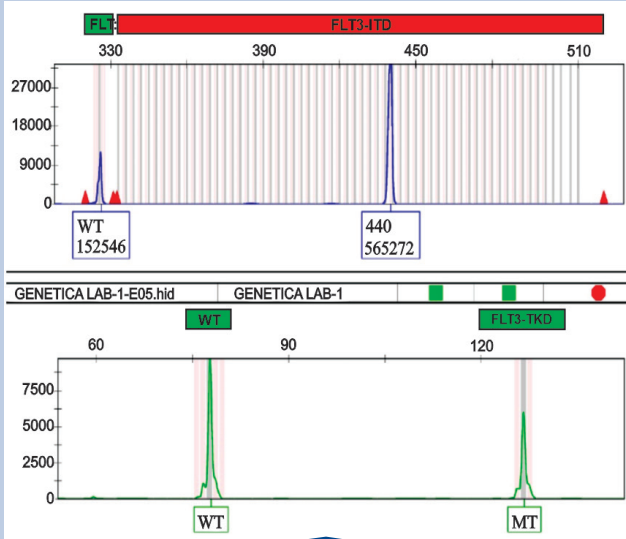
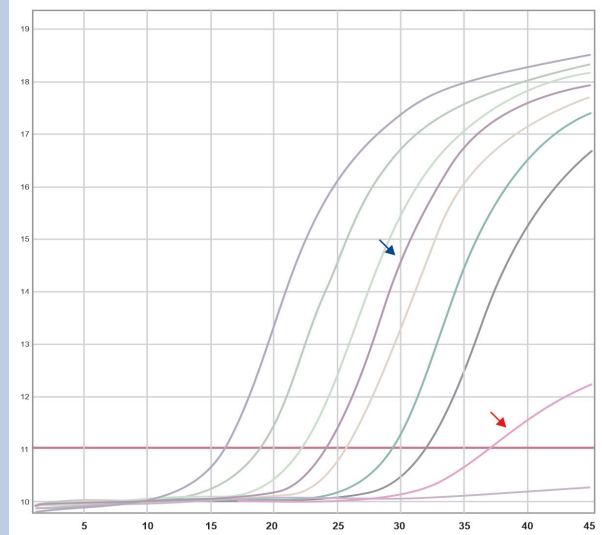


