

# Test diagnostico CGH immediato



Saggio GenetiSure Dx Postnatale: le decisioni consapevoli iniziano con una piattaforma microarray completa per l'analisi postnatale

*Per uso diagnostico in vitro*



## Il nostro obiettivo: migliorare la qualità della vita

### Il panorama delle malattie genetiche

I difetti genetici possono essere responsabili di un'ampia varietà di malattie, dalla disabilità intellettiva ai dismorfismi congeniti, ai disturbi neuromuscolari, all'epilessia e all'autismo. Anomalie di un singolo gene o cromosomiche sono la causa di circa il 25%-30% di tutti i dismorfismi congeniti gravi, come il labbro leporino e i difetti cardiaci.<sup>1</sup>

*Almeno il 10% di tutte le ammissioni in unità di terapia intensiva neonatale è correlato alla presenza di dismorfismi congeniti.<sup>2</sup>*

In aggiunta, i difetti genetici possono essere responsabili di un ritardo dello sviluppo e di disabilità intellettiva, inclusi disturbo dello spettro autistico (Autism Spectrum Disorder, ASD) e disturbo da iperattività e deficit di attenzione (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD). Molti di tali difetti sono varianti del numero di copie, delezioni o duplicazioni di regioni del genoma di dimensioni da molto piccole a interi cromosomi. Nonostante l'età media in cui il disturbo pervasivo dello sviluppo viene diagnosticato possa essere anche di quattro anni, la ricerca ha dimostrato che le terapie precoci di trattamento per l'ASD, ad esempio, possono migliorare la prognosi a lungo termine e che il trattamento è meno efficace con l'avanzare dell'età dei bambini.<sup>3</sup>

*È stato stimato che la prevalenza media globale del solo ASD era di 62/10.000 nel 2012,<sup>4</sup> e che l'aumento del 17% dei casi di disturbi dello sviluppo e disabilità intellettiva negli Stati Uniti tra il 1996 e il 2008 è stato spinto in gran parte dall'incremento dei casi di ASD.<sup>5</sup>*

Una diagnosi genetica precoce può pertanto essere fondamentale per la prognosi del bambino, in quanto può rendere possibili interventi atti a prevenire, anticipare e trattare le complicanze con maggiore successo.<sup>6</sup> La diagnosi può inoltre agevolare il supporto finanziario, l'assistenza educativa e la partecipazione a gruppi di supporto.

*Le anomalie genetiche costituiscono dal 25% al 50% dei casi di disabilità intellettiva e tale numero aumenta con l'aggravarsi della disabilità.<sup>7</sup>*

Una diagnosi genetica definitiva potrebbe fornire le risposte e modificare rapidamente l'obiettivo di un'indagine medica dalla ricerca della causa al trattamento medico appropriato.

# Tecnologia microarray cromosomica

## Consentire la diagnosi clinica dei disturbi genetici: dalla ricerca alla clinica

I microarray cromosomici utilizzano una tecnologia di ibridazione *in situ* modificata che permette il rilevamento e la mappatura delle differenze delle copie della sequenza del gDNA tra due genomi in un singolo esperimento. L'analisi dell'intensità della fluorescenza delle sonde in relazione alla loro posizione genomica permette di rilevare le regioni in cui possono verificarsi variazioni del numero di copie (Copy-Number Variation, CNV) e perdita di eterozigotità senza variazione del numero di copie (copy-neutral Loss Of Heterozygosity, cnLOH).

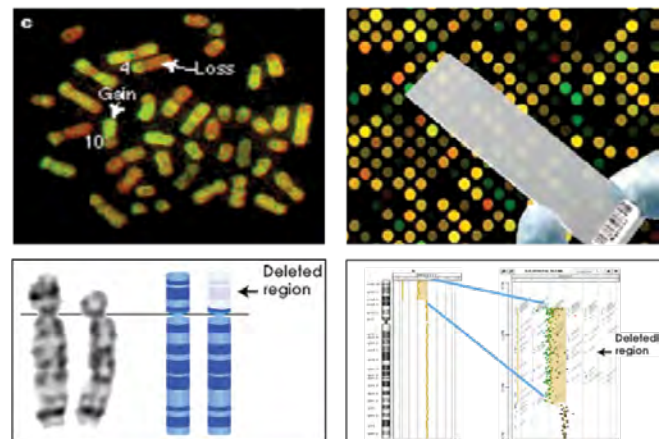
L'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), la Child Neurology Society (CNS) e l'American Academy of Neurology (AAN) hanno riconosciuto l'aCGH come test di primo livello per la diagnosi di anomalie genetiche associate alle disabilità dello sviluppo.<sup>8,9,10</sup>

