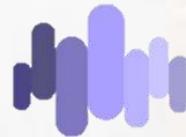


Nuevas Tecnologías para el Diagnóstico Molecular en Cáncer Hereditario

*Círculo Médico de Rosario
1 de julio de 2019*



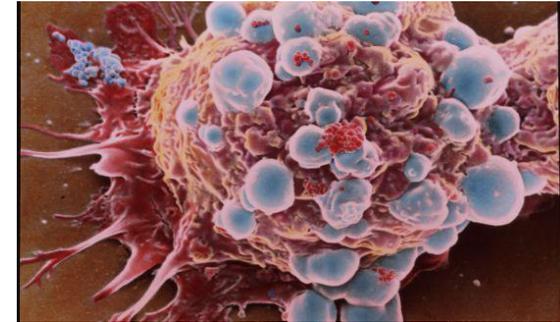
DRA. NADIA CAMBADOS

Especialista en Oncología

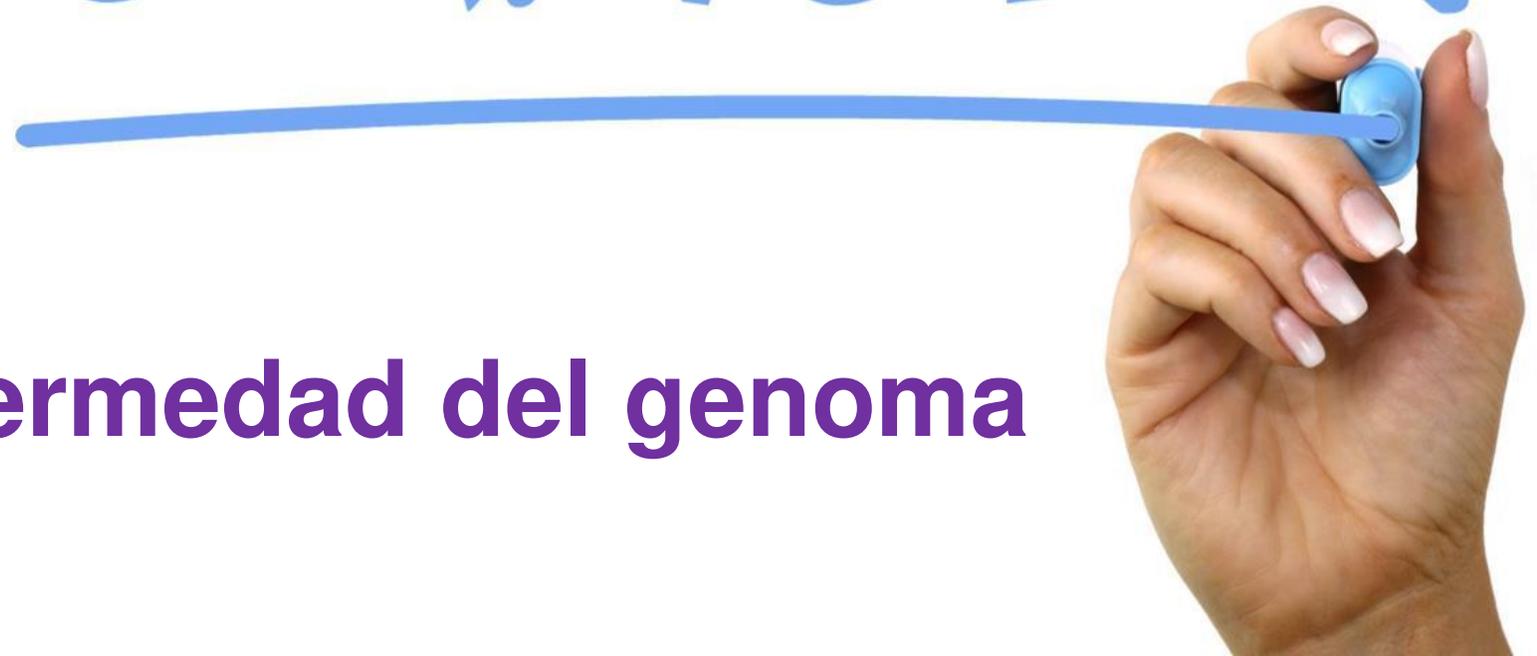
nadia.cambados@heritas.com.ar

Programa

- **Introducción:**
 - ✓ El cáncer como enfermedad del genoma
 - ✓ Etiología del cáncer
 - ✓ Heterogeneidad genética (*Genetic Overlap*)
- **Síndrome de Cáncer Hereditario**
 - ✓ Ejemplo 1: Mama y Ovario
 - ✓ Ejemplo 2: CCR
- **Aplicación de tecnologías de secuenciación masiva de última generación (NGS).**
 - ✓ Trazabilidad de las muestras, métricas de calidad
 - ✓ Análisis bioinformático
 - ✓ Análisis de variantes obtenidas (ACMG)
 - ✓ Generación de reporte
 - ✓ Controles de calidad

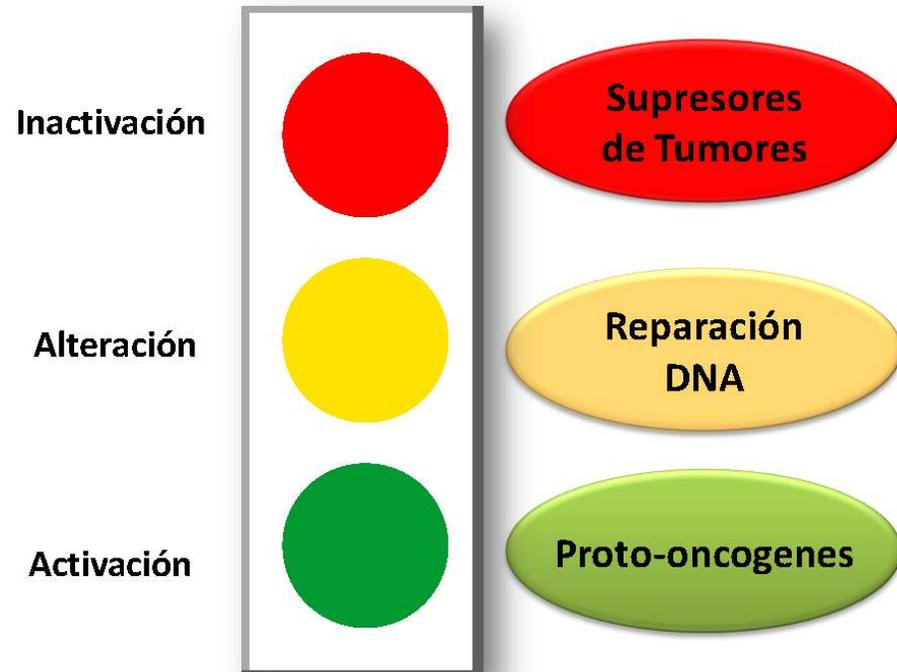


CANCER



Es una enfermedad del genoma

¿Qué genes pueden verse afectados?



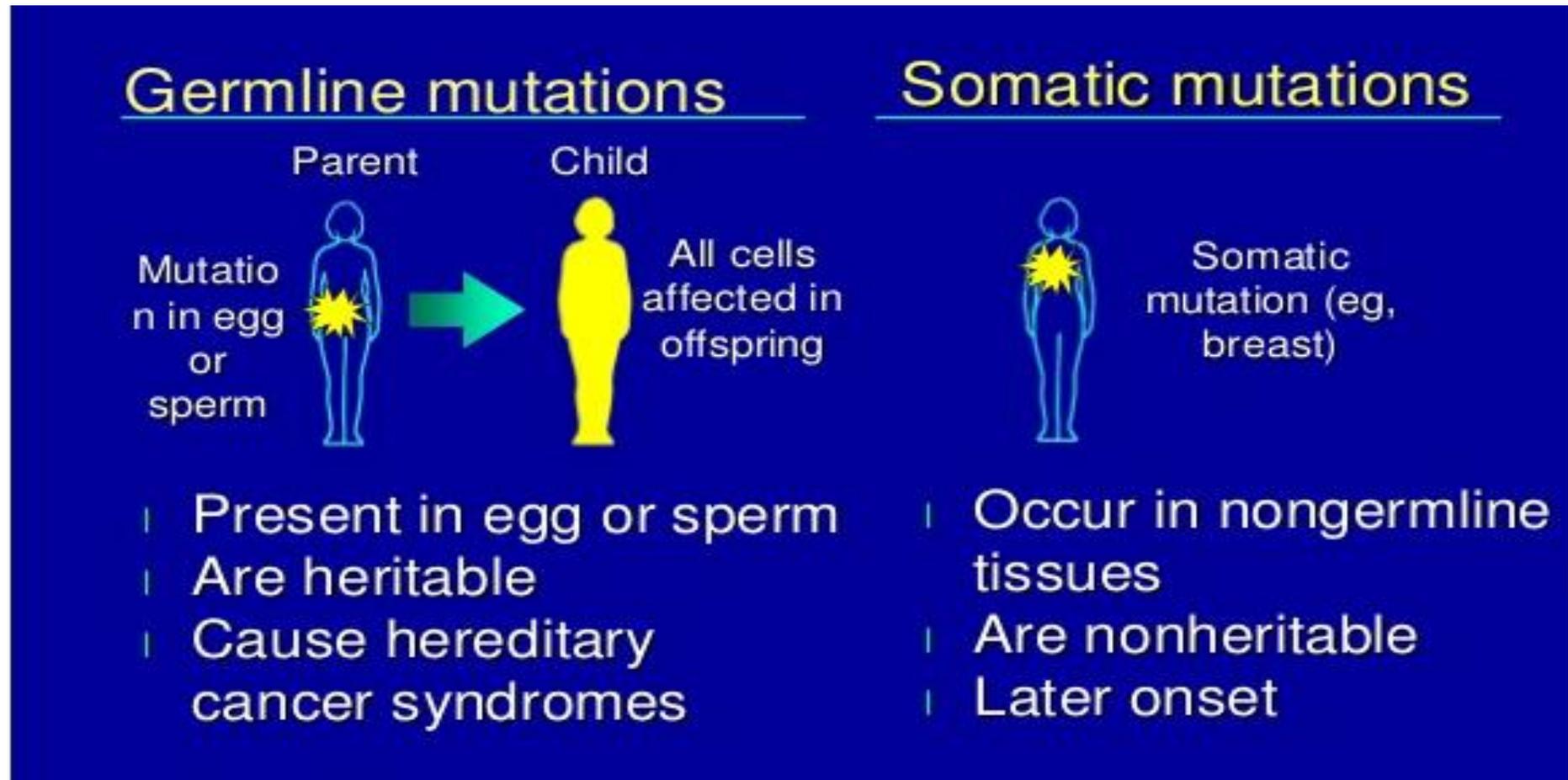
- Ambos alelos afectados
- Pérdida de función de una proteína

