

KaryoNIM<sup>®</sup>Leukemia

*Por su futuro*



 **NIM**Genetics  
New Integrated Medical Genetics

# Leucemia linfática crónica

La leucemia linfática crónica (LLC) es la más frecuente en adultos de países occidentales.

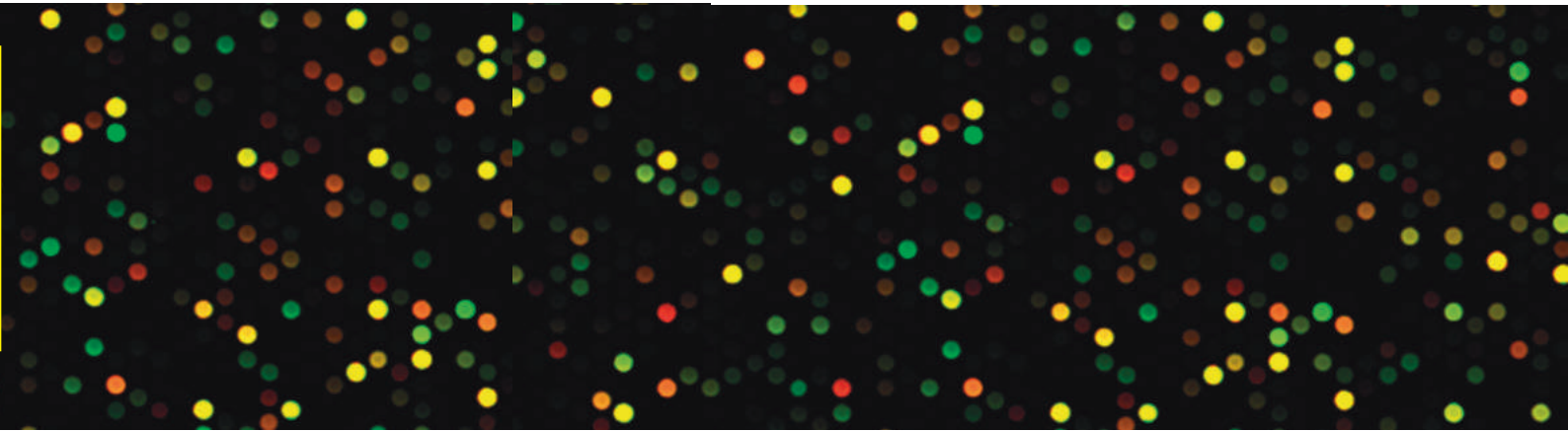
Constituye aproximadamente el 30% de las leucemias y afecta fundamentalmente a población de edad avanzada.<sup>(1)</sup>

- El establecimiento del pronóstico, el tratamiento y la monitorización de la LLC requiere la identificación de biomarcadores genéticos.
- Terapias altamente efectivas basadas en anticuerpos monoclonales o inhibidores de tirosina quinasa, dependen de la presencia o ausencia de las deleciones 17p y 11q.<sup>(3-5)</sup>

Las alteraciones cromosómicas y genéticas características de la LLC son mayoritariamente CNVs y constituyen potentes marcadores pronósticos.<sup>(2)</sup>

***El estado mutacional condiciona el pronóstico y el tratamiento de la LLC***

GRUPO DE RIESGO	FRECUENCIA	MUTACIÓN	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS	SUPERVIVENCIA A 10 AÑOS
Alto	27%	del(17p)-TP53 y/o BIRC3	51%	29%
Intermedio	39%	NOTCH1 y/o SF3B1 y/o del(11q23)	66%	37%
Bajo	17%	Cariotipo normal o Trisomía 12	78%	57%
Muy Bajo	17%	Del(13q14)	87%	69%



**KaryoNIM<sup>®</sup> Leukemia** mejora las técnicas convencionales.

Ofrece una **combinación de la tecnología de array CGH por oligonucleótidos y de SNParray diseñado por NIMGenetics.**

## aCGH

- Análisis de CNVs en todo el genoma con una mayor sensibilidad
- Mayor precisión en la delimitación de CNVs

## SNPs

Detección de LOH\* por disomía uniparental

## Diseño propio

Dirigido específicamente a los biomarcadores de LLC

\*LOH: *Lost of heterozygosity*

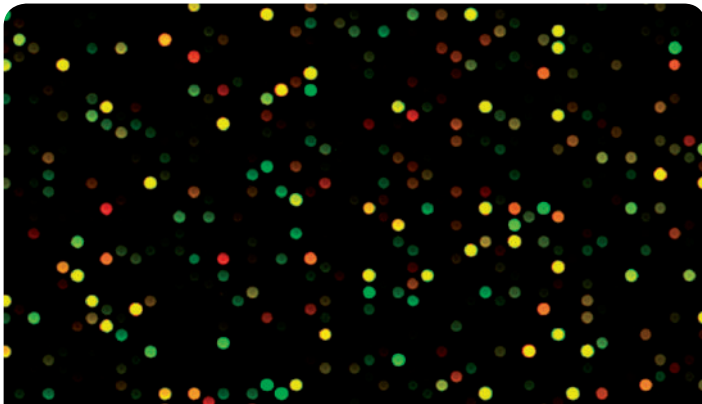
# Array CGH: definiendo el pronóstico de la LLC

El aCGH es la técnica de elección para la evaluación de la LLC:

- ✓ **Informa sobre el genoma completo**
- ✓ **Mejora el rendimiento del diagnóstico genético**  
El 70% de los casos con LLC presentan alteraciones visibles por aCGH frente al 50% de los casos diagnosticados por FISH.
- ✓ **Se facilita el transporte y la manipulación de la muestra**  
El estado celular no es limitante, pues se realiza a partir de ADN. No requiere cultivo celular.



