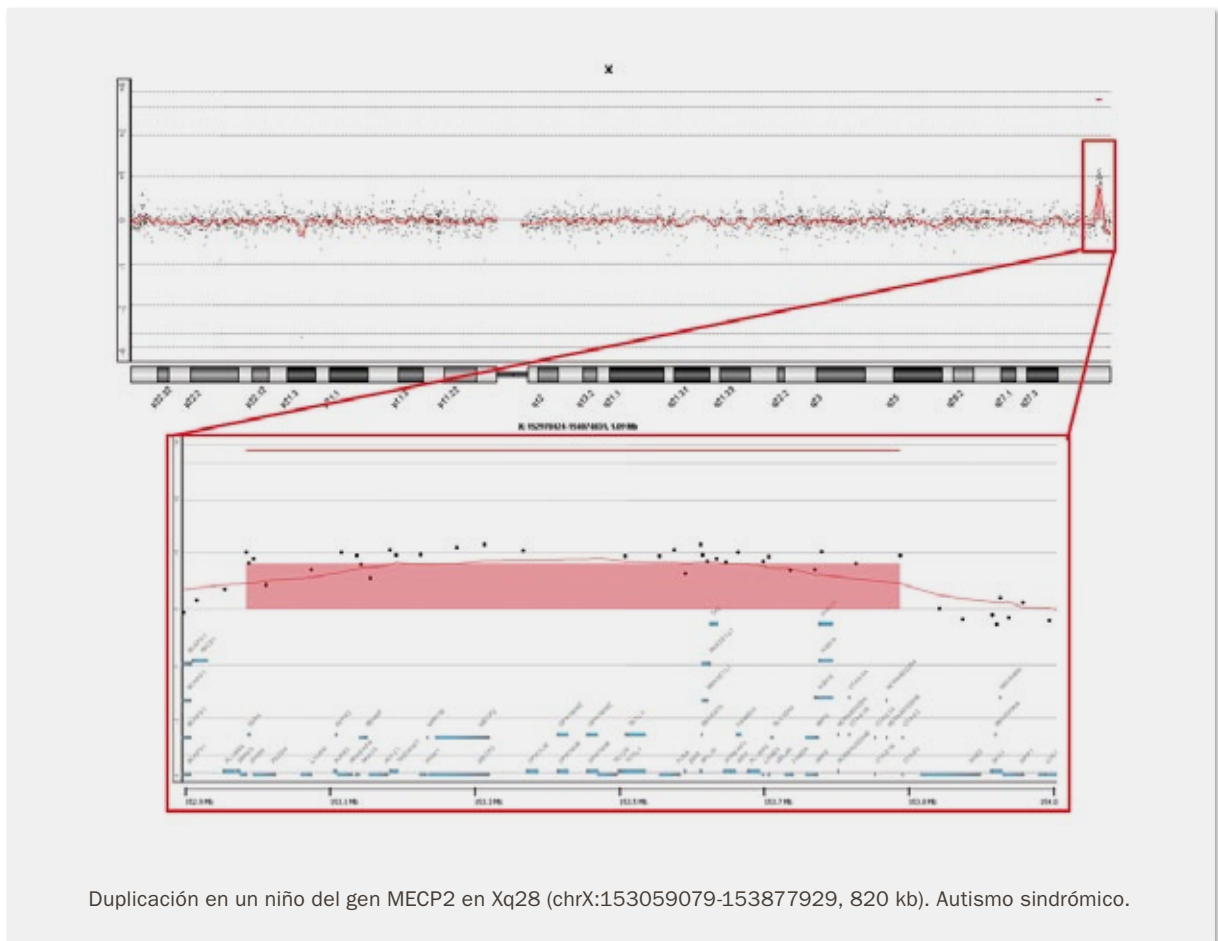
1

La revisión sistemática de la literatura económica sobre los arrays-CGH realizada ofrece pruebas sobre el coste-efectividad de esta técnica para el diagnóstico de las discapacidades del lenguaje y del aprendizaje. Esto es posible en la medida en que su mayor resolución y sensibilidad, avaladas por revisiones e incluso metaanálisis, permiten un mayor número de diagnósticos, lo que contribuye a un ahorro de costes debido a la reducción de las pruebas diagnósticas que se suelen realizar cuando no se llega a un diagnóstico mediante la técnica del cariotipo convencional.