- Pérdida de función
- Aumento de la tasa mutacional

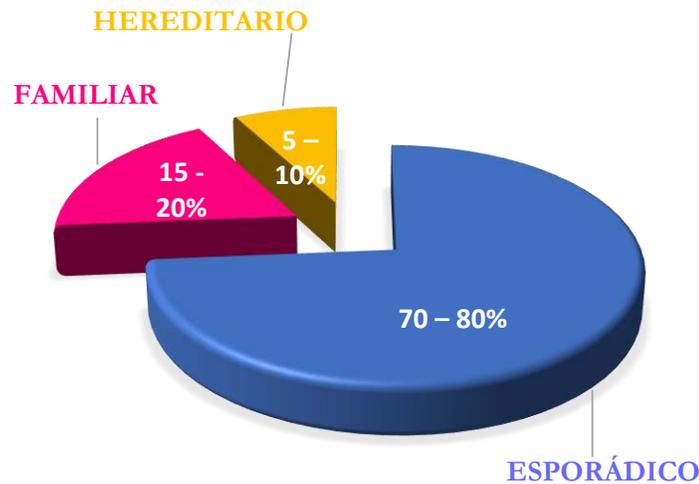
- Mutación en al menos uno de los dos alelos
- Ganancia de función de una proteína que señala la división

¿Qué tipo de mutaciones pueden ocurrir?

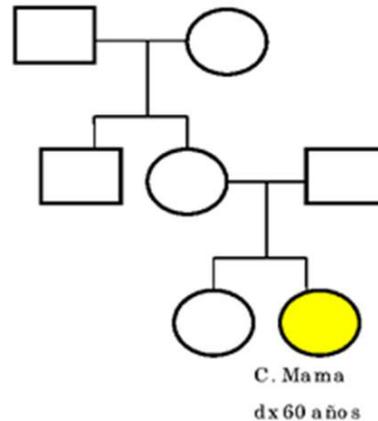
Mutaciones Germinales vs Somáticas



El Cáncer es por definición una enfermedad genética pero no necesariamente es hereditario

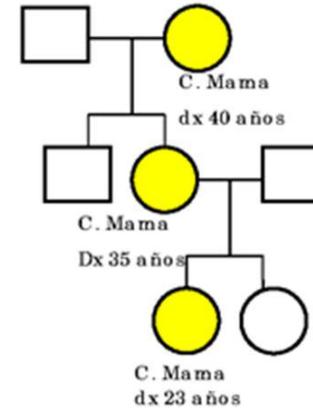


Cáncer esporádico



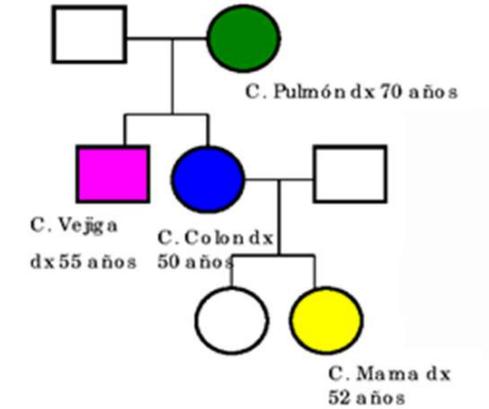
- Único caso en la familia
- Edad de aparición avanzada

Cáncer hereditario



- Múltiples casos del mismo tipo de cáncer
- Herencia vertical: autosómica dominante

Cáncer Familiar



- Varios miembros afectados con múltiples neoplasias en diferentes generaciones

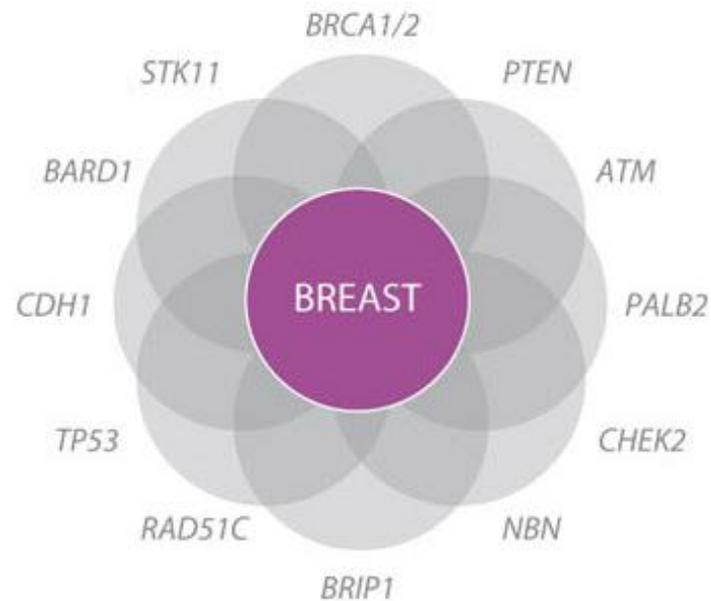
Sólo entre el **5–10%** de los casos, el cáncer se origina a partir de mutaciones heredadas

Síndrome de Cáncer Hereditario

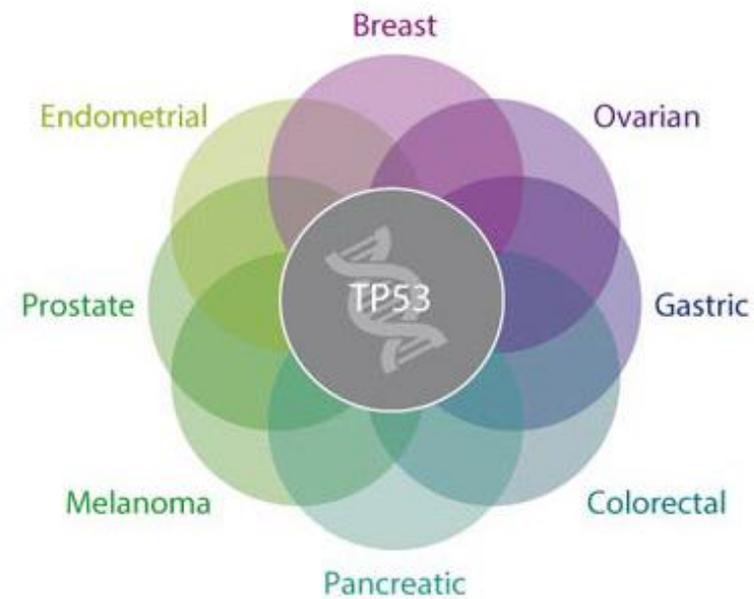
Es una condición que aumenta la probabilidad a desarrollar ciertos tipos de cáncer, a temprana edad, debido a la presencia de mutaciones germinales en genes específicos de susceptibilidad al cáncer.

