



## 细胞遗传学革命

一站式替代传统细胞遗传学检测



分辨率比核型分析高

10,000倍

尽管测序技术在基因组研究和诊断方面掀起了革命浪潮，但细胞遗传学实验室观察结构变异的方式鲜有变化。NGS 可以鉴定单核苷酸变异以及小的插入和缺失 (<150 bp)，但是它无法识别基因组重复区域中的大多数大插入、缺失和拷贝数变异。此外，NGS 不能可靠地检测倒位和易位等平衡性结构变异，而且短读长测序受制于与参考基因组做对比，在结构变异检测时引起偏倚，而长读长测序的分辨率仍然有限。

**这些局限使 DNA 直接可视化成为目前为止最可靠的结构变异检测方法。**

在过去的几十年中，主要依靠核型分析、荧光原位杂交 (FISH) 和芯片等细胞遗传学方法，进行临床样品结构变异检测，其发展缓慢也不足为奇。由于技术限制，这些方法都无法单独解决复杂的情况，需要与 MLPA、

qPCR、RNAseq 等分子方法结合和补充，才能对患者或肿瘤基因组进行完整的治疗和预后评估。

**Bionano 基因组成像显示基因组的方式类似于核型分析：直接标记完整 DNA 分子图谱实现可视化。**不同的是，我们对一个基因组标记了 500,000 条这样的条带，兆碱基级分子在纳米通道阵列中排成直线，以极高通量自动成像。因此，我们能够以高于核型分析 10,000 倍的分辨率查看变异：我们插入、缺失的检测分辨率可达 500 bp，而核型分析的检测下限则为 5 Mbp 左右。由于每个样品的基因组覆盖度高达 1600x，我们可以检测等位基因突变频率 (VAF) 低至 1% 的结构变异。

### 细胞遗传学家

显示完整 DNA 分子图谱以检测结构变异

### SAPHYR®

1000 倍更多标记的完整 DNA 分子图谱自动成像，在海量平行纳米通道阵列中检测结构变异



# BIONANO 全基因组光学图谱技术 (OGM) 以高灵敏度检测所有类型的结构变异

全球范围内的研究不断证实 Bionano 技术的优异表现。迄今为止，OGM 除了百分之百发现临床报告中已由核型、FISH 和染色体微阵列芯片方法组合检测到的变异，还揭示了许多已有方法漏掉的变异。

美国细胞遗传学领军者在对 Bionano-OGM 技术进行多中心评估后，建议采用 Saphyr 取代核型分析，作为检测和鉴定白血病患者结构变异和拷贝数变异的一线检测方法。这项发表在 MedRxiv 上的研究发现，Saphyr 在 100 例 AML 样本中检测到了所有临床相关的结构变异 (SVs) 和拷贝数变异 (CNVs)，显示出与当前标准技术 100% 的一致性。与此同时，Saphyr 在 11% 的病例中额外检测到了常规细胞遗传学分析没有检测到的其他临床相关 SVs，并在另外 13% 的病例中完善细化了基因组结构变异；表明 Bionano 光学图谱技术有可能会改变预后和患者健康管理的前景。这项研究作者来自于美国顶尖临床科研机构，包括奥古斯塔大学、哥伦比亚大学、弗雷德·哈钦森癌症研究中心、梅奥诊所、MD 安德森癌症中心和宾夕法尼亚州立大学。

来自于 MD 安德森癌症中心的一项研究比较了 Bionano OGM 技术在骨髓增生异常综合征 (MDS) 患者中的表现与传统细胞遗传学方法的差异。结果发现在 12 例 MDS 患者中，与核型分析和染色体微阵列芯片相比，OGM 100% 成功发现了大于等于 10% 的等位基因频率的变异。与此同时，在 33% 的患者中发现了额外的且具有重要临床意义的 SVs，这些新发现的结构变异随后通过其他独立的实验技术得到证实。

一项针对遗传疾病的大型多中心协作研究结果显示，OGM 技术与所有金标准细胞遗传学方法（包括核型、FISH 和 / 或染色体微阵列芯片）的一致性均为 100%。该研究涉及 85 例发育迟缓、自闭症谱系障碍、智力障碍、先天畸形、生殖障碍、染色体畸变家族史或产前检查结果异常的患者。这项研究结果目前发表在 bioRxiv 在线平台。

