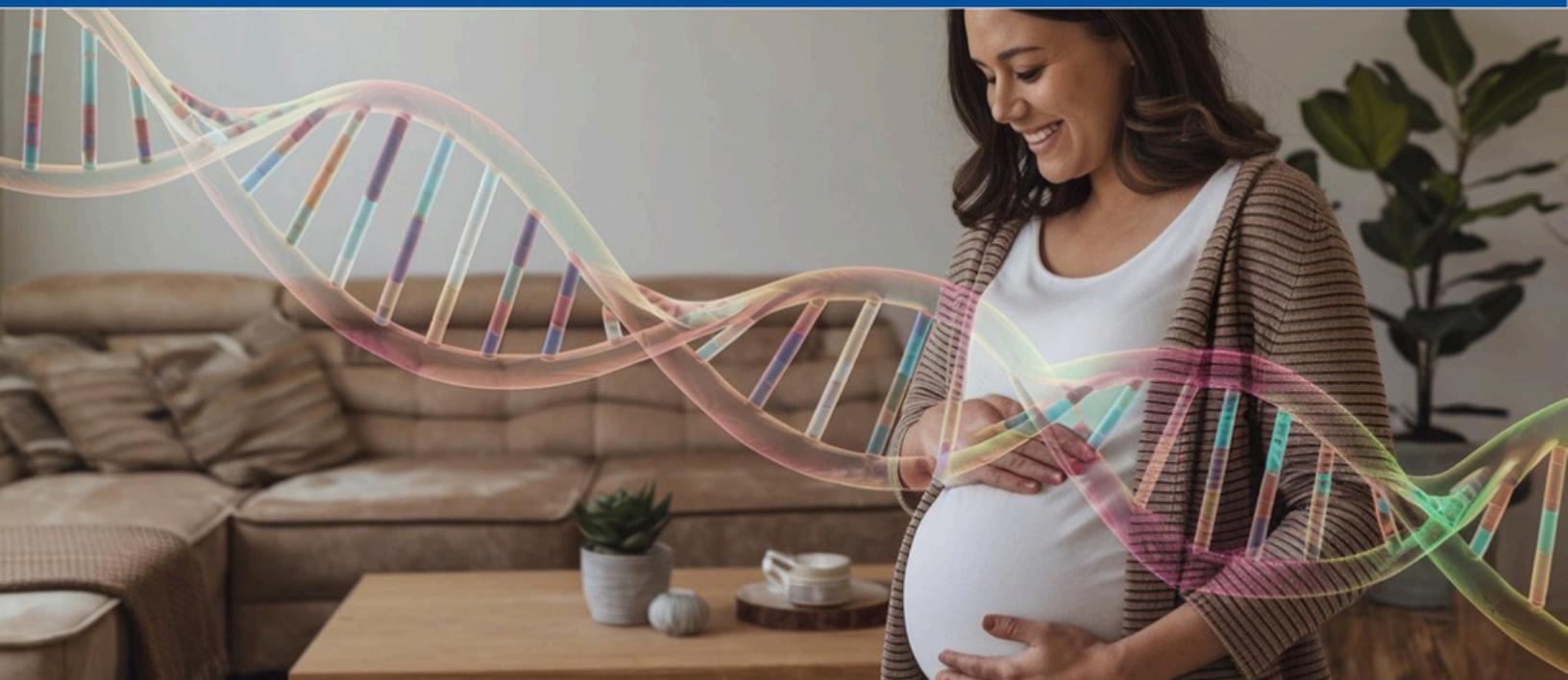


# NEOMAZ®



Estudios moleculares  
y genómicos



NEOMAZ®  
PRENATAL-DNA





## Seguro, Completo y preciso.

NeoMaz® Prenatal-DNA se realiza a través de la secuenciación completa del genoma humano, ofrece una precisión de  $\geq 99\%$  para aneuploidías comunes, microdelecciones y predicción del sexo fetal a partir de las 10 semanas de gestación.