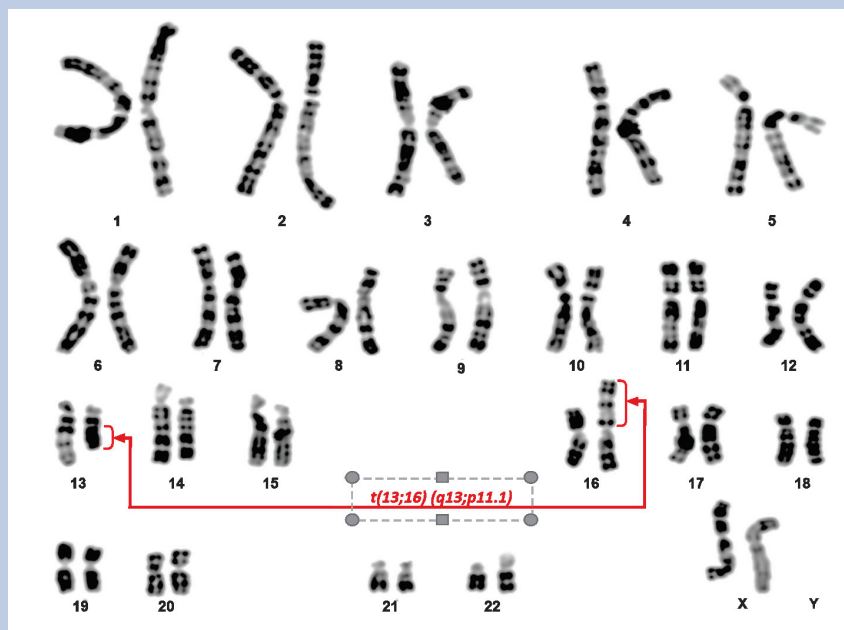
NOVIEMBRE 2019



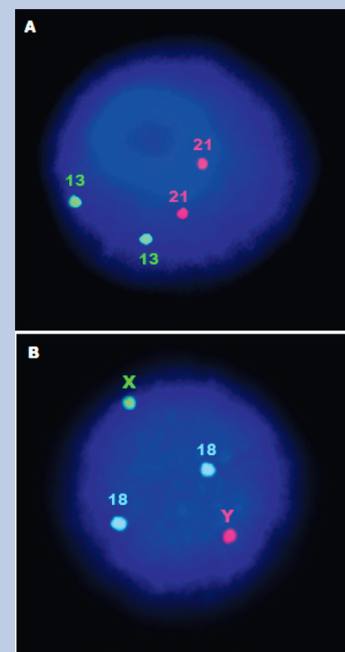
**FLT3/ITD/TKD**



**BCR/ABL1[RT-PCR]**



**INFERTILIDAD**



**PRENATAL**

*Ver explicaciones al respaldo*

## ► LEYENDAS DE LAS FIGURAS EN LA CARÁTULA



Análisis de segmentos amplificados de ADN mediante electroforesis capilar, para la detección de mutaciones FLT3-IT y FLT3-TKD en el gen FLT3. (A) Paciente positivo para la mutación tipo Internal Tandem Duplication (ITD), donde se evidencian dos picos, uno a la izquierda correspondiente al alelo normal o "wild type" (WT) de 330 pb (pares de base). Y el segundo pico corresponde al alelo mutado de 440pb. El Allelic-Ratio (AR), su cálculo y significado se explicará dentro del texto del boletín. (B) Paciente positivo para la mutación tipo Tirocin Kinase Domain (TKD), donde se evidencia a la izquierda el alelo normal (WT) de 80pb (cortado por la enzima de restricción), y el alelo mutado (MT) de 129pb; al tener la mutación, no lo reconoce la enzima de restricción y no lo corta. (Ver detalles en el texto del boletín).



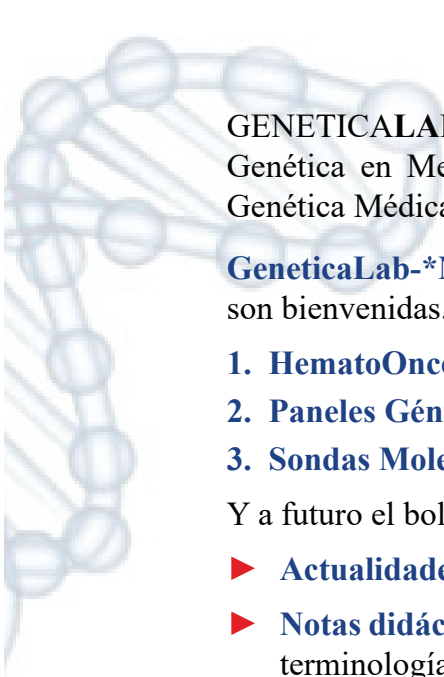
Curvas estándar del RT-qPCR usadas para cuantificar BCR/ABL1, y generadas a partir de 6 diluciones seriadas de un plásmido comercial (Ref: ERM® -AD623) con concentraciones conocidas, aprobado por el European Reference Materials (ERM). Mientras menor es el valor en el eje X (número de ciclos) en que la curva atraviesa el umbral de corte (CT: cycle threshold) (línea naranja horizontal inferior), mayor es la cantidad inicial de ADN y mayor será el número de copias obtenido al final de la RT-PCR. Para el caso de los pacientes con LMC, las dos curvas señaladas corresponden al ADN-copia del transcrito que posee la fusión génica BCR/ABL1. La flecha roja corresponde a la curva de un paciente con un CT de 24.15; al hacer los cálculos respectivos, da un valor de 15,696 copias del transcrito BCR/ABL1, lo cual indica "Respuesta Citogenética Parcial". En cambio, la curva señalada con flecha azul corresponde a la muestra de un paciente con 2 copias en BCR/ABL1 y un CT de 36.9, indicativo de Respuesta Molecular 5.0 Log.



Cariotipo de una mujer cuyo principal motivo de consulta fue el de dos abortos espontáneos consecutivos. El estudio cromosómico mostró presencia de una translocación balanceada entre un cromosoma 13 y un 18. Ello explicaría el origen de esta infertilidad temporal, ya que si el feto recibe uno de los dos cromosomas translocados tendría notables monosomías o trisomías parciales, las cuales suelen ser incompatibles con el desarrollo embrionario. Aun así, en teoría, la pareja podría concebir embriones con cariotipo normal o embriones sanos con la translocación balanceada como la materna.



Hibridación in situ Fluorescente (FISH) en células de líquido amniótico. Este FISH prenatal se realiza con 5 sondas en simultáneo, así: Sonda coctel para los cromosomas 13 y 21 (núcleo de la izquierda), y sonda coctel para los cromosomas 18, X y Y (núcleo de la derecha). El resultado toma 2-3 días. Esta prueba se realiza en conjunto con el cultivo de amniocitos para el cariotipo fetal (12 días). Se le denomina cario-FISH, y se emplea primordialmente para descartar/detectar las aneuploidías más comunes en humanos.



GENETICALAB anuncia la primera entrega de este boletín de notas breves sobre Genética en Medicina con énfasis en Genética en la Medicina de Laboratorio y Genética Médica Aplicada.

**GeneticaLab- \*NOTAS\*** se publicará cada cuatro meses, y las sugerencias temáticas son bienvenidas. En este número los temas principales son:

1. **HematoOncología (FLT3 en LMA)**
2. **Paneles Génicos/Multigénicos**
3. **Sondas Moleculares F.I.S.H.**

Y a futuro el boletín proyecta incluir:

- ▶ **Actualidades y nuevas pruebas** en el laboratorio GeneticaLab.
- ▶ **Notas didácticas** sobre cómo leer e interpretar los exámenes genéticos modernos, terminología, y el uso de la nomenclatura genética empleada en los reportes de FISH, citogenética compleja, paneles génicos, microarrays y otros.
- ▶ **Auto-evaluación** con ejercicios y sus respectivas respuestas, y un link para quienes quieran aportar a la discusión de las respuestas.
- ▶ **Mini-resúmenes de publicaciones internacionales** sobre temas de actualidad y de interés práctico.

