

# PRUEBAS GENÉTICAS DE ALTO VALOR

## Oferta a CLIMESA



## PRUEBAS QUE MARCAN LA DIFERENCIA

### – Detección de <sup>m</sup>SEPT9, Test Septina9 v.2.0 –

El test Septina9 es un test de cribado de cáncer colorrectal (CCR) capaz de detectar la enfermedad en sus primeras etapas de desarrollo, mediante la determinación en sangre de la metilación en el ADN del gen Septina9 (<sup>m</sup>SEPT9).

El test Septina9 detecta la forma metilada del gen Septina9 (<sup>m</sup>SEPT9) en sangre, presente en más del 90% de los tumores de colon. La determinación en sangre es posible debido a la presencia de ADN libre procedente de la lesión en el torrente sanguíneo.

En los tumores colorrectales el tejido sufre alteraciones, una de ellas es la metilación del ADN en el gen de Septina9. Esta metilación regula la expresión del gen y como consecuencia disminuye la cantidad de proteína sintetizada, alterando el funcionamiento normal de la célula. El ADN metilado pasa a sangre y puede ser detectado a niveles muy bajos con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 99%, permitiendo la detección del tumor en etapas tempranas.

El test Septina9 tiene unos valores de sensibilidad y de especificidad mucho mayores que los aportados por los test de sangre oculta en heces (TSOH) y se traduce en un menor número de falsos positivos y negativos.

El test únicamente requiere una muestra de sangre, de manera que por un lado se facilita al paciente la toma de la muestra, evitando la recogida de heces, y por otro lado se evitan los posibles errores generados por el incumplimiento de las restricciones dietéticas previas a la prueba, por la incorrecta toma de la muestra y por su inadecuada conservación hasta la entrega en el laboratorio. Además, no existe ninguna restricción ni alimenticia ni de ayuno previa a la toma de sangre.

Para la realización del test se necesitan 2 viales de 8ml de sangre total, a partir de ella se obtiene el plasma sanguíneo y se extrae el ADN. Tras la extracción se detecta la metilación del gen Septina9 mediante reacción bisulfito y PCR. La reacción se realiza por triplicado y si al menos 2 de las 3 réplicas resultan positivas el resultado del test es positivo.

#### INFORMACIÓN ADICIONAL

Muestra: 2 viales de 8 ml con CPDA.

Precio Paciente recomendado: € 240

Precio CENTRO: € 180

## **PRUEBAS QUE MARCAN LA DIFERENCIA**

### **– Detección de ARNm de E6 y E7 del VPH, HPV OncoTect –**

HPV OncoTect es un método para el cribado del cáncer de cuello del útero. El Virus del Papiloma Humano (VPH) ha sido identificado como el principal causante del desarrollo de lesiones en el epitelio cervical. HPV OncoTect detecta la sobre-expresión del ARNm de las proteínas oncogénicas E6 y E7 de todos los tipos de VPH de alto riesgo, dado que ambas oncoproteínas son las principales responsables del desarrollo de lesiones pre-neoplásicas y neoplasias en el cérvix, un nivel elevado de estas proteínas supone un riesgo para la mujer.

Los tests de detección de ADN de VPH permiten únicamente conocer la presencia del virus. Debido a la alta prevalencia de la infección en mujeres de entre 20 y 30 años con los tests de ADN de VPH obtendremos un elevado número de positivos, la mayoría de los cuales (alrededor del 90%) remitirán sin ningún tipo de tratamiento. Una de las principales ventajas que aporta HPV OncoTect es que únicamente resultan positivas aquellas infecciones con mayor riesgo de progresión, por lo que resulta muy útil en el cribado precoz de mujeres jóvenes en las que los positivos para ADN VPH son excesivamente frecuentes. En todas las lesiones cancerosas producidas por VPH se sobreexpresan E6 y E7, sin importar el tipo viral que las ha generado, de hecho una vez que se sobreexpresan E6 y E7 y se desarrolla la lesión, el curso de la enfermedad no varía en función del tipo de VPH.