Síndrome de Cáncer Hereditario

Genetic Overlap

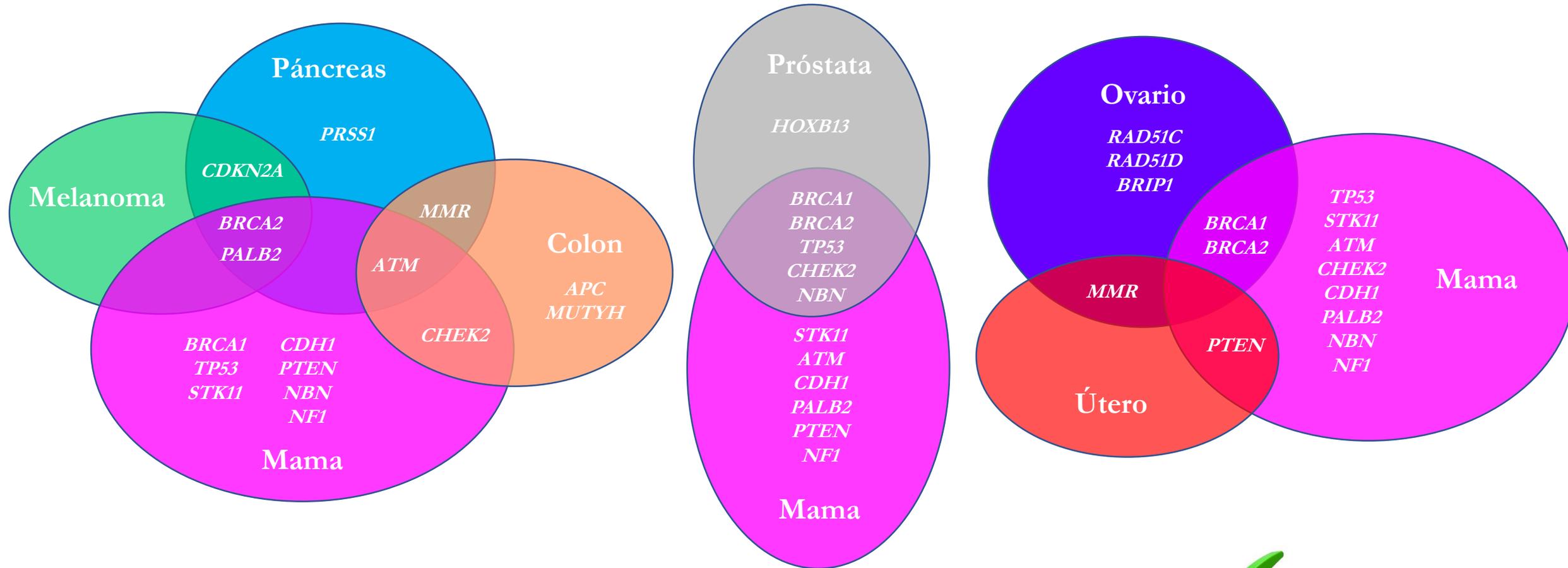


Multiple genes can increase the risk of a single cancer



Multiple cancers can be associated with a single gene

Síndrome de Cáncer Hereditario



NGS DE PANELES MULTIGÉNICOS



Síndrome de Cáncer Hereditario



National
Comprehensive
Cancer
Network*

NCCN Guidelines Version 3.2019

Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

MULTI-GENE TESTING

Overview of multi-gene testing

- The recent introduction of multi-gene testing for hereditary forms of cancer has rapidly altered the clinical approach to testing at-risk patients and their families. Based on next-generation sequencing technology, these tests simultaneously analyze a set of genes that are associated with a specific family cancer phenotype or multiple phenotypes.
- Patients who have a personal or family history suggestive of a single inherited cancer syndrome are most appropriately managed by genetic testing for that specific syndrome. When more than one gene can explain an inherited cancer syndrome, then multi-gene testing may be more efficient and/or cost-effective.
- There may be a role for multi-gene testing in individuals who have tested negative (Indeterminate) for a single syndrome, but whose personal or family history remains suggestive of an inherited susceptibility.
- As commercially available tests differ in the specific genes analyzed (as well as classification of variants and many other factors), choosing the specific laboratory and test panel is important.
- Multi-gene testing can include “intermediate” penetrant (moderate-risk) genes.² For many of these genes, there are limited data on the degree of cancer risk and there are no clear guidelines on risk management for carriers of pathogenic/likely pathogenic variants. Not all genes included on available multi-gene tests are necessarily clinically actionable.
- As is the case with high-risk genes, it is possible that the risks associated with moderate-risk genes may not be entirely due to that gene alone, but may be influenced by gene/gene or gene/environment interactions. In addition, certain pathogenic/likely pathogenic variants in a gene may pose higher or lower risk than other pathogenic/likely pathogenic variants in that same gene. Therefore, it may be difficult to use a known pathogenic/likely pathogenic variant alone to assign risk for relatives.
- In many cases the information from testing for moderate penetrance genes does not change risk management compared to that based on family history alone.
- Pathogenic/likely pathogenic variants in many breast cancer susceptibility genes involved in DNA repair may be associated with rare autosomal recessive conditions.
- There is an increased likelihood of finding variants of unknown significance when testing for pathogenic/likely pathogenic variants in multiple genes.

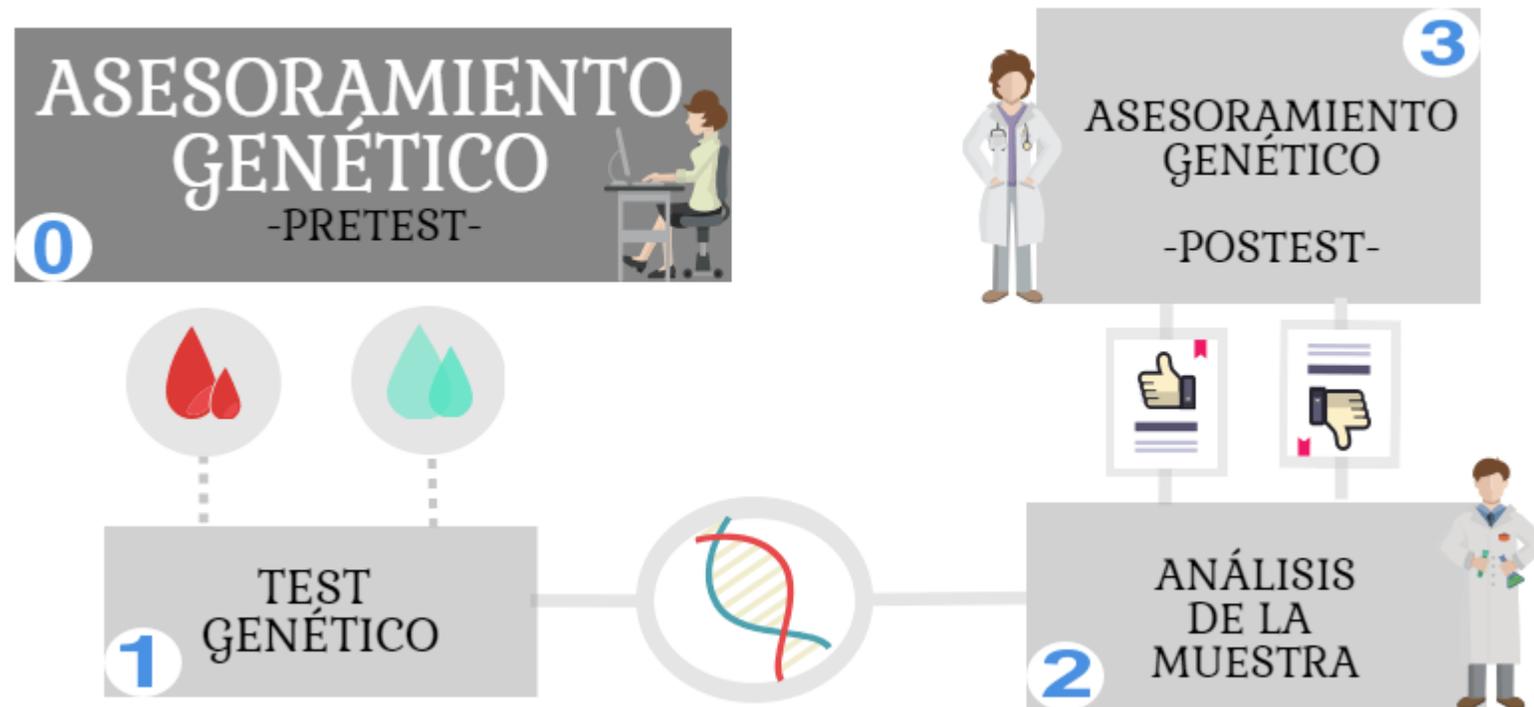
• It is for these and other reasons that multi-gene testing is ideally offered in the context of professional genetic expertise for pre- and post-test counselling.



Síndrome de Cáncer Hereditario

Consejo o Asesoramiento Genético

Proceso de comunicación que se ocupa de los problemas humanos asociados con la aparición, o riesgo de aparición, de una enfermedad genética en una familia.

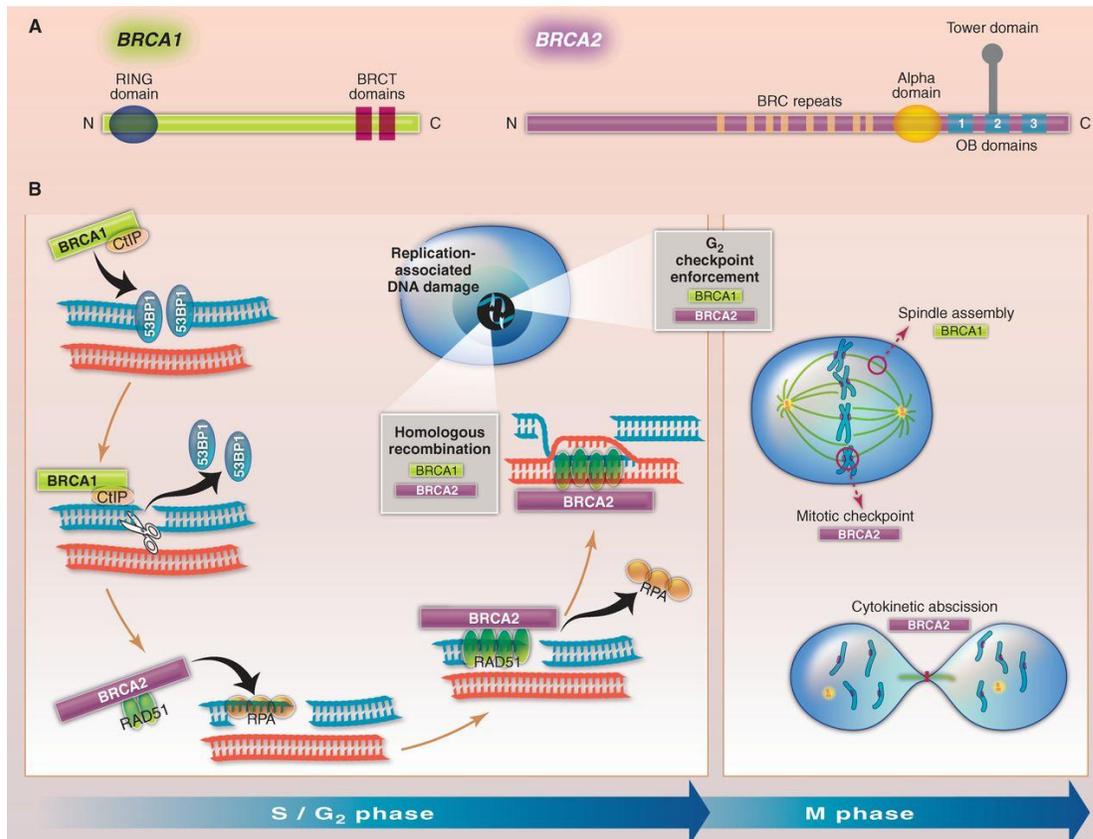




Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO)

Genes *BRCA1* y *BRCA2*

Estructura y función.



Venkitaraman AR. Science. 2014

- *BRCA1*: cromosoma 17q21.31
- *BRCA2*: cromosoma 13q13.1
- Codifican para proteínas involucradas en la supresión tumoral
- *BRCA1* se encuentra involucrado tanto en la reparación del ADN, como en la regulación de puntos de control del ciclo celular, en respuesta al daño en el ADN.
- *BRCA2* participa en la reparación de rupturas de ADN doble cadena.

Genes *BRCA1* y *BRCA2*

¿Por qué es importante estudiarlos?

- **46%** de las mujeres portadoras de una mutación patogénica en ***BRCA1*** y el **52%** de las mujeres portadoras de una mutación patogénica en ***BRCA2***, desarrollaron **cáncer de mama**.
- Mutaciones germinales en ***BRCA1/2*** en el **13 a 20%** de las pacientes con **cánceres de ovario invasivos**.
- Mutaciones en ***BRCA1/2*** en el **42%** de las familias que presentaban al menos dos casos de **cáncer de ovario**.