//

## 1 HEMATO-ONCOLOGÍA

### ▶ Gen FLT3 y Leucemia Mieloide Aguda (LMA): Detección Molecular de Mutaciones Frecuentes

**Antecedentes:** La proteína **FLT3** (*fms-like tyrosine-kinase 3*), importante en la regulación de la hematopoyesis, pertenece a la clase III de receptores tirosina-quinasa. La activación normal y regulada de este receptor via extra-membranal, activa múltiples moléculas efectoras citoplásmicas en rutas de señalización involucradas en proliferación, apoptosis y diferenciación de células hematopoyéticas en la médula ósea.

En su respectivo **gen FLT3** (cromosoma 13, banda q12.2), se han descubierto mutaciones que producen activación constitutiva de la función quinasa, promoviendo la proliferación celular no regulada y resistencia a la apoptosis.

En humanos, las mutaciones en *FLT3* se han encontrado principalmente en leucemia linfoblástica aguda (1-3% de los pacientes), mielodisplasias (5-10%) y en leucemia mieloide aguda (**LMA**) (**15-35%**).

Las más frecuentes en pacientes con **LMA** son de dos tipos:

(1) **Duplicaciones Internas en Tándem (ITD)** en los exones 14-15, que afectan primordialmente el dominio intracelular yuxtamembranal de la proteína; y (2) mutaciones puntuales o sustitución de bases en el exón 20 que afectan el segundo dominio intracelular tirosina quinasa (TKD2) de la proteína. En general se las conoce como **FLT3-ITD** y **FLT3-TKD**.

(1) Mutaciones tipo **FLT3-ITD**: consisten en trinucleótidos repetidos contiguos que varían en tamaño desde 1 a  $\approx$ 130 repeticiones, y que no cambian el marco de lectura del gen, sino que adicionan en tándem un mismo amino ácido al dominio intracelular del receptor-TK causando activación constitutiva de la proteína FLT3. Dicha activación es inhibible por modernos medicamentos como la **midostaurina**. Las mutaciones de esta clase suelen estar asociadas a cariotipo normal y se encuentran en un 25% de los pacientes con LMA (ver Fig.1).

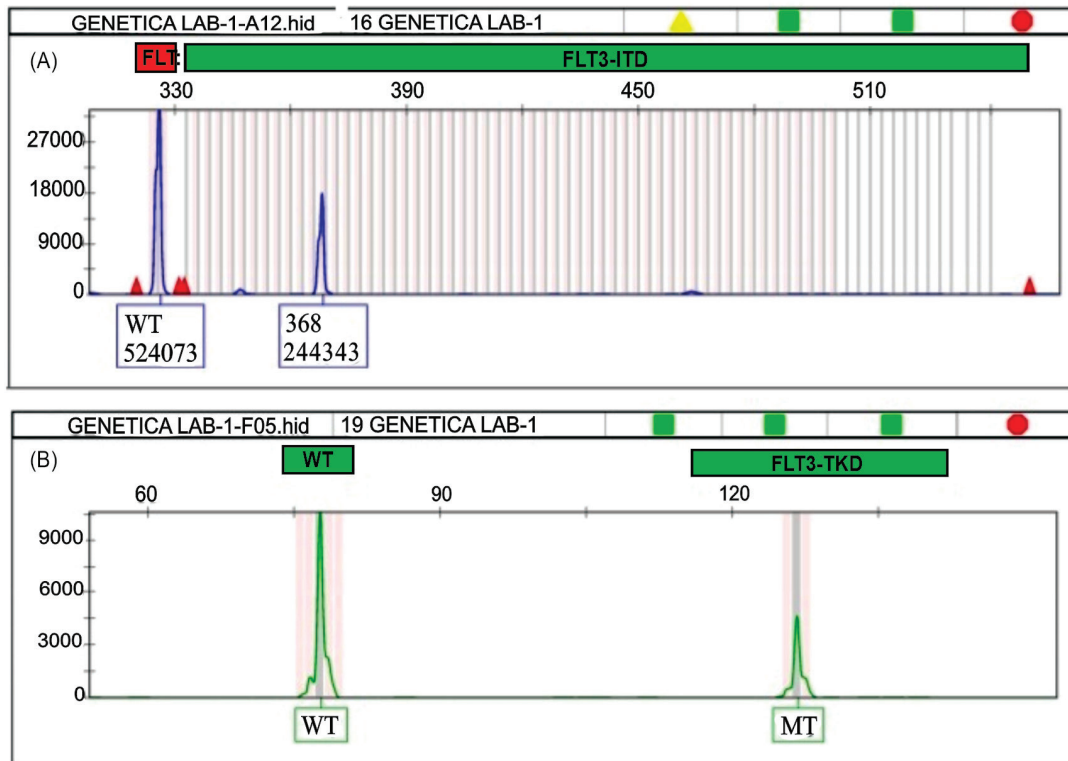
(2) Mutaciones tipo **FLT3-TKD** en **LMA**: la mayoría (90%) ocurren en el dominio TKD2, y son mutaciones puntuales tipo sustituciones de bases, siendo las más comunes las que generan cambios en los aminoácidos contiguos Asp835 (**D835**) e Ile836 (**I836**); se han detectado en 7-10% de las **LMAs**. Ambas causan activación constitutiva de la actividad quinasa, y responden a la inhibición por **midostaurina**. (ver Fig. 1).