La European Society of Human Genetics (ESHG) ha stabilito linee guida per la "cariotipizzazione molecolare" di genomi interi basata su array nella diagnosi genetica costituzionale per il rilevamento di squilibri submicroscopici.<sup>11</sup>

La European Cytogeneticists Association (ECA), il Canadian College of Medical Geneticists (CCMG) e la Human Genetics Society of Australasia (HGSA) hanno inoltre stabilito linee guida<sup>11</sup> per garantire la qualità dell'aCGH.

*I microarray sono una tecnologia comprovata che viene utilizzata in centinaia di laboratori in tutto il mondo. Gli array aCGH Agilent hanno stabilito uno standard di eccellenza per la caratterizzazione di malattie genetiche, con più di dieci anni di utilizzo a scopo di ricerca e 10.000 paper pubblicati.*

**La maggiore resa diagnostica, l'aumentata risoluzione e una sensibilità più elevata** fanno dell'aCGH un metodo superiore rispetto alla cariotipizzazione o alla FISH. Attualmente, i medici genetisti considerano l'aCGH come il test standard per il rilevamento di CNV collegate a un unico paziente o a uno dei molti disturbi genetici noti che non sono rilevabili tramite il solo cariotipo.<sup>8,12,13</sup>



**Figura 1.** Una rappresentazione visiva del tipo di informazioni che si ottengono utilizzando l'array CGH, aCGH (mostrato nei riquadri superiori), rispetto alla FISH (mostrata nei riquadri inferiori). L'aCGH prevede l'ibridazione di numerose sonde indipendenti, che migliora la confidenza statistica dei risultati ottenuti. I risultati ottenuti con la FISH offrono una risoluzione più bassa e un confronto quantitativo inferiore tra il test e i campioni di riferimento.

## Il saggio GenetiSure Dx Postnatale

Il saggio GenetiSure Dx Postnatale utilizza l'aCGH proprietario di Agilent per l'analisi del numero di copie e della LOH, permettendo ai citogenetisti di rilevare in modo accurato le anomalie genetiche associate con il ritardo dello sviluppo, la disabilità intellettiva, le anomalie congenite e le caratteristiche dismorfiche. La soluzione GenetiSure Dx Postnatale include tutti i componenti richiesti per elaborare i campioni microarray ed eseguire l'analisi dei dati.

### Progettato per ciò che conta

Il saggio GenetiSure Dx Postnatale è progettato per rendere possibile l'identificazione delle variazioni del numero di copie o di modificazioni senza variazione del numero di copie nel genoma. Ciascun microarray contiene circa 107.000 sonde ottimizzate per l'analisi del numero di copie (Copy Number, CN) oltre a 59.000 sonde di SNP biallelici. Le sonde CN sono distribuite sull'intero genoma con una densità maggiore nelle regioni designate di interesse clinico.

### Saggio a risoluzione più elevata

Le sonde Agilent, che sono 60-meri di alta qualità, permettono chiamate affidabili con anche solo cinque sonde consecutive. Le sonde si appaiano al 94% del genoma con almeno cinque sonde CN per 400 Kb, il che risulta in una risoluzione media di circa 150 Kb. Le regioni identificate come clinicamente rilevanti vengono analizzate con una densità di sonde maggiore, raggiungendo una risoluzione media di circa 25 Kb.

La presenza di sonde SNP dedicate permette il rilevamento di mutazioni senza variazione del numero di copie, come la disomia uniparentale (UniParental Disomy, UPD) e la LOH.

Le sonde SNP si appaiano al 91% del genoma, con almeno 100 sonde SNP per 10 Mb. La risoluzione media per la LOH è di circa 8 Mb.

Il saggio è in grado di rilevare amplificazioni e delezioni a mosaico che coinvolgono 100 o più sonde.

### Controlli di qualità integrati

Il saggio GenetiSure Dx Postnatale include una serie di controlli CQ in corso di produzione, controlli esterni e misurazioni CQ che permettono agli utenti di monitorare e valutare agevolmente la qualità dei risultati.

### Flusso di lavoro facile e semplificato

Il saggio è completo e facile da implementare in laboratorio.