Un positivo en esta técnica supone que la mujer está infectada por el VPH y el virus está expresando elevadas cantidades de E6 y E7, lo que a nivel clínico supone un mayor riesgo de progresión a lesiones severas. En estas pacientes debe considerarse llevar a cabo un mayor seguimiento.

HPV OncoTect utiliza la Hibridación in situ mediante sondas de ADN marcadas con fluorescencia para marcar el ARNm de E6 y E7, posteriormente utiliza la citometría de flujo para analizar célula a célula la muestra en busca de aquellas que sobrepasen los umbrales de marcaje de E6 y E7.

### **INFORMACIÓN ADICIONAL**

Muestra: Citología Cervical en base líquida.

Precio paciente: € 150

Precio CENTRO: € 60

## PRUEBAS QUE MARCAN LA DIFERENCIA

### – Secuenciación de los genes BRCA1 y BRCA 2 –

Los genes BRCA 1 y BRCA 2 son genes supresores tumorales localizados en el cromosoma 13 y 17 respectivamente. BCRA 1 es responsable del cáncer de mama familiar en el 45% de los casos, y del cáncer de mama y ovario familiar en más del 80%. BCRA 2 se asocia a su vez con el cáncer de mama en varones, el cáncer ovárico, prostático y pancreático. Está presente en aproximadamente el 35% de casos de incidencia familiar múltiple.

Las mujeres que presentan mutaciones en los genes BRCA 1 y/o BRCA 2 tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama o/y de ovario a lo largo de su vida. La mayoría de las mutaciones efectivas darán lugar a una proteína truncada. Tanto BRCA1 como BRCA2 se consideran genes implicados en el mantenimiento de la integridad genómica. Cuando se ve alterada su funcionalidad, se produce una acumulación de otras alteraciones genéticas que finalmente causan el proceso neoplásico.

Los laboratorios Labco cuentan con la nueva plataforma de Roche, el NGS 454 Junior, que permite realizar un tipo de secuenciación vanguardista, la NGS (*next generation sequencing*) pirosecuenciación. En este proceso se secuencian de forma simultánea los genes BRCA 1 y 2 de ocho pacientes a la vez.

Esta nueva técnica de secuenciación ya ha sido validada y consigue reducir enormemente los costes de secuenciación y los tiempos de respuesta.

Esta reducción en los costes permite la búsqueda de mutaciones en estos genes en más pacientes y familiares de pacientes con cáncer de mama a los que antes no se les ofrecía el estudio genético por su alto coste.

Así sabemos, que pacientes con un cáncer de mama antes de los 50 años, medular, triple negativo y sin antecedentes familiares, a los que antes no se les ofrecía el estudio, en el 18% de ellos vamos a encontrar una mutación en BRCA1 y 2.

Dada la patología molecular de éstos genes y su característica en la población española, realizamos el estudio en dos fases:

1. Secuenciación completa de BRCA 1 y 2. El tiempo de respuesta es de 8 semanas.
2. En la población española la proporción de grandes deleciones en ambos genes es menor del 10%. En caso de no identificarse una mutación patogénica mediante secuenciación, se realiza la técnica MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) en los dos genes. El tiempo de respuesta es de 4 semanas.

### INFORMACIÓN ADICIONAL

Muestra: 5-10 ml en EDTA.

Precio paciente: € 1.600

Precio CENTRO: € 1.200

## PRUEBAS QUE MARCAN LA DIFERENCIA

### – Prevención del cáncer de próstata, Análisis de PCA3 –

El cáncer de próstata es uno de los cánceres más frecuentemente diagnosticados en hombres. Sólo algunos cánceres de próstata son muy agresivos y, si son diagnosticados a tiempo, pueden ser controlados con el tratamiento apropiado. En las fases iniciales, la mayoría de los hombres con cáncer de próstata son asintomáticos. Si a usted le preocupa el cáncer de próstata, debería solicitar a su médico las pruebas disponibles para diagnosticar el cáncer de próstata de forma precoz.

