

## Catlab informa: array-CGH

Des de la dècada dels 70, el cariotip convencional ha constituït el gold standard en l'estudi global, i no dirigit, del genoma. L'anàlisi del cariotip permet la detecció de trisomies i monosomies, de canvis de ploïdia, de canvis estructurals (translocacions, inversions), i de insercions i delecions, sempre que es trobin dintre del seu límit de resolució, que està en 5-10 megabases.

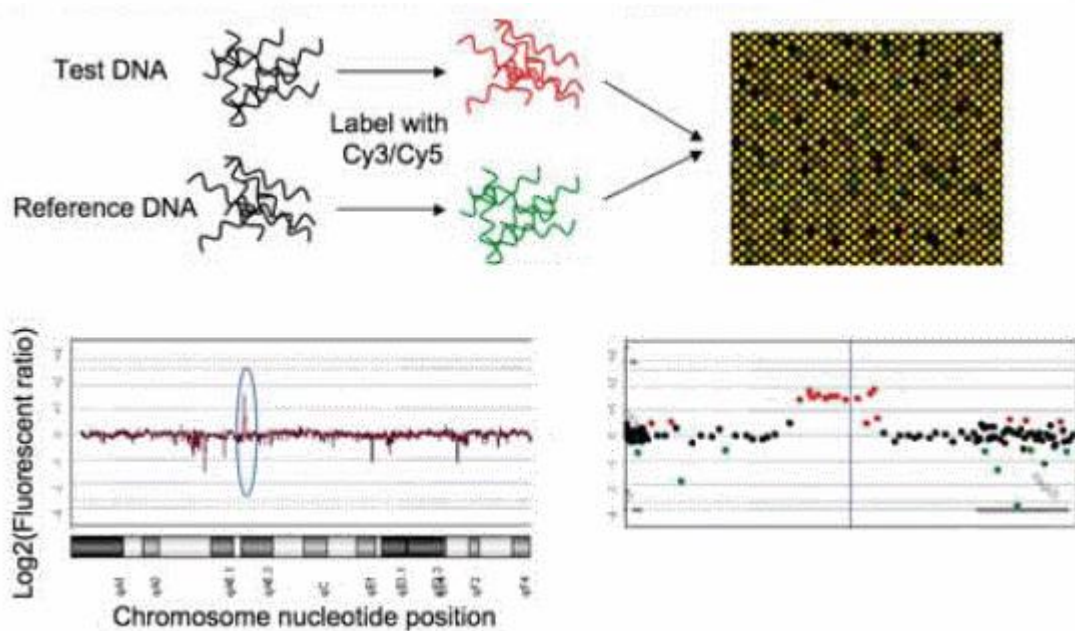
Més endavant s'han incorporat al diagnòstic moltes altres tècniques, com la FISH (fluorescent in situ hybridization) la qf-PCR (quantitative fluorescent polymerase chain reaction), o la MLPA (múltiplex ligation-dependent probe amplification), que va permetre assolir una resolució superior però d'una manera dirigida, estudiant regions concretes, en un nombre limitat en cada experiment.

Un estudi global i no dirigit del genoma sembla essencial en el diagnòstic, per exemple, de la discapacitat intel·lectual, de les anomalies congènites, dels trastorns de l'espectre autista, i en el diagnòstic prenatal en gestacions amb anomalies ecogràfiques, donat que la etiologia és freqüentment desconeguda, però cal, en aquests casos, una tecnologia amb una resolució superior a la del cariotip. Actualment, aquesta tecnologia és la de microarrays de DNA

### Fonament de la tècnica

La tecnologia d'array-CGH permet detectar canvis de dosi (canvis de nombre de còpia o CNV), al llarg de tot el genoma. La tècnica es basa en la hibridació competitiva entre un DNA de referència el d'un pacient, amb una sèrie de sondes conegudes, fixades sobre un suport o matriu (també conegut com xip, o array). Resumint el procediment de manera molt senzilla: el DNA del pacient, i el DNA de referència es marquen amb fluorocroms de diferent color, i competeixen per unir-se de manera complementària a una sèrie de sondes, de manera que la intensitat de la fluorescència hibridada amb cada sonda, depèn de la dosi del DNA del pacient respecte al control (veure imatge).