Germline Genetic Testing Criteria

BRCA1/2 TESTING CRITERIA^{a,b}

Meeting one or more of these criteria warrants further personalized risk assessment, genetic counseling, and often genetic testing.

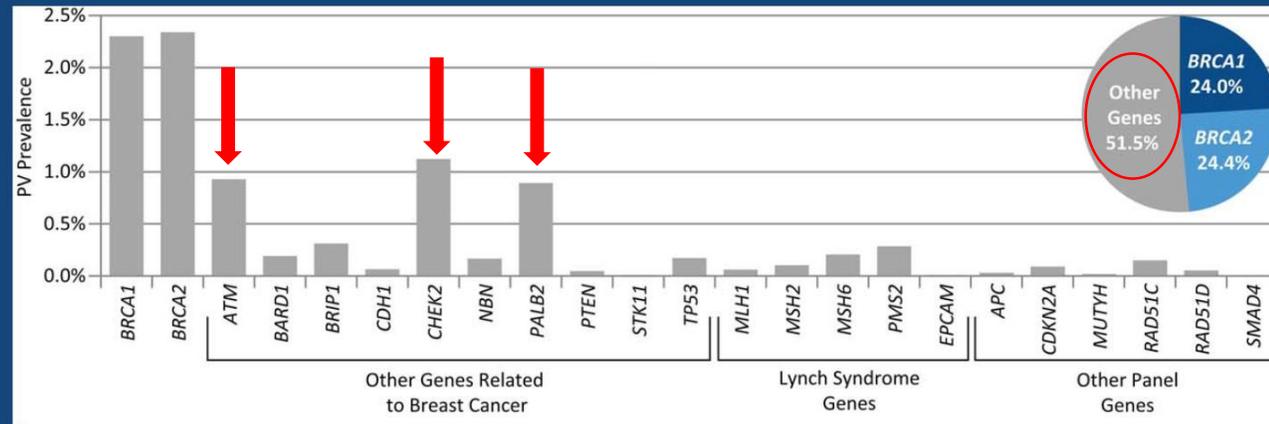
Testing of an individual without a cancer diagnosis should only be considered when an appropriate affected family member

- Individual from a family with a known *BRCA1/2* pathogenic/likely pathogenic variant, including such variants found on research testing^b
- Personal history of breast cancer^c + one or more of the following:
 - ▶ Diagnosed ≤45 y
 - ▶ Diagnosed 46-50 y with:
 - ◊ An additional breast cancer primary at any age^d
 - ◊ ≥1 close blood relative^e with breast cancer at any age
 - ◊ ≥1 close blood relative^e with high-grade (Gleason score ≥7) prostate cancer
 - ◊ An unknown or limited family history^a
 - ▶ Diagnosed ≤60 y with:
 - ◊ Triple-negative breast cancer
 - ▶ Diagnosed at any age with:
 - ◊ ≥1 close blood relative^e with:
 - breast cancer diagnosed ≤50 y; or
 - ovarian carcinoma;ⁱ or
 - male breast cancer; or
 - metastatic prostate cancer;^g or
 - pancreatic cancer
 - ◊ ≥2 additional diagnoses^d of breast cancer at any age in patient and/or in close blood relatives
 - ▶ Ashkenazi Jewish ancestry^h
- Personal history of ovarian carcinoma^f
- Personal history of male breast cancer
- Personal history of pancreatic cancerⁱ
- Personal history of metastatic prostate cancer^g
- Personal history of high-grade prostate cancer (Gleason score ≥7) at any age with
 - ▶ ≥1 close blood relatives^e with ovarian carcinoma, pancreatic cancer, or metastatic prostate cancer^g at any age or breast cancer <50 y; or
 - ▶ ≥2 close blood relatives^e with breast, or prostate cancer (any grade) at any age; or
 - ▶ Ashkenazi Jewish ancestry^h
- *BRCA1/2* pathogenic/likely pathogenic variant detected by tumor profiling on any tumor type in the absence of germline pathogenic/likely pathogenic variant analysis
- Regardless of family history, some individuals with an *BRCA*-related cancer may benefit from genetic testing to determine eligibility for targeted treatment^j
- An individual who does not meet the other criteria but with ≥1 first- or second-degree blood^e relative^k meeting any of the above criteria. The significant limitations of interpreting test results for an unaffected individual should be discussed.

NCCN, V3.2019

Más allá de *BRCA1* y *BRCA2*...

Panel testing – Prevalence of Non-*BRCA1/2* Genes

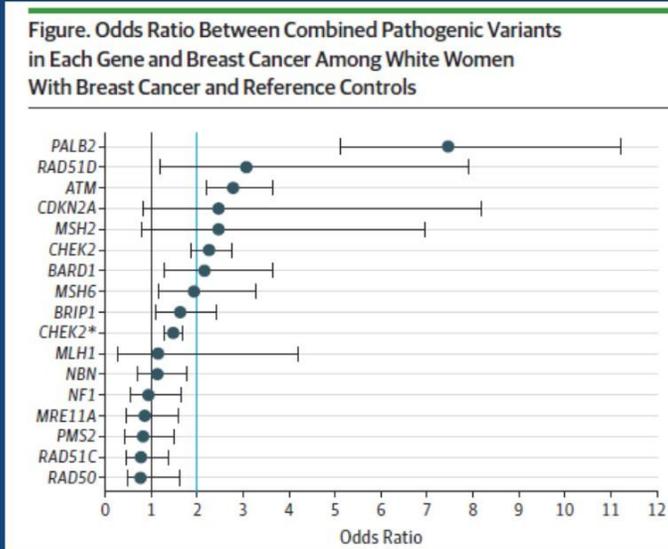


Buyss S S, et al. Cancer 2017; 123(10):1721-1730

Más allá de *BRCA1* y *BRCA2*...

Non-BRCA1/2 Genes – Breast Cancer Risk

Gene	Breast cancers Caucasian (n=41,611)			Breast cancers All ethnicity (n=58,798)		
	Mutated Alleles	Cases	Mutation frequency (%)	Mutated Alleles	Cases	Mutation frequency (%)
ATM	335	31602	1.06	446	44176	1.01
BARD1	66	30859	0.21	94	43055	0.22
BRCA1	570	39906	1.43	919	56617	1.62
BRCA2	633	39906	1.59	955	56617	1.69
BRIP1	87	30859	0.28	119	43055	0.28
CDH1	26	40374	0.06	30	57128	0.05
CDKN2A	11	9486	0.12	16	12817	0.12
CHEK2	547	31629	1.73	624	44220	1.41
CHEK2*	891	31629	2.82	983	44220	2.22
MLH1	12	17571	0.07	23	24042	0.10
MRE11A	28	30859	0.09	48	43055	0.11
MSH2	23	17571	0.13	29	24042	0.12
MSH6	58	17571	0.33	71	24042	0.30
NBN	59	30859	0.19	73	43055	0.17
NF1	35	27985	0.13	59	39395	0.15
PALB2	283	32436	0.87	416	45513	0.91
PMS2	48	17571	0.27	67	24042	0.28
PTEN	28	41459	0.07	46	58608	0.08
RAD50	63	30859	0.20	94	43055	0.22
RAD51C	39	30859	0.13	61	43055	0.14
RAD51D	24	27974	0.09	32	39380	0.08
TP53	62	41603	0.15	91	58788	0.15



Couch F. J. et al. JAMA Oncol 2017; 3:1190-6

Más allá de *BRCA1* y *BRCA2*...

ARE GENETIC TESTING GUIDELINES A TOOL OR AN OBSTACLE???