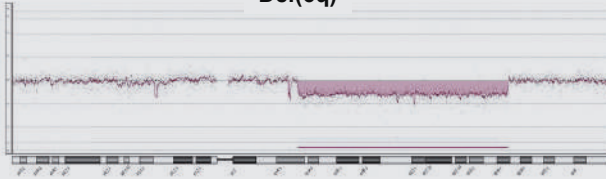
Imágen de aCGH de una muestra de LLC con múltiples CNVs.



# El array de hibridación genómica comparada (aCGH) es el test genético más eficiente para el diagnóstico de alteraciones cromosómicas de la LLC.<sup>(6-9)</sup>

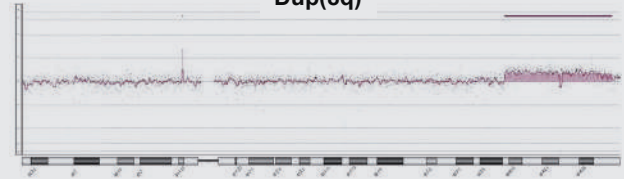
NO SE VE POR FISH

Del(6q)



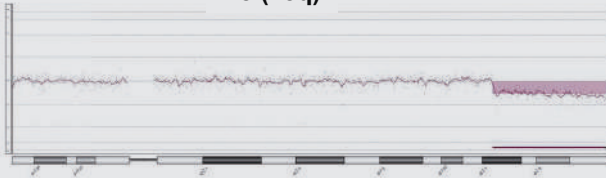
NO SE VE POR FISH

Dup(8q)



NO SE VE POR FISH

Del(18q)

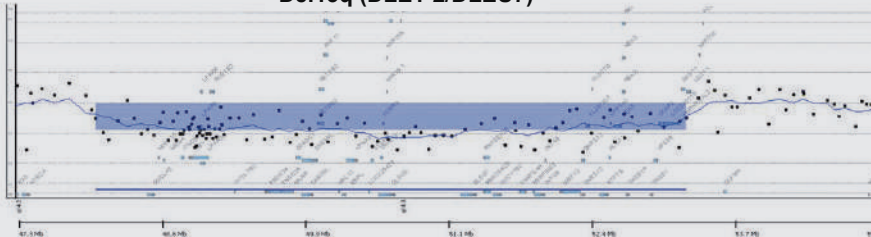


**Puede modificar un pronóstico**

La rutina de FISH no estudia el genoma completo, sólo un grupo definido de alteraciones.

SI SE VE POR FISH

Del13q (DLE1-2/DLEU7)



**Incrementa la resolución:**

- Define la CNV en toda su extensión
- Identifica los genes implicados.

COBERTURA COMPLETA DE LAS REGIONES CLÁSICAS PARA PRONÓSTICO EN LLC	LOCUS	
	CAPACIDAD DE DETECCIÓN	RESOLUCIÓN
Trisomía del cromosoma 12		
Deleción <b>11q23</b> , incluyendo el gen <b>ATM</b>	130 Kb	1 sonda/25.5 Kb
Deleción <b>13q14</b> , incluyendo la región <b>DLEU</b>		
Deleción <b>17p13</b> , incluyendo el gen <b>TP53</b>		
OTRAS REGIONES/GENES DE INTERÉS	CAPACIDAD DE DETECCIÓN	
<b>Genes de interés en LLC</b> <i>ATM, BIRC2, BIRC3, IKZF1, KLHL6, MYB, MYD88, NOTCH1, POT1, SF3B1, TP53, XPO1</i>	<17 Kb	
<b>Regiones LOH</b>	10 Mb	
<b>Genes incluidos en Cancer Consensus</b>	Cobertura completa	

# KaryoNIM<sup>®</sup>Leukemia

## El mejor aCGH para la evaluación de la LLC

- ✓ **Mejora la detección de CNVs en las regiones de interés pronóstico.**
- ✓ **Aporta información relevante sobre:**
  - los genes relacionados con LLC
  - la clonalidad y la pérdida de heterocigosidad
- ✓ **Incremento de la rentabilidad diagnóstica en un 20% respecto a los casos detectados por FISH.**
- ✓ **Facilita la manipulación de la muestra, pues no requiere cultivo celular.**
- ✓ **Pronóstico más completo: examina todas las regiones del genoma frente a las regiones incluidas en la rutina de FISH.**
- ✓ **Máxima precisión en la definición de la alteración y sus límites, mostrando los genes implicados, gracias a su mayor resolución.<sup>(6-9)</sup>**
- ✓ **Posibilita al equipo facultativo el diagnóstico genético más actualizado de la LLC, acorde con las guías internacionales y los laboratorios más avanzados del mundo.<sup>(10)</sup>**