2

Aunque las discapacidades del aprendizaje o intelectuales no son curables, un diagnóstico que permita conocer la enfermedad, el síndrome o la afección que provoca la discapacidad es fundamental para definir el pronóstico, modular las expectativas de las familias y permitir la planificación apropiada de la gestión (clínica y social) de cada caso, además de hacer posible el consejo genético y cubrir las necesidades educativas presentes y futuras de los individuos.

Consenso para la Implementación de los Arrays (CGH y SNP-Arrays) en la genética clínica. Instituto Roche 2012.



Plataformas de Array CGH diseñadas para mejorar el diagnóstico genético

KaryoNIM[®] 60K

Es una plataforma de array CGH, desarrollada y diseñada por NIMGenetics. Detecta simultáneamente la presencia o ausencia de alteraciones genéticas y cromosómicas (amplificaciones o deleciones) responsables de **160 síndromes** genéticos con una resolución mínima de aproximadamente 275 kilobases (una resolución al menos 20 veces mayor que el cariotipo convencional). Está especialmente indicado en **retraso mental y síndromes polimalformativos**.

Descripción Técnica

Número de sondas en las regiones síndrómicas seleccionadas: 7500 de sondas
 Capacidad de detección media de las regiones síndrómicas: 165 kb
 Número de sondas en genes críticos: 655 sondas
 Cobertura mínima de los genes críticos en las regiones síndrómicas: 5 sondas/gen
 Número de sondas en el resto del genoma: 48000
 Capacidad de detección media en el resto del genoma: 275 kb.

KaryoNIM[®] Autismo 180K

Es una plataforma de array CGH desarrollada y diseñada por NIMGenetics, dirigida a la detección de alteraciones de cambio de número de copia que confieren susceptibilidad a autismo. El chip de autismo cubre dos tipos de regiones, a una resolución mínima de 50 veces mayor la del cariotipo convencional:

1. Regiones críticas afectadas por microdeleciones o por microduplicaciones que se asocian con susceptibilidad a autismo (síndrómica o no síndrómica). En total cubre **45 síndromes** relacionados con el autismo.
2. Regiones que incluyen genes individuales cuya duplicación o deleción está directamente asociada con susceptibilidad a autismo, esporádica o familiar. Algunos de estos genes que también están incluidos en regiones críticas, debido a su papel fundamental en la aparición de autismo, han sido especialmente considerados en este diseño. En total cubre **115 genes** relacionados con el autismo.

Descripción Técnica

Número de sondas en genes críticos de autismo: 15887 sondas
 Capacidad de detección media en los genes críticos de autismo: 15 kb
 Cobertura de los genes críticos en las regiones síndrómicas: 1 sonda cada 3 kb
 Número de sondas en el genoma: 150000
 Capacidad de detección media en el genoma: 80 kb.

KaryoNIM[®] UPD 180k

Esta plataforma de array CGH tiene un diseño que permite detectar, simultáneamente, la presencia o ausencia de alteraciones genéticas y cromosómicas, incluyendo las **500 regiones** del genoma descritas y aceptadas por el consorcio **ISCA**. Además, este microarray incluye también la posibilidad de detectar regiones de pérdida de heterocigosidad debidas a disomía uniparental (UPD), con lo que está especialmente indicado para la detección de enfermedades genéticas ocasionadas por este tipo de mutación, no detectables por el método de array CGH.

