



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-3581-19-5

---

VISTO el expediente N° 1-47-3581-19-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma BIO-OPTIC S.R.L. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos para diagnóstico uso In Vitro denominados 1) EBER Probe (PB0589); 2) CMV Probe (PB0614); 3) DNA Negative Control (PB0731); 4) DNA Positive Control (PB00682); 5) HPV Probe (Subtypes 6, 11), (PB0780); 6) HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51), (PB0829).

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establecen la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

Que el Instituto Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por el Decretos N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

## DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de los productos médicos para diagnóstico de uso In Vitro denominados 1) EBER Probe (PB0589); 2) CMV Probe (PB0614); 3) DNA Negative Control (PB0731); 4) DNA Positive Control (PB00682); 5) HPV Probe (Subtypes 6, 11), (PB0780); 6) HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51), (PB0829), de acuerdo a lo solicitado por la firma BIO-OPTIC S.R.L con los datos característicos que figuran al pie de la presente.

ARTICULO 2º.- Autorícense los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento GEDO N° IF-2020-12830228-APN-INPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM 2234-22”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTÍCULO 4º.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta Disposición.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizado y el Certificado mencionado en el artículo 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

### DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

Nombre comercial: 1) EBER Probe (PB0589); 2) CMV Probe (PB0614); 3) DNA Negative Control (PB0731); 4) DNA Positive Control (PB00682); 5) HPV Probe (Subtypes 6, 11), (PB0780); 6) HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51), (PB0829).

Indicación de uso: 1) Para la identificación de la infección latente por EBV 1-2 en tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina por hibridación in situ usando el sistema automatizado BOND; 2) Para la identificación cualitativa de transcripciones tempranas de ARN de genes de citomegalovirus humano en tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina por hibridación in situ usando el sistema automatizado BOND; 3) Para la identificación de la tinción de fondo resultado de interacciones inespecíficas en el tejido fijado en formalina e incluido en parafina mediante hibridación in situ, utilizando el sistema automatizado BOND; 4) Se utiliza como control positivo en tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina mediante hibridación in situ del ADN, utilizando el sistema automatizado BOND; 5) Para la identificación cualitativa del ADN del papilomavirus humano en tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina por hibridación in situ usando el sistema automatizado BOND. Esta sonda se enlaza a los subtipos de bajo riesgo del HPV 6 y 11; 6) Para la identificación cualitativa del ADN del papilomavirus humano en tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina por hibridación in situ usando el sistema automatizado BOND. Esta sonda se enlaza a los 5 tipos de alto riesgo del HPV 16, 18, 31, 33 y 51.

Forma de presentación: 1) y 2): Envases conteniendo 1 vial x 5,5 ml cada uno; 3), 4), 5) y 6): Envases conteniendo 1 vial x 6,25 ml cada uno.

Período de vida útil y condición de conservación: 1), 2): 24 (VEINTICUATRO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C; 3), 4), 5) y 6): 36 (TREINTA Y SEIS) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C.

Condición de venta: venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.

Nombre y dirección del fabricante: 1), 2), 3), 4), 5) Y 6): Leica Biosystems Newcastle Ltd, Balliol Business Park West, Benton Lane, Newcastle upon Tyne, NE 12 8EW (UNITED KINGDOM).

Expediente N° 1-47-3581/19-5

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.06.16 15:04:20 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires


Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.16 15:05:31 -03:00

**SONDAS ISH LISTAS PARA USAR**

EXPTE: 1-0047-0000-3581-19-5 - PM 2234-022

**RÓTULOS**

A los rótulos originales se le agregará lo siguiente:

 <p><b>Importador: Bio-Optic S.R.L</b> Hipólito Yrigoyen 2789 - CP B1602DLF - Florida - Vicente López Buenos Aires - Argentina - Tel: (011) 54350175</p>
<p><b>NOMBRE DEL PRODUCTO</b></p>
<p><b>Diagnóstico de uso In Vitro para uso Profesional Exclusivo</b> Autorizado por A.N.M.A.T - Certificado N.º PM- 2234-022 <b>Director Técnico:</b> Farm. Silvana Andrea Daou (MP 19341)</p>
<p>E-00</p>

**Rótulos originales:**

- EBER Probe (PB0589)



BOND

EBER Probe

5.5 mL

REF	PB0589
LOT	63057
EXP	2000-12-01


zpc <sup>opc</sup>

IVD

Contains:  
 <50% Formamide  
 600 ng/mL Oligonucleotide

(01) 09095331303578  
 (17) 001201  
 (10) 63057

Rx Only  
 ZCL241

Leica Biosystems Newcastle Ltd  
 Balfoor Business Park West,  
 Benton Lane,  
 Newcastle Upon Tyne NE12 8EW,  
 United Kingdom  
 Tel: +44 191 215 4242

www.leicabiosystems.com  
 LABREF: P1030601@leicabiosystems.com

*Andrea Daou*  
**ANDREA DAOU**  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 M.P. 19341  
 BIO-OPTIC SRL

