

ESPAÑA

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

www.nimgenetics.com



NIMGenetics é um centro de Diagnóstico Genético autorizado pela Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid, inscrito no Registo correspondente com o N° CS 10673

CAT-26; Rev 01; 04/05/2020



Triso**NIM**[®] NEOSEQ

Revolucionando o Diagnóstico Pré-natal



NIMGenetics - Líderes no diagnóstico genético pré-natal não invasivo desde o ano 2011



TrisoNIM[®]

Trissomia 21

TrisoNIM[®]

Trissomia 21

+

Trissomia 13

Trissomia 18

TrisoNIM[®]

Trissomia 21, 13 e 18

+

Sexo fetal

Aneuploidias sexuais

TrisoNIM[®] ADVANCE

Trissomia 21, 13 e 18

Sexo fetal

Aneuploidias sexuais

+

3 síndromes de microdeleção (≥ 10 Mb)

Primeira companhia a realizar integralmente o teste de ADN fetal em Espanha

TrisoNIM[®] PREMIUM

Trissomia 21, 13 e 18

Sexo fetal

Aneuploidias sexuais

3 síndromes de microdeleção (≥ 10 Mb)

+

Trissomia 9, 16 e 22

4 síndromes de microdeleção (≥ 10 Mb)

TrisoNIM[®] EXCELLENCE

Trissomia 21, 13 e 18

Sexo fetal

Aneuploidias sexuais

+

24 cromossomas

38 síndromes de microdeleção (≥ 5 Mb)

TrisoNIM[®] NEOSEQ

Trissomia 21, 13 e 18

Sexo fetal

Aneuploidias sexuais

24 cromossomas

38 síndromes de microdeleção (≥ 5 Mb)

+

2038 variantes patogénicas e provavelmente patogénicas

Inovamos pelo seu bem estar

Rastreio pré-natal não invasivo - Detecção de DNA fetal livre no sangue materno

Atualmente os estudos pré-natal não invasivos mais completos oferecem:

- Detecção de aneuploidias fetais nos cromossomas 21, 13 e 18.
- Estudo das aneuploidias de todos os cromossomas.
- Informação de aneuploidias sexuais mais comuns e sexo fetal.
- Estudo de um número limitado de síndromes de microdeleção.

As limitações técnicas destes estudos fazem com que outras alterações de carácter patogénico não sejam consideradas, impedindo com isso uma abordagem mais completa.

TrisoNIM[®] NEOSEQ é sinónimo do avanço exponencial da tecnologia, dado analisar outras alterações de carácter patogénico, permitindo com isso uma abordagem genética global, que inclui:

- **Ampla seleção de síndromes de microdeleção:** Estas alterações constituem um grupo amplo de patologias graves, cuja identificação no primeiro trimestre permite estabelecer precocemente um adequado conselho genético.
- **Enfermidades monogénicas dominantes:** As variantes analisadas localizam-se em genes associados a patologias graves, incapacitantes e/ou letais. A maioria destas mutações caracterizam-se por ser *de novo* (progenitores saudáveis), ou seja, onde não há uma história familiar compatível com a variante.

Aspetos chave no estudo de síndromes de microdeleção

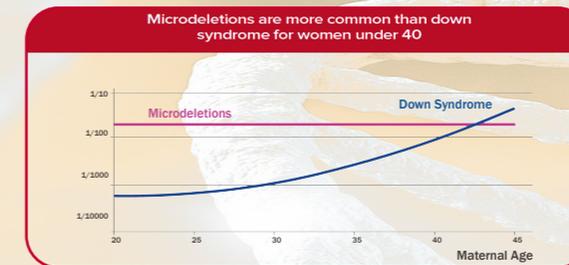
NIMGenetics oferece o estudo de síndromes de microdeleção, selecionados pela sua relevância clínica no diagnóstico pré-natal, mais competente do mercado com uma deteção $\geq 5\text{Mb}$

Porque escolher uma abordagem tão completa de síndromes de microdeleção?