El análisis de PCA3 es un nuevo análisis genético para ayudar en el diagnóstico del cáncer de próstata. Se recoge una muestra de orina después de un tracto rectal para determinar el valor de PCA3. El PCA3 es específico para el cáncer de próstata y, a diferencia del PSA, no está afectado por el agrandamiento de la próstata u otras enfermedades de la próstata no cancerosas. El valor de PCA3, además del tracto rectal y el PSA, proporciona información útil para ayudar a decidir si se debe hacer una biopsia o si ésta puede retrasarse.

Si usted ha tenido una biopsia positiva, el valor de PCA3 puede proporcionar información adicional sobre la agresividad del cáncer. Esto puede ayudar a decidir qué tratamiento es el apropiado.

#### INFORMACIÓN ADICIONAL

Muestra: Orina, tras masaje prostático

Precio paciente: € 470

Precio CENTRO € 360

## PRUEBAS QUE MARCAN LA DIFERENCIA

### – Adelantándonos al envejecimiento, problemas de visión –

#### GLAUCOMA PEX TEST

El Glaucoma pseudo-exfoliativo o glaucoma exfoliativo es un tipo de glaucoma que tiene lugar en personas afectadas por una enfermedad de origen genético denominada síndrome pseudo-exfoliativo (PEX). A nivel mundial la prevalencia de este tipo de síndrome es de alrededor del 10% en población de más de 60 años. El PEX provoca la síntesis de un polímero “anómalo” en las estructuras de sostén del cristalino. La enfermedad provoca la exfoliación progresiva de la cápsula anterior del cristalino (en la zona de la pupila) y la presencia en suspensión de pequeñas partículas procedentes de este proceso en el humor acuoso. Al drenarse el humor acuoso, se produce el depósito de estas partículas en el sistema de drenaje, dificultando la salida del líquido y por lo tanto generando un aumento de la presión intraocular que sostenida en el tiempo, produce la lesión del nervio óptico y la pérdida progresiva de la visión.

Alrededor del 50% de las personas que padecen PEX corren el riesgo de desarrollar Glaucoma de tipo pseudo-exfoliativo. Glaucoma PEX Test se basa en el estudio de dos genes del ADN relacionados con el desarrollo de glaucoma pseudo-exfoliativo.

El primer gen codifica para la enzima lisil oxidasa, responsable de estabilizar la unión del polímero formado por colágeno y elastina, asegurando su correcto funcionamiento en el espacio extracelular. La alteración de este gen conlleva la disminución del contenido de elastina generando un polímero “anómalo” responsable del desarrollo de la enfermedad.

Por otro lado el segundo gen analizado actúa regulando una proteína clave para la progresión del ciclo celular, cuya alteración facilita el proceso de apoptosis de las células ganglionares retinales. Este mismo gen está relacionado con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, sugiriendo su relación con la degeneración del nervio óptico en el glaucoma.

#### MACULA TEST

La DMAE es una enfermedad degenerativa crónica que supone un importante problema de salud pública, a pesar de ser una gran desconocida entre la población general. Se estima que la incidencia de la DMAE en España supera cada año los 26.000 nuevos casos, siendo la principal causa de ceguera legal en el mundo occidental en personas mayores de 55 años; una de cada tres personas sufrirá esta enfermedad al alcanzar los 75 años de vida. El diagnóstico precoz es clave ya que en ausencia de tratamiento, la enfermedad puede evolucionar con mayor rapidez.

El test de riesgo genético de sufrir DMAE se basa en el estudio de dos grupos de genes del ADN. El primer grupo corresponde a ciertos componentes del sistema del complemento y el segundo grupo está relacionado con el estrés oxidativo celular.

El sistema del complemento es una cascada enzimática presente de manera natural en el organismo, cuya función es eliminar patógenos del torrente sanguíneo mediante dos vías diferentes de acción. Los pacientes que sufren DMAE presentan un aumento en la actividad del complemento, asociado a un mayor nivel de inflamación, capaz de dañar el tejido ocular.