*Lucas M. Villegas*  
 LIC. LUCAS M. VILLEGAS  
 SOCIO GERENTE

- CMV Probe (PB0614)



BOND

**CMV Probe**  
**5.5 mL**

<b>REF</b>	PB0614
<b>LOT</b>	63058
	2000-12-01
	2°C - 8°C
<b>IVD</b>	

Contains:  
 <50% Formamide  
 900 ng/mL Oligonucleotide

(01) C5055331303561  
 (17) 001201  
 (10) 63058

Rx Only  
**ZCL241**

Leica Biosystems Newcastle Ltd  
 Baillic Business Park West,  
 Benton Lane,  
 Newcastle Upon Tyne NE12 8EW,  
 United Kingdom  
 Tel: +44 191 215 4242

www.LeicaBiosystems.com  
 LBSNWJPLU@leicabiosystems.com

**ANDREA DAOU**  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 M.P. 19341  
 BIO-OPTIC SRL

LIC. LUCAS M. VILLEGAS  
 SOCIO GERENTE



- DNA Positive Control Probe (PB0682)



13325727

**BOND**

DNA Positive Control Probe  
6.25 mL

<b>REF</b>	PB0682
<b>LOT</b>	63126
	2000-12-01

**IVD**

Contains:  
<70% Formamide

(01) 05055331303530  
(17) 001201  
(10) 63126

Rx Only

ZCL241

**Leica Biosystems Newcastle Ltd**  
Balliol Business Park West,  
Barton Lane,  
Newcastle Upon Tyne NE12 8EW,  
United Kingdom  
Tel: +44 191 216 4242

[www.leicabiosystems.com](http://www.leicabiosystems.com)  
LESNEN@leicabiosystems.com


**ANDREA DAOU**  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

LIC. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

- DNA Negative Control (PB0731)



13325733





Leica Biosystems Newcastle Ltd  
Balfour Business Park West,  
Benton Lane,  
Newcastle Upon Tyne NE12 8EW,  
United Kingdom  
Tel: +44 191 215 4242

www.LeicaBiosystems.com  
LASASW@leicabiosystems.com

# BOND

DNA Negative Control  
6.25 mL

<b>REF</b>	PB0731
<b>LOT</b>	63127
	2000 12 01




z<sub>c</sub> ~~sc~~

**CE**

**IVD**

Contains:  
<70% Formamide



(01) 05055331303523  
(17) 001201  
(10) 63127

Rx Only

ZCL241

*Andrea Daou*  
**ANDREA DAOU**  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 M.P. 19341  
 BIO-OPTIC SRL


*Lucas M. Villegas*  
 LIC. LUCAS M. VILLEGAS  
 SOCIO GERENTE



- HPV Probe (Subtypes 6, 11) (PB0780)



13325739





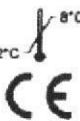
Leica Biosystems Newcastle Ltd  
Balliol Business Park West,  
Benton Lane,  
Newcastle Upon Tyne NE12 8EW,  
United Kingdom  
Tel: +44 191 215 4242

www.LeicaBiosystems.com  
LBS-NEW-IFU@leicabiosystems.com

BOND


HPV Probe  
(subtypes 6, 11)  
6.25 mL

<b>REF</b>	PB0780
<b>LOT</b>	63128
	2000-12-01

**IVD**

Contains:  
<70% Formamide



(01) 05055331303516  
(17) 001201  
(10) 63128

Rx Only

ZCL241

ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL



LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE





- HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51) (PB0829)



13325757

Leica Biosystems Newcastle Ltd  
Balliol Business Park West,  
Benton Lane,  
Newcastle Upon Tyne NE12 8EW,  
United Kingdom  
Tel: +44 191 215 4242

www.LeicaBiosystems.com  
LBSNEW.FU@leicabiosystems.com

0100829004763131332575768050719

BOND

HPV Probe  
(subtypes 16, 18,  
31, 33, 51)  
6.25 mL

REF	PB0829
LOT	63131
EXP	2000-12-01

zrc

IVD
CE

Contains:  
 <70% Formamide

(01) 05055331303486  
(17) 001201  
(10) 83131

Rx Only  
**ZCL241**

ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRI

D.C. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

## MANUAL DE INSTRUCCIONES



- EBER Probe (PB0589)

### Uso Propuesto

Este reactivo es para uso diagnóstico *in vitro*.

EBER Probe es para uso en la identificación de la infección latente por EBV 1-2 en tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina por hibridación *in situ* (ISH) usando el sistema automatizado BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III).

La interpretación clínica de cualquier tinción o de la ausencia de ésta debe complementarse con estudios morfológicos y controles adecuados, y debe evaluarla un patólogo cualificado junto con el historial clínico del paciente y de otras pruebas diagnósticas.

