

Παρέχει τη δυνατότητα ανίχνευσης όλων των κύριων μυελοειδών διαταραχών με την πλήρη αλληλούχιση των 30 γονιδίων-στόχων που αναφέρονται ανωτέρω. Το **Myeloid Solution panel** έχει αξιολογηθεί προσεκτικά από ειδικούς Αιματολόγους σε εξειδικευμένα κέντρα στην Ευρώπη (Γαλλία, Βέλγιο, Γερμανία και Ισπανία) από τους οποίους επιλέχθηκαν οι πλέον χρήσιμες διαγνωστικά περιοχές-στόχοι για το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Ως αποτέλεσμα του απaráμιλλου εργαστηριακού του σχεδιασμού, με το **Myeloid Solution Panel** επιτυγχάνεται ομοιόμορφη κάλυψη του γονιδίου *CEBPA*, απαραίτητη χαρακτηριστικό για την ορθή κλινική διάγνωση. Στο σκέλος της βιοπληροφορικής ανάλυσης, ο αλγόριθμος PEPPER (Sophia DDM) επιτρέπει την ανίχνευση απαιτητικών αλληλομόρφων όπως την έλλειψη στο γονίδιο *CALR* (52 νουκλεοτίδια) και τις εν σειρά ενδογονιδιακές επαναλήψεις (ITDs) μήκους έως 177 νουκλεοτίδια στο γονίδιο *FLT3*. Επιπλέον, ο αλγόριθμος MUSCAT (Sophia DDM) επιτρέπει την ανίχνευση παραλλαγών του αριθμού αντιγράφων (CNV, Copy Number Variation analysis).

Τα χαρακτηριστικά της μεθοδολογίας παρουσιάζονται στον πίνακα παρακάτω:

PERFORMANCE MEASUREMENT	OBSERVED	LOWER 95% CI
Sensitivity	99,85%	96,78%
Specificity	99,99%	99,98%
Accuracy	99,99%	99,98%
Precision	99,27%	96,78%
Repeatability	98,69%	
Reproducibility	99,30%	

A total of 242 samples were processed on MiSeq® to obtain the above-mentioned metrics

Συμπερασματικά, η γενετική ανάλυση της Λευχαιμίας μέσω του **Myeloid Solution Panel** της Sophia Genetics, επιτρέπει στον Κλινικό Αιματολόγο να διαγνώσει με μεγαλύτερη ακρίβεια τη νόσο και να επιλέξει την καταλληλότερη στρατηγική θεραπείας του ασθενούς (Precision Medicine). Η ιδιαίτερη αξία του έγκειται στο βέλτιστο συνδυασμό σχεδιασμού της μεθοδολογίας και βιοπληροφορικής ανάλυσης, με CE-IVD αντιδραστήρια και διαδικασίες.

#### Επιλεγμένη Βιβλιογραφία

- 1: National Cancer Institute <https://www.cancer.gov>
- 2: GLOBOCAN 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- 3: Next-generation sequencing in hematologic malignancies. Ther Adv Hematol. 2012 Dec; 3(6): 333-339. Merker JD, Valouev A, Gottlib J.
- 4: Acute myeloid leukaemia. Nat Rev Dis Primers. 2016 Mar 10;2:16010. Khwaja A, et al
- 5: Bone Marrow Immunity and Myelodysplasia. Front Oncol. 2016 Jul 20;6:172. Lambert C, Wu Y, Aanei C.
- 6: Molecular Testing in Patients with Suspected Myelodysplastic Syndromes. Curr Hematol Malig Rep. 2016 Dec;11(6):441-448. Moyo TK, Savona
- 7: Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. Exp Hematol. 2015 Aug;43(8):599-608. Skoda RC, Duek A, Grisouard J.
- 8: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405. Arber DA, et al
- 9: Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. Nat Rev Clin Oncol. 2015 Jun;12(6):344-57. Roberts KG et al
- 10: American Cancer Society <https://www.cancer.org>

## Πλήρης γενετική ανάλυση μεσογειακής αναιμίας με αλληλούχιση νέας γενιάς (NGS)

## Νέα εξέταση στη μοριακή διερεύνηση των αιματολογικών δυσπλασιών (MYELOID SOLUTION PANEL)

Υπηρεσίες Έρευνας και Εφαρμογών  
Μοριακής Βιολογίας & Κυτταρογενετικής  
Ιλίσίων 3-5, 115 28 Αθήνα,  
Κατεχάκη 19, 115 25 Αθήνα,  
T: 210 77 70 870, 210 69 94 130  
F: 210 77 70 942, 210 69 94 131  
[www.genotypos.gr](http://www.genotypos.gr)

## ΠΛΗΡΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΜΕ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΣΗ ΝΕΑΣ ΓΕΝΙΑΣ (NGS)

Οι α- και β-τύπου θαλασσαιμίες αποτελούν τις σοβαρότερες μορφές κληρονομικής αναιμίας με συχνότητα φορέων από 8-15% στη χώρα μας. Η α-θαλασσαιμία οφείλεται κυρίως σε ελλείψεις στα γονίδια *HBA1* και *HBA2*, ενώ η β-θαλασσαιμία κυρίως σε μονονουκλεοτιδικές παραλλαγές στο γονίδιο *HBB*.