Por otro lado las alteraciones en el equilibrio oxidativo, pueden generar radicales libres capaces de dañar seriamente las células y aún más los fotorreceptores de la retina debido a su baja capacidad de regeneración.

Por la importante relación que estos procesos tienen con el curso de la enfermedad, determinar la susceptibilidad genética a sufrirlas nos permite clasificar el riesgo genético de sufrir DMAE asociado a cada paciente.

#### INFORMACIÓN ADICIONAL

Muestra: Saliva (kit específico). Cuestionario clínico y consentimiento informado (que incluye datos de exploración física y de laboratorio).

<b>Glaucoma Pex Test</b>	PVP Paciente: € 300	Precio CENTRO: € 160
<b>Macula Test</b>	PVP Paciente: € 300	Precio CENTRO: € 160
<b>Combo EYE TEST</b>	PVP Paciente: € 510	Precio CENTRO € 270

## **PRUEBAS QUE MARCAN LA DIFERENCIA**

### **– Salud Cardiovascular, Cardiohealth –**

CardioHealth es un test genético de riesgo cardiovascular. Determina el aumento de riesgo de sufrir un infarto a edad temprana, relacionado con la genética inflamatoria del paciente. Se basa en el estudio del gen de la IL-1.

La inflamación es la respuesta del cuerpo a un daño, una infección o una amenaza sobre los tejidos internos del organismo. Constituye un proceso natural defensivo necesario y útil.

Cuando la respuesta inflamatoria es excesiva o se cronifica, pasa a ser un importante factor de riesgo cardiovascular. El motivo es la estrecha relación entre el proceso inflamatorio y la aterosclerosis. La excesiva respuesta inflamatoria en el organismo puede desencadenar el proceso de formación de una placa de ateroma. Esta placa con el tiempo puede generar un bloqueo en las arterias dando lugar a una patología cardiovascular.

Entre los primeros genes activados por cualquier factor iniciador del proceso inflamatorio, están la IL-1 y el Factor de necrosis tumoral (TNF-alfa). Estas moléculas se activan entre sí y son componentes críticos de la inflamación. La IL-1 ha sido calificada como un punto de empuje clave de la cascada inflamatoria, y su expresión es crucial en la patogénesis de diversas enfermedades crónicas.

Se ha encontrado una relación entre varios SNPs que codifican para la IL-1 y la expresión de esta citoquina, clave en los procesos inflamatorios. Estas variaciones genéticas entre individuos provocan que diferentes personas tengan diferentes grados de respuesta inflamatoria ante el mismo estímulo. Es importante recalcar que las variaciones genéticas de la IL-1 no causan la enfermedad, pero pueden modificar el curso y el desarrollo de la misma.

La muestra de cada paciente gestionada por Labco es enviada a Estados Unidos para su análisis en un laboratorio de alta tecnología que cumple la regulación CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments). Una vez analizada la muestra, el resultado es recibido y comprobado por el grupo Labco.

**Resultado riesgo no aumentado:** El patrón genético determina que no tiene un aumento de riesgo basado en la genética de la interleukina 1 (IL-1) a sufrir un infarto, encontrándose en el grupo genotípico de menor riesgo inflamatorio.

**Resultado riesgo aumentado:** El patrón genético de la IL-1 indica que tiene una tendencia a sobreproducir moléculas inflamatorias en su torrente sanguíneo -alrededor del doble del promedio- lo que aumenta su riesgo de infarto. Ante este resultado no hay que alarmarse, los niveles de inflamación pueden ser controlados.

## **INFORMACIÓN ADICIONAL**

Muestra: 2 Raspados bucales, uno de cada carrillo.

Precio: € 350

Precio CENTRO € 200

## PRUEBAS QUE MARCAN LA DIFERENCIA

### – Medición de la longitud de los Telómeros (Life Length) –

Los telómeros son los extremos de los cromosomas, los cuales desempeñan un papel fundamental en la protección de su integridad. Análogamente, son como las fundas de plástico del extremo de los cordones de los zapatos, que impiden que éstos se deshilachen.