Descripción Técnica

Número de sondas para la detección de CNVs: 110700 sondas
 Capacidad de detección media de CNVs en todo el genoma: 120 kb
 Número de sondas para la detección de regiones UPD: 59650 sondas
 Capacidad de detección media regiones UPD: 10 Mb

KaryoNIM[®] 400K

Es una plataforma de array CGH de muy alta densidad, desarrollada y diseñada por NIMGenetics. Con una resolución mínima de aproximadamente 25 kilobases (al menos 200 veces mayor que el cariotipo convencional), detecta simultáneamente la presencia o ausencia de alteraciones genéticas y cromosómicas (amplificaciones o deleciones) responsables de síndromes genéticos. **Este array está especialmente indicado para estudios que requieran una alta resolución en el análisis completo del genoma**, pudiendo detectar simultáneamente deleciones que afecten a fragmentos de un único gen (por ejemplo, en enfermedades neurológicas).

Descripción Técnica

Número de sondas en el genoma: 411000 sondas
 Capacidad de detección media en todo el genoma: 25 kb

Síndromes incluidos en KaryoNIM® 60k

OMIM	SÍNDROME	OMIM	SÍNDROME
607872	Síndrome de monosomía 1p36	601224	Síndrome de Potocki-Shaffer
613735	Síndrome de microdelección 1p32-p31	166750	Displasia otodental
274000	Síndrome de trombocitopenia-ausencia del radio (TAR)	147791	Síndrome de Jacobsen
612474	Síndrome de microdelección 1q21.1, región de 1.35Mb	601803	Síndrome de Pallister-Killian
612475	Síndrome de duplicación 1q21.1	163950	Síndrome de Noonan
612530	Síndrome de microdelección 1q41-q42	181450	Síndrome ulnar-mamario
612337	Síndrome de microdelección 1q43-q44	-	Síndrome de Patau
164280	Síndrome de Feingold	609637	Holoprosencefalia 5
606407	Síndrome de hipotonía-cistinuria	613457	Síndrome de microdelección 14q11-q22
157170	Holoprosencefalia 2	607932	Microfalmia síndromica 6
612513	Síndrome de microdelección 2p16.1-p15	176270	Síndrome de Prader-Willi
613564	Síndrome de microdelección 2p11-p11.2	105830	Síndrome de Angelman
605274	Displasia mesomélica, tipo Savariayan	608636	Síndrome de duplicación 15q11-q13
609583	Síndrome de Joubert 4	612001	Síndrome de microdelección 15q13.3
256100	Nefronoftosis 1	611102	Sordera sensorineural e infertilidad masculina ligada al 15q15.3
235730	Síndrome de Mowat-Wilson	613406	Síndrome de duplicación 15q24
186000	Sinpolidactilia	613406	Síndrome de microdelección 15q24
606708	Malformación split/hand foot 5	142340	Hernia diafragmática congénita
612345	Síndrome de microdelección 2q31	612626	Síndrome de microdelección 15q26-qter
612313	Síndrome de microdelección 2q32-q33	613458	Síndrome de duplicación 16p13.3
193500	Síndrome de Waardenburg 1	610543	Síndrome de microdelección 16p13.3
605934	Holoprosencefalia 6	141750	Síndrome de alfa talasemia y retraso mental ligado al cromosoma 16
600430	Síndrome de braquidactilia-retraso mental	600273	Enfermedad renal poliquistica infantil severa con esclerosis tuberosa
211750	Síndrome C	180849	Síndrome de Rubinstein-Taybi
110100	Blefarofimosis, ptosis y epicantus inverso	613604	Síndrome de microdelección 16p12.2-p11.2
220200	Síndrome de Dandy-Walker	136570	Síndrome de microdelección 16p12.1
206900	Microftalmia síndromica 3	613444	Síndrome de microdelección 16p11.2, región de 220kb
605289	Malformación split/hand foot 4	611913	Síndrome de microdelección 16p11.2, región de 593kb
609425	Síndrome de microdelección 3q29	611913	Síndrome de duplicación 16p11.2
611936	Síndrome de duplicación 3q29	247200	Síndrome de lisencefalia de Miller-Dieker
194190	Síndrome de Wolf-Hirschhorn	613215	Síndrome de duplicación 17p13.3
613509	Síndrome de microdelección 4q31	219800	Cistinosis
180500	Síndrome de Axenfeld Rieger	118220	Enfermedad de Carchot-Marie-Tooth, desmielinizante, tipo 1A
