

DOCUMENT DE RESUM-CONCLUSIONS A PARTIR DE LES PONÈNCIES DEL CURS DE FORMACIÓ MÈDICA CONTINUADA DE LA SCOG

SECCIÓ D'ECOGRAFIA

Sessió del dia 15-01-13: **Aplicabilitat clínica de les noves tecnologies genètiques**

Moderador: Dr. Antoni Borrell

Ponències: *Array-CGH: què és i com s'aplica.*
Dr. Antoni Borrell.
Dr. Miguel del Campo.
Test prenatal no invasiu: en alt o baix risc?
Dr. Vincenzo Cirigliano.
Seqüenciació de l'exoma: el següent pas?
Dr. Lluís Armengol.

Discussors: Dra. Carme Comas
Dr. Ignacio Blanco
Dr. Gerard Albaigés
Dra. Emma Triviño
Dra. Laia Alcoverro

Ponències consultables a: <http://webs.academia.cat/societats/ginecol/sessions.php>

Array-CGH: què és i com s'aplica.

Els arrays-CGH són unes plataformes que inclouen múltiples fragments (sonda) de DNA, que permeten detectar pèrdues o guanys de material genòmic a nivell submicroscòpic (menys de 10 Mb) i per tant no detectables pel cariotip normal.

L'array-CGH compara el nombre de còpies d'una seqüència de DNA determinada entre una mostra control i una mostra a testar. Les dues mostres es marquen de colors diferents (vermell i verd) i competeixen per hibridar-se a les sondes de DNA que hem col·locat a l'array. Si els 2 colors estan en la mateixa proporció (color taronja) en una sonda de DNA determinada vol dir que hi ha la mateixa quantitat de DNA en la mostra que en el control. Però si hi ha més color vermell o verd vol dir que hi ha una pèrdua o excés de DNA en aquella regió. Hi ha 2 tipus d'arrays: els dirigits (targeted) i els que abasten tot el genoma (whole genome array). Aquests últims tenen l'inconvenient d'identificar CNV (Copy Number Variants) d'importància clínica desconeguda i generar incertesa. Així, en diagnòstic prenatal s'acostumen a utilitzar els targeted arrays, que analitzen principalment aquelles regions que tenen una repercussió clínica coneguda.

Les indicacions específiques d'array-CGH que estan més reconegudes són:

- Anomalies ecogràfiques (hipoplàsia cavitats cardíques esquerres, defectes de la fossa posterior, displàsies esquelètiques, holoprosencefàlia, comunicacions interventriculars, fenedura palatina/labial...).
- Translucència nucal augmentada (> percentil 99).
- CIR sever precoç inexplicat.

Punts a resoldre:

- Reduir el percentatge de CNV incertes.
- Inclusió de l'array-CGH en totes les proves invasives.

Conclusions - Recomanacions:

- **Substitució a mitjà termini del cariotip pels arrays-CGH en les següents indicacions:**
 - **Anomalies ecogràfiques.**
 - **Translucència nucal augmentada (> percentil 99).**
 - **CIR sever precoç inexplicat.**

Test prenatal no invasiu: en alt o baix risc?

El NIPT (Non Invasive Prenatal Testing) es basa en l'anàlisi de seqüències de DNA extracel·lular d'origen fetal (cffDNA) en sang materna. El cffDNA prové de la placenta i es troba present en el plasma matern barrejat amb altres seqüències de DNA lliure d'origen matern. Fins a l'actualitat s'ha utilitzat clínicament en la determinació del sexe fetal i en el genotipatge del grup RHD en gestants RhD negatives.

Es considera un test de cribratge avançat i s'ha aplicat en casos d'alt risc d'aneuploïdia per reduir el nombre de tècniques invasives. La sensibilitat per a la trisomia 21 és superior al 99% i per a les trisomies 18 i 13 és més baixa. De tota manera, un resultat positiu es confirma mitjançant un procediment invasiu. Els falsos positius estan al voltant de l'1% i els casos no informatius al voltant del 5%.

Hi ha 2 tipus d'assaig: el MPSS (Massively Parallel Shotgun Sequencing) que seqüència la totalitat del genoma, i el dirigit que només seqüència les regions que s'utilitzaran per comparar la quantitat de DNA del cromosoma testat amb un de control. Si considerem que hi ha un 10% de DNA lliure fetal, en una trisomia 21 fetal la quantitat de DNA del cromosoma 21 en excés serà del 5%.

Punts a resoldre:

- Fiabilitat en població de baix risc.
- Preu.
- Temps de resposta.

Conclusions - Recomanacions:

- **Els estudis publicats, el preu i el temps de resposta (2 setmanes després de les 10-12 setmanes) recomanen el seu ús en casos seleccionats.**

Seqüenciació de l'exoma: el seqüent pas?

L'exoma és el conjunt d'exons que representa només un 1-2% del genoma humà (35-70Mb) però conté el 85% de mutacions causants de malalties.

La seqüenciació del DNA és la tècnica que permet identificar quina és la seva composició, és a dir, l'ordre de les quatre bases (adenina, guanina, citosina, timina) que el formen. La seqüenciació del genoma humà va permetre conèixer-ne la composició exacta, però no la seva funció i ara de mica a mica es van identificant les mutacions responsables de les malalties monogèniques.

La primera generació de seqüenciadors de DNA es basava en la automatització del mètode Sanger, un mètode lent i costós. Les noves tecnologies de seqüenciació anomenades Next Generation Sequencing són molt més ràpides i permeten la seqüenciació de la totalitat del genoma en poques hores.

La seqüenciació específica de l'exoma és molt més accessible que la seqüenciació de tot el genoma. És especialment útil en aquells casos en què no existeixen tests de laboratori específics per cadascun dels gens causants d'una malaltia, quan hi ha diversos gens que poden compartir un mateix fenotip o quan els gens candidats són molt grans.

Conclusions - Recomanacions:

- **La seqüenciació prenatal de l'exoma no està a punt per a la seva aplicació clínica en diagnòstic prenatal.**