ASBS 2019: Testing all Breast Cancer Patients

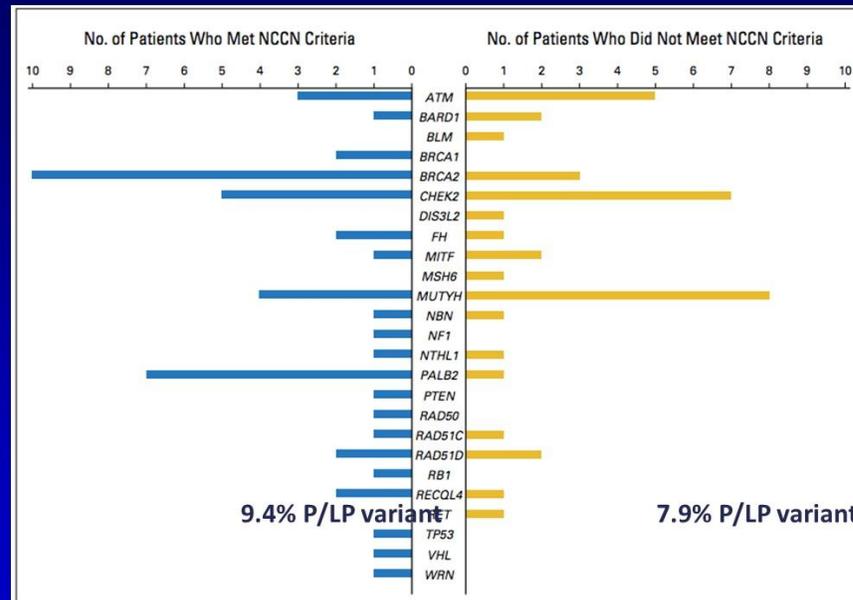


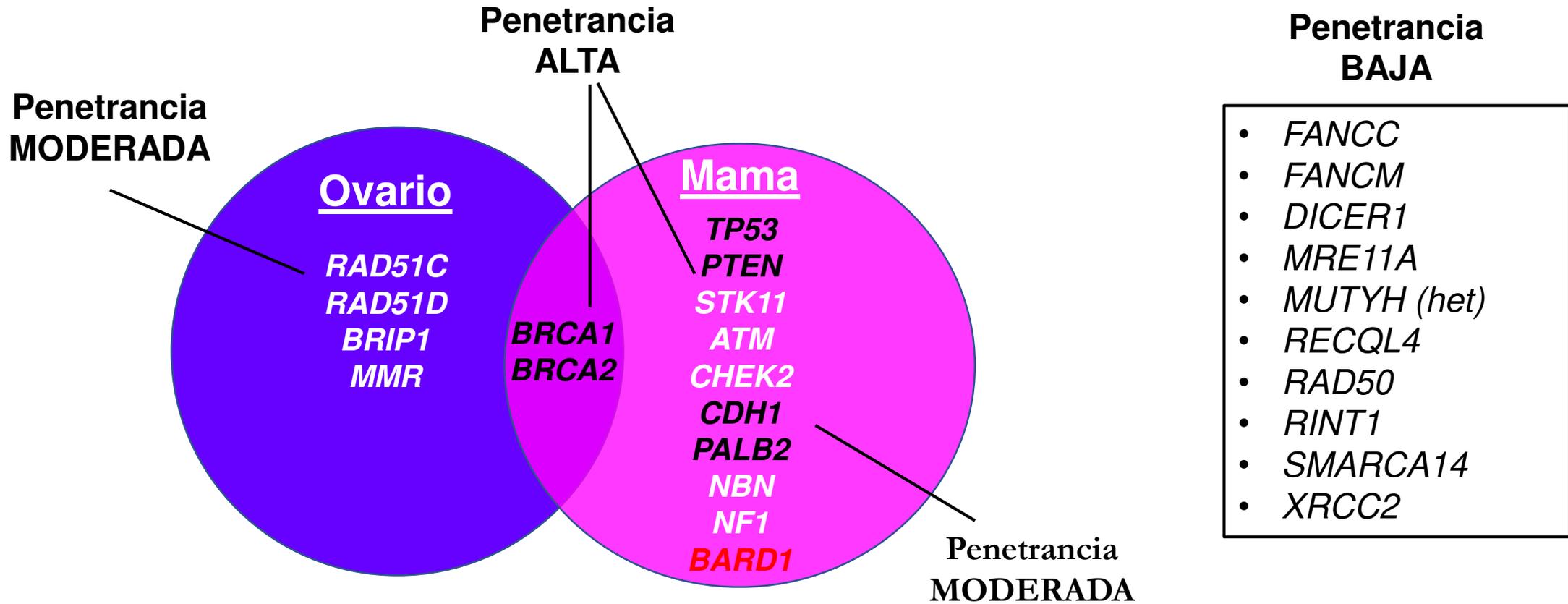
FIG 1. Pathogenic/likely pathogenic variants identified by gene. Includes *BRCA1* and *BRCA2* and other genes associated with breast cancer, genes associated with breast and/or gynecologic cancers, and genes associated with other cancers. NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

- Prospective registry of 1,000 consecutive BC patients age 18-90 who had not had prior single- or multigene testing.
- 80 gene panel testing done
- 50% met NCCN 2017 criteria
- Difference in pathogenic/likely pathogenic variants not different between the two groups
- Only exception was for *BRCA1/2* where in-guideline group 4-fold likelier to have P/LP variant
- Caveat: many patients meeting guidelines had already undergone testing and been excluded from study

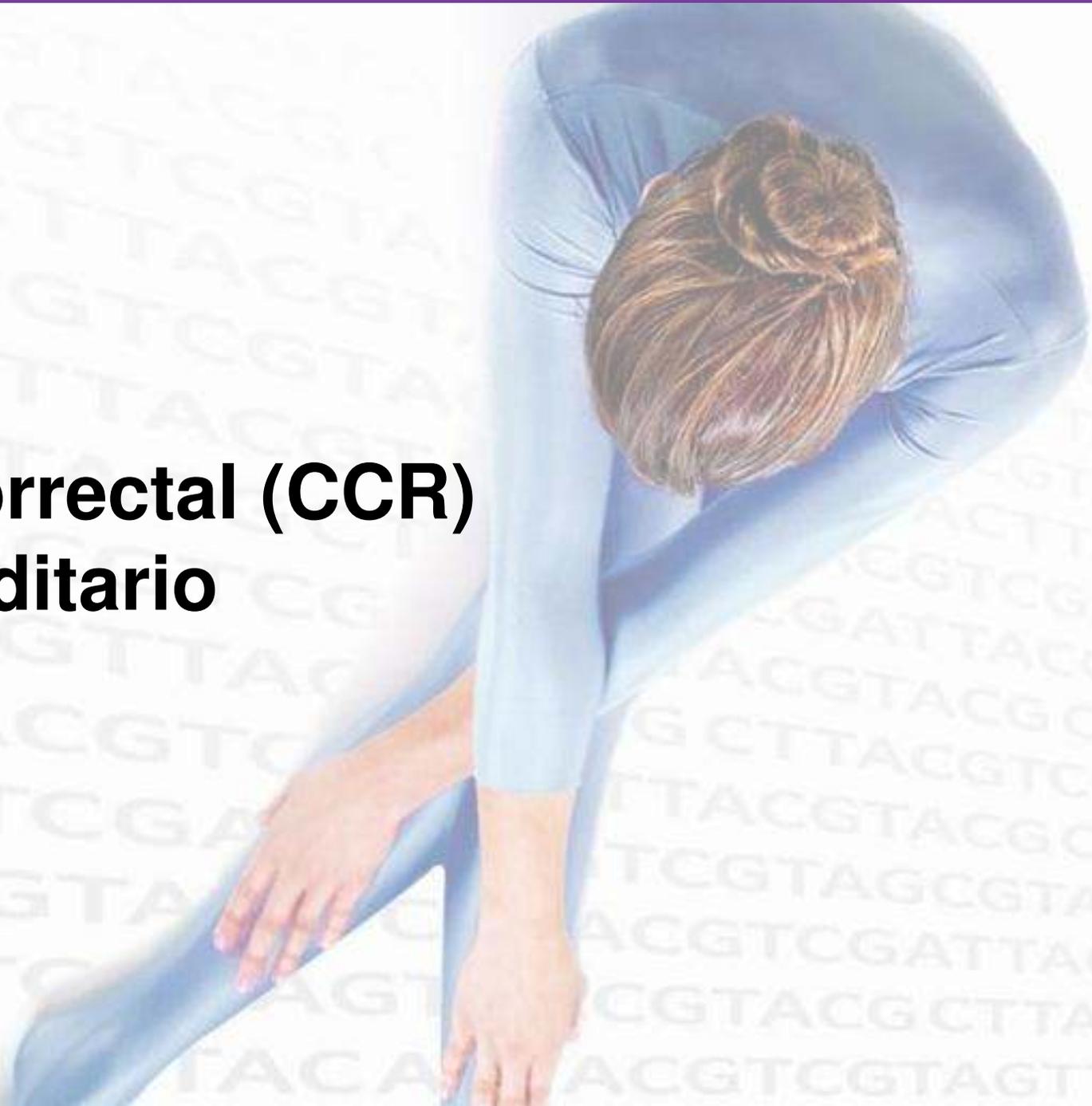
Courtesy of Claudine Isaacs



Más allá de *BRCA1* y *BRCA2*...



Cáncer Colorrectal (CCR) Hereditario



Sme. Lynch

- Síndrome hereditario gastrointestinal más frecuente (3% de todos los casos de CCR).
- Mutaciones germinales en los genes ***MLH1***, ***MSH2***, ***MSH6***, ***PMS2*** (genes de reparación de ADN) y ***EPCAM***.
- Riesgo acumulado otros tipos de cáncer: **endometrio** (60%), **ovario o estómago** (10 - 15%), y un riesgo superior al de la población general para desarrollar tumores de las vías urinarias, intestino delgado, vía biliar y páncreas.



Poliposis Adenomatosa Familiar (*FAP*)

- Patología pre-maligna, de herencia autosómica dominante, que predispone principalmente al desarrollo de cáncer colorrectal polipósico (cientos a miles de pólipos).
- <1% de todos los casos de CCR, pero riesgo de vida es extremadamente alto, rondando el 100% a los 60 años.
- Asociada a mutaciones germinales en el gen supresor de tumor ***APC***.
- **Variante atenuada (*AFAP*)**: menor número de pólipos (<100); aparición a edad más tardía; variantes patogénicas en regiones específicas.



Poliposis asociada a MUTYH

- Patología autosómica recesiva, provocada por mutaciones bialélicas en el gen de reparación MUTYH.
- <100 pólipos; Dx: alrededor de 50 años.
- Variantes patogénica monoalélicas en el gen MUTYH se asocian a un riesgo moderado a desarrollar CCR
- MUTYH bialélico: posiblemente asociado a alto riesgo de cáncer de vejiga y cáncer de ovario
- MUTYH monoalélico: posiblemente asociado a riesgo de cáncer gástrico, cáncer de endometrio y cáncer de mama.

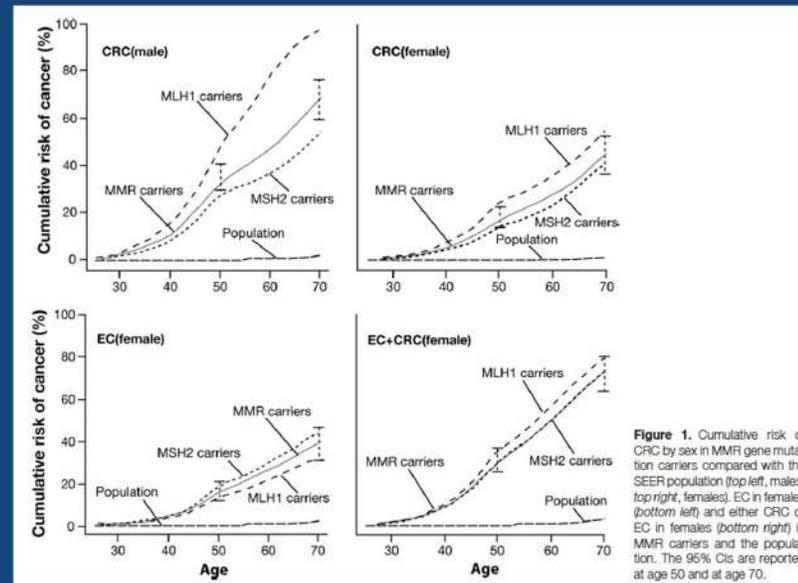


¿Cómo se diagnosticaba anteriormente el Sme Lynch?