- Per l'analisi sono necessari solo 500 ng di DNA genomico, estratti da 200 µl di sangue intero.
- L'accuratezza dei risultati del saggio GenetiSure Dx Postnatale non è influenzata da livelli elevati di emoglobina, bilirubina coniugata, bilirubina non coniugata o trigliceridi nel sangue intero in EDTA del paziente o dalla conservazione del sangue fino a sette giorni.
- Il flusso di lavoro è completamente ottimizzato e facile da configurare. La fase di amplificazione PCR non è necessaria, pertanto la diversificazione degli spazi del laboratorio non è richiesta.
- L'intero flusso di lavoro, inclusa l'interpretazione, può essere eseguito in tre giorni.

## Validazione del saggio: risultati di cui ci si può fidare

Il saggio GenetiSure Dx Postnatale è stato ampiamente validato e testato. Di seguito viene fornito un riepilogo dei numerosi studi eseguiti sul saggio.

Studio	Descrizione
Accuratezza	Lo studio di accuratezza analitica ha dimostrato l'accuratezza del saggio GenetiSure Dx Postnatale avvalendosi di un gruppo di circa 600 campioni da diverse fonti che mostravano aberrazioni sull'intero genoma. I tassi di conferma medi sono stati del 93,5% per CNV più estese (> 20 sonde) e del 92,5% per CNV più piccole (da 5 a 20 sonde). Per gli intervalli cnLOH il tasso di conferma medio è stato del 90,1%. Il tasso di conferma (%) è il numero di aberrazioni identificate dal saggio confermato utilizzando un metodo di riferimento diviso per il numero totale di aberrazioni identificate dal saggio.
Validità clinica	Il saggio GenetiSure Dx Postnatale, che includeva 900 campioni, è stato validato in uno studio clinico che ha coinvolto numerosi laboratori partner. Lo studio ha dimostrato la validità clinica e l'utilità diagnostica del saggio rispetto a metodi di cura standard. La resa diagnostica per il saggio, tenendo in considerazione solo le CNV, è stata del 15%: un risultato comparabile alla resa diagnostica ottenuta per gli stessi campioni presso i centri di raccolta usando metodi microarray non Agilent. Tenendo conto delle aberrazioni cnLOH, tale resa è aumentata al 20%: un risultato superiore alla resa diagnostica presso i centri di raccolta.
Limite di rilevamento	Per determinare la sensibilità analitica, o limite di rilevamento (Limit of Detection, LOD), del saggio GenetiSure Dx Postnatale è stato condotto uno studio per valutare le quantità minima e massima di DNA accettabili come input per il saggio. I risultati supportano l'utilizzo di 500 ng come quantità di input consigliata. I dati hanno dimostrato che le prestazioni non diminuivano con una riduzione fino a 375 ng. Per le sole CNV, è stato possibile ridurre ulteriormente il LOD fino a 250 ng.
Riproducibilità	I risultati dello studio hanno dimostrato la riproducibilità del saggio GenetiSure Dx Postnatale durante l'esecuzione in multipli laboratori da parte di operatori diversi nel corso di più giorni e l'idoneità per l'implementazione in un ambiente di laboratorio clinico.
Precisione	I risultati dello studio sulla precisione hanno dimostrato che i risultati del saggio non sono influenzati da estrazioni multiple dello stesso campione, lotti di reagente o scanner diversi.
Contaminazione crociata	La presenza di contaminazione può causare dati dei pazienti corrotti e non accurati. Questo studio è stato progettato per determinare se durante il flusso di lavoro di routine si verificasse la contaminazione crociata e, in tal caso, quale sarebbe l'impatto sui dati. Non è stata rilevata alcuna contaminazione crociata sospetta.
Stabilità del sangue intero	Prima dell'elaborazione potrebbe essere necessario conservare i campioni di sangue intero provenienti dal centro di raccolta o trasferirli a un laboratorio remoto per l'elaborazione; pertanto è stato eseguito uno studio sulla stabilità del sangue intero. I campioni di sangue intero conservati per un periodo fino a 10 giorni a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C prima dell'isolamento del gDNA e quindi elaborati con il saggio GenetiSure Dx Postnatale hanno prodotto risultati accettabili.
Sostanze interferenti	Il saggio GenetiSure Dx Postnatale utilizza gDNA isolato dal sangue intero del paziente. È possibile ottenere i campioni da pazienti con condizioni endogene che causano emolisi, bilirubinemia o lipemia. Uno studio sulle interferenze è stato eseguito per determinare gli effetti di queste condizioni sui risultati del test. Lo studio ha dimostrato che i risultati del saggio non vengono alterati dalla presenza eccessiva di emoglobina, trigliceridi (trioleina) o bilirubina (coniugata e non coniugata) nel campione di sangue intero del paziente.

