

## Relevancia de la técnica FISH para la detección de alteraciones cromosómicas y genéticas

---

*Las técnicas de hibridación in situ (ISH) permiten detectar secuencias específicas de ácidos nucleicos (ADN o ARN) sobre preparaciones celulares y cortes de tejido. Estas técnicas han ido en incremento en los últimos años complementando a las técnicas de citogenética convencional. Se basan en la utilización de una sonda, un pequeño fragmento de ADN complementario a la región del genoma que se desea estudiar, que ha de ser detectable de manera visual mediante el marcaje de esta. Existen diferentes tipos de técnicas ISH en función del tipo de molécula empleada para el marcaje de la sonda.*

Las técnicas de hibridación in situ (ISH) permiten detectar secuencias específicas de ácidos nucleicos (ADN o ARN) sobre preparaciones celulares y cortes de tejido. Estas técnicas han ido en incremento en los últimos años complementando a las técnicas de citogenética convencional. Se basan en la utilización de una sonda, un pequeño fragmento de ADN complementario a la región del genoma que se desea estudiar, que ha de ser detectable de manera visual mediante el marcaje de esta. Existen diferentes tipos de técnicas ISH en función del tipo de molécula empleada para el marcaje de la sonda.

La presidenta del Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica (GCECGH), Ana Batlle, quien pertenece a la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, destaca que “las técnicas citogenéticas y moleculares para el cáncer de sangre son cada vez más económicas y accesibles”. En este sentido, las principales y que más se utilizan hoy en día son la citogenética con bandas G, la hibridación fluorescente ‘in situ’ (FISH, por sus siglas en inglés) y los ‘microarrays’ genómicos.

En este contexto, Sysmex España, filial española de Sysmex Corporation especializada en tecnología sanitaria y puntera en diagnóstico y servicios de hematología, comparte más detalles sobre algunas de estas técnicas, cada vez más presentes en la práctica médica.

### Técnicas ISH: marcaje indirecto y marcaje directo

Según el tipo de sondas, las técnicas ISH se pueden clasificar entre técnicas con marcaje indirecto y técnicas con marcaje directo. En las de marcaje indirecto, las sondas empleadas están marcadas con una molécula que por sí sola no puede detectarse de manera visual, requiriéndose de una reacción secundaria para la detección de ésta. Existen dos tipos de técnicas con estas características: la hibridación *in situ* cromogénica (CISH) y la hibridación *in situ* con plata (SISH).

En cuanto al marcaje directo, las sondas empleadas están directamente marcadas con un fluorocromo. Tras la excitación

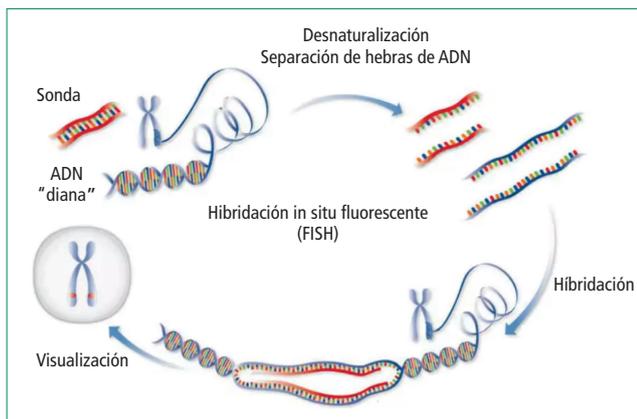
## técnicas de hibridación *in situ*

del fluorocromo a la longitud de onda adecuada, se emite una señal de fluorescencia permitiendo la detección directa de ésta mediante la utilización de un microscopio de fluorescencia. La técnica que emplea este tipo de marcaje es la hibridación *in situ* fluorescente (FISH).

A través de la capacidad que tienen los ácidos nucleicos para unirse entre sí, esta técnica se convierte en una herramienta eficaz para la detección de alteraciones cromosómicas y genéticas.

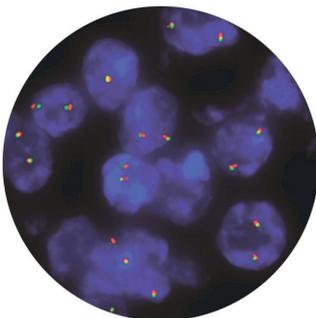
### ¿Cómo funciona la técnica FISH?

Para llevar a cabo la técnica FISH se ha de realizar, en primer lugar, la desnaturalización del ADN y la sonda empleada a temperaturas elevadas de manera que se produzca la separación de las dos cadenas de nucleótidos. A continuación, se hibrida el ADN de la muestra objeto de estudio y la sonda mediante incubación a una temperatura determinada y, finalmente, se visualiza la preparación obtenida en campo oscuro con microscopio de fluorescencia.