- **Historia familiar:** confiabilidad???
- **Amsterdam II criteria:**
 - ✓ 3 casos de SL asociados
 - ✓ Al menos 2 generaciones afectadas
 - ✓ 1 individuo afectado es un familiar de 1° de los otros 2
 - ✓ 1 dx < 50 años
- **Bethesda criteria:**
 - ✓ CRC dx < 50 años
 - ✓ 3 casos de cáncer asociados a SL a cualquier edad
 - ✓ CRC + 1 familiar un cáncer asociado a SL dx < 50 años

...NINGUNO DE ESTOS MODELOS FUNCIONABA DEL TODO BIEN

Lynch Syndrome: Colorectal & Endometrial Cancer



PRESENTED AT: 2019 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO19
Slides are the property of the author; permission required for reuse.

PRESENTED BY: Stephen B. Gruber, MD, PhD, MPH

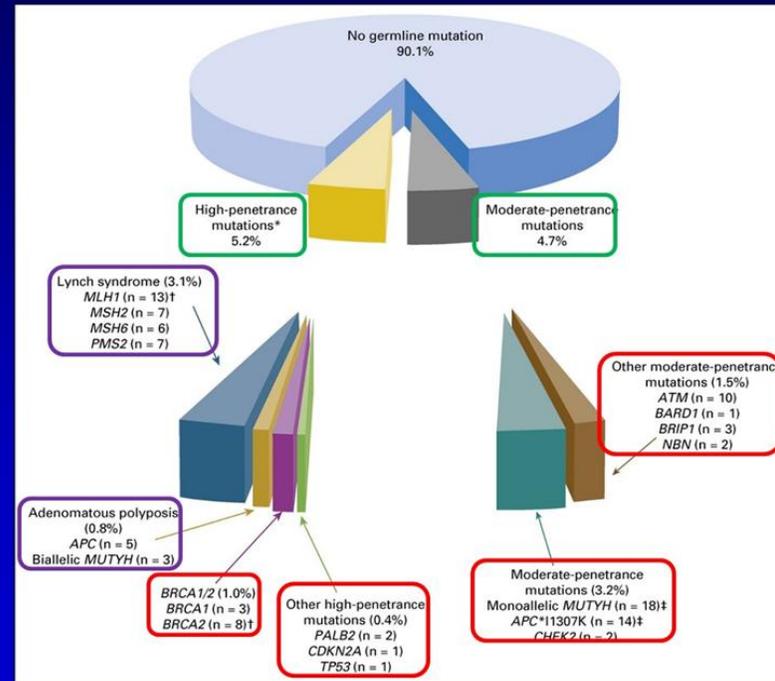
Stoffel et al. Gastroenterology 2009;137:1621

Presented By Stephen Gruber at 2019 ASCO Annual Meeting

Risk estimates has evolved over time from the descriptive to the analytic

¿Hacia dónde vamos?

Pathogenic mutations identified with a multigene panel among 1058 individuals with colorectal cancer



None of these significantly predicted pathogenic mutations in non-LS genes:

- Age at CRC dx
- Fam Hx CRC
- Personal Hx other cancers

Yurgelun MB et al. J Clin Oncol 2017;35:1086-95

Panel comercial de Alto Riesgo asociado a SCH

Genes	Panel Cáncer Hereditario	Panel Cáncer de mama	Panel Cáncer de Ovario	Panel Cáncer Colorrectal	Panel Cáncer Uterino	Melanoma	Panel Cáncer Pancreatico	Panel Cáncer Gastrico	Panel Cáncer de Próstata	Panel Síndrome de Lynch	Panel Poliposis
<i>BRCA1</i>	•	•	•				•		•		
<i>BRCA2</i>	•	•	•			•	•		•		
<i>PTEN</i>	•	•		•	•						
<i>TP53</i>	•	•		•	•		•	•	•		
<i>ATM</i>	•	•		•			•				
<i>CDH1</i>	•	•						•			
<i>CHEK2</i>	•	•		•					•		
<i>NF1</i>	•	•									
<i>NBN</i>	•	•							•		
<i>PALB2</i>	•	•					•				
<i>STK11</i>	•	•		•	•		•	•			
<i>BRIP1</i>	•		•								
<i>RAD51C</i>	•		•								
<i>RAD51D</i>	•		•								
<i>MLH1</i>	•		•	•	•		•	•		•	
<i>MSH2</i>	•		•	•	•		•	•		•	
<i>MSH6</i>	•		•	•	•		•	•		•	
<i>PMS2</i>	•		•	•	•		•	•		•	
<i>EPCAM</i>	•		•	•	•		•	•		•	
<i>APC</i>	•			•			•	•			•
<i>MUTYH</i>	•			•							•
<i>BMPR1A</i>	•			•			•	•			•
<i>SMAD4</i>	•			•			•	•			•
<i>CDKN2A</i>	•					•	•				
<i>CDK4</i>	•					•	•				

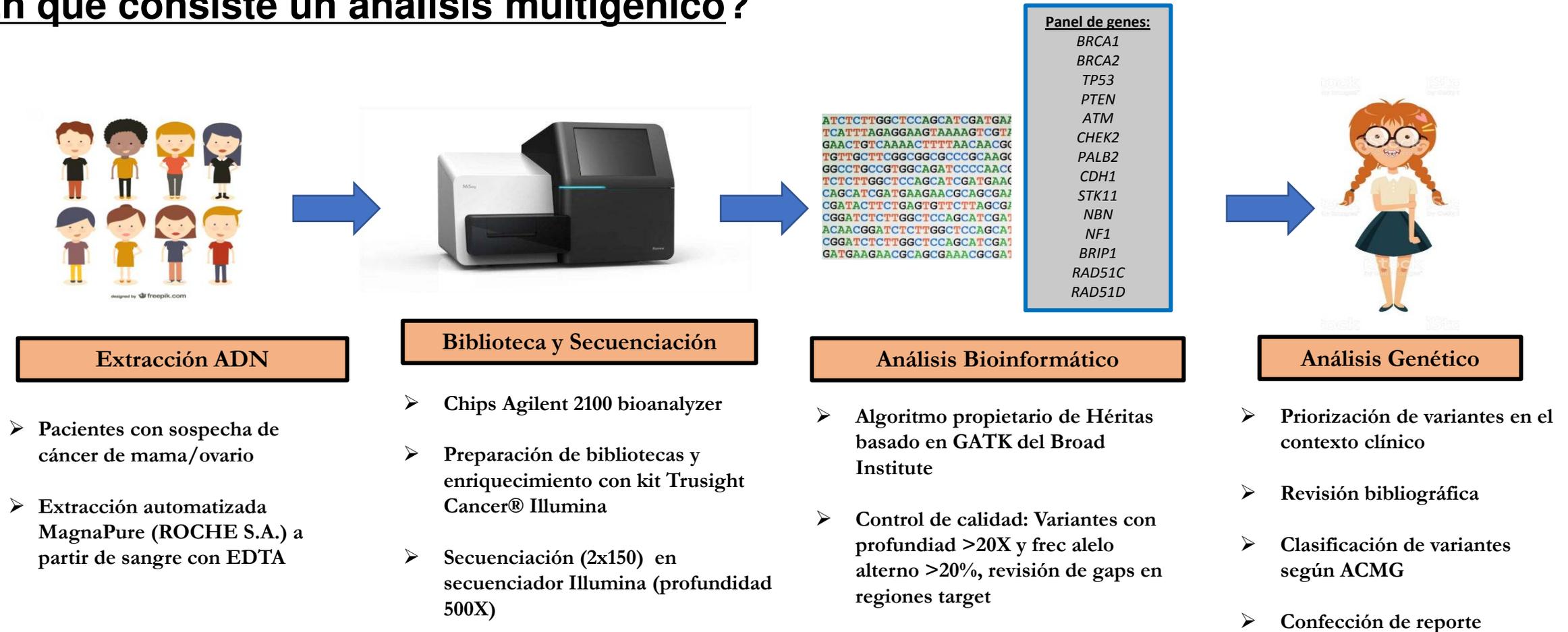
Genes analizados: 25

Análisis de pequeñas inserciones/deleciones (INDELS) y mutaciones puntuales (SNPs) en la región codificante y sitios de splicing adyacentes (+/- 10 pb) de los genes del panel, mediante secuenciación masiva



Secuenciación masiva de última generación (NGS)

¿En qué consiste un análisis multigénico?



Secuenciación masiva de última generación (NGS)

¿CÓMO LO RESUELVO?

Tecnología de secuenciación de nueva generación NGS



- Leer el genoma
- Mayor poder de descubrimiento: miles de genes de forma simultánea.
- Alta capacidad de multiplexado: Menores costos, mejora en el TAT.

Secuenciación masiva de última generación (NGS)

NGS: SNVs + INDELS + CNVs

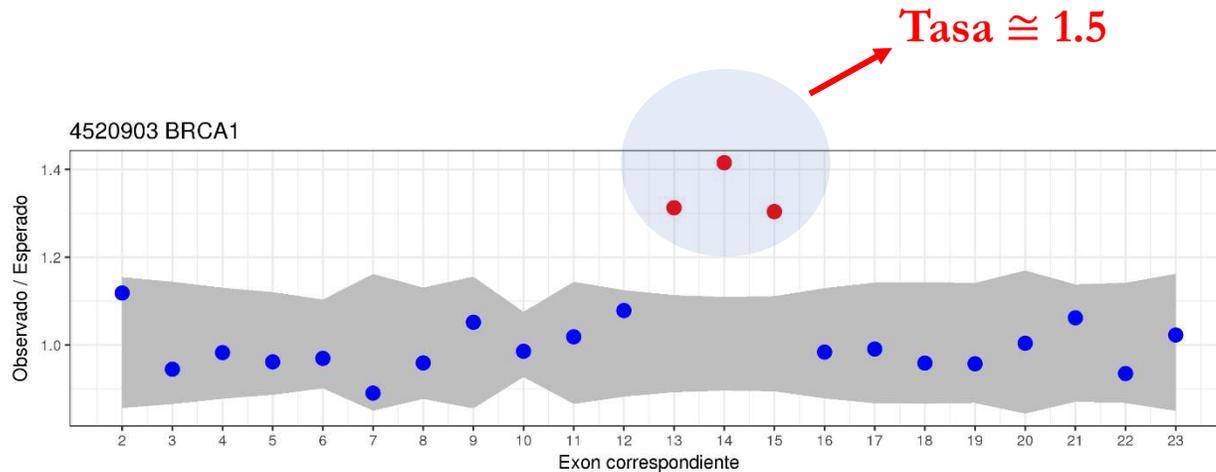
Todo en un mismo ensayo!!!