### Resumen y Explicación

El virus de Epstein-Barr (EBV) es un miembro de la familia de los herpesvirus gamma. Más del 90% de la población adulta resulta infectada por EBV durante su vida, y adquiere el estado de portador a largo plazo del EBV1. La infección primaria durante la infancia suele ser asintomática, pero cuando esta infección primaria se produce durante la adolescencia o después, puede provocar mononucleosis infecciosa de remisión espontánea<sup>3-4</sup>. El EBV puede asentarse como infección lítica y como infección latente. Durante la infección lítica, hay producción de virus, lisis de las células que lo alojan y una amplia expresión de proteínas víricas. La infección lítica se presenta principalmente en ciertas células epiteliales, así como en linfocitos B a través del receptor CD215-6. Después de la infección primaria, se establece la latencia en linfocitos B de memoria en reposo donde sólo se expresa una pequeña parte del genoma vírico, lo que evita su destrucción debido a la respuesta inmunitaria del huésped. La infección latente puede también reactivarse y permitir que se propague el virus.

La infección latente por EBV está asociada a varias enfermedades, entre las que se incluyen los siguientes: linfoma de Hodgkin, linfoma de células B no de Hodgkin, carcinoma nasofaríngeo, trastornos linfoproliferativos y linfoma en inmunosuprimidos, con pacientes sometidos a trasplantes y pacientes de SIDA, cáncer gástrico y algunos linfomas de células T7-12.

En la infección latente por EBV se expresa abundante ARN codificado por este virus (EBER)1-2. Las transcripciones de EBER no son poliadeniladas y permanecen sin traducir. La detección de EBER mediante ISH se considera un método sensible para la detección de la infección latente por EBV1.

  
ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

  
LIC. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE



EBER Probe se utiliza para detectar transcripciones de EBER en tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina. El método es reproducible y debe producir una tinción nuclear intensa, de color marrón, de las células que contienen transcripciones de EBER.

### Reactivos Suministrados

EBER Probe es una sonda de oligonucleótido conjugado con fluoresceína (600 ng/mL) que se suministra en solución de hibridación.

Volumen total = 5,5 mL

### Dilución y Mezcla

EBER Probe está listo para usar. No es necesaria la reconstitución, mezcla, dilución o titulación de este reactivo.

### Materiales Necesarios Pero No Suministrados

Consulte en el apartado "Utilización de reactivos BOND" de la documentación de usuario de BOND la lista completa del material necesario para el tratamiento de las muestras y la hibridación *in situ* cuando se utiliza el sistema BOND (incluye el sistema Leica BONDMAX y el sistema Leica BOND-III).

### Conservación y Estabilidad

Almacenar a 2–8 °C. El producto es estable en estas condiciones hasta la fecha de caducidad que se indica en la etiqueta del recipiente.

No hay signos obvios que indiquen contaminación o inestabilidad. Deben realizarse los controles positivos y negativos adecuados de tejido, al mismo tiempo que se analiza el tejido de prueba.

Volver a guardar a 2–8 °C inmediatamente después de su uso. Si las condiciones de conservación son diferentes de las especificadas, el usuario debe realizar las comprobaciones necesarias<sup>13</sup>.

### Precauciones

- Este producto es para uso diagnóstico *in vitro*.

### EBER PROBE

Contiene Formamida (<50%) y sulfato de dextrano (<30%).

GHS07: Signo de exclamación.

GHS08: Peligro para la salud.

Palabras de advertencia: Peligro.

H360D: Puede dañar al feto.

H315: Provoca irritación cutánea.

  
ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

  
C. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE



H319: Provoca irritación ocular grave.

P201: Pedir instrucciones especiales antes del uso.

P202: No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las instrucciones de seguridad.

P260: No respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

P308+313: EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.

P314: Consultar a un médico en caso de malestar.

P264: Lavarse manos concienzudamente tras la manipulación.

P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.

P305+351+338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.

P337+313: Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.

P302+352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes.

P332+313: En caso de irritación cutánea: Consultar a un médico.

P362+P364: Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas. Limitado a usuarios profesionales.

- Si desea obtener un ejemplar de la Hoja de datos de seguridad de los materiales, póngase en contacto con su distribuidor o con la oficina regional de Leica Biosystems, o visite la página Web de Leica Biosystems en [www.LeicaBiosystems.com](http://www.LeicaBiosystems.com).

- Las muestras, antes y después de ser fijadas, y cualquier material en contacto con ellas, deben ser tratados como sustancias capaces de transmitir infecciones y deben ser eliminadas con las precauciones correspondientes<sup>14</sup>. No pipetee nunca los reactivos con la boca, y evite el contacto de la piel y las mucosas con reactivos o muestras. Si algún reactivo o alguna muestra entra en contacto con zonas sensibles, lávelas con agua abundante. Consulte a un médico.

- Consulte la normativa federal, nacional o local referente a la eliminación de sustancias potencialmente tóxicas.

- Minimice la contaminación microbiana de los reactivos, ya que puede producir un aumento de las tinciones inespecíficas.

- Los tiempos de exposición e incubación, y las temperaturas diferentes de las especificadas pueden dar resultados erróneos. Cualquier cambio que se produzca deberá ser validado por el usuario.