## Condiciones y envío de muestra:

- **Tipo de muestra:** 3-5 mL de sangre o médula ósea en EDTA. Envío a temperatura ambiente en un plazo máximo de 48 horas desde la obtención de la muestra.
- **Muestra de ADN:** 500 ngr de ADN a una concentración superior a 10 ngr/ $\mu$ l disuelto en *buffer low TE* o agua. Envío a temperatura ambiente.
- **Documentos a adjuntar con la muestra:** Consentimiento informado  
Formulario de solicitud
- **Plazo de entrega de resultados:** 15 días laborables

## Bibliografía

- 1: **Dighiero G, Hamblin T. Chronic lymphocytic leukaemia.** Lancet, 2008; 371: 1017–29
- 2: **Eichhorst B, Dreyling M, et al.** Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol, 2011; 22 Suppl 6: 50–54
- 3: **Rossi D, Rasi S, et al.** Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. Blood, 2013; 121 (8): 1403-1412
- 4: **Wierda WG, Kipps TJ, et al.** Chemoimmunotherapy with O-FC in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2011; 117:6450
- 5: **Hillmen P, Skotnicki AB, et al.** Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2007; 25:5616
- 6: **Ferreira BI, Garcia JF, et al.** Comparative genome profiling across subtypes of low-grade B-cell lymphoma identifies type-specific and common aberrations that target genes with a role in B-cell neoplasia. Haematologica, 2008; 93(5):670-9
- 7: **Kolquist KA, Schultz RA, et al.** Evaluation of chronic lymphocytic leukemia by oligonucleotide-based microarray analysis uncovers novel aberrations not detected by FISH or cytogenetic analysis (2011). Mol Cytogenet, 2011; 16;4:25
- 8: **Edelmann J, Holzmann K, et al.** High-resolution genomic profiling of chronic lymphocytic leukemia reveals new recurrent genomic alterations. Blood. 2012;120(24):4783-94
- 9: **Peterson JF, Aggarwal N, et al.** Integration of microarray analysis into the clinical diagnosis of hematological malignancies: How much can we improve cytogenetic testing?. Oncotarget 2015; 6(22):18845-62
- 10: **Schoumans J, Suela J et al.** Guidelines for genomic array analysis in acquired haematological neoplastic disorders. Genes Chromosomes Cancer, 2016; 55(5):480-91





## Abordaje integral en el diagnóstico de la LLC

- **Soluciones integrales.** **NIMGenetics** dispone de una amplia cartera de pruebas de genética molecular para cubrir las necesidades de cada paciente. Incluye:
  - **Sondas NIMFISH, para la monitorización de LLC**  
Catálogo único de sondas, caracterizadas por su alta especificidad, precisión y luminosidad, así como su permanente actualización.
  - **Secuenciación de TP53**  
Nuestra NGS para TP53 está certificada por ERIC (European Research Initiative on CLL).
- **Líderes de opinión en Oncología.** Nuestro equipo acumula más de 200 artículos científicos en revistas internacionales sobre genética y onco-hematología.
- Nuestros laboratorios siguen los controles de calidad de la **EMQN** (*European Molecular Genetics Quality Network*).
- Miembros acreditados por la Asociación Española de Genética Humana (**AEGH**).
- Los Informes de **NIMGenetics** están calificados como excelentes por líderes de opinión en oncología, genética clínica y otras especialidades.

# NIMGenetics

New Integrated Medical Genetics

## MADRID

Parque Científico de Madrid  
Faraday, 7 (Campus de Cantoblanco)  
28049 Madrid  
Tel. +34 91 037 83 54  
M. +34 672 060 393

## BRASIL

Rua Elvira Ferraz, nº 250, Cj. 211  
Itaim - Sao Paulo, SP.  
CEP: 04552-040  
Tel. +55 11 3044 1813

## MÉXICO

World Trade Center  
Montecito, 38 - Piso 35 - Oficina 10  
Col. Nápoles - 03810 Ciudad de México  
Tel. +52 55 68232076

## PORTUGAL

Complexo Interdisciplinar da Universidade de Lisboa  
Salas 2.12 e 2.14  
Avenida Prof. Gama Pinto nº 2,  
1649-003 Lisboa  
Tel. +351 932 34 80 32



Comunidad de Madrid

NIMGenetics es un centro de Diagnóstico Genético autorizado por la Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid, inscrito en el Registro correspondiente con el N° CS 10673

CAT-08; Rev 01; 07/04/2017

[www.nimgenetics.com](http://www.nimgenetics.com)



FINANZIATA PER



MINISTERO  
DI SANITÀ,  
UNIVERSITÀ E RICERCA