São independentes da idade materna.

No conjunto apresentam uma prevalência significativa, superando a da Síndrome de Down em mulheres jovens ^(1,2).



(1) Wapner RJ et al. N Engl J Med. 2012 Dec 6; 367(23):2175-2184
(2) Snijders, et al. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;13:167-170

Permitem o diagnóstico precoce de patologias não associadas a alterações ecográficas no primeiro trimestre ^(3,4).

O estudo destas alterações não incrementa de forma significativa o número de amniocenteses ⁽³⁾.

A capacidade de deteção é altamente dependente da fração fetal e do tamanho destas alterações.

(3) Hong et al. Sci China Life Sci 62, 215-224 (2018)

(4) Van Opsal et al. Genet Med 2018 Apr; 20(5): 480-485

Aspectos chave no estudo de mutações em enfermidades monogénicas dominantes

Uma nova dimensão no diagnóstico pré-natal, através da identificação de alterações na sequência de DNA de genes únicos.

TrisoNIM[®] NEOSEQ oferece uma nova opção de diagnóstico, que aporta informação de alto valor, não contemplada nas abordagens atuais e sem um método de rastreio alternativo.



Incidência global aproximada de 1/600 indivíduos (maior que o Síndrome de Down) ⁽⁵⁾.

Este estudo está dirigido a variantes patogénicas e provavelmente patogénicas em genes que se associam a enfermidades monogénicas dominantes graves, incapacitantes e/ou letais.

Não existe um método de screening convencional útil para estas enfermidades e os achados ecográficos no diagnóstico das mesmas não são conclusivos.

Dentro das enfermidades monogénicas, as associadas a um padrão de herança autossómica dominante representam 54% e em sua maioria, aparecem em ausência de história familiar, ao tratar-se em mais de 70% dos casos de variantes *de novo* ⁽⁶⁾.

A idade paterna avançada tem sido associada a uma maior frequência de variantes causadoras de enfermidades monogénicas ^(7,8).

(5) McRae J et al. Nature 2017; 542:433-438

(6) Yang Y. et al. JAMA, 2014, 312(18):1870-1879

(7) Kong, Augustine, Frigge, et al. Nature. 2012, 488:471-475.

(8) Toriello H V, Meck J M. Genetics in Medicine, 2008, 10(6):457-460.

Mais além dos limites do diagnóstico pré-natal não invasivo

Os estudos de DNA livre fetal em sangue materno encontram o seu expoente máximo em TrisoNIM[®] NEOSEQ; oferecendo o estudo mais amplo de síndromes clinicamente relevantes na gravidez.

ANALISA TODOS OS CROMOSSOMAS

▶ ESTUDA AS ANEUPLOIDÍAS DE TODOS OS CROMOSSOMAS

DETETA:

- Trissomia 21, associada ao síndrome de Down
- Trissomia 18, associada ao síndrome de Edwards
- Trissomia 13, associada ao síndrome de Patau

INFORMA:

- Aneuploidias de cromossomas sexuais e sexo fetal
- Aneuploidias dos restantes cromossomas autossómicos