## Analisi e preparazione di report dei risultati su misura per i citogenetisti

### Risoluzione dei rallentamenti alle analisi

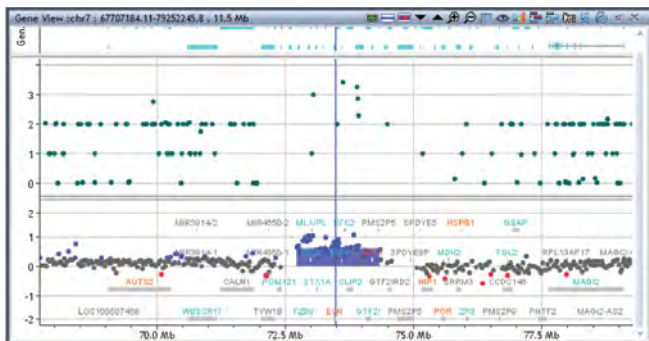
Il software Agilent CytoDx è stato progettato specificamente per l'uso con il saggio GenetiSure Dx Postnatale. CytoDx supporta le esigenze di analisi e smistamento dei dati dei citogenetisti utilizzando un flusso di lavoro semplificato e validato. Contiene inoltre algoritmi ottimizzati per il rilevamento accurato delle variazioni del numero di copie e delle mutazioni senza variazione del numero di copie, inclusa la perdita di eterozigotità (LOH, Loss of Heterozygosity) e la disomia uniparentale (UPD, Uniparental Disomy). Il flusso di lavoro di analisi validato permette la soppressione, la classificazione, la modifica, il collegamento a database esterni, le annotazioni di aberrazioni e la preparazione di report.

## Prestazioni cliniche: dati di cui ci si può fidare

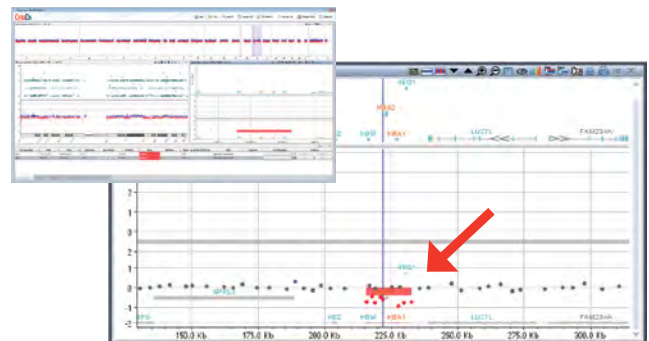
Il saggio GenetiSure Dx Postnatale è un'analisi qualitativa sviluppata per il rilevamento postnatale di CNV e cNLOH in DNA genomico ottenuto da sangue intero periferico nei pazienti inviati per l'analisi cromosomica sulla base della presentazione clinica. Il saggio GenetiSure Dx Postnatale è sviluppato per il rilevamento di CNV e cNLOH associate a ritardo dello sviluppo, disabilità intellettiva, anomalie congenite o caratteristiche dismorfiche. I risultati del saggio sono da utilizzare insieme ad altri rilevamenti clinici e diagnostici, in conformità con gli standard professionali, inclusa la conferma con metodi alternativi, la valutazione della famiglia, la valutazione e la consulenza genetica clinica, secondo necessità.

### Guadagni e perdite

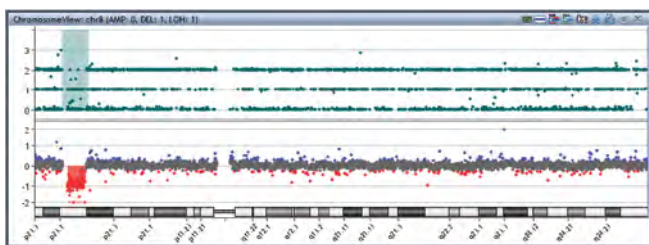
Di seguito vengono forniti alcuni esempi di campioni analizzati con il saggio GenetiSure Dx Postnatale, con l'indicazione dei guadagni e delle perdite di varie dimensioni che suggeriscono diverse condizioni cliniche.