### Instrucciones de Uso

EBER Probe se ha desarrollado para usarse en el sistema automatizado BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III) en combinación con Anti-Fluorescein Antibody, BOND Polymer Refine Detection y reactivos auxiliares BOND. El protocolo de tinción recomendado para EBER Probe es ISH

  
ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

  
LIC. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE



Protocol A. El pretratamiento enzimático se recomienda usando BOND Enzyme Pretreatment Kit, Enzyme 198 durante 15 minutos.

Siempre se deben usar controles apropiados de tejidos y de reactivos. El protocolo para los controles de tejidos y de reactivos debe corresponder al de EBER Probe.

### **Control de calidad**

Las diferencias en el procesamiento de los tejidos y en los procedimientos técnicos del laboratorio del usuario pueden producir una variabilidad significativa en los resultados; por ello, es necesario que éste lleve a cabo regularmente sus propios controles, además de los siguientes procedimientos.

### **Control positivo de tejido**

Se utiliza para indicar la preparación correcta de los tejidos y las técnicas de tinción adecuadas. Debe incluirse un control positivo de tejido por cada conjunto de condiciones de ensayo en cada serie de tinciones realizada. Un tejido con una tinción positiva débil es más adecuado que un tejido con una tinción positiva intensa para un control de calidad óptimo y para detectar niveles bajos de degradación del reactivo.

### **Control negativo de tejido**

Debe examinarse después del control positivo de tejido, a fin de verificar la especificidad del marcado de la sonda en la diana. O bien, la variedad de diferentes tipos de células presentes en la mayoría de los cortes de tejido ofrece con frecuencia lugares de control negativo, pero esto debe ser verificado por el usuario.

### **Control negativo de reactivo**

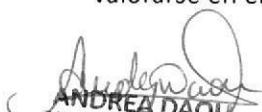
Utilice RNA Negative Control Probe PB0809 en lugar de EBER Probe con un corte de cada muestra del paciente a fin de evaluar la tinción no específica y obtener una mejor interpretación de la tinción específica en la diana.


### **Control positivo de reactivo**

Utilice RNA Positive Control Probe PB0785 en lugar de EBER Probe con un corte de cada muestra del paciente a fin de brindar información acerca de la conservación de los ácidos nucleicos en el tejido y de la accesibilidad de los ácidos nucleicos para la sonda. Si RNA Positive Control Probe no muestra tinción positiva, los resultados de las muestras analizadas deben considerarse no válidos.

### **Tejido del paciente**

Examine las muestras del paciente teñidas con EBER Probe al final. La intensidad de la tinción positiva debe valorarse en el contexto de cualquier tinción de fondo no específica de RNA Negative Control Probe PB0809.

  
ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRI

  
D.C. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

## Resultados Esperados

### Tejidos normales

Al emplear PB0589, en una amplia gama de tejidos sanos no se detectó tinción de ARNm específico de EBER. Se detectó una ligera tinción en células epiteliales de la glándula tiroidea, la próstata, la laringe y el esófago, y en los túbulos del riñón, las células secretoras de las glándulas suprarrenales y las células de Leydig. Esta tinción no afectó a la interpretación. (Número total de casos normales evaluados = 98).

### Tejidos tumorales

PB0589 tiñó 3/5 linfomas de Hodgkin. No se observó tinción en los cánceres de pulmón (0/3), los cánceres ováricos (0/3), los cánceres hepáticos (0/3), los cánceres tiroideos (0/3), los cánceres esofágicos (0/2), los cánceres de mama (0/2), los cánceres metastásicos de origen desconocido (0/2), los tumores cerebrales (0/2), los tumores testiculares (0/2), los cánceres de piel (0/2), el cáncer de colon (0/1), el cáncer gástrico (0/1), el tumor rectal (0/1), el cáncer de laringe (0/1) y el cáncer de timo (0/1). (Número total de casos anormales evaluados = 34).

**Se recomienda PB0589 para detectar el ARNm de EBER.**

## Limitaciones Específicas del Producto

EBER Probe se ha optimizado en Leica Biosystems para su uso con Anti-Fluorescein Antibody, BOND Polymer Refine Detection y reactivos auxiliares BOND. Los usuarios que se aparten de los procedimientos de análisis recomendados deben asumir la responsabilidad de interpretar los resultados del paciente tomando en cuenta estas circunstancias. Los tiempos de protocolo pueden diferir debido a la variación en la fijación de los tejidos y a la eficacia en la digestión enzimática y deben ser determinados empíricamente. Se debe utilizar RNA Negative Control Probe a la hora de optimizar las condiciones de detección y los tiempos de protocolo.

## Solución de Problemas

La referencia 15 puede ayudar en las acciones correctoras.

Las muestras de prueba deben complementarse con los controles adecuados de tejidos y reactivos.

Contacte con su distribuidor local o la oficina regional de Leica Biosystems para informar de cualquier tinción anómala.