De ahí la recomendación internacional de que a los pacientes con **LMA** se les haga genotipificación para **FLT3-ITD** y **FLT3-TKD**.

**Métodos de Laboratorio:** “GenéticaLab” dispone de sendos métodos moleculares recomendados por la *European Leukemia Net* (ELN) para la detección diagnóstica de mutaciones tipo **FLT3-ITD** y **FLT3-TKD**.

(1) Para genotipificar las **ITD** se realiza amplificación genómica de toda la región que flanquea el locus donde ocurren las repeticiones en tándem; luego de la PCR, el fragmento amplificado se cualifica en electroforesis de agarosa, y se cuantifica en electroforesis capilar que permite: (a) precisar el número de repeticiones tipo **ITD**, (b) cuantificar la carga mutacional mediante el coeficiente o ratio entre el área bajo la curva del amplicón **ITD**, dividido por el área bajo la curva que genera el amplicón del alelo normal (*wt=wild type*). En la siguiente sección se ilustrará la aplicación y el valor clínico de este ratio, conocido también como “allelic ratio”.

(2) De otro lado, para revelar las mutaciones **TKD** también se amplifica la región que flanquea dichos loci, se corta el amplificado con la enzima de restricción EcoRV, los fragmentos se cualifican en electroforesis de agarosa, y se cuantifican en electroforesis capilar. La carga mutacional se cuantifica tal como se describió en el párrafo anterior y en la Figura 1.



**Figura 1.** Análisis de segmentos amplificados de ADN mediante electroforesis capilar, para la detección de mutaciones **FLT3-IT** y **FLT3-TKD** en el gen **FLT3**.

- (A) Paciente positivo para la mutación tipo Internal Tandem Duplication (ITD), donde se evidencian dos picos, uno a la izquierda correspondiente al alelo normal o "wild type" (WT) de  $\approx 330$  pb (pares de base). Y el segundo pico corresponde al alelo mutado de 368pb. El Allelic-Ratio (AR) es indicativo de la carga mutacional del paciente y se calcula dividiendo el área bajo la curva que genera el alelo mutante de FLT3-ITD sobre el área bajo la curva que genera el alelo silvestre o wild type (wt) ( $\text{Ratio} = \text{FLT3-ITD}/\text{FLT3wt}$ ); en este caso el paciente tiene un Ratio de 2.1 (524073/244343), lo cual indicaría un pronóstico desfavorable ( $>0.5$ ) según la evidencia científica actual.
- (B) Paciente positivo para la mutación tipo Tيروسine Kinase Domain (TKD), donde se evidencia a la izquierda el alelo normal (WT) de 80pb (cortado por la enzima de restricción), y el alelo mutado (MT) de 129pb, que al tener la mutación, no lo reconoce la enzima de restricción y no lo corta. Esta alteración provoca una transversión GAT por TAT, lo cual eliminaría un sitio de restricción de la enzima EcoRV que reconoce el sitio específico 5`-GAT|ATC-3`.

**Utilidad:** La genotipificación de estas mutaciones en las **LMA**s es de gran importancia en el **diagnóstico**, en el **seguimiento** de la evolución clonal asociada al tratamiento, y en la tipificación molecular de las **recaídas** (en paralelo con el análisis citogenético). Así mismo, en el seguimiento **postrasplante**.

Las mutaciones tipo **ITD**, son de valor **diagnóstico** y **pronóstico**; y en cuanto al tamaño del segmento repetido en tándem, aún se debate su importancia pronóstica. En cambio, el valor pronóstico del ratio-alélico ITD/wt, es desfavorable cuando el ratio es alto ( $>0.5$ ). De ahí la importancia de los **nuevos inhibidores farmacológicos**. Algunos autores proponen mayor poder estadístico al ratio-alélico cuando se combina

con la genotificación del gen NPM1. Independiente de lo anterior, es de esperar que exista esa correlación, ya que un mayor ratio ITD/wt infiere mayor carga mutacional, mayor abundancia de células con el locus mutado, y por ende, mayor abundancia de células con potencial proliferativo.