La detección de anomalías cromosómicas en el periodo prenatal, permite a los futuros padres tomar decisiones reproductivas informadas, recibir consejería genética oportuna, así como la intervención médica de manera temprana en los casos que lo ameriten.

### ¿Qué es NeoMaz Prenatal-DNA?

Esta prueba evalúa el DNA libre de células (cfDNA por sus siglas en inglés) placentario que circula en la sangre de una mujer embarazada en busca de aneuploidías, es decir, el número anormal de cromosomas. Es más preciso para detectar aneuploidías fetales comunes ya que tiene tasas de detección más altas y tasas de falsos positivos más bajas que las pruebas de detección tradicionales durante el embarazo temprano.<sup>1</sup> También es no invasivo y no presenta riesgo de aborto espontáneo, como lo hacen los métodos invasivos.<sup>1</sup> Dependiendo de la tecnología y el laboratorio utilizados, las pruebas de tamiz prenatal pueden variar desde el análisis de cromosomas seleccionados hasta la detección de todos los cromosomas. El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos recomienda que a todas las mujeres, independientemente de su edad, se les ofrezcan pruebas de detección y / o diagnóstico para las afecciones cromosómicas durante el embarazo.<sup>1</sup>

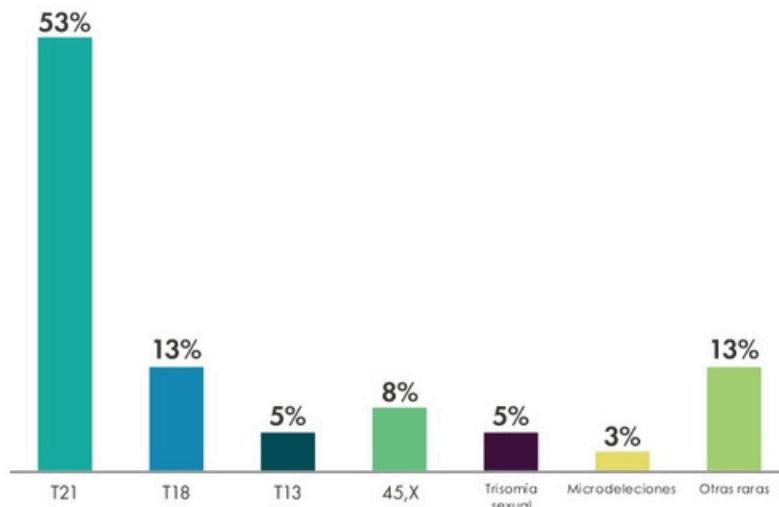
### Anomalías cromosómicas en el embarazo

La incidencia de aneuploidías de cromosomas completos aumenta con la edad materna y la mayoría de estas anomalías son incompatibles con la vida, ya sea porque impiden que el embrión se implante o porque provocan un aborto espontáneo. Algunas aneuploidías de cromosomas completos (Figura 1) pueden tolerarse durante el embarazo y dar lugar a un nacimiento vivo.

Las aneuploidías más comunes que involucran cromosomas no sexuales son la trisomía 21 (T21), la trisomía 18 (T18) y la trisomía 13 (T13). La trisomía se refiere a la presencia de tres copias de un cromosoma en lugar de dos, y la monosomía se refiere a la presencia de un solo cromosoma. Los bebés con T21, T18 o T13 que sobreviven al embarazo tienen discapacidades intelectuales y defectos congénitos físicos.

También hay varias formas de aneuploidías de cromosomas sexuales (que involucran a los cromosomas X e Y), que causan presentaciones clínicas más leves y, por lo tanto, es menos probable que se diagnostiquen prenatalmente.

Figura 1: Desglose de los tipos de anomalías cromosómicas observadas antes del nacimiento o en bebés menores de 1 año



Adaptado de Wellesley D, et al. (2012).<sup>2</sup> Cabe destacar que la barra de microdelecciones abarca todas las microdelecciones observadas (no solo las más frecuentes).