INFORMA 38 SÍNDROMES DE MICRODELEÇÃO

ANALISA 2038 VARIANTES PATOGENICAS E PROVAVELMENTE PATOGENICAS

- Localizadas em 18 genes, associados a 27 síndromes genéticas

LISTA DE SÍNDROMES DE MICRODELEÇÃO INFORMADOS

SÍNDROME	#OMIM	SÍNDROME	#OMIM
Microdeleção 1p36	607872	Síndrome de Jacobsen	147791
Microdeleção 1p32p31	613735	Síndrome WAGRO	612469
Microdeleção 2q33.1	612313	Síndrome WAGR	194072
Microdeleção 2p12p11.2	613564	Síndrome de Frias	609640
Microdeleção 3pterp25	613792	Microdeleção 14q11q22	613457
Microdeleção 4p16.3	194190	Microdeleção 15q26qter	612626
Microdeleção 4q21	613509	Microdeleção 15q26	142340
Microdeleção 5q12	615668	Duplicação 15q11q13	608636
Síndrome de Cri-du-chat	123450	Síndrome de Prader-Willi	176270
Microdeleção 5q14.3q15	612881	Síndrome de Angelman	105830
Microdeleção 6pterp24	612582	Microdeleção 16p12p11	613408
Microdeleção 6q11q14	613544	Microdeleção 16q22	614541
Microdeleção 6q24q25	612863	Síndrome de Yuan-Harel-Lupski (fusão de CMT1A e Potocki-Lupski)	616652
Síndrome de Langer-Giedion	150230	Microdeleção 17p13.3 (Sdr. Miller-Dieker)	247200
Microdeleção 9p	158170	Duplicação 17p13.3	613215
Síndrome de DiGeorge 2	601362	Microdeleção 17p11.2 (Sdr. Smith-Magenis)	182290
Microdeleção 10q26	609625	Duplicación 17p11.2	610883
Microdeleção 11p11.2	601224	Microdeleção 18q	601808
		Microdeleção 18p	146390
		Síndrome de DiGeorge	188400

TrisoNIM[®] NEOSEQ informa das microdeleções com tamanho ≥ 5 Mb, com exceção do síndrome de DiGeorge, onde a capacidade de detecção chega aos 3 Mb. Em aproximadamente 30% dos casos, os síndromes de Angelman e Prader-Willi produzem-se por alterações genéticas não detetáveis por nenhum teste de DNA fetal em sangue materno.

GENES E SINDROMES GENÉTICAS ASSOCIADOS A VARIANTES GENÉTICAS ANALISADAS

Anomalias Esqueléticas		Craneosinostosis		Fenotipo Sindrómico	
GEN	SÍNDROME	GEN	SÍNDROME	GEN	SÍNDROME
COL1A1	Osteogénese imperfeita, tipo I	FGFR2	Síndrome de Crouzon	BRAF	Síndrome cardiofasciocutâneo
	Osteogénese imperfeita, tipo II		Síndrome de Apert	KRAS	Síndrome cardiofasciocutâneo II
	Osteogénese imperfeita, tipo III		Síndrome de Jackson-Weiss	MAP2K1	Síndrome cardiofasciocutâneo II
	Osteogénese imperfeita, tipo IV		Síndrome de Pfeiffer	MAP2K2	Síndrome cardiofasciocutâneo IV
COL1A2	Osteogénese imperfeita, tipo II	FGFR1	Síndrome de Pfeiffer	HRAS	Síndrome de Costello
	Osteogénese imperfeita, tipo III			CHD7	Síndrome de CHARGE
	Osteogénese imperfeita, tipo IV		TSC1	Esclerose tuberosa I	
FGFR3	Acondroplasia	TSC2	Esclerose tuberosa II		
	Displasia tanatofórica, tipo I	COL2A1	Síndrome de Stickler, tipo I		
	Displasia tanatofórica, tipo II	COL11A1	Síndrome de Stickler, tipo II		
SOX9	Síndrome de Crouzon com acantosis nigricans	STAT3	Síndrome Hyper-IgE de infeçãõ recorrente		
	Displasia campomélica	LMNA	Progeria de Hutchinson-Gilford		
	Displasia acampomélica campomélica				
	Displasia campomélica com reversão do sexo				

TrisoNIM[®] NEOSEQ analisa 2038 variantes patogénicas e provavelmente patogénicas, localizadas em 18 genes, associadas a 27 síndromes genéticas. A listagem completa das variantes incluídas neste estudo está disponível em: <https://bit.ly/neoseq-variantes-portugal>

Combinação do estudo do genoma e do exoma, ao serviço do diagnóstico pré-natal

Tecnologia de vanguarda

Duas tecnologias combinadas que permitem a aproximação mais inovadora:

- NGS de alta profundidade, para a deteção de mutações.
- Genoma completo a baixa profundidade, para a deteção de variação no número de cópia (CNVs).