123450	Síndrome de cri-du-chat (incluye región distal)	162500	Neuropatía hereditaria con sensibilidad a estímulos de presión
608098	Heterotopia periventricular asociada a anomalías de 5p	182290	Síndrome de Smith-Magenis
122470	Síndrome de Cornelia de Lange	610883	Síndrome de Potocki-Lupski
613174	Síndrome de duplicación 5p13	613675	Síndrome de microdelección 17q11.2
612881	Heterotopia periventricular asociada a deleción 5q	137920	Quistes renales y diabetes
613443	Síndrome de microdelección 5q14.3	610443	Síndrome de microdelección 17q21.31
169500	Leucodistrofia autosómica dominante de aparición en adultos	613533	Síndrome de duplicación 17q21.31
168500	Foramina parietal 1	613618	Síndrome de duplicación 17q23.1-q23.2
117550	Síndrome de Sotos	613355	Síndrome de microdelección 17q23.1-q23.2
612582	Síndrome de microdelección 6pter-p24	114290	Displasia campomélica
119600	Displasia cleidocraneal	146390	Síndrome de deleción 18p
613544	Síndrome de microdelección 6q11-q14	-	Síndrome de Edwards
176270	Síndrome similar a síndrome de Prader-Willi en el cromosoma 6	142946	Holoprosencefalia 4
612863	Síndrome de microdelección 6q24-q25	610954	Síndrome de Pitt-Hopkins
101400	Síndrome de Saethre-Chotzen	601808	Síndrome de deleción 18q
175700	Síndrome de cefalopolisindactilia de Creig	607842	Atresia aural congénita
194050	Síndrome de Williams-Beuren	609334	Inversión pericéntrica del cromosoma 18
609757	Síndrome de duplicación de Williams-Beuren	613638	Síndrome de microdelección 19p13.13
606382	Síndrome de Williams-Beuren asociado a espamos infantiles	613638	Síndrome de duplicación 19p13.13
220600	Malformación split-hand/foot con sordera sensoneural	613026	Síndrome de microdelección 19q13.1
183600	Malformación split-hand/foot 1	118450	Síndrome de Alagille 1
142945	Holoprosencefalia 3	190685	Síndrome de Down
222400	Hernia diafragmática 2	236100	Holoprosencefalia 1
228250	Fémur bífido unilateral con ectrodactilia monodactilia	115470	Síndrome del ojo de gato (Cat-Eye)
214800	Síndrome CHARGE	608363	Síndrome de duplicación 22q11.2
600257	Síndrome de microdelección 8q12.1-q21.2	188400	Síndrome de Digeorge
600383	Síndrome de mesomelia-sinostosis	192430	Velocardiofacial
166780	Síndrome otofaciocervical	145410	Opitz-GBBB
608156	Síndrome facial similar a máscara de Nablus	611867	Síndrome de microdelección 22q11.2 distal
150230	Síndrome de Langer Giedion	606232	Síndrome de microdelección 22q13.3
190350	Síndrome Triconofaríngeo I	312865	Enanismo idiopático ligado al X (SHOX)
179613	Síndrome del cromosoma 8 recombinante	-	Síndrome de Turner
154230	Deleción 9p24.3 asociada a disgenesia gonadal 46,XY, parcial o completa	-	Síndrome del triple X
158170	Síndrome de microdelección 9p	-	Síndrome de Klinefelter
610828	Holoprosencefalia 7	308100	Síndrome de deleción de genes contiguos de ictiosis complicada ligada al X
161200	Síndrome de uña-rótula	300679	Síndrome de microdelección Xp21
610253	Síndrome de Kleefstra	310200	Distrofia muscular de Duchenne (deleción del gen DMD)
146255	Hipoparatiroidismo, sordera sensorineural y enfermedad renal	300578	Síndrome de microdelección Xp11.3
601362	Síndrome de Digeorge 2 (incluye región del gen Nebulette)	300801	Síndrome de duplicación Xp11.23-p11.22
612242	Síndrome de microdelección 10q23	300706	Retraso mental síndromico ligado al X tipo Turner
600095	Malformación split-hand/foot 3	300123	Retraso mental ligado al X con panhipopituitarismo
609625	Síndrome de microdelección 10q26	300475	Síndrome de microdelección Xq28
130650	Síndrome de Beckwith-Wiedemann	300260	Síndrome de duplicación MECP2
606528	Síndrome de microdelección homocigota 11p15-p14	300815	Síndrome de duplicación Xq28
612469	Síndrome de microdelección 11p13-12	400044	Cambio de sexo 46,XY 1
194072	Síndrome WAGR	-	Síndrome del XYY