Las delecciones subcromosómicas también conocidas como microdelecciones, representan otro tipo de anomalía cromosómica. Las microdelecciones causan una variedad de características clínicas que incluyen discapacidades intelectuales y retrasos en el desarrollo, según su tamaño y ubicación. Muchos niños con síndromes asociados a microdelecciones no son diagnosticados hasta después del nacimiento. A diferencia de la incidencia de aneuploidías de cromosomas completos, la incidencia de microdelecciones no está relacionado con la edad materna. Debido a que la frecuencia combinada de síndromes de microdelecciones en todos los grupos de edad materna es apreciable y debido a que la metodología del **Tamiz Prenatal No Invasivo (TPNI)** puede detectarlos técnicamente, las pruebas de TPNI a menudo incluyen la opción de identificar un subconjunto de microdelecciones comunes.



## Lo que ofrece NeoMaz PRENATAL-DNA

El método de Secuenciación del Genoma Completo (WGS por sus siglas en inglés) desarrollado y validado en Estados Unidos, utiliza secuenciación y bioinformática de última generación desarrolladas a medida para analizar con precisión la sangre materna en busca de anomalías cromosómicas fetales. El método WGS está bien establecido para este estudio y se ha demostrado en muchos estudios que tiene una sensibilidad y especificidad excelentes para detectar aneuploidías comunes. El Tamiz Prenatal basado en WGS también funciona mejor que otros métodos de tamiz prenatal que se basan en polimorfismos de un solo nucleótido, particularmente cuando hay una baja concentración de DNA fetal en relación con el DNA materno en la muestra de sangre [es decir, Fracción Fetal Baja (FFB).] <sup>3,4</sup>

La Tabla 1 enumera las anomalías cromosómicas detectadas por el TPNI de TamizMas. En embarazos únicos, el método WGS puede detectar con precisión trisomías comunes (es decir, T13, T18 y T21), aneuploidías de cromosomas sexuales y microdelecciones comunes específicas (es decir, 1p36.3-p36.2, 4p16.3-p16.2, 5p15.3-p15.1, 15q11.2-q13.1 y 22q11.21). En embarazos gemelares, puede detectar con precisión T13, T18 y T21, así como la presencia de material del cromosoma Y.

**Tabla 1. Detecciones que ofrecen NeoMaz PRENATAL-DNA**

Trisomías analizadas	Microdelecciones analizadas*	Trastornos de los cromosomas sexuales analizados**
Síndrome de Down Trisomía 21	Síndrome de delección 1p36	Síndrome de Turner Monosomía X
Síndrome de Edwards Trisomía 18	Síndrome de DiGeorge Síndrome de delección 22q11.2	Síndrome triple X 47,XXX
Síndrome de Patau Trisomía 13	Síndrome de Angelman/Síndrome de Prader-Willi Síndrome de delección 15q11.2	Síndrome de Klinefelter 47,XXY
	Síndrome de Cri du Chat Síndrome de delección 5p15.2	Síndrome de Jacob 47,XYY
	Síndrome de Wolf-Hirschhorn Síndrome de delección 4p16.3	

\*El análisis de microdelección no está disponible para embarazos gemelares.

\*\*El análisis de los cromosomas sexuales para gemelos le puede indicar si tiene un bebé de sexo masculino. Sin embargo, no es capaz de determinar si hay más de un bebé de sexo masculino o de detectar cuál de los gemelos es de sexo masculino.