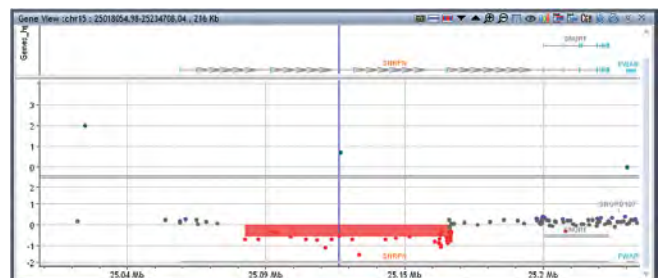
**Figura 1.** Un guadagno di 1,6 Mb, in una regione contenente 88 sonde, è stato rilevato nel cromosoma 7q11.23. Il paziente è stato sottoposto a test genetico a causa della presenza di ritardi dello sviluppo e sintomi di autismo. L'aberrazione riportata suggerisce una sindrome da microduplicazione.



**Figura 2.** È stata rilevata una delezione di 17 Kb in corrispondenza del cromosoma 16p13.3, che include 12 sonde CGH. La regione di delezione si estendeva su due geni HBA ed era facilmente identificabile dalla traccia genica in CytoDx. I rilevamenti erano in linea con l'indicazione clinica del paziente di anamnesi di alloimmunizzazione e di sintomi analoghi alla malattia di Hirschsprung.



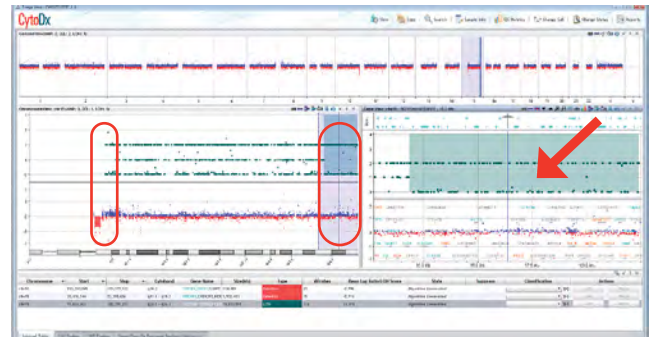
**Figura 3.** Un evento di delezione è stato confermato sia dalle sonde CGH che dalle sonde SNP. La Figura 3 illustra come l'algoritmo ADM-2 Agilent ha rilevato una delezione emizigotica di grandi dimensioni, 4,3 Mb, sul braccio p del cromosoma 8, con un'estensione di 186 sonde CGH. L'algoritmo di rilevamento della LOH ha determinato che nella stessa regione c'erano solo alleli SNP A o B singoli (0 o 1 non tagliati) invece della combinazione di alleli SNP AA, AB e BB (alleli 0, 1 e 2 non tagliati) presenti in un genoma diploide normale. Il paziente è stato sottoposto a test genetico a causa di risultati positivi in un test precedente effettuato utilizzando una tecnologia diversa e a causa di anamnesi familiare di autismo. Le delezioni nel cromosoma 8p23.1 sono collegate a microdelezione/sindrome CDH.



**Figura 4.** È stata rilevata una delezione emizigotica di 74,5 Kb coperta da 41 sonde CGH in corrispondenza del cromosoma 15q11.2. Questa delezione è parzialmente sovrapposta al gene SNRPN, che è presente nel database OMIM. I risultati hanno confermato il motivo dell'invio del paziente, che consisteva in un'indicazione di sindrome di Angelman in base a studi sulla metilazione.

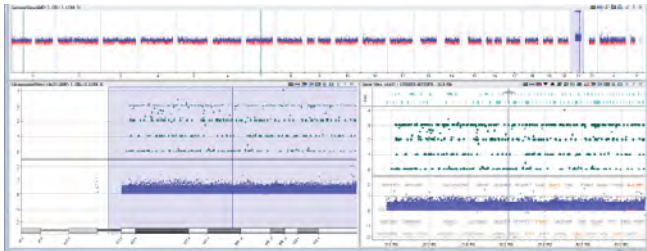
## Mutazioni senza variazione del numero di copie

Il saggio aCGH Agilent permette anche la rilevazione della perdita di eterozigotità senza variazione del numero di copie. Per ciascuna sonda SNP, il gDNA che è stato tagliato in corrispondenza del sito di restrizione risulta in un segnale fluorescente diverso rispetto a quello prodotto dal gDNA non tagliato. La genotipizzazione degli SNP rende possibile il conseguente rilevamento degli intervalli di cnLOH, identificati nel software tramite la localizzazione delle regioni genomiche con una scarsità statisticamente significativa di chiamate eterozigote.