La presencia de mutación tipo ITD también se correlaciona negativamente con la sobrevida global (OS) y con la sobrevida libre de eventos/enfermedad (EFS), a menos que haya intervención terapéutica.

Para las mutaciones **TKD** lo anterior aún no ha sido demostrado, pero su valor diagnóstico si es claro ya que las células FLT3-TKD también son proliferativas y resistentes a la apoptosis, a menos que sean expuestas o tratadas con los nuevos inhibidores farmacológicos.

## Apéndice

Tabla de riesgos basada solo en citogenética y *FLT3*-ITD

### Favorable

- ▶ *FLT3*-ITD ausente o bajo (ratio <0.5).
- ▶ Citogenética normal
- ▶ inv(16), o t(16;16), o t(8;21), o t(15;17)

### Intermedio

- ▶ *FLT3*-ITD-ausente o bajo
- ▶ +8
- ▶ t(9;11)

### Adverso

- ▶ *FLT3*-ITD mutación presente-alto (ratio>0.5) y citogenética normal, o
- ▶ Cariotipo complejo con 3 o más clones anormales
- ▶ -5, 5q-, -7, 7q-
- ▶ Ausencia de (11q23), inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22)

**Nota:** Hay tablas de riesgos con más marcadores moleculares, e incluso con diferencias entre autores, dependiendo de los meta-análisis o de las cohortes de pacientes estudiados.

## ▶ Referencias Bibliográficas

1. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. Leukemia 33(2):299-312 (2019). doi: 10.1038/s41375-018-0357-9
2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 373(12):1136-52 (2015). doi: [10.1056/NEJMra1406184](https://doi.org/10.1056/NEJMra1406184)
3. Gonzalez E, Grille S, Vales V, et al. Estudio del ratio de FLT3-ITD como factor pronóstico en leucemias agudas mieloides. Primeros casos estudiados en Uruguay. Rev Méd Urug 32(3):145-151 (2016).

4. Muñoz D, Prada-Arismendy J, Castillo E. El Papel de *FLT3* como Biomarcador en Leucemia Mieloide Aguda. Arch Med 14:1–9 (2018).
  5. Patnaik MM. The importance of *FLT3* mutational analysis in acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 59:1–14 (2017). doi: 10.1080/10428194.2017.1399312
  6. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. N Engl J Med 377, 454–464 (2017). doi: 10.1056/NEJMoa1614359
- 

## 2

## PANELES GÉNICOS (Primera Parte)

### ▶ QUÉ ES UN PANEL GÉNICO O MULTIGÉNICO?

Es una prueba genética a nivel de ADN en la cual se secuencian al mismo tiempo, las regiones codificantes de **varios genes**, en un mismo test. Un panel puede contener desde 2 genes hasta varias decenas.

### ▶ TIPOS DE PANELES

1. **DIAGNÓSTICOS:** Son aquellos diseñados para **confirmar diagnóstico**, y proveer bases científicas moleculares que ayuden al pronóstico y manejo del paciente.

En esta categoría de paneles, el grupo de genes secuenciados están relacionados con una misma patología, o cuadros clínicos traslapados o fenotipos clínicos similares.

- ▶ Por ejemplo, para la anemia aplásica tipo Fanconi se genotifican 17 genes. En cambio, para síndromes de falla medular de base genética, ya sea esporádica o de predisposición familiar, se secuencian 39 genes, dentro de los cuales lógicamente están los 17 de A. de Fanconi.
- ▶ Dado el traslapamiento clínico que suele darse en los casos mencionados, el **panel genico** permitiría identificar la base molecular del subtipo clínico en el paciente afectado.

Los paneles diagnósticos a su vez se subdividen en categorías de acuerdo a las áreas clínicas, tales como cardiología, dermatología, hematología, inmunología, nefrología, neurología, oftalmología, oncología, y pediatría. (Lo anterior se ampliará en otra entrega de este boletín).

Los reportes contienen información técnica y clínica si es el caso de un hallazgo positivo, así como información complementaria al hallazgo junto con pautas sobre asesoría genética si es el caso. Lo anterior, en un lenguaje cómodo de interpretar. Y para efectos de la nomenclatura genética, GenéticaLab ofrece toda la ayuda posible, y proveerá ejemplos didácticos en una próxima entrega de este boletín.

**Ventajas:** Confirmar diagnóstico, proyectar pronóstico, y eventualmente extender el estudio a familiares candidatos a asesoría genética reproductiva (sin costo adicional si son familiares de primer grado de consanguinidad: padres, hijos, hermanos).

**Tarifa:** Todos los paneles genéticos diagnósticos tienen la misma tarifa, i.e., independiente del número de genes que se examinen.

**Secuenciación:** Los paneles génicos se hacen mediante secuenciación de las regiones codificantes de cada gen (exomas). Además, se secuencian 10 nucleótidos flanqueantes a cada lado de cada exón, ya que allí puede haber mutaciones patogénicas que afectan el empalme ( "splicing" ) de intrones-exones.