Los telómeros están formados por repeticiones en tándem de una secuencia de ADN, conservada a lo largo de la evolución (TTAGGG en vertebrados), y proteínas asociadas (también llamadas proteínas de unión al telómero o “shelterinas”). La función de los telómeros es proteger los extremos de los cromosomas de las actividades de reparación y degradación del ADN, asegurando, por tanto, la correcta funcionalidad y viabilidad de las células.

La telomerasa es una enzima que es capaz de mantener los telómeros y reparar aquéllos que son cortos re-alargándolos. Con ese fin, la telomerasa añade nuevas repeticiones teloméricas a los extremos del cromosoma. En situaciones no patológicas, la telomerasa se asocia a la pluripotencia celular (fases tempranas del desarrollo embrionario), así como en ciertos nichos donde se pueden localizar células madre adultas. La telomerasa es muy abundante en situaciones patológicas, como el cáncer, donde mantiene el crecimiento y división indefinida de las células cancerosas, convirtiéndolas en inmortales. Las células sanas normalmente producen poca o nada de telomerasa y, en consecuencia, sus telómeros se acortan progresivamente con los sucesivos ciclos de división celular, hasta que alcanzan una longitud críticamente corta que desencadena la muerte de la célula o una parada celular irreversible denominada senescencia replicativa. Este fenómeno es conocido como el Límite de Hayflick.

La longitud de los telómeros a una determinada edad es uno de los mejores marcadores moleculares (biomarcadores) del grado de envejecimiento del organismo, y por tanto puede ser utilizada para estimar la edad biológica del mismo. La longitud de las repeticiones teloméricas se erosiona progresivamente con el aumento de la edad del organismo, como consecuencia de la multiplicación celular necesaria para regenerar los tejidos. Esto ocurre tanto en las células diferenciadas como en sus correspondientes células madre, y se ha demostrado que cuando los telómeros se erosionan por debajo de una longitud mínima (telómeros críticamente cortos), ésto impide la capacidad de las células madre para regenerar los tejidos. Numerosos estudios usando modelos de ratón modificados genéticamente demuestran que la acumulación de telómeros críticamente cortos es suficiente para causar el envejecimiento del organismo, y que intervenciones que disminuyen la velocidad de este acortamiento con la edad, como la expresión forzada de la telomerasa, enzima que sintetiza el telómero, es también suficiente para retrasar el envejecimiento y aumentar la longevidad. Así pues, estrategias terapéuticas basadas en la activación de la telomerasa se vislumbran como potencialmente importantes para el tratamiento o la cura de enfermedades relacionadas con la edad. Los telómeros y la telomerasa son también relevantes en la biología del cáncer. Más del 95% de todos los tipos de tumores activan la telomerasa durante su formación, con objeto de seguir dividiéndose indefinidamente. La telomerasa se considera, por tanto, necesaria para mantener el crecimiento del cáncer. Las terapias dirigidas para inhibir la actividad telomerasa están siendo probadas actualmente en ensayos clínicos de varios tipos de tumores humanos.

[Oferta CLIMESA agosto 2012](#)

No todos los individuos envejecen a la misma velocidad, independientemente de que puedan tener la misma edad cronológica. Por tanto, es importante tener marcadores moleculares (diferentes de la edad cronológica) que puedan estimar el grado de envejecimiento de un organismo. Esta información puede ser de utilidad para que médicos y profesionales sanitarios puedan predecir el desarrollo prematuro de ciertas enfermedades relacionadas con la edad, e intentar reducir al mínimo este riesgo modificando el estilo de vida (por ejemplo, se ha demostrado que la obesidad y el tabaquismo llevan a una pérdida acelerada de telómeros), vigilar más de cerca la dinámica de nuestros telómeros con los años o beneficiarse de posibles activadores de la telomerasa, que permitan realargar los telómeros o por lo menos frenar su acortamiento. Cada vez hay más pruebas que indican que la longitud de los telómeros es un buen indicador del grado de envejecimiento de un organismo.