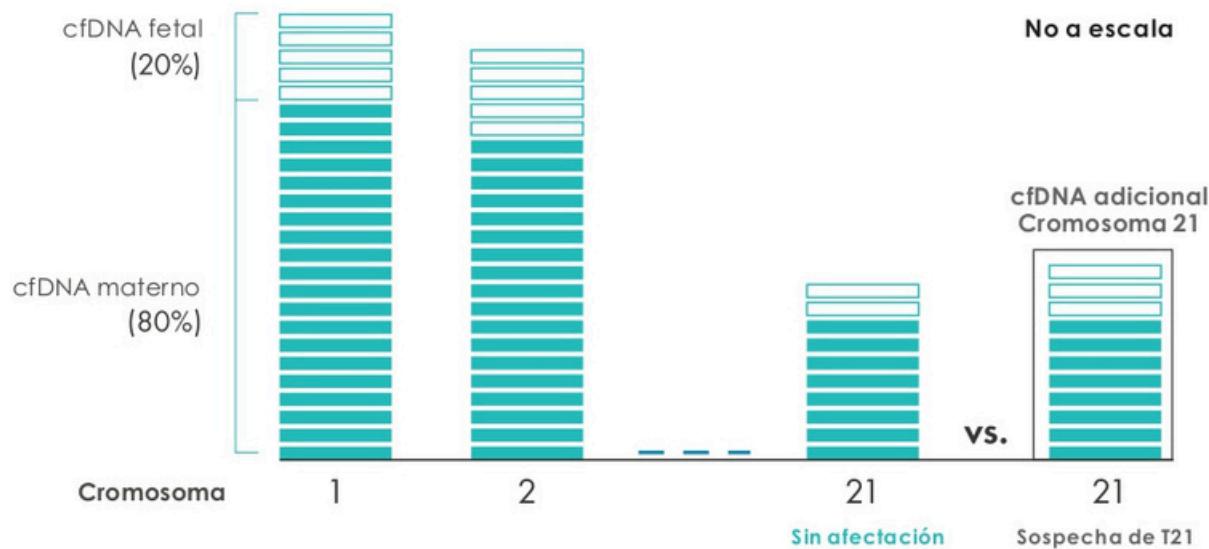
## ¿Cómo se realiza NeoMaz PRENATAL-DNA?

La prueba se realiza en muestras de sangre materna extraídas a las 10 semanas de gestación o posteriores. Después de aislar el cfDNA total del plasma materno, los fragmentos de DNA se amplifican y se someten a WGS masivamente paralelo con una profundidad de cobertura de 0.4x – 4x. El número de copias y FFB se analizan utilizando una tubería de bioinformática desarrollada a medida.

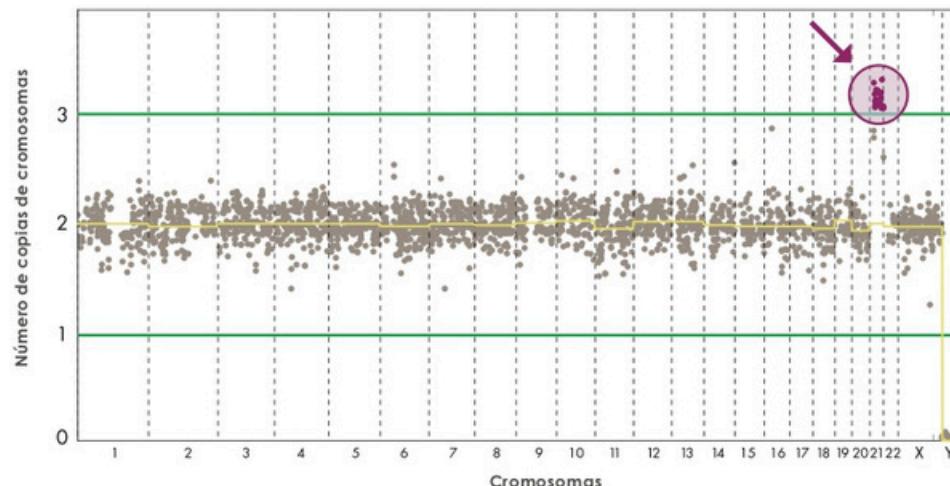
Se mide el número y la distribución de las lecturas de secuencia en todos los cromosomas objetivo, y la distribución se normaliza a una línea de base del número de copias que se establece utilizando muestras euploides (es decir, aquellas con un número normal de cromosomas). A continuación, se determinan la FFB y el sexo fetal para cada muestra estimando la proporción entre los fragmentos de DNA derivados de la placenta y los derivados de la madre en función de las diferencias observables entre ellos, como el tamaño del fragmento de DNA y la presencia de lecturas de secuencias derivadas del cromosoma Y.