Fiabilidade

A predição de risco e o cálculo da fração fetal realizam-se mediante um duplo algoritmo*, aumentando a precisão da análise:

ALTERAÇÃO CROMOSSÓMICA	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
T21 (Síndrome de Down)	99,17%	99,95%
T18 (Síndrome de Edwards)	98,24%	99,95%
T13 (Síndrome de Patau)	99,99%	99,96%
X0 (Síndrome de Turner)	>95%	-
Deteção Cromossoma Y	>99%	-

Dados publicados: Zhang H et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 530–538

(*): Algoritmo de análise com marcação CE-IVD para a trissomia 21, testado em mais de 3 milhões de gestantes.

Com a maior plataforma de diagnóstico pré-natal

Um resultado de alto risco através de um teste de DNA fetal deve ser confirmado mediante uma prova invasiva. Por isso, NIMGenetics oferece, de forma gratuita, a validação de casos positivos:

- **Aneuploidias cromossómicas e CNVs:** KaryoNIM[®] Prenatal, permitindo estabelecer, de forma rápida e eficaz, um diagnóstico genético através da análise de 124 síndromes.
- **Enfermidades monogénicas dominantes:** Validação mediante tecnologia de sequenciação Sanger.

Parâmetros de qualidade associados à deteção de variantes genéticas:

PARÁMETRO	RESULTADO
Sensibilidade	97,5%
Especificidade	99,7%
Valor Predictivo Positivo	95,9%
Valor Predictivo Negativo	99,8%

Dados internos estudo de validação tecnológica BGI

Parâmetros associados à deteção de variação de número de cópias (CNVs):

PARÁMETRO	RESULTADO
Sensibilidade	84,21%
Especificidade	98,42%

Liu H et al. PLoS ONE. 2016; 11(7): e0159233

À medida das suas necessidades

Fiabilidade, segurança e inovação

Da mão dos especialistas mais qualificados

Avaliada pela empresa de genómica mais relevante a nível mundial (BGI), a equipa NIMGenetics, composta por especialistas em Genética Médica, membros da AEDP⁽¹⁾ e da AEGH⁽²⁾, é reconhecida pela sua especialização na área do diagnóstico genético pré-natal.

Qualidade certificada

- Acreditação **UNE-EN ISO 15189:2013** para o rastreio de aneuploidias fetais (cromossomas 13, 18, 21, X e Y) e determinação do sexo fetal em sangue materno, por sequenciação massiva (NGS)
- Acreditação **ISO 9001:2015** para a prestação de serviços de análises de diagnóstico genético nas etapas pré-analítica, analítica e pós-analítica, para as especialidades de genómica, teste pré-natal não invasivo e diagnóstico molecular.

Limitações

- Indicado para gestantes de 12 semanas ou mais, confirmadas ecograficamente.
- Gestantes de mais de 22 semanas requereram um consentimento informado especial.
- Não apto para ovodocção.
- Não apto para gravidez gemelar.

Tempo de emissão de resultados

O resultado será informado em 15 dias úteis, desde a receção da amostra, no nosso laboratório.

O seu TrisoNIM[®] NEOSEQ passo a passo

- 1 Consulte o seu especialista. Com base na sua assessoria, assinie o consentimento informado
- 2 Contacte-nos para coordenar a colheita e a recolha da amostra
- 3 Na NIMGenetics, iremos proceder à análise da amostra e emissão do relatório
- 4 Consulte o seu especialista para a interpretação do relatório de resultados

(1): AEDP: Asociación Española de Diagnóstico Prenatal
(2): AEGH: Asociación Española de Genética Humana