¿Para qué necesito conocer mi edad biológica? En primer lugar, porque es un excelente indicador del estado de salud general. El paso de los años es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de la mayor parte de las enfermedades mortales y crónicas que afectan a los países desarrollados. En segundo lugar, porque el conocimiento de nuestra edad biológica permite comprender mejor qué estilos de vida influyen en el envejecimiento y nos ofrece la oportunidad de llevar a cabo las modificaciones apropiadas. En tercer lugar, a medida que los médicos y la comunidad médica introduzcan e incorporen nuestras mediciones en su actividad diaria, permitirá progresivamente ofrecer una medicina más personalizada al considerar en cada paciente su edad biológica.

Nosotros medimos la longitud de los telómeros por FISH cuantitativa (Q-FISH) en núcleos en interfase, tanto en cortes de tejidos (Telomapping) como en células de la sangre o cualquier otro tipo de célula capaz de crecer o de pegarse a una placa de cultivo (HT Q-FISH). La técnica de Q-FISH es una hibridación "in situ" en la que los telómeros se marcan con una sonda telomérica fluorescente. Cada sonda telomérica reconoce un número fijo de repeticiones teloméricas. Por esta razón, la intensidad de la fluorescencia que emite cada telómero es directamente proporcional a la longitud del mismo. Los valores de fluorescencia telomérica se pueden transformar en valores de longitud telomérica para cada señal telomérica individual, de tal modo que es posible medir la longitud telomérica media así como el porcentaje de telómeros cortos de una población celular. La Tecnología de Análisis de Telómeros TAT de Life Length comprende dos protocolos validados que permiten la determinación de la longitud de los telómeros a nivel individual, tanto de muestras celulares (HT Q-FISH) como de tejidos (Telomapping). La técnica HT Q-FISH se utiliza principalmente para cuantificar la longitud del telómero de células mononucleares (PBMC) o células blancas (WBC) de sangre periférica, pero puede usarse con cualquier tipo de célula que pueda ser adherida a una placa de cultivo (fibroblastos, queratinocitos, hepatocitos, neuronas, etc.).

#### INFORMACIÓN ADICIONAL

Muestra: 5 ml de sangre.

Precio: € 670

Precio para CENTRO € 520

## PRUEBAS PRÓXIMAMENTE DISPONIBLES

### – Prevención del cáncer de endometrio, GynEC®-DX –

El cáncer de endometrio es un cáncer que se forma en el tejido que cubre el útero. Es el cáncer genital más frecuente en mujeres en el mundo, con cerca de 300.000 nuevos casos reportados anualmente. En EEUU y Europa es el cáncer ginecológico con más incidencia reportándose 40.000 y 57.000 nuevos casos, respectivamente, cada año.

En España, alrededor de 4.400 mujeres son diagnosticadas con esta patología cada año. Uno de los principales síntomas de la enfermedad es la aparición de hemorragias uterinas después de la menopausia. El cáncer de endometrio tiene un tratamiento con buenos resultados si la detección es precoz.

El producto se ha validado en un ensayo clínico multicéntrico con doble ciego en el que han participado 14 hospitales españoles, entre ellos la Red Española de Investigación Traslacional en Oncología Ginecológica “*REDITOG*”, y Hospital Vall d'Hebron. El estudio ha sido coordinado por el Dr. Jordi Ponce, y el Dr. Antonio Gil.

GynEC®-DX es un producto basado en el análisis de expresión génica de 5 biomarcadores, es un análisis poco invasivo que se lleva a cabo sobre aspirados uterinos. GynEC®-DX identifica el cáncer de endometrio con excelente valor predictivo negativo (VPN) (97%), excelente especificidad (95%) y buena sensibilidad (80%). El test detecta tanto tumores de Tipo I como de Tipo II.

La combinación de GynEC®-DX con el análisis de la biopsia de aspirado tiene un excelente VPN (99%) y una especificidad del 96% con una sensibilidad del 92%. GynEC®-DX utilizado junto con la biopsia mejora la sensibilidad.

#### INFORMACIÓN ADICIONAL

Muestra: Muestra aspirado de tejido endometrial.

Precio: XXX €