## Para Obtener Más Información

Para obtener más información sobre hibridación *in situ* con reactivos BOND, consulte los apartados Principio del procedimiento, Material necesario, Preparación de las muestras, Control de calidad, Verificación del análisis, Interpretación de la tinción, Clave de símbolos en las etiquetas y Limitaciones generales de la sección "Utilización de Reactivos BOND" de la documentación de usuario suministrada por BOND.



## Referencias

1. Chang KL, Chen YY, Shibata D et al. Description of an *in situ* hybridisation methodology for detection of Epstein-Barr virus RNA in paraffin-embedded tissues, with a survey of normal and neoplastic tissues. *Diagnostic Molecular Pathology*. 1992;1(4):246–255.
2. Ambinder RF, Mann RB. Epstein-Barr-encoded RNA *in situ* hybridization: diagnostic applications. *Hum Pathol*. Jun; 25(6):602–5, 1994.
3. Joncas J, Boucher J, Granger-Julien M et al. Epstein-Barr virus infection in the neonatal period and in childhood. *CMAJ*. 1974;110:33–37.
4. Niederman JC, McCollum RW, Henle G et al. Infectious mononucleosis: clinical manifestations in relation to EB virus antibodies. *JAMA*. 1968;203:205–209.
5. Sixbey JW, Vesterinen EH, Nedrud JG et al. Replication of Epstein-Barr virus in human epithelial cells infected *in vitro*. *Nature* 1983;306:480–3.
6. Fingerroth JD, Weis JJ, Tedder TF et al. Epstein-Barr virus receptor of human B lymphocytes in the C3d receptor CR2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81:4510–4.
7. Weiss LM, Movahed LA, Warnke RA et al. Detection of Epstein Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's Disease. *NEJM*. 1989;302(8):502–506.
8. Hummel M, Agnostopolous I, Korbjuhn P et al. Epstein Barr virus in B cell non Hodgkins lymphoma. *J Pathol*. 1995;175(3):263–271.
9. Brousset P, Bulet V, Chittal S et al. Comparison of *in situ* hybridisation using different isotopic probes for detection of nasopharyngeal carcinoma and immunohistochemical correlation with anti-latent membrane protein antibody. *Lab Invest*. 1992;67(4):457–464.
10. Oudejans JJ, Jiwa M, van den Brule AJ et al. Detection of heterogeneous Epstein-Barr virus gene expression patterns within individual post-transplant lymphoproliferative disorders. *Am J Pathol*. 1995;147(4):923–933.
11. Luo B, Wang Y, Xiao-Feng W et al. Expression of Epstein-Barr virus genes in EBV-associated carcinomas. *World J Gastroenterol*. 2005;11(5):629–633.
12. Teramoto N, Sarker AB, Tonoyama Y et al. Epstein-Barr virus infection in neoplastic and non-neoplastic cells of lymphoid malignancies. *Cancer*. 1996;77(11)2339–2347.
13. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, Final Rule 57 FR 7163 February 28, 1992.
14. Villanova PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of laboratory workers from infectious diseases transmitted by blood and tissue; proposed guideline. 1991; 7(9). Order code M29-P.
15. Wilkinson DG. The theory and practice of *in situ* hybridization. In: Wilkinson DG. (ed.) *In situ Hybridization A practical approach*. 2Nd Edition. New York: Oxford University Press, 1998, pp.18–20.

  
ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

  
D.C. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

**Fecha de Publicación**

17 de septiembre de 2018



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL



.C. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE



- CMV Probe (PB0614)

### **Uso Propuesto**

Este reactivo es para uso diagnóstico *in vitro*.

CMV Probe es para uso en la identificación cualitativa de transcripciones tempranas de ARN de genes de citomegalovirus humano en tejidos fijadas en formalina e incluidas en parafina por hibridación *in situ* (ISH) usando el sistema automatizado BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III).

La interpretación clínica de cualquier tinción o de la ausencia de ésta debe complementarse con estudios morfológicos y controles adecuados, y debe evaluarla un patólogo cualificado junto con el historial clínico del paciente y con otras pruebas diagnósticas.

### **Resumen y Explicación**

El citomegalovirus (CMV) es un miembro de la familia de los herpesvirus beta. Este virus se transmite mediante fluidos corporales y puede producir infección primaria, infección latente y reactivación vírica posterior. Puede producir infección en muchos órganos como los pulmones, riñones e hígado; en particular, se ha observado virus activos en células epiteliales, células endoteliales, fibroblastos y células de musculatura lisa, así como en células mesenquimales, hepatocitos, granulocitos y macrófagos derivados de monocitos<sup>1</sup>.

Durante la infección activa por CMV, hay síntesis temporal de tres categorías de proteínas, codificadas por genes víricos designados como intermedios-tempranos, tempranos y tardíos. Las proteínas intermedias-tempranas se expresan de 1 a 3 horas después de la infección, y se piensa que desempeñan alguna función en la eficiencia de la replicación vírica. Las proteínas tempranas dirigen la síntesis vírica, mientras que las proteínas tardías son principalmente estructurales, implicadas en el ensamblaje del virión.