- ❑ El screening de **Copy Number Variants (CNVs)** permite detectar **deleciones** y **duplicaciones** de exones en los genes del panel.
- ❑ Se utilizan los mismos datos de NGS producidos para mutaciones, tales como SNVs e INDELS.
- ❑ **Costo-efectivo:** reduce tiempos de retorno de resultados y el costo del ensayo.
- ❑ *DECoN* compara la muestra probanda con el resto de las muestras de una corrida de secuenciación, seleccionando aquellas con la correlación más alta como grupo control y de esta forma determinar posibles CNVs.
- ❑ Resultado: tasa de lecturas de secuenciación observadas / esperadas para un exón
 - Tasa $\cong 0.5$ = **DELECIÓN**
 - Tasa $\cong 1.5$ = **DUPLICACIÓN**
- ❑ Ante un **screening CNVs positivo** (menos del 3% de los casos), **se confirma por MLPA.**

Secuenciación masiva de última generación (NGS)

Validación del screening de CNVs

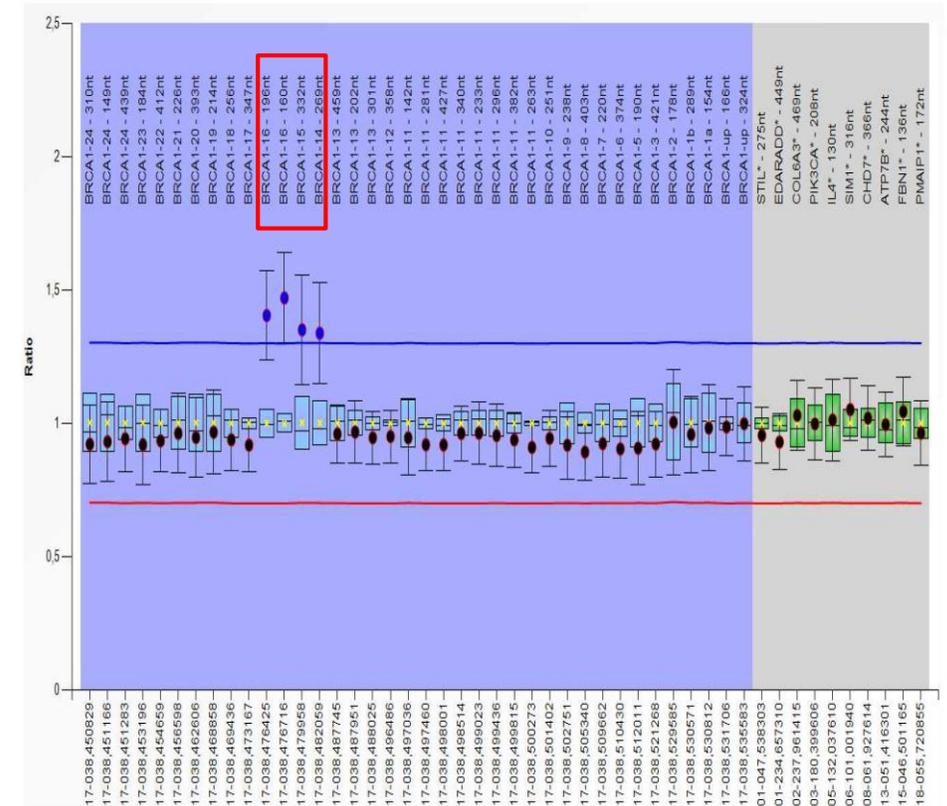
CNVs NGS



- Paciente de 57 años
- Cáncer de ovario
- No presenta SNPs y/o INDELS de carácter patogénico en los genes *BRCA1/2*

DUPLICACIÓN DE LOS EXONES 13, 14 Y 15 EN *BRCA1*

Confirmación por MLPA



Análisis, interpretación y reporte con CLEAR Toolkit

Análisis visual,
cuantitativo y cualitativo
de variantes

Gestor integrado de bibliografía
Generación automática de reporte

clear Toolkit
HERÍTAS CÁNCER HEREDITARIO

Analisis Primario | Analisis Secundario | Reporte

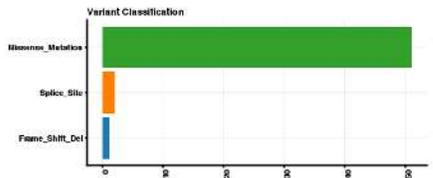
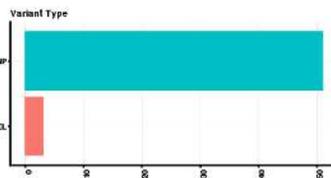
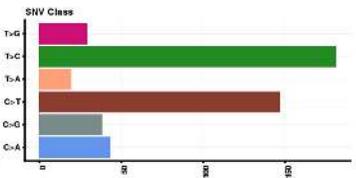
Selección de muestra | Resumen | Filtrado | Priorización

Variantes no-sinónimas

Show 10 entries Search:

Tumor_Sample_Barcode	Frame_Shift_Del	Missense_Mutation	Splice_Site	total
1 TESTING	1	51	2	54

Showing 1 to 1 of 1 entries Previous 1 Next

Analisis Primario | Analisis Secundario | Reporte

Analisis Primario | Analisis Secundario | Reporte

Selección de muestra | Carga de hallazgos | Referencias | Generación de Boxes | Generación de reporte PDF

Generar PDF

Reporte Héritas Clear 3 / 11

Cambio detectado¹

GEN (MIM*)	Condición	Tipo	RefSeq NM_000112.2	Relación Observado/Esperado
MLH1 321321	Heterocigosis	Ganancia	Exón 2	1.5

ND: No Descripto.

- Se ha empleado la nomenclatura recomendada por la Human Genome Variation society (HGVS).
- Según clasificación ACMG: patogénico, probable patogénico, significado incierto, probable benigno, benigno. La clasificación corresponde a la anotación más actualizada disponible según la base de datos abierta ClinVar (http://clinvar.ncbi.nlm.nih.gov) o bibliografía disponible.
- gnomAD Exomes, http://gnomad.broadinstitute.org/
- Los valores de z y zz-score se han calculado de acuerdo al pipeline propietario de Héritas (Anexo 1).

Nota: Las variaciones clasificadas como 'polimórficas' con una frecuencia alélica menor a 5% no se han indicado en el presente informe, encontrándose disponibles en el Anexo 2.

ID Run: 170309MIR

Setear Run

ID Paciente: 4357989

Panel de genes: BRCA1, BRCA2

Tipo de Análisis: Intran (Full DB)

Min Cov Value: 500

Procesar Muestra

4357989

Heritas DECoN Results DECoN QC Transcritos Utilizados

Gen: BRCA2

Nota: Clickee el boton Agregar PMS2 si desea reportar un CNV en dicho gen para la muestra

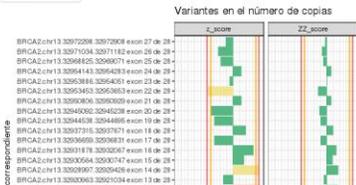
Agregar PMS2

Cálculo incorporando corrección contenido GC

chr	start	end	Target	Anotación
832	chr13	32890597	BRCA2	exon 2 de 28
833	chr13	32893213	BRCA2	exon 3 de 28
834	chr13	32899212	BRCA2	exon 4 de 28
835	chr13	32900237	BRCA2	exon 5 de 28
836	chr13	32900378	BRCA2	exon 6 de 28
837	chr13	32900635	BRCA2	exon 7 de 28

Download

Variantes en el número de copias



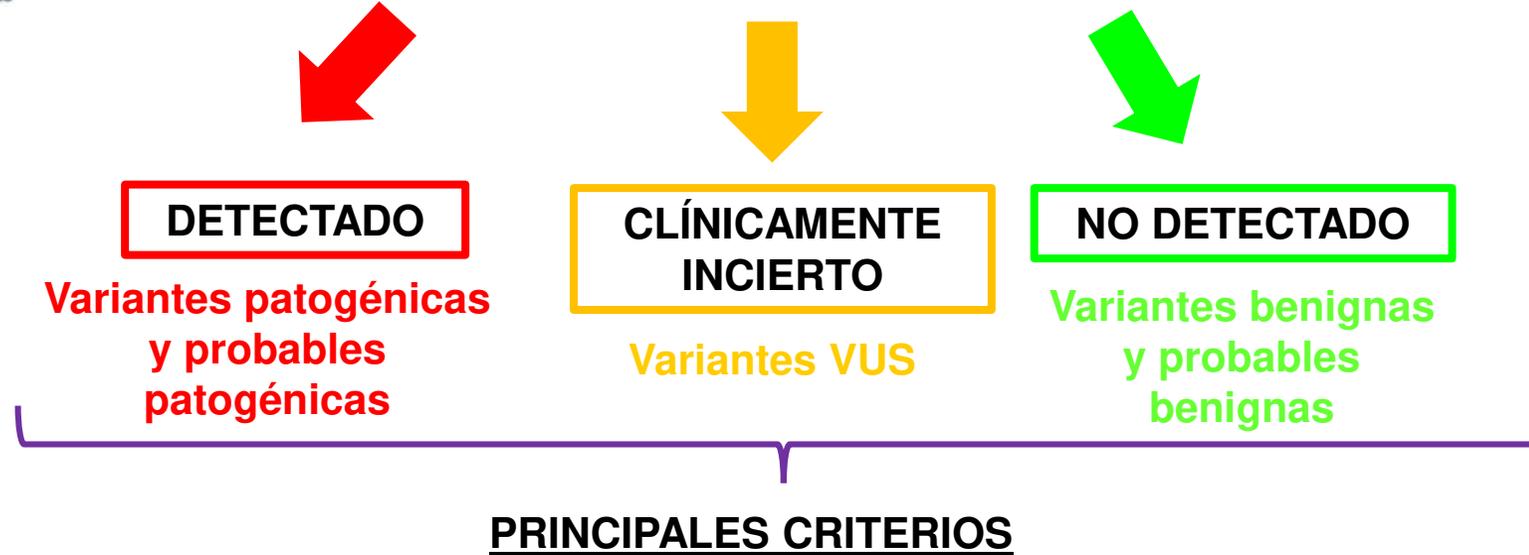
Análisis de CNV
Integrado al flujo de trabajo