在一项将 OGM 应用到产前诊断的初步研究中，OGM 鉴定出了独特的 SV 类型，证明 OGM 在产前诊断中检测基因组异常方面的能力和潜力。OGM 可作为一种有创性的产前诊断检测，可用于 NIPT 筛查阳性和高危妊娠有关的微缺失 / 重复综合征。

由荷兰拉德布德大学医学中心 (RUMC) 的 Alexander Hoischen 博士领导的科学家团队报告了 Bionano OGM 在白血病基因组临床分析中的成功验证。这项发表在 bioRxiv 上的研究发现，OGM 与检测体细胞染色体异常的标准方法 100% 一致。研究者首先采用标准细胞遗传学分析方法，对 48 例骨髓性白血病和淋巴细胞性白血病患者样本进行了分析，这些患者样本代表了 RUMC 诊所最常见的转诊病例。所有样本的致病性变异等位基因比例至少为 10%。根据大的结构异常的数量分类，37 个样本属于简单型，11 个样本被归类为复杂型。随后采用 OGM 技术对所有 48 个样本分析，OGM 能够识别出所有先前报告的变异。除此之外，OGM 结果还拥有更高的分辨率，并能够更完整展示全基因组范围内复杂的变异。在这些案例中，OGM 明确清晰地发现了复杂的染色体碎裂事件，有些样本中 OGM 检测到了额外的基因融合事件，还通过 OGM 明确了未知来源的 marker 染色体。

更多研究正在进行中，目前都获得类似的可喜结果。

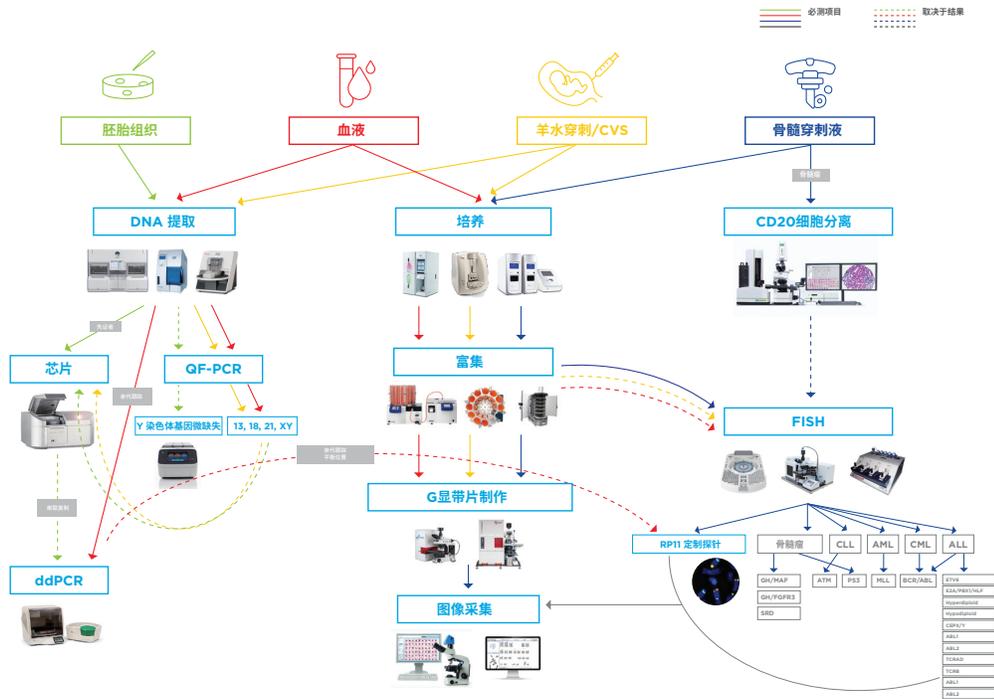
方法	分辨率	特点 <sup>6</sup>
核型分析	~5-10 Mbp	分析人员需要经过大量培训，流程缓慢，数据采集和分析需消耗大量人力。原始样本需要经过细胞培养
FISH	~100 kbp	针对特定变异的靶向方法，具有极大的局限性；只能显示少数变异；流程缓慢；数据采集消耗大量人力
芯片技术	~50 kbp	无法检测到平衡性染色体重排；只能显示基因组不同区域拷贝数的变化，无法解析结构异常的根本原因
Bionano Saphyr	500 bp	全自动流程可检测：CNVs、重复扩展变异、FSHD (面肩胛肌营养不良)、非平衡结构变异 (从单一外显子到整条染色体的非整倍体水平)、平衡结构变异、倒位、易位、低至 1% 突变比例的基因融合