## 2. DETECCIÓN DE PORTADORES

En genética humana, el término "Portadores" se refiere a las personas heterocigotas que poseen un gen mutado recesivo y otro normal dominante, en un par de locus homólogos. Esto equivale a decir que en un cromosoma hay una secuencia normal de dicho gen, y en otro cromosoma homólogo hay una secuencia mutada.

El Tamizaje de **Portadores (TP)** (*"carrier screening"*) está diseñado primordialmente para las parejas que buscan realizarse, antes del embarazo, pruebas de detección de genes recesivos "ocultos" para las enfermedades genéticas más comunes y graves que podrían transmitirse a sus hijos. Por tanto, el **TP** se lo puede realizar cualquier persona o pareja sana que desee conocer las probabilidades de que sus hijos resulten afectados por una de las 46 enfermedades recesivas más comunes, al recibir una copia mutada de cada progenitor.

Se ha calculado que un 80% de los niños con trastornos genéticos recesivos nacen de progenitores normales y sin historia familiar de dicha enfermedad genética. De hecho, el Colegio Americano de Genética Médica (ACMG) y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomiendan que la información sobre el Tamizaje de Portadores le sea provista a toda mujer en planes de embarazo.

También se recomienda el **TP** cuando hay antecedentes familiares, o cuando se planea donar óvulos o espermatozoides.

### ¿Cuántos genes incluye este panel?

Se incluyen todos los recomendados por el ACMG y el ACOG, y varios ligados al X, incluyendo el síndrome del X-frágil.

---

## 3 SONDAS MOLECULARES tipo F.I.S.H. (Hibridación *in situ* Fluorescente)

Se trata de una metodología molecular de alta resolución aplicada a extendidos citogenéticos de núcleos y cromosomas. Su utilidad médica se ha **incrementado aceleradamente**, en particular en hemato-oncología, pediatría y medicina prenatal.



**Técnica:** Se utilizan sondas (*DNA probes*) comerciales consistentes en segmentos de DNA de cadena simple marcados con un fluorocromo. Las sondas contienen secuencias de nucleótidos específicas para que hibriden a una región cromosómica/nuclear puntual que contiene secuencias homólogas en el DNA de la muestra biológica del paciente. Usualmente la muestra es de sangre periférica, aspirado de médula ósea, líquido amniótico o cortes histológicos. La visualización final se realiza con microscopía de fluorescencia, y filtros adecuados a la longitud de onda de máxima emisión del fluorocromo contenido en la sonda. Los diferentes fluorocromos que marcan las sondas, y los diferentes filtros, son los que permiten visualizar sondas marcadas con diferentes "colores" .

## Ventajas:

- ▶ Permite analizar cientos de células.
- ▶ No depende de índices mitóticos o de células en división.
- ▶ Permite detectar eventos submicroscópicos, como microdeleciones, microduplicaciones, y amplificaciones.
- ▶ Es el estándar de oro para translocaciones en hemato-oncología.
- ▶ Es el estándar de oro en pediatría para el diagnóstico molecular de síndromes de genes contiguos (ej. Di George).
- ▶ Resultados en 2-3 días (ej., *her-2*, sondas para hemato-oncología y FISH prenatal).

**GeneticaLab tiene disponibilidad inmediata** del siguiente listado de sondas FISH de mayor demanda, con la ventaja de resultados en 2-3 días.

### Tabla 1. (Ver páginas 10 y 11)

En la primera columna se empleará la siguiente nomenclatura: **Linf-B**=Linfoma de Burkitt; **Linf-CM**=Linfoma de células de manto; **Linf-F**=Linfoma folicular; **Linf-NH**=Linfoma no-Hodgkin; **LLA**=leucemia linfoblástica aguda; **LLA-B**=leucemia linfoblástica aguda de células B; **LLC**=Leucemia linfoblástica crónica; **LMA**=leucemia mieloide aguda; **LMC**=leucemia mieloide crónica; **LPMA**=leucemia promielocítica aguda; **MM**=Mieloma múltiple; **NMPc**=neoplasias mieloproliferativas crónicas; **RB**=Retinoblastoma; **SMD**=Síndrome mielodisplásico; **SMP**=Síndrome mieloproliferativo o MPN

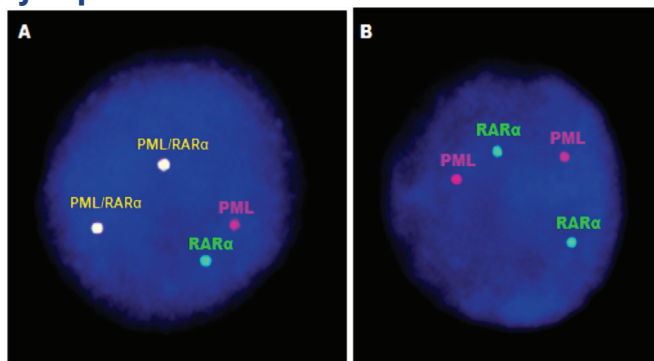
**Nota:** Para facilitar la lectura, en la mayoría de casos se omiten las sub-bandas cromosómicas.