Síndromes Detectables en KaryoNIM® Autismo 180K

OMIM	SÍNDROME
613025	Susceptibilidad a esquizofrenia 13
612474	Síndrome de microdelección 1q21.1
612475	Síndrome de duplicación 1q21.1
610836	Susceptibilidad a autismo 11
612513	Síndrome de microdelección 2p16.1-p15
156200	Retraso mental autosómico dominante 1
606053	Susceptibilidad a autismo 5
600430	Síndrome de retraso mental y braquidactilia
613792	Síndrome de microdelección 3pter-p25
609425	Síndrome de microdelección 3q29
613670	Retraso mental con desórdenes del lenguaje y fenotipo autista
613603	Síndrome de triplicación 4q32.1-q32.2
609757	Síndrome de duplicación de Williams-Beuren
194050	Síndrome de Williams-Beuren
214800	Síndrome CHARGE
153480	Síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba
106210	Aniridia
613454	Síndrome de Rett, variante congénita
608636	Síndrome de duplicación 15q11-q13
612001	Síndrome de microdelección 15q13.3
614294	Síndrome de microdelección 15q25
610543	Síndrome de microdelección 16p13.3
613458	Síndrome de duplicación 16p13.3
613604	Síndrome de microdelección 16p12.2-p11.2
136570	Síndrome de microdelección 16p12.1
613444	Síndrome de microdelección 16p11.2 de 220kb
611913	Síndrome de microdelección 16p11.2 de 593kb
613215	Síndrome de duplicación 17p13.3
610883	Síndrome de Potocki-Lupski
614527	Síndrome de microdelección 17q12
613533	Síndrome de duplicación 17q21.31
608363	Síndrome de duplicación 22q11.2
611584	Síndrome de Waardenburg tipo 2E
606232	Síndrome de microdelección 22q13.3
192430	Síndrome velocardiofacial
302350	Síndrome de Nance-Horan
300380	Síndrome de microdelección Xp22
300143	Retraso mental ligado al X 21
300263	Retraso mental ligado al X, tipo Siderius
300260	Síndrome de retraso mental ligado al X de Lubbs
309840	Modificador de defectos neurofuncionales ligado al X
300495	Susceptibilidad a autismo ligada al X 2
300425	Susceptibilidad a autismo ligada al X 1
300496	Susceptibilidad a autismo ligada al X 3
608049	Susceptibilidad a autismo 3

Recogida de Muestras

Las muestras serán recogidas por NIMGenetics, previo aviso, en los centros de obtención. Las muestras deberán ser conservadas a 4°C hasta su recogida (salvo muestras congeladas, que deberán estar mantenidas mínimo a -20°C).

Condiciones de las Muestras

Sangre periférica:

5ml en Tubo de heparina o EDTA (tapón verde, marrón o morado).

Torundas de saliva:

Cepillado bucal según instrucciones. Se recomienda envío de dos torundas por paciente (importante, asegurar el envío en un máximo de 48h desde su obtención).

Muestras de sacrificio citogenético:

Se recomienda enviar a 4°C el botón celular visible para poder realizar la técnica.

Células congeladas en seco ("pellet seco"):

Conservación a -20°C y envío en hielo seco.