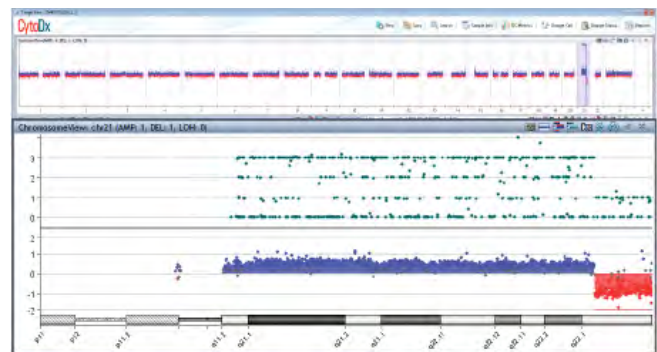


**Figura 5.** Qui è mostrato un esempio di cnLOH di 10,5 Mb in corrispondenza del cromosoma 15q26.1-q26.3. È inoltre visibile una regione LOH di piccole dimensioni aggiuntiva in prossimità del centromero. L'assenza di omozigotità (Absence of Homozygosity, AOH) in corrispondenza del centromero e del telomero è consistente con la UPD correlata a non disgiunzione MII. I rilevamenti sono risultati conformi con il fenotipo clinico della sindrome di Prader-Willi, ma sarebbero necessari test di metilazione aggiuntivi per confermare la diagnosi.

## Aberrazione dell'intero cromosoma

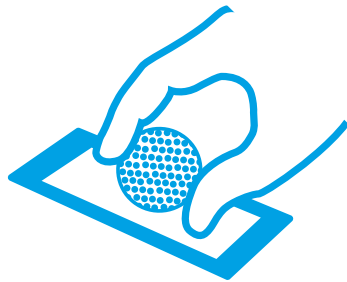


**Figura 6.** La sindrome di Down (Down Syndrome, DS) è uno dei difetti congeniti alla nascita più frequenti e la causa genetica più comune di ritardo mentale. La DS si presenta con uno spettro clinico complesso di disfunzioni variabili che influiscono sulla maggior parte dei sistemi dell'organismo. Il motivo dell'invio di questo paziente era la tetralogia di Fallot con assenza di valvola polmonare. Nella maggior parte dei casi, la DS è causata dalla presenza di una copia aggiuntiva del cromosoma 21, come riportato nel campione qui sopra. La trisomia del cromosoma 21 è evidenziata sia dal numero di copie che dalle sonde SNP.<sup>14</sup>



**Figura 7.** Questo campione ha riportato un'amplificazione di 29 Mb in corrispondenza del cromosoma 21q11.2-q22.3 e una delezione di 4,5 Mb in corrispondenza del cromosoma 21q22.3. Questa aberrazione causa un cromosoma ad anello risultante in un parziale cromosoma 21 ed è stato confermato in base al cariotipo.

## Flusso di lavoro completo dal DNA al risultato



### Selezione del saggio



### Generazione dei dati e analisi

Flusso di lavoro IVD

#### Array GenetiSure Dx Postnatale

- Microarray CGH+SNP progettato e validato per campioni postnatali
- Risoluzione incrementata nelle regioni genomiche target di interesse clinico significativo e sensibilità a dose nota
- CN e LOH dell'intero genoma con un singolo saggio
- Oligonucleotidi 60-meri ad alta fedeltà basati sulla tecnologia OLS Agilent.



### Elaborazione dei campioni

#### Reagenti Dx

- I reagenti di marcatura, ibridazione e lavaggio sono validati per l'uso diagnostico e ottimizzati per l'uso con l'array GenetiSure Dx Postnatale.
- Kit di marcatura del DNA GenetiSure Dx per la marcatura diretta del DNA
- Tutti i reagenti sono stati progettati per semplificare il processamento dei campioni

Flusso di lavoro IVD

#### Scanner per microarray Agilent SureScan Dx

- Assicura l'affidabilità dei risultati con una sensibilità eccellente e un ampio range dinamico
- Facile da usare e versatile grazie al caricamento continuo dei vetrini e alla funzionalità di scansione casuale
- Completamente integrato con il software di analisi dei dati per un flusso di lavoro immediato

#### CytoDx

- Flusso di lavoro semplificato per l'analisi dei dati
- Algoritmi validati per l'analisi dell'array GenetiSure Dx Postnatale.
- Tracce precaricate e collegamenti a database esterni per l'interpretazione dei dati e il supporto dell'evidenza