El citomegalovirus es un patógeno oportunista común, capaz de causar enfermedades graves en individuos con riesgo inmunológico tales como los pacientes de SIDA, pacientes sometidos a trasplantes y en neonatos. El CMV congénito es resultado de una infección intrauterina y, aunque la mayoría de los niños son asintomáticos, puede provocar pérdida neurosensorial de audición, déficit cognitivo, motor y visual, y convulsiones<sup>2-4</sup>.

Para la detección de infecciones por CMV humano se utiliza ISH usando CMV Probe en tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina<sup>5</sup>. El método es reproducible y debe dar lugar a una tinción intensa, predominantemente citoplásmica, de color marrón, de las células que contienen ARN de genes tempranos de CMV.

### **Reactivos Suministrados**

CMV Probe es una sonda de oligonucleótido conjugado con fluoresceína (900 ng/mL) que se suministra en solución de hibridación.



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIU-OPTIC SRI



DR. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE



Volumen total = 5,5 mL

### Dilución y Mezcla

CMV Probe está listo para usar. No es necesaria la reconstitución, mezcla, dilución o titulación de este reactivo.

### Materiales Necesarios Pero No Suministrados

Consulte en el apartado "Utilización de reactivos BOND" de la documentación de usuario de BOND la lista completa del material necesario para el tratamiento de las muestras y la hibridación *in situ* cuando se utiliza el sistema BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III).

### Conservación y Estabilidad

Almacenar a 2–8 °C. El producto es estable en estas condiciones hasta la fecha de caducidad que se indica en la etiqueta del recipiente.

No hay signos obvios que indiquen contaminación o inestabilidad. Deben realizarse los controles positivos y negativos adecuados de tejido, al mismo tiempo que se analiza el tejido de prueba.

Volver a guardar a 2–8 °C inmediatamente después de su uso.

Si las condiciones de conservación son diferentes de las especificadas, el usuario debe realizar las comprobaciones necesarias.

### Precauciones

- Este producto es para uso diagnóstico *in vitro*.

### CMV PROBE

Contiene Formamida (<50%) y sulfato de dextrano (<30%).

GHS07: Signo de exclamación.

GHS08: Peligro para la salud. Palabras de advertencia: Peligro.

H360D: Puede dañar al feto.

H315: Provoca irritación cutánea.

H319: Provoca irritación ocular grave.

P201: Pedir instrucciones especiales antes del uso.

P202: No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las instrucciones de seguridad.

P260: No respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

P308+313: EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.

P314: Consultar a un médico en caso de malestar.

P264: Lavarse manos concienzudamente tras la manipulación.

  
ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

  
Lic. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.

P305+351+338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.

P337+313: Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.

P302+352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes.

P332+313: En caso de irritación cutánea: Consultar a un médico.

P362+364: Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

Limitado a usuarios profesionales.

- Si desea obtener un ejemplar de la Hoja de datos de seguridad de los materiales, póngase en contacto con su distribuidor o con la oficina regional de Leica Biosystems, o visite la página Web de Leica Biosystems en [www.LeicaBiosystems.com](http://www.LeicaBiosystems.com).

- Las muestras, antes y después de ser fijadas, y cualquier material en contacto con ellas, deben ser tratados como sustancias capaces de transmitir infecciones y deben ser eliminadas con las precauciones correspondientes<sup>7</sup>. No pipetee nunca los reactivos con la boca, y evite el contacto de la piel y las mucosas con reactivos o muestras. Si algún reactivo o alguna muestra entra en contacto con zonas sensibles, lave éstas con agua abundante. Consulte a un médico.

- Consulte la normativa federal, nacional o local referente a la eliminación de sustancias potencialmente tóxicas.

- Minimice la contaminación microbiana de los reactivos, ya que puede producir un aumento de las tinciones inespecíficas.

- Los tiempos de exposición e incubación, y las temperaturas diferentes de las especificadas pueden dar resultados erróneos. Cualquier cambio que se produzca deberá ser validado por el usuario.

### Instrucciones de Uso

CMV Probe se ha desarrollado para usarse en el sistema automatizado BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III) en combinación con Anti-Fluorescein Antibody, BOND Polymer Refine Detection y reactivos auxiliares BOND. El protocolo de tinción recomendado para CMV Probe es ISH Protocol A. El pretratamiento enzimático se recomienda usando BOND Enzyme Pretreatment Kit, Enzyme 1, durante 15 minutos.

Siempre se deben usar controles apropiados de tejidos y de reactivos. El protocolo para los controles de tejidos y de reactivos debe corresponder al de CMV Probe.

### Control de calidad

  
ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

  
LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

Las diferencias en el procesamiento de los tejidos y en los procedimientos técnicos del laboratorio del usuario pueden producir una variabilidad significativa en los resultados; por ello, es necesario que este lleve a cabo regularmente sus propios controles, además de los siguientes procedimientos.