Si el número de copias de cualquier región genómica en el rango notificable se desvía de un patrón esperado (es decir, debido a una abundancia excesiva o insuficiente de lecturas de secuencia de un cromosoma o región subcromosómica específica), se anota como una anomalía en el número de copias fetales notificables. La Figura 2 muestra un ejemplo de resultados de TPNI para un feto con mayor riesgo de T21 basado en lecturas de secuenciación adicionales derivadas del cromosoma 21.

**Figura 2: Material cromosómico específico observado versus esperado en una muestra de sangre materna que indica T21 en el feto**



El gráfico superior es una representación de la cantidad de lecturas de DNA materno versus fetal por cromosoma. El gráfico inferior muestra la sobreabundancia de lecturas de secuenciación del cromosoma 21 (violeta), consistente con la trisomía 21. Las líneas continuas verdes superior e inferior, respectivamente, indican la ubicación esperada de trisomía (ganancia de cromosoma) y monosomía (pérdida de cromosoma) en comparación con un cariotipo normal. Las líneas verdes son relativas a las FF en cada muestra.





## Validación del ensayo de Tamiz Prenatal de TamizMas PRENATAL-DNA

### Métodos

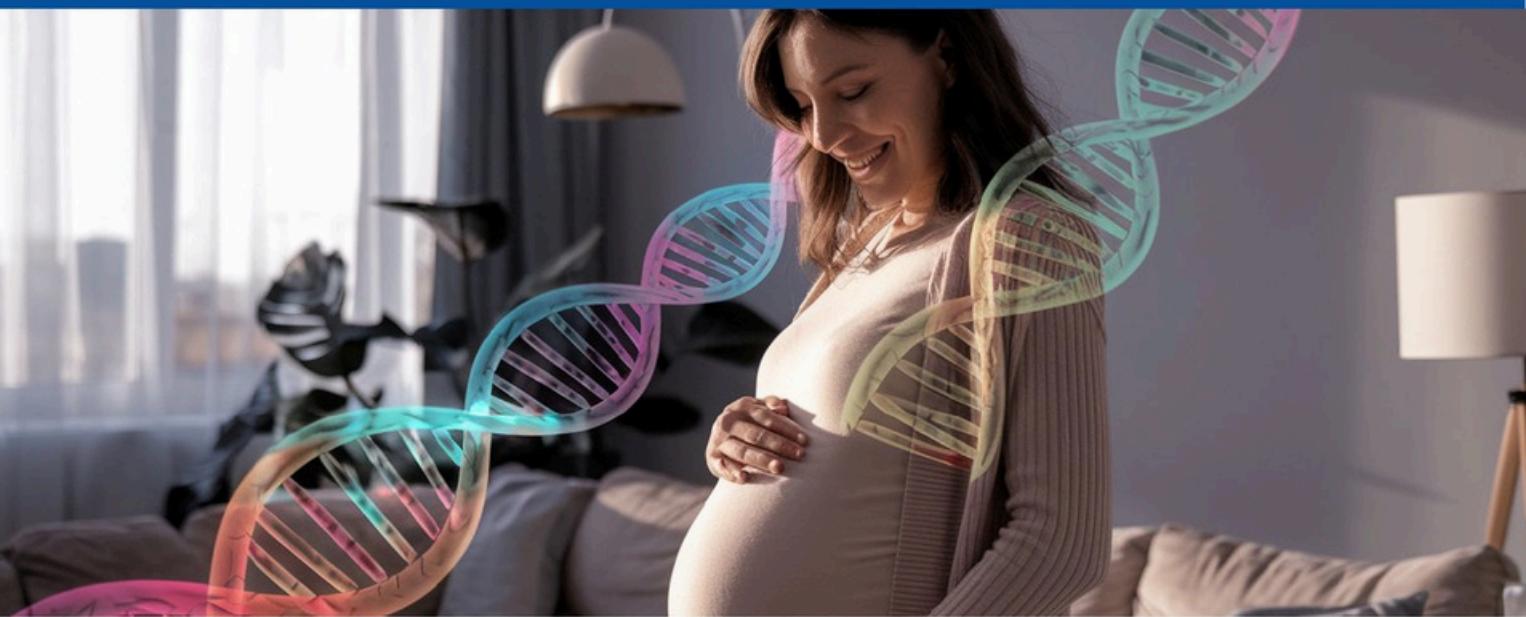
La precisión, los límites de detección (LOD por sus siglas en inglés), es decir, las Fracciones Fetales (FF) más bajas en las que se espera que se detecten anomalías cromosómicas con alta probabilidad y la precisión del método de este Tamiz Prenatal No Invasivo se validaron utilizando > 1200 muestras únicas. La mayoría de estas muestras se habían sometido previamente a un TPNI utilizando un método WGS, y un subconjunto de muestras tenía resultados de diagnóstico conocidos (basados en pruebas de diagnóstico y resultados clínicos). El ensayo se diseñó para informar con precisión muestras con FF tan bajo como 1%. El rendimiento general del ensayo se evaluó por variante y se comparó entre muestras con FF de 1% - 4% y aquellas con FF > 4%. Para estudiar el rendimiento del ensayo a FF más bajos, se realizaron estudios LOD utilizando un conjunto de muestras tituladas que consta de varias mezclas de muestras aneuploidías y euploidías.