## Test diagnostico CGH immediato

### Informazioni per gli ordini

Descrizione del prodotto	Codice Agilent	Dimensioni
Saggio Agilent GenetiSure Dx Postnatale	K1201A	6 vetrini 4x e 6 coprivetrini, 24 campioni
Kit di marcatura del DNA Agilent GenetiSure Dx	K1201-64100	25 campioni e 25 controlli
Kit di ibridazione Agilent GenetiSure Dx	K1201-64200	Reagenti per ibridazione di 25 vetrini
Set buffer di lavaggio Agilent GenetiSure Dx	K1201-64300	Reagenti: 8 L di buffer di lavaggio 1; 4 L di buffer di lavaggio 2
DNA umano Cot-1 Agilent GenetiSure Dx	K1201-64400	Reagente 625 µL, 1 µg/µL
Pacchetto GenetiSure Dx Postnatale 24 rx	K1202B	Include 6 vetrini (24 array), vetrini coprioggetto, reagenti e materiali di consumo sufficienti per elaborare 24 campioni
Pacchetto GenetiSure Dx Postnatale 48 rx	K1202C	Include 12 vetrini (48 array), vetrini coprioggetto, reagenti e materiali di consumo sufficienti per elaborare 48 campioni

Descrizione del prodotto	Codice Agilent
Pacchetto scanner per microarray Agilent SureScan Dx	G5761AA
Kit camera di ibridazione, abilitato SureHyb, inossidabile	G2534A
Fornetto di ibridazione per microarray Agilent	G2545A
Rack rotativo per fornello di ibridazione	G2530-60029

### Specifiche e dettagli

#### Array GenetiSure Dx Postnatale - Codice prodotto Agilent K1201A

Caratteristica	Specifiche
Formato	4x180K
Array/vetrino	4
Caratteristiche biologiche	~107.000 (CGH) + ~59.000 (SNP)
Funzioni di controllo qualità interno	8.121
Spaziatura sonde	Media per sonde CGH: ~25 Kb sull'intero genoma; 3,5 Kb in regioni di interesse clinico
Risoluzione	Risoluzione media per CNV: ~150 Kb complessiva; ~25 Kb in regioni target Risoluzione media LOH di 8 Mb
Regioni di interesse clinico	Regioni genomiche target di interesse clinico significativo e sensibilità a dose nota, rilevate dalle comunità internazionali di citogenetica e raccomandate per la copertura in test microarray cromosomici (Chromosomal MicroArray, CMA)
Disegno progettato sulla base di	UCSC hg19 (NCBI Build 37, febbraio 2009)
Fabbricazione	Tecnologia Agilent 60-mer SurePrint

#### Sistema di scanner per microarray Agilent SureScan Dx - Codice prodotto Agilent G5761A

Caratteristica	Specifiche
Range dinamico	> 104 (formato dati a 16 bit), > 105 (formato dati a 20 bit), > 106 con XDR
Autofocus dinamico	Regola continuamente la messa a fuoco dello scanner, mantenendo sempre a fuoco le caratteristiche d'interesse
Risoluzione	2, 3, 5 o 10 micron
Caricatore automatico	La cassetta da 24 vetrini permette l'analisi continua senza intervento dell'operatore
Letto di codice a barre integrato	Compatibile con code 128 (A,B,C), Code 39, Code 93 e CODABAR
Coloranti compatibili	Cianina 3 e cianina 5, Alexa 647, 555 e 660
Regolazione PMT	Calibrazione automatica del guadagno PMT prima di ogni esecuzione; permette la regolazione dei livelli da 100% (predefinito) a 1%
Limite di rivelabilità	0,01 cromofori per micron quadrato
Errore di posizionamento pixel	1 pixel alla risoluzione di 5 micron
Uniformità	Non uniformità globale di 5% CV; la non uniformità locale media è solitamente pari a 1% sulla base di caratteristiche di 100 micron
Tempo di scansione	Acquisizione dei dati simultanea a due colori in 16 minuti per scansioni di 3 micron e 24 minuti per scansioni di 2 micron (regione di scansione di 61 mm x 21,6 mm)