Το Διαγνωστικό Κέντρο GENOTYPOS Science Labs, με ευρύ πεδίο διαπιστευμένων κατά ISO-15189 (Ε.ΣΥ.Δ.) εξετάσεων, προσφέρει για πρώτη φορά στην Ελλάδα ολοκληρωμένη Μοριακή Διάγνωση όλων των τύπων α- και β- θαλασσαιμίας, καθώς και συγκεκριμένων μορφών δβ-μεσογειακής αναιμίας, σε μία εξέταση με βάση την αλληλούχιση νέας γενιάς (Next Generation Sequencing).

### Πλεονεκτήματα Μεθόδου

- **NGS ανάλυση σε πλατφόρμα Illumina για την ανίχνευση όλων των γενετικών αλλαγών που οδηγούν σε θαλασσαιμίες τύπου α, τύπου β, καθώς και δβ**
- **Ανίχνευση σημειακών αλλαγών και ελλείψεων στα γονίδια *HBA1*, *HBA2* και *HBB***
- **Ανίχνευση αλλαγών στον αριθμό αντιγράφων εξονίων ή περιοχών των γονιδίων (CNVs)**
- **Ομοιόμορφη κάλυψη όλων των περιοχών, συμπεριλαμβανομένων υποκινητών, εσωνίων και εξονίων, καθώς και ρυθμιστικών περιοχών πριν και μετά από τα γονίδια στόχους, με επικαλυπτόμενα αλληλουχούμενα τμήματα**

### Γονίδια και περιοχές που καλύπτονται από τη μέθοδο

**A.** Τα γονίδια που καλύπτονται πλήρως από τη μέθοδο, καθώς και ο αριθμός των ενισχυόμενων τμημάτων αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα:

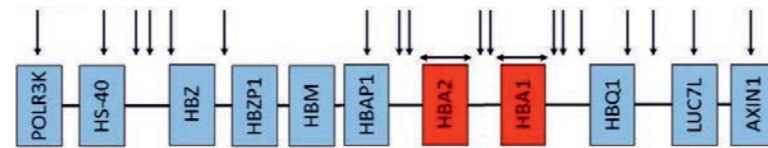
Gene	No of amplicons	Covered region	Notes
HBA1	7	c.-101_c.*173	c.*19_c.*74 not sequenced
HBA2	7	c.-101_c.*141	
HBB	13	c.-290_c.*472	

#### Επιλεγμένη Βιβλιογραφία

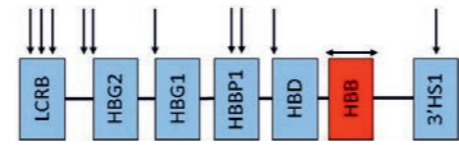
1. Harteveld CL, Higgs DR. "Alpha-thalassaemia", Orphanet J Rare Dis. 2010 May 28;5:13
2. Galanello R1, Origa R. "Beta-thalassaemia", Orphanet J Rare Dis. 2010 May 21;5:11
3. Higgs DR. "The molecular basis of alpha-thalassaemia", Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 Jan 1;3(1):a011718
4. Thein SL. "The molecular basis of beta-thalassaemia", Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 May 1;3(5):a011700
5. <http://globin.cse.psu.edu/globin/hbvar/>
6. <http://www.ithanet.eu/db/ithagenes>

**B.** Οι ρυθμιστικές περιοχές που καλύπτει η μέθοδος πριν και μετά τα γονίδια των σφαιρινών παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

#### Alpha-globin gene cluster



#### Beta-globin gene cluster



Τα οριζόντια βέλη δείχνουν τις περιοχές που καλύπτονται πλήρως, ενώ τα κάθετα βέλη τις περιοχές που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση του αριθμού αλλαγών στον αριθμό αντιγράφων (CNVs).

**Γ.** Οι ελλείψεις που αποκαλύπτονται από τη μέθοδο στα γονίδια της α-σφαιρίνης παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα, μαζί με τον αντίστοιχο τρόπο ανίχνευσης:

Deletion	HGVS	Mode of detection
--SEA	NG_000006.1:g.26264_45564del19301	Direct
--FIL	NG_000006.1:g.11684_43534	Direct
--THAI	NG_000006.1:g.10664_44164del33501	Direct
-(α)20.5	NG_000006.1:g.15164_37864del22701	Direct
--MED 1	NG_000006.1:g.24664_41064del16401	Direct
-(α)21.9	NG_000006.1:g.[14373_36299del21927; ins29bp]	Direct
-(α)27.6	NG_000006.1:g.9079_36718del27640	Direct
-(α)3.7	Exact breakpoints currently not known	CNV analysis
-(α)4.2	Exact breakpoints currently not known	CNV analysis
HS-40	Several deletions	CNV analysis
Other deletions	Several deletions	CNV analysis