ÚTIL EN	SONDA	GENES	OBSERVACIONES
<b>DiGeorge síndrome</b>	22q11.2 delección	TUPLE1 (HIRA), TBX1, SLC25A1 (CTP) and CLTD y otros.	90% de los casos poseen la delección. Frec.≈ 1/4000 -1/9000 nacimientos. *25% en defectos conotruncuales aislados.
<b>Eosinofilia asociada a NMPc</b>	4q12 delec./fusión	FIP1L1/CHIC2/PDGRA (delección de CHIC2 fusiona FIP1L1 con PDGRA) *	S.Hipereosinofílico idiop. y Leuc. Eosinofil. Crónica. * Fusión solo detectable con FISH
<b>HER2</b>	17q12	Receptor-2 del Factor de Crecimiento Epidermal humano.	Amplificado en 20-30% de los casos de CA de mama.
<b>Linf-B</b>	t(8;14)	MYC sobre-expresado.	85% de los casos
<b>Linf-CM Linf-NH</b>	11q13 Interrumpido, amplificado o Translocado (*)	Ciclina D1 – CCND1 (*) Usualmente asociado a t(11;14)	53-93% de los casos. Y en una fracción de Linf-NH
<b>Linf-F</b>	t(14;18)	IGH / BCL2	BCL2 regula apoptosis. Recurrente en LLC.
<b>LLA</b>	t(4;11)	MLL / AFF1	La transloc. más frecuente en casos pediát. de LLA. Clasificada de riesgo alto.
<b>LLA</b>	t(9;22)	BCR / ABL1	25% en adultos con LLA. 2-5% en niños con LLA.
<b>LLA-B</b>	t(8;14)	IGH / MYC	85% de los casos globales
<b>LLA-B pediátrica</b>	11q23 delección	MLL (KMT2A)	80-85% de casos pediát. En 3% de LMAs.
<b>LLA-B pediátrica</b>	t(12;21)	TEL / AML1 (ETV6 / RUNX1)	20-25% de casos pediát. Solo detectable con FISH Riesgo favorable.
<b>LLC</b>	13q14.2-14.3 delección	Micro-RNAs regulan apoptosis.	Prevalencia al diagnóstico: ≈ 50%.
<b>LLC</b>	t(14;18)	IGH / BCL2	Recurrente en LLC y Linf-F
<b>LLC-B</b>	17p13 y 11q22	Sonda coctel para delecciones	≈80% de los casos con delección en ATM y/o TP53
<b>LMA</b>	5q-delección intersticial	EGR1	Frecuente en LMA y SMD
<b>LMA pediát.</b>	7q-delección intersticial	RELN (7q22)	
<b>LMA</b>	t(8;21)	AML1 / ETO	7%=Casos con t(8;21) sola. ≈80% con cariot.complejo.
<b>LMA</b>	t(9;22)	BCR / ABL1	Infrecuente
<b>LMA</b>	t(15;17)	PML / RARA	9% en casos de LMA; 98% de casos M3
<b>LMA</b>	Inv(16) : región (p13.11-q22.1)	CBFB / MYH11 fusión	20% de los casos con LMA-M4eo 5-10% involucran 16q22
<b>LMA</b>	del(20q) del(20q12-13)	Control de ciclo celular	Riesgo favorable con cariotipo no complejo
<b>LMA-M4eo</b>	Inv(16)(p13-q22)	CBFB/MYH11 fusión	Riesgo favorable
<b>LMC</b>	t(9;22)	BCR / ABL1	90 % de los casos
<b>LMC juvenil</b>	7q- delec. intersticial	RELN (7q22)	
<b>LPMA</b>	t(15;17)	PML / RARA	98% de casos de LPMA. 9% de casos de LMA
<b>MM</b>	1p32.2 amplificación 1q21 delección	CKS1B amplif. CDKN2C (P18) delec.	MM avanzados y recaídas. Delec. en ≈16% de MM.
<b>MM</b>	t(4;14)	IGH / FGFR3	Transloc.críptica presente en 15-20% de MM. Difícil detecc. con citog.clásica pero si con FISH.
<b>MM</b>	t(4;14) "Plus"	IGH / FGFR3	Igual a la anterior, pero detecta quiebres en ambas regiones V y C /IGH
<b>MM</b>	t(11;14)	CCND1 = Cyclina D1 MYEOV = Oncogen	10-25% de los casos con anorm. citog. adicionales