### Resultados

La media de FF en el conjunto de muestras de validación fue del 12,5% (+/- 5,1%), con una edad gestacional media de 15,2 semanas (+/- 5,5 semanas). La Tabla 2 resume los datos de validación para la sensibilidad, especificidad y precisión específicas de la variante en estas muestras. Cabe destacar que el rendimiento del ensayo fue similar para muestras con FF de 1% - 4% y muestras con FF > 4%, lo que nos permite establecer que el método de TPNI demuestra una alta sensibilidad y especificidad para todas las aneuploidías cromosómicas notificables analizadas con FF  $\geq 1\%$  y edad gestacional  $\geq 10$  semanas para embarazos únicos y gemelares. Los estudios LOD mostraron una confianza del 95% en aproximadamente el 1% de FF para todas las anomalías cromosómicas completas notificables. La precisión (entre análisis e intra análisis) fue del 100% en FF > 4% para todas las aneuploidías y microdelecciones notificables, con la excepción de 5p15.3-p15.1, para el cual fue del 90%.

Tabla 2: Sensibilidad, especificidad y precisión.

Cromosoma/ Variante	Sensibilidad	95% CI	Especificidad	95% CI	Precisión	95% CI
<b>Embarazos únicos</b>						
T13	$\geq 99.99$ (12/12)	73.54-100.0	99.69 (973/976)	99.10-99.94	99.70 (985/988)	99.12-99.94
T18	$\geq 99.99$ (32/32)	89.11-100.0	$\geq 99.99$ (946/946)	99.61-100.0	$\geq 99.99$ (978/978)	99.62-100.0
T21	$\geq 99.99$ (50/50)	92.89-100.0	99.89 (900/901)	99.38-100.0	99.89 (950/951)	99.42-100.0
XY	$\geq 99.99$ (44/44)	91.96-100.0	$\geq 99.99$ (516/516)	99.29-100.0	$\geq 99.99$ (560/560)	99.34-100.0
XX	98.33 (59/60)	91.06-99.96	99.14 (462/466)	97.82-99.77	99.05 (521/526)	97.8-99.69
XO	$\geq 99.99$ (10/10)	69.15-100.0	99.89 (893/894)	99.38-100.0	99.89 (903/904)	99.39-100.0
XXY	$\geq 99.99$ (8/8)	63.06-100.0	$\geq 99.99$ (899/899)	99.59-100.0	$\geq 99.99$ (907/907)	99.59-100.0
XXX	$\geq 99.99$ (1/1)	2.50-100.0	99.89 (872/873)	99.36-100.0	99.89 (873/874)	99.36-100.0
XY	$\geq 99.99$ (3/3)	29.24-100.0	$\geq 99.99$ (916/916)	99.60-100.0	$\geq 99.99$ (919/919)	99.06-100.0
Cromosoma/ Variante	Sensibilidad	95% CI	Especificidad	95% CI	Precisión	95% CI
<b>Embarazos gemelares*</b>						
T13	$\geq 99.99$ (1/1)	2.50-100.0	$\geq 99.99$ (119/119)	96.95-100.0	$\geq 99.99$ (120/120)	96.97-100.0