**Δ.** Οι ελλείψεις που αποκαλύπτονται με τη μέθοδο στο γονίδιο της β-σφαιρίνης παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα, μαζί με τον αντίστοιχο τρόπο ανίχνευσης:

Deletion	HGVS	Mode of detection
Chinese	NG_000007.3:g.48795_127698del78904	Direct
Filipino	NG_000007.3:g.66258_184734del118477	Direct
Yunnanese	NG_000011.10:g.5182847-5249973del67127	Direct
Taiwanese	NG_000007.3:g.69997_71353del1357	Direct
SEA-HPFH	NG_000011.10:g.5201647_5229059del27412	Direct
δβ-Sicilia	NG_000007.3:g.64336_77738del13403	Direct
Hb-Lepore Boston	NG_000007.3:g.63632_71046del	Direct
Hb-Lepore Baltimore	NG_000007.3:g.63564_70978del	Direct
Hb-Lepore Hollandia	NG_000007.3:g.63290_70702del	Direct
290bp-del	HBB:c.-176_92+25del	Direct
Other deletions	Several deletions	CNV analysis

Η μέθοδος ανίχνευσης μεταλλάξεων των γονιδίων των σφαιρινών με NGS (DeVyser Thalassaemia Kit) είναι εγκεκριμένη για διαγνωστική χρήση (CE-IVD) και η βιοπληροφορική ανάλυση γίνεται με επικυρωμένη πλατφόρμα (validated pipeline) από την διαπιστευμένη εταιρεία Sophia Genetics (Sophia DDM analytics platform).

## ΝΕΑ ΕΞΕΤΑΣΗ ΣΤΗ ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΥΣΠΛΑΣΙΩΝ (MYELOID SOLUTION PANEL)

Οι αιματολογικές διαταραχές χαρακτηρίζονται από αρκετές γονιδιακές μεταλλάξεις, οι οποίες χρησιμοποιούνται σήμερα ως Βιοδείκτες για την καλύτερη ταξινόμηση και διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση αυτών. Η εφαρμογή της Αλληλούχισης Νέας Γενιάς (Next Generation Sequencing, NGS) στις αιματολογικές νεοπλασίες έχει προσφέρει, τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερα χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τον χαρακτηρισμό και τη διάγνωση των νόσων αυτών, με αποτέλεσμα τον κατάλληλο εξατομικευμένο θεραπευτικό τους χειρισμό. Οι κύριες κατηγορίες λευχαιμιών και άλλων αιματολογικών διαταραχών που καταγράφονται παρακάτω καλύπτονται διαγνωστικά από την προτεινόμενη καινοτόμο διαγνωστική εξέταση **Myeloid Solution Panel**, που εφαρμόζεται από το εργαστήριό μας, σε συνεργασία με την εταιρεία βιοπληροφορικής ανάλυσης Sophia Genetics:

- **Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (AML), η πιο συχνή μορφή οξείας λευχαιμίας**
- **Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (MDS)**
- **Μυελοϋπερπλαστικές Νεοπλασίες (MPN)**
- **Εφηβική Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία (JMML)**
- **Οξεία Λεμφογενής Λευχαιμία (ALL)**

Τα κυριότερα γονίδια που σχετίζονται με τις παραπάνω οντότητες και καλύπτονται από το **NGS panel Myeloid Solution** περιγράφονται παρακάτω:

**AML:** *ASXL1, BRAF, CEBPA, DNMT3A, EZH2, FLT3, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, NPM1, NRAS, RUNX1, SRSF2, TET2, TP53, U2AF1, WT1*

**MDS:** *ASXL1, BRAF, CBL, CEBPA, CSF3R, DNMT3A, EZH2, FLT3, HRAS, IDH1, IDH2, KRAS, MPL, NPM1, NRAS, RUNX1, SF3B1, SRSF2, TET2, TP53, U2AF1, WT1, ZRSR2*

**MPN:** *CALR, JAK2, MPL, SETBP1*

**JMML:** *CBL, KRAS, NRAS, PTPN11, RUNX1, SETBP1, ZRSR2*

**ALL:** *ABL1, BRAF, FLT3, HRAS, JAK2, KRAS, NRAS, PTPN11*

Στο εργαστήριό μας εφαρμόζουμε το εξελιγμένο CE-IVD γονιδιακό panel **Myeloid Solution** της Sophia Genetics σε σύστημα **Illumina**, σε συνδυασμό με την CE-IVD πλατφόρμα βιοπληροφορικής ανάλυσης της Sophia Genetics (Sophia DDM analytics platform). Το προσφερόμενο panel αποτελεί ολοκληρωμένη λύση καθώς είναι σχεδιασμένο ώστε να ανιχνεύει δύσκολες γονιδιακές παραλλαγές όπως μεγάλες ελλείψεις, προσθήκες και ITDs.