ÚTIL EN	SONDA	GENES	OBSERVACIONES
MM	13q14.2-q14.3 deleción	Micro RNAs reguladores de apoptosis.	Útil en MM y LLC
MM	t(14;16)	IGH / MAF	5% de casos de MM. Sobre expresión de MAF.
MM	t(14;20)	IGH / MAFB	73% de casos de MM
NMPc	5q- delec. interst. 20q- delec. Inters.	EGR1, L3MBTL1, SRSF6, MYBL2	2-3% en cariot. no compjo 7% en cariot. complejos
Prader-Willi/ Angelman	15q11.2 deleción	SNRPN en PW. BD3 región en Angelman.	70% de los casos poseen la deleción.
PRENATAL Cario-FISH	Cromosomas 13, 18, 21, X, Y.	Útil como complemento del <b>Cario-FISH</b> para detectar aneuploidías PRENATALES comunes.	
RB	13q14.2 deleción	Retinoblastoma 1	También deleciónado en leucemias avanzadas.
SMD	5q- delec. intersticial	EGR1 en 5q31.2 y otros genes	≈16% de los SMDs En cariot.complejo: ≈35%
SMD	7q- o -7 (monos.)	Varios genes en 7q22	7q- : 2-5% de los casos
SMD	16q22 delec./inversión	CBFB / MYH11	+8, +22, del(7q) y +2, Riesgo incrementado
SRY Factor de diferen. testicular	Yp11.31	SRY	Deleciónado, mutado o translocado en niñas 46,XY o niños 46,XX. Y en casos de ambigüedad genital.

**Nota:** Las anteriores sondas son de disponibilidad inmediata. Cualquier otra sonda o kit de sondas comerciales estarían disponibles en 3 semanas. Para solicitarla(s) favor hacerlo a través de los contactos que aparecen al final de este boletín.

### Ejemplos:

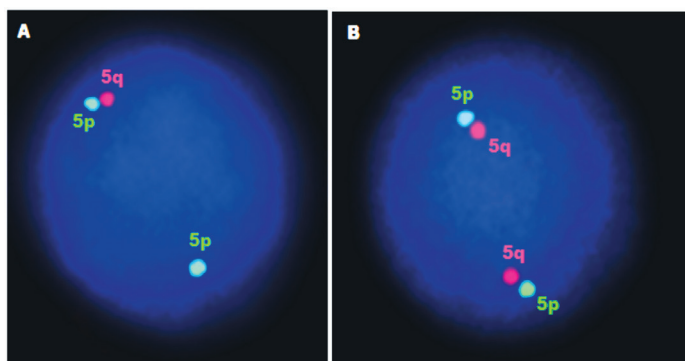


**Figura 2.**

**A:** Caso positivo para la translocación t(15;17) en un paciente con sospecha de Leucemia Promielocítica Aguda. La señal roja indica que la sonda PML hibridó al cromosoma 15 normal. La señal verde indica hibridación de la sonda RARα al cromosoma 17 normal.

Y Las dos señales amarillas significan que ocurrió la translocación recíproca, ya que ambas sondas (RARα y PML) quedan yuxtapuestas al ocurrir el intercambio entre los dos cromosomas. Por esta razón, a este tipo de sondas se les conoce como "dual fusion" .

**B:** Caso negativo para la translocación t(15;17). No se observa fusión de sondas: los dos 15 y los dos 17 muestran hibridaciones separadas.



**Figura 3.**

**A:** Caso positivo para deleción 5q31-5q33 en un paciente con sospecha de Síndrome Mielodisplásico (SMD). La deleción se evidencia por la ausencia de una señal o **sonda roja** que hibrida a específicamente a esa región del brazo largo del cromosoma 5. En esa región está el locus del gen supresor tumoral EGR1. La deleción en (5q) se suele encontrar en pacientes con AML y formas agresivas de SMD. La **señal verde** en 5p (brazo corto) es una sonda control para verificación técnica.

**B:** Caso negativo para la deleción patológica en (5q). Se evidencia que hibridan de manera contigua los dos pares de señales correspondientes a 5p y 5q.

### Autores:

- ▶ Mauricio Camargo G. (MSc, PhD, U. de Minnesota)
- ▶ Paola Rozo A. (MSc, U.de Antioquia)
- ▶ Diana Sarrazola Y. (MSc, U. de Antioquia)
- ▶ Olga L. Zea R. (Esp. Citog., U.de Antioquia)

## Grupo Humano que conforman GenéticaLab



**Fila Superior:** Walter Vélez D., Sara Zea M.(Bact.,MSc), Paola Rozo A.(Bact.,MSc), Mauricio Camargo G.(MSc,PhD, Director Científico), Gustavo A. Blandón F.(Microb.).

**Fila Inferior:** Eny Crespo Ch.(Aux.Adm.), Verónica Castro A.(Aux.Lab.), Diana Sarrazola Y.(Microb., MSc), María E. Alvarez R.(Asist.Adm.), Natalia Rendón S.(Biol.), Nora S. Saldarriaga U.(Aux.Lab), Olga L. Zea R. (Biol.,Esp.Citog., Directora Administrativa).



📍 Torre Intermédica Centro de Especialistas  
Calle 7 No. 39-197  
Consultorios 918 - 919

☎ (+574) 321 33 40 - 321 29 29

📠 315 506 5062

✉ geneticalabsas@gmail.com

🌐 [www.geneticalab.com.co](http://www.geneticalab.com.co)  
*Portafolio: ver página web*

**Medellín, Colombia**