# Catlab Informa



La resolució de la tècnica dependrà, en gran mida, del nombre i del tipus de sondes que contingui l'array. A Catlab utilitzem en l'actualitat l'arrayqChip Post, dissenyat perqGenomics, amb 60.000 sondes de tipus oligonucleòtid. Aquest array té una densitat de 1 sonda cada 35 Kb en les regions candidates, i, en promig, 1 sonda cada 125 Kb fora d'aquestes regions (backbone). Aquest disseny té una resolució que permet detectar guanys i pèrdues de material genètic de mida igual o superior a 100-125 Kb en les regions candidates, i alteracions de mida superior a 350 Kb fora d'aquestes regions.

Les regions candidates o enriquides són les subtèlomèriques, telomèriques, i les descrites com de reordenaments recurrents. El disseny que utilitzem permet l'avaluació de 245 síndromes reconegudes i 980 regions amb significat funcional en el desenvolupament, en un sol experiment

Com a limitacions de la tècnica, destacar que no permet la detecció de reordenaments equilibrats, mutacions puntuals, o canvis de dosi en mosaic, si és inferior al 40%.

## Aplicabilitat

Tal com apuntàvem al principi, l'array-CGH hauria de ser la PRIMERA tècnica d'elecció en els pacients amb

- Discapacitat intel·lectual
- Trastorns de l'espectre autista
- i/o múltiples anomalies congènites.

En aquests pacients la tècnica ha demostrat ser cost-efectiva.

# Catlab Informa

Pel que fa al diagnòstic prenatal, tot i que la seva aplicació és més recent, ha demostrat la seva màxima utilitat, per sobre d'altres tècniques diagnòstiques (cariotip, MLPA, qf-PCR), en gestacions amb anomalia ecogràfica major o menor, en les que el cariotip és normal.

A Catlab ens centrem actualment en la utilització d'aquesta tècnica en aquests pacients, procedents de pediatria i ginecologia, però val a dir que té aplicació també en altres especialitats.

Donada l'elevada resolució d'aquesta tècnica, i la relativa novetat en la seva aplicació a la pràctica clínica, la interpretació dels resultats obtinguts comporta un cert grau de dificultat. Com dèiem al principi, el que detectem són variacions del número de còpia (CNV), i aquestes es classifiquen, en funció d'una sèrie de factors (com la mida, el contingut gènic, l'associació a patologia dels gens afectats), com a variants benignes, patològiques, o de significat incert (o VOUS :variant of uncertain significance)

Considerem variants benignes aquells guanys o pèrdues que estan presents de manera freqüent a la població control. Les CNV patològiques són aquelles que justifiquen la clínica del pacient, perquè afecten a gens dependents de la seva dosi, i descrits associats a desordres clínics. El repte diagnòstic es troba en la classificació d'una variant com a VOUS.

Donada la complexitat dels possibles resultats, és essencial la informació prèvia al pacient, que ha de conèixer els beneficis i limitacions de la tècnica, així com la possibilitat d'obtenir resultats d'implicació incerta. En aquest sentit, s'ha demostrat útil la intervenció d'un assessor genètic. Creiem també imprescindible la utilització d'un consentiment informat específic, així com la comunicació de resultats per un especialista.

## Bibliografia

J.C. Cigudosa y P. Lapunzina (Coords)

“Consenso para la implementación de los arrays [CGH y SNP-arrays] en la Genética Clínica”

Instituto Roche (2012)

L. Armengol, J. Nevado, C. Serra-Juhé, A. Plaja, C. Mediano, F.A. Garcia Santiago, M. García-Aragonés, o. Villa, E. Mansilla, C. Preciado, L. Fernández, M.A. Mori, L. García-Pérez, P.D. Lapunzina, L.A. Pérez-Jurado

“Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis”

Hum Genet (2012) 131:513–523

H. M. Kearney, E. C. Thorland, K. K. Brown, F. Quintero-Rivera, S. T. South, and A. W. G. of the American College of Medical Genetics (ACMG) Laboratory Quality Assurance Committee, “American college of medical genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants.” Genet Med, vol. 13, pp. 680–685, Jul 2011.

# Catlab Informa

Dra. Emma Triviño  
Responsable Citogenètica  
CATLAB  
Tel. +34.93.748.56.00 - ext. 5018 / Fax. +34.93.748.56.10  
etrivino@catlab.cat  
[www.catlab.cat](http://www.catlab.cat)

---