### **Control positivo de tejido**

Se utiliza para indicar la preparación correcta de los tejidos y las técnicas de tinción adecuadas. Debe incluirse un control positivo de tejido por cada conjunto de condiciones de ensayo en cada serie de tinciones realizada. Un tejido con una tinción positiva débil es más adecuado que un tejido con una tinción positiva intensa para un control de calidad óptimo y para detectar niveles bajos de degradación del reactivo.

### **Control negativo de tejido**

Debe examinarse después del control positivo de tejido, a fin de verificar la especificidad del marcado de la sonda en la diana. O bien, la variedad de diferentes tipos de células presentes en la mayoría de los cortes de tejido ofrece con frecuencia lugares de control negativo, pero esto debe ser verificado por el usuario.

### **Control negativo de reactivo**

Utilice RNA Negative Control Probe PB0809 en lugar de CMV Probe con un corte de cada muestra del paciente a fin de evaluar la tinción no específica y obtener una mejor interpretación de la tinción específica en la diana.

### **Control positivo de reactivo**

Utilice RNA Positive Control Probe PB0785 en lugar de CMV Probe con un corte de cada muestra del paciente a fin de brindar información acerca de la conservación de los ácidos nucleicos en el tejido y de la accesibilidad de los ácidos nucleicos para la sonda. Si RNA Positive Control Probe no muestra tinción positiva, los resultados de las muestras analizadas deben considerarse no válidos.

### **Tejido del paciente**

Examine las muestras del paciente teñidas con CMV Probe al final. La intensidad de la tinción positiva debe valorarse en el contexto de cualquier tinción de fondo no específica de RNA Negative Control Probe PB0809.

### **Resultados Esperados**

#### Tejidos normales

Al emplear PB0614, en una amplia gama de tejidos sanos no se detectó tinción de ARNm específico de CMV. Se detectó una ligera tinción en células epiteliales de la glándula tiroidea, la próstata, la laringe y el esófago,



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL



LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

y en los túbulos del riñón, las células secretoras de las glándulas suprarrenales y las células de Leydig. Esta tinción no afectó a la interpretación. (Número total de casos normales evaluados = 100).

#### Tejidos tumorales

PB0614 tiñó las 3/3 citomegalovirus pulmonar, la 1/1 citomegalovirus intestinal y la 1/1 citomegalovirus hepática. No se observó tinción en los cánceres de pulmón (0/3), los cánceres ováricos (0/3), los cánceres hepáticos (0/3), los cánceres tiroideos (0/3), los cánceres esofágicos (0/2), los cánceres de mama (0/2), los cánceres metastásicos de origen desconocido (0/2), los tumores cerebrales (0/2), los tumores testiculares (0/2), los cánceres de piel (0/2), el cáncer de colon (0/1), el cáncer gástrico (0/1), el tumor rectal (0/1), el cáncer de laringe (0/1) y el cáncer de timo (0/1). (Número total de casos anormales evaluados = 34).

**Se recomienda PB0614 para detectar el ARNm de CMV.**

#### **Limitaciones Específicas del Producto**

CMV Probe se ha optimizado en Leica Biosystems para su uso con Anti-Fluorescein Antibody, BOND Polymer Refine Detection y reactivos auxiliares BOND. Los usuarios que se aparten de los procedimientos de análisis recomendados deben asumir la responsabilidad de interpretar los resultados del paciente tomando en cuenta estas circunstancias. Los tiempos de protocolo pueden diferir debido a la variación en la fijación de los tejidos y a la eficacia en la digestión enzimática y deben ser determinados empíricamente. Se debe utilizar RNA Negative Control Probe a la hora de optimizar las condiciones de detección y los tiempos de protocolo.

#### **Solución de Problemas**

La referencia 8 puede ayudar en las acciones correctoras.

Las muestras de prueba deben complementarse con los controles adecuados de tejidos y reactivos.

Contacte con su distribuidor local o la oficina regional de Leica Biosystems para informar de cualquier tinción anómala.

#### **Para Obtener Más Información**

Para obtener más información sobre la hibridación *in situ* con reactivos BOND, consulte los apartados Principio del procedimiento, Material necesario, Preparación de las muestras, Control de calidad, Verificación del análisis, Interpretación de la tinción, Clave de símbolos en las etiquetas y Limitaciones generales de la sección "Utilización de Reactivos BOND" de la documentación de usuario suministrada por BOND.