T18	$\geq 99.99$ (1/1)	2.50-100.0	$\geq 99.99$ (119/119)	96.95-100.0	$\geq 99.99$ (120/120)	96.97-100.0
T21	$\geq 99.99$ (2/2)	15.81-100.0	$\geq 99.99$ (116/116)	96.87-100.0	$\geq 99.99$ (118/118)	96.92-100.0
Presencia de Y	$\geq 99.99$ (1/1)	2.50-100.0	$\geq 99.99$ (33/33)	89.42-100.0	$\geq 99.99$ (34/34)	89.72-100.0
Ausencia de Y	$\geq 99.99$ (1/1)	2.50-100.0	$\geq 99.99$ (73/73)	95.07-100.0	$\geq 99.99$ (74/74)	95.14-100.0



Cromosoma/ Variante	Sensibilidad	95% CI	Especificidad	95% CI	Precisión	95% CI
<b>Microdelecciones*</b>						
1p36	≥99.99 (5/5)	47.82-100.0	≥99.99 (227/227)	98.39-100.0	≥99.99 (232/232)	98.42-100.0
4p16.3-p16.2/ Wolf-Hirschhorn	≥99.99 (3/3)	29.24-100.0	≥99.99 (229/229)	98.4-100.0	≥99.99 (232/232)	98.42-100.0
5p15.3-p15.1/ Cri-du-chat	85.71 (6/7)	42.13-99.64	≥99.99 (225/225)	98.37-100.0	99.57 (231/232)	97.62-99.99
15q11.2-q13.1/ Prader-Willi & Angelman	≥99.99 (7/7)	59.04-100.0	99.56 (224/225)	97.55-99.99	99.57 (231/232)	97.62-99.99
22q11.21/ DiGeorge	75.00 (3/4)	19.41-99.37	≥99.99 (226/226)	98.38-100.0	99.57 (229/230)	97.60-99.99

\* Estos son datos preliminares, se continuará monitoreando y recolectando resultados.

Abreviatura: IC = intervalo de confianza.

## Resumen

El extenso estudio de validación del Tamiz Prenatal basado en la Secuenciación Completa del Genoma demostró una precisión ≥99%, alta precisión y LOD bajos, con FF tan bajas como 1% en todas las anomalías cromosómicas notificables.

## Referencias

- Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics, and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice bulletin no.163: screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2016;127(5):e123-37.
- Wellesley D, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J of Hum Gen*. 2012;20(5):521-6.
- Artieri CG, et al. Noninvasive prenatal screening at low fetal fraction: comparing whole-genome sequencing and single-nucleotide polymorphism methods. *Prenat Diagn*. 2017;37(5):482-90.
- Hancock S, et al. Clinical experience across the fetal-fraction spectrum for a non-invasive prenatal screen with low test-failure rate. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Published online October 31, 2019.