La utilización de sondas marcadas con diferentes fluorocromos permite la hibridación de múltiples sondas sobre una única muestra aportando valor añadido a la técnica de FISH (multi-FISH).

### Aplicaciones de la técnica, un gran abanico de posibilidades



El empleo de la técnica FISH en los laboratorios tanto de diagnóstico como de investigación ha ido introduciéndose de manera rutinaria por tratarse de una técnica más sensible y específica que otras técnicas de citogenética convencionales.

### Estas son algunas de sus principales aplicaciones:

#### Diagnóstico de síndromes por microdelección:

La técnica FISH ha permitido identificar entidades clínicas causadas por deleciones cromosómicas muy pequeñas, conocidas como microdeleciones.

En este sentido, permite identificar alteraciones numéricas de cromosomas mediante el empleo de sondas centroméricas, llegando a poder estudiar diferentes cromosomas en un único ensayo con el diseño de sondas marcadas con diferentes fluoróforos.

Por todo esto, el FISH se trata de una técnica con gran aplicabilidad para detección de anomalías genéticas que pueden desencadenar potenciales problemas médicos, así como posibles riesgos en la descendencia u otros miembros de la familia.

#### Oncología:

Otro campo en el que destaca la aplicación de FISH es la oncología. Con la continua aparición de distintos biomarcadores durante los últimos años para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de diferentes neoplasias, la FISH se ha convertido en una de las técnicas de uso rutinario en los laboratorios de diagnóstico de muestras tumorales:

- FISH en leucemia mieloide

La FISH permite la detección rápida de genes de fusión como son la fusión de los genes PML/RARA en la leucemia mieloide aguda o la fusión de los genes BCR/ABL1 en la leucemia mieloide crónica.

### Sysmex España

Sysmex España S.L. es una filial de Sysmex Europe SE, compañía de tecnología sanitaria especializada en diagnóstico *in vitro*. Fundada en 2010, la filial española es un referente dentro del grupo en el ámbito de Life Science, línea de negocio central en el momento de su fundación. Actualmente Sysmex España cuenta con más de 140 empleados y ha expandido su actividad hacia nuevos campos del diagnóstico, entre los que destaca el área de hematología.

A escala mundial, Sysmex opera en más de 190 países y regiones y ayuda a los profesionales de la salud de todo el mundo, proporcionando una amplia gama de productos y soluciones de diagnóstico médico. Hoy se encuentra entre las principales empresas de diagnóstico médico a escala mundial y es líder en diagnóstico y servicios de hematología.

## técnicas de hibridación *in situ*

---

- Diagnóstico en cáncer de pulmón

Otra alteración de importancia diagnóstica dentro de los reordenamientos génicos es la traslocación del gen ALK, estudiada con el empleo de la técnica de FISH, entre otras, en el cáncer de pulmón. Se ha demostrado una mejor respuesta a tratamiento con Crizotinib en pacientes con traslocaciones positivas de ALK, convirtiéndose en la primera opción de tratamiento en estos pacientes.

- FISH en cáncer de mama

La FISH permite analizar el número de copias de un determinado gen, como es el caso de las amplificaciones del gen HER2 importante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama. Conocer el estado del gen HER2 en pacientes con este tipo de cáncer es crucial para la recomendación de tratamiento con Trastuzumab, siendo reconocida como Gold Standard la técnica de FISH.

- Diagnóstico de melanoma

La utilización de la FISH para el diagnóstico diferencial del melanoma se ha introducido en los laboratorios en los últimos años y se ha establecido como método diagnóstico diferencial melanoma frente a nevus (lesión melanocítica benigna).

Con todo esto, la técnica FISH se convierte en una herramienta imprescindible a la hora brindar información clave en el estudio de alteraciones genéticas adquiridas y constitucionales. Los resultados que se obtienen mediante esta técnica no solo tienen importancia clínica en el diagnóstico, sino que, además, ofrecen también información pronóstica.

### Soluciones Sysmex de diagnóstico molecular para análisis genéticos

El grupo Sysmex, a través de su empresa pionera en tecnología de hibridación Oxford Gene Technology (OGT), ofrece soluciones de genética molecular a instituciones clínicas y de investigación. Mediante sus líneas de producto, Cytocell®, CytoSure® y SureSeq™ proporciona análisis genéticos de alta calidad y alto rendimiento que permiten la identificación precisa de anomalías genéticas.

En Sysmex creen que es clave impulsar el futuro de la medicina basada en la genética, ayudando así a investigadores y responsables de la toma de decisiones clínicas a contar con más y mejores recursos para el desarrollo de su trabajo, con el consiguiente impacto positivo que esto tiene sobre los pacientes.