Biopsia de tejido:

Fragmento de 2 milímetros cúbicos de material recogido en un tubo estéril (tipo Falcon) con 10-15 ml de medio estéril (tipo PBS).

Genes detectables en KaryoNIM® Autismo 180K

GEN	OMIM	GEN	OMIM
AFF2	300806	KHDRBS2	610487
AGMO	613738	KIAA0442	607270
ANKRD11	611192	MAP2	157130
APC	611731	MBD3	603573
AR	313700	MBD5	611472
ASMT	300015	MCPH1	607117
ASTN2	612856	MDGA2	611128
ATP10A	605855	MECP2	300005
BAIAP2	605475	MEF2C	600662
BTAF1	605191	NBEA	604889
BZRAP1	610764	NDNL2	608243
C3orf58	612200	NFIA	600727
CA6	114780	NIPBL	608667
CADPS2	609978	NLGN1	600568
CAMTA1	611501	NLGN3	300336
CASC4	NO OMIM	NLGN4	300427
CCDC64	NO OMIM	NLGN4Y	400028
CDH10	604555	NRXN1	600565
CDH8	603008	NRXN2	600566
CDH9	609974	NRXN3	600567
CDKL5	300203	NSD1	606681
CHD7	608892	NXP1	604639
CHRNA7	118511	OPHN1	300127
CNTN4	607280	OXTR	167055
CNTNAP2	604569	PARK2	602544
CNTNAP5	610519	PAX6	607108
CREBBP	600140	PCDH10	608286
CTNNA3	607667	PCDH9	603581
DCX	300121	PLN	172405
DISC1	605210	PRKCB1	176970
DLGAP2	605438	PTCHD1	300828
DMD	300377	PTEN	601728
DPP10	608209	PTPN11	176876
DPP6	126141	PTPRD	601598
DPYD	612779	RAI1	607642
EIF4E	133440	RB1CC1	606837
FBXO40	609107	RBFOX1	605104
FGFBP3	NO OMIM	RELN	600514
FHIT	601153	RFWD2	608067
FOXP1	164874	RIMS3	NO OMIM
FOXP2	605515	SCN2A	182390
FOXP2	605317	SEMA5A	609297
GABRA4	137141	SEZ6L2	NO OMIM
GALNT13	608369	SHANK2	603290
GLRA2	305990	SHANK3	606230
GNB1L	610778	SLC1A1	133550
GPX1	138320	SLC4A10	605556
GRIP1	604597	STK39	607648
GRM5	604102	SYN1	313440
GRM8	601116	SYNGAP1	603384
GRPR	305670	TBL1X	300196
HDAC4	605314	TBX1	602054
HOXB1	142968	TMLHE	300777
HTR3A	182139	TNIP2	610669
ICA1	147625	TSC2	191092
IL1RAPL1	300206	UBE3A	601623
IMMP2L	605977	UBL7	609748
KCNMA1	600150		

Síndromes detectables en KaryoNIM® UPD 180k producidos por disomía uniparental (UPD)

OMIM	SÍNDROME
176270	Síndrome de Prader Willi
105830	Síndrome de Angelman
130650	Síndrome de Beckwith-Wiedemann
180860	Síndrome de Silver-Russell
601410	Diabetes mellitus neonatal
608149	Disomía uniparental del cromosoma 14

KaryoNIM[®] Postnatal

1

Test de primera elección en diagnóstico postnatal

2

Prueba coste efectiva

3

Resultados en 20 días

4

Plataformas de array CGH diseñadas para mejorar el diagnóstico genético

5

Informe redactado para utilización clínica que incluye una respuesta clara de presencia o ausencia de la alteración genómica analizada para cada uno de los síndromes incluidos en el array

El equipo de NIMGenetics está comprometido a dar el soporte científico-técnico necesario para ofrecer un diagnóstico genético rápido, seguro y preciso.



Parque Científico de Madrid
Faraday, 7 (Campus de Cantoblanco)
28049 Madrid

Tel. 91 804 7760
M. 647 426 518

www.nimgenetics.com
info@nimgenetics.com