## Bibliografia

1. Queißer-Luft, A., and Spranger, J. Congenital Malformations. *Dtsch Arztebl*, 103(38), 2464-2471 (2006).
2. Jones, K.L., and Adam, M.P. Evaluation and Diagnosis of the Dysmorphic Infant. *Clin Perinatol*, **2015**, 42(2), 243.
3. Mandell, D.S., *et al.* Factors associated with age of diagnosis among children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, **2005**, 116(6), 1480-1486.
4. Elsabbagh, M., *et al.* Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*, **2012**, 5(3), 160-179.
5. Boyle, C.A., *et al.* Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children. *Pediatrics*, **2011**, 127(6), 1034-1042.
6. Hunter, A.G.W. Medical genetics: 2 The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs. *CMAJ*, **2002**, 167(4), 367-372.
7. Kaufman, L., *et al.* The genetic basis of non-syndromic intellectual disability: A review. *J Neurodevelop Disord*, **2010**, 2, 182-209.
8. Satya-Murti, S., *et al.* Chromosomal Microarray Analysis for Intellectual Disabilities. *American Academy of Neurology*, **2013**.  
[https://www.aan.com/uploadedFiles/Website\\_Library\\_Assets/Documents/3.Practice\\_Management/1.Reimbursement/1.Billing\\_and\\_Coding/5.Coverage\\_Policies/13%20ChromoMicroIntelDisabil.pdf](https://www.aan.com/uploadedFiles/Website_Library_Assets/Documents/3.Practice_Management/1.Reimbursement/1.Billing_and_Coding/5.Coverage_Policies/13%20ChromoMicroIntelDisabil.pdf)
9. Michelson, D.J., *et al.* Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay, Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, **2011**, 77(17), 1629–1635.
10. South, S.T., *et al.* ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: Revision 2013. *Genet Med Genet Med*, **2013**, 15(11), 901-909.
11. Vermeesch, J.R., *et al.* Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. *Eur J Hum Genet*, **2007**, 15, 1105-1114.
12. Miller, D.T., *et al.* Consensus statement: Chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*, **2010**, 86(5), 749-764.
13. Kiang, J.U., and Koo, S.H. Evolving applications of microarray technology in postnatal diagnosis (Review). *Int J Mol Med*, **2012**, 30, 223-228.
14. Lyle, R., *et al.* Genotype – Phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *Eur J Hum*, **2009**, 17(4), 454-466.

## Uso previsto

Il saggio GenetiSure Dx Postnatale è un'analisi qualitativa intesa per il rilevamento postnatale di variazioni del numero di copie (CNV) e perdita di eterozigosità senza variazione del numero di copie (cnLOH) in DNA genomico ottenuto da sangue intero periferico nei pazienti inviati per l'analisi cromosomica sulla base della presentazione clinica. Il saggio GenetiSure Dx Postnatale è sviluppato per il rilevamento di CNV e cnLOH associate a ritardo dello sviluppo, disabilità intellettiva, anomalie congenite o caratteristiche dismorfiche. I risultati del saggio sono sviluppati per l'utilizzo insieme ad altri rilevamenti clinici e diagnostici, in conformità con gli standard professionali, inclusa la conferma con metodi alternativi, la valutazione della famiglia, la valutazione e la consulenza genetica clinica, secondo necessità. L'interpretazione dei risultati del saggio deve essere eseguita esclusivamente da professionisti sanitari, citogenetisti clinici o genetisti molecolari debitamente qualificati. Il saggio deve essere utilizzato sul sistema scanner per microarray Agilent SureScan Dx e analizzato dal software CytoDx.

Il dispositivo non è previsto per l'uso per scopi diagnostici indipendenti, per l'analisi o lo screening pre-impianto o prenatale, per lo screening della popolazione o per il rilevamento di aberrazioni genetico-somatiche o acquisite o il loro screening.



Il saggio GenetiSure Dx Postnatale è stato approvato dalla FDA come Dispositivo medico di Classe II negli Stati Uniti e detiene la certificazione IVDR Classe C in Europa.

Il saggio GenetiSure Dx Postnatale e lo scanner per microarray Agilent SureScan Dx sono *per uso diagnostico in vitro*

Per maggiori informazioni:

**Saggio GenetiSure Dx Postnatale | Agilent**

Italia

**numero verde 800 012 575 [customercare\\_italy@agilent.com](mailto:customercare_italy@agilent.com)**

### Per uso diagnostico in vitro.

Le informazioni fornite possono essere soggette a modifica senza preavviso.

PR7000-2704

© Agilent Technologies, Inc. 2019, 2024.

Stampato negli USA, 1 giugno 2024

5991-8549ITE