# BIONANO 将传统细胞遗传学检测整合到单一工作流程中

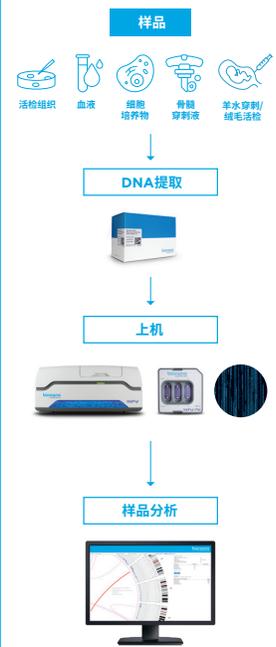
Bionano Saphyr 是唯一可以高灵敏度、无偏倚检测全基因组所有类型结构变异的技术，即使是异质性肿瘤样品中占比很低的等位基因也可以检测。

通过提供完整、清晰的基因组结构图像，它可以鉴定出目前未监测的预后标志物，并可在单次试验中看到肿瘤或患者基因组的全貌，取代需进行多种细胞遗传学试验的“金标准”。

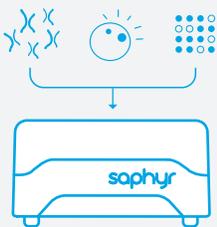
## 目前细胞遗传学实验室 workflow



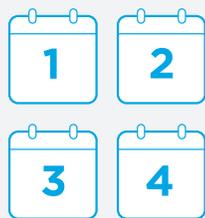
## Bionano 工作流



## SAPHYR 带来的优越体验



三种检测法整合到单一  
工作流程中



送样到获取结果仅需四天



等位基因突变频率  
检测占比



单个样品覆盖深度

## 获取 BIONANO 数据的三种途径

### 获取服务



#### BIONANO 数据服务

将您的样品提交给 Bionano 数据服务中心，您将收到一组适当过滤筛选的结构变异 (SV) 结果。SV 数据以 Bionano Access® 可视化软件显示，并根据您选择的格式导出文件。Bionano 支持团队将在实验设计和分析培训方面提供支持。全面分析可供选择。

#### 适用样品类型 —— 仅限人体冷冻样品

- 活检组织
- 血液
- 细胞培养物
- 骨髓穿刺液

### 获取耗材



#### 试剂租赁协议

租赁期内，可免费使用 Saphyr® 仪器进行内部样品分析。Bionano 支持团队将提供 Saphyr 系统安装服务，并提供样品制备、仪器操作和数据分析方面的培训。

### 获取 SAPHYR 系统



#### 系统及耗材采购

购买 Saphyr 系统后无需试剂承诺。Bionano 支持团队将提供 Saphyr 系统安装服务，并提供样品制备、仪器操作和数据分析方面的培训。

#### Saphyr 系统组件包括：

- Saphyr 仪器
- Saphyr Chips 芯片
- Bionano Prep 套件
- Bionano Access Server
- Bionano Access 软件
- Bionano Compute On Demand (可选)

更多有关细胞遗传学案例研究、讲座报告和其他资料，敬请访问：[bionanogenomics.com/cytogenomics](http://bionanogenomics.com/cytogenomics)

参考资料：1. Levy et al. medRxiv 2020.11.07.20227728 2. Yang et al. medRxiv 2021.01.13.21249611 3. Mantere et al. bioRxiv 2020.07.15.205245 4. Sahajpal et al. Genes 2021 5. Neveling K et al. bioRxiv 2020.02.06.935742 6. Hastings et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis, European Journal of Human Genetics, 2019.

请与 Bionano 中国团队联络获取更多信息

[lyu@bionanogenomics.com](mailto:lyu@bionanogenomics.com) | 18621944955

扫码关注 Bionano 微信公众号，获取前沿资讯