Integración
completa
con JIRA

Análisis, interpretación y reporte



Resolución del caso

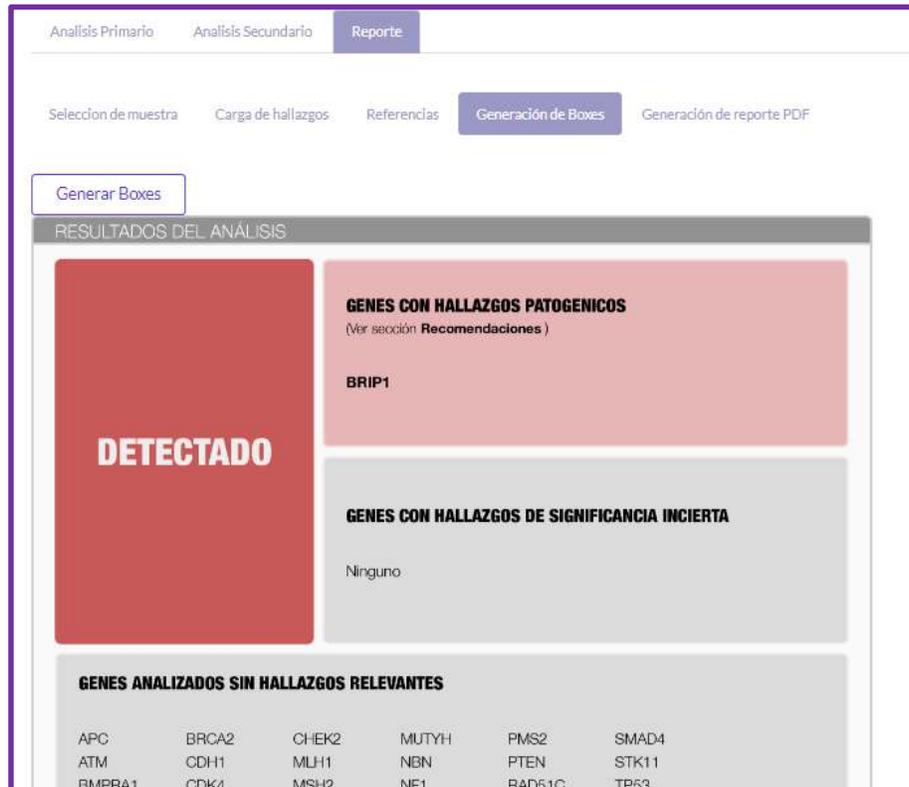


- Tipo de mutación
- Co-segregación familiar con la enfermedad
- Predictores in-sílico
- Historia familiar

- Estudios funcionales
- Pérdida de heterocigocidad
- Clasificación de bases de datos
- Presencia en población control

Análisis, interpretación y reporte

2. Campos se completan automáticamente Primera hoja del reporte



1. Analista define las variantes a reportar en tableta priorización



autores	titulo	publicacion	fecha_volumen	pmid
1 Easton DF, et al.	No evidence that protein truncating variants in BRIP1 are associated with breast cancer risk: implications for gene panel testing.	J Med Genet.	2016 May;53(5):298-309.	26921362.
2 Esteban-Jurado C, et al.	The Fanconi anemia DNA damage repair pathway in the spotlight for germline predisposition to colorectal cancer.	Eur J Hum Genet.	2016 Oct;24(10):1501-5.	27165003.
3 Rafnar T, et al.	Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer.	Nat Genet.	2011 Oct 2;43(11):1104-7.	21964575.
4 Weber-Lassalle N, et al.	BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer.	Breast Cancer Res.	2018 Jan 24;20(1):7.	29368626.

3. El reporte se imprime en PDF



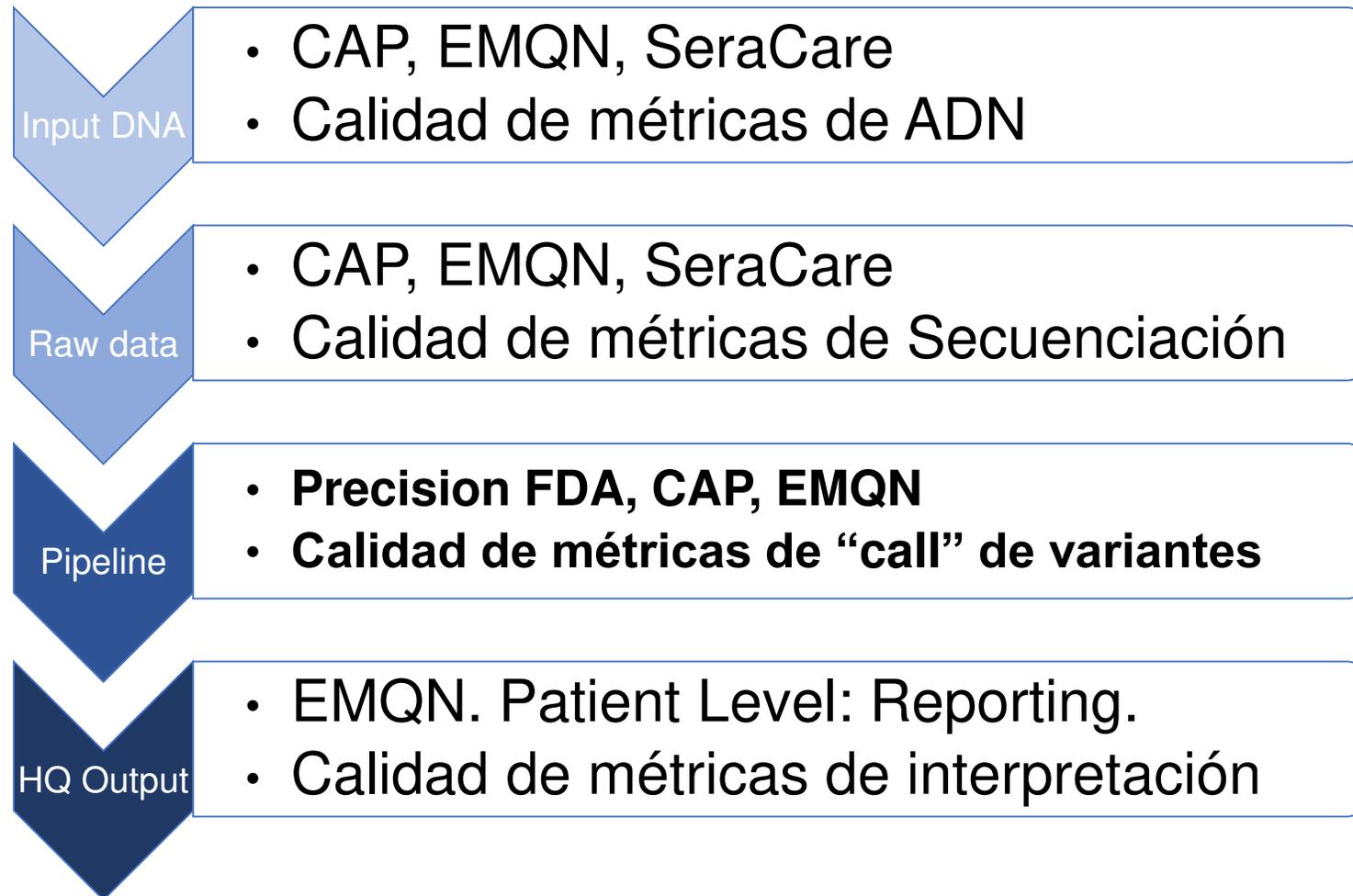
Reporte Héritas Clear 1 / 9

Informe genético molecular dirigido a Cáncer Hereditario

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

APELLIDO	TIPO DE MUESTRA
NOMBRE	Sangre entera con EDTA
ID ACCESO	FECHA DE TOMA DE MUESTRA
SEXO	28-06-2018
ETNIA	MÉDICO REFERENTE
	Dra. Mirella Alejandra
	DÍA DE REPORTE
	18-09-2018

Controles de calidad



Son necesarios controles de calidad externa e interna en cada etapa

Resumen

- ✓ **5-10%** de los casos de cáncer son hereditarios.
- ✓ El cáncer hereditario se explica a través de **mutaciones germinales en genes específicos** de susceptibilidad al cáncer. Éste se hereda siguiendo un **patrón autosómico dominante**, afectando a múltiples generaciones en el seno familiar.
- ✓ La intervención de un **asesor genético** es sumamente importante para identificar y caracterizar correctamente a aquellos individuos y/o familias en riesgo. Tanto el asesoramiento pre como post-test son fundamentales para que el paciente y el médico oncólogo comprendan la finalidad del estudio y reciban la interpretación adecuada de los resultados obtenidos.
- ✓ La implementación de técnicas de **secuenciación masiva (NGS)** para el diagnóstico molecular, permitió incorporar el análisis de **paneles multigénicos** de alto riesgo para cáncer hereditario, otorgándole un enfoque clínico ampliado al estudio de individuos de riesgo y sus familiares, de manera costo – efectiva.
- ✓ El **control de las métricas** empleadas en cada etapa del proceso de secuenciación, es fundamental para garantizar la calidad de los resultados obtenidos.
- ✓ El **análisis y clasificación de variantes** es un proceso complejo, que requiere del uso de múltiples herramientas que nos permitan interpretar y evidenciar el significado clínico de la/las variantes halladas. El resultado final, consiste en un **reporte** que contiene toda la información necesaria para el profesional que lo recibe.



Mauricio Grisolia



María Florencia Gosso



Guadalupe Méjico



Cristian Rohr



Bianca Brun



Diego Liarrull



Priscila Aldabe



Nadia Cambados



Dalmacio Pereyra



Roberta Crespo



Paula Ceccatto



Ivana Canonero



Eugenia Nazzi



Ana Laura Ruggieri



María Fernanda Madeira



@Heritas



heritas.com.ar



@HeritasArg



Distribuidor
Exclusivo

¡ Muchas
Gracias !