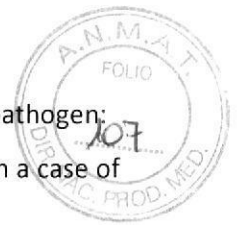
#### **Referencias**



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL



Dr. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE



1. Bissinger, A.L., Singzer, C., Kaiserling, E. and Jahn, G., 2002. Human cytomegalovirus as a direct pathogen: correlation of multiorgan involvement and cell distribution with clinical and pathological findings in a case of congenital inclusion disease. *Journal of Medical Virology* 67, pp. 200—206
2. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB et al. Congenital CMV infection following first trimester maternal infection: Symptoms at birth and outcomes. *Journal of Clinical Virology* 2006;35:216—220.
3. Singh N. Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: new challenges and their implications for preventive strategies. *Journal of Clinical Virology*. 2006 Apr;35(4):474—7.
4. Erice A Tierney C Hirsch M Caliendo et al. AIDS Clinical Trials Group Protocol 360 Study Team. Cytomegalovirus (CMV) and human immunodeficiency virus (HIV) burden, CMV end-organ disease, and survival in subjects with advanced HIV infection (AIDS Clinical Trials Group Protocol 360). *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(4):567—78
5. TC Wu, WA Lee, MC Pizzorno et al. Localization of the human cytomegalovirus 2.7-kb major early beta-gene transcripts by RNA *in situ* hybridization in permissive and nonpermissive infections. *American Journal of Pathology*. 1992 141: 1247—1254.
6. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, Final Rule 57 FR 7163 February 28, 1992.
7. Villanova PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of laboratory workers from infectious diseases transmitted by blood and tissue; proposed guideline. 1991; 7(9). Order code M29-P.
8. Wilkinson DG. The theory and practice of *in situ* hybridization. In: Wilkinson DG. (ed.) *In situ* Hybridization A practical approach. 2nd Edition. New York: Oxford University Press, 1998, pp.18—20.

#### Fecha de Publicación

24 de septiembre de 2018

  
ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

  
LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

- DNA Positive Control Probe (PBO682)

### **Indicaciones de Uso**

Este reactivo es para uso diagnóstico *in vitro*.

La sonda DNA Positive Control Probe está pensada para su uso como control positivo en tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina mediante hibridación *in situ* (ISH) del ADN, utilizando el sistema automatizado BOND (incluye los sistemas Leica BOND-MAX y Leica BOND-III).

La interpretación clínica de cualquier tinción o de la ausencia de ésta debe complementarse con estudios morfológicos y controles adecuados, y debe evaluarla un patólogo cualificado junto con el historial clínico del paciente y con otras pruebas diagnósticas.

### **Resumen y Explicación**

DNA Positive Control Probe es una sonda de ADN diseñada para hibridarse específicamente con las secuencias genómicas repetidas ALU, que representan aproximadamente el 10% del genoma humano<sup>1</sup>. Las repeticiones ALU forman parte de la superfamilia de elementos intercalados cortos. Aunque su función no está clara, se sabe que son responsables de mutagénesis por inserción genómica mediante retrotransposición, y están asociados con enfermedades humanas<sup>2, 3</sup>. DNA Positive Control Probe se genera con una etiqueta de biotina mediante los mismos procedimientos que se aplican a las BOND HPV Probes.

DNA Positive Control Probe se utiliza como control en ISH de ADN, mediante la detección de secuencias repetidas ALU en tejidos fijados en formalina e incrustados en parafina. El método es reproducible, y debe producir la tinción nuclear en marrón de la mayoría de las células nucleadas humanas.

### **Reactivos Suministrados**

DNA Positive Control Probe es una sonda de ADN que se suministra en solución de hibridación.

Volumen total = 6,25 mL

### **Dilución y Mezcla**

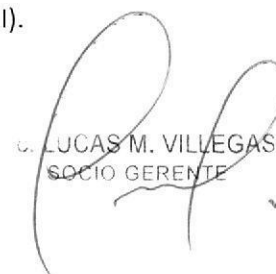
DNA Positive Control Probe está lista para usar. No es necesaria la reconstitución, mezcla, dilución o titulación de este reactivo.

### **Material Necesario pero No Suministrado**

Consulte "Uso de reactivos BOND", en la documentación del usuario de BOND, para ver la lista completa de materiales necesarios para el tratamiento de muestras y la tinción por hibridación *in situ* usando el sistema BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III).



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRI



LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

### Conservación y Estabilidad

Debe conservarse a 2–8 °C. El producto es estable en estas condiciones hasta la fecha de caducidad que se indica en la etiqueta del recipiente. No hay signos obvios que indiquen contaminación o inestabilidad.

Deben realizarse los controles positivos y negativos adecuados de tejido, al mismo tiempo que se analiza el tejido de prueba. Volver a guardar a 2–8 °C inmediatamente después de su uso.

Si las condiciones de conservación son diferentes de las especificadas, el usuario debe realizar las comprobaciones necesarias<sup>4</sup>.

### Precauciones

- Este producto es para uso diagnóstico *in vitro*.

#### DNA POSITIVE CONTROL PROBE

Contiene Formamida (<70%). GHS08: Peligro para la salud.

Palabras de advertencia: Peligro.

H360D: Puede dañar al feto.

P201: Pedir instrucciones especiales antes del uso.

P202: No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las Instrucciones de seguridad.

P260: No respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.

P308+313: EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.

P314: Consultar a un médico en caso de malestar. Limitado a usuarios profesionales.

- Si desea obtener una copia de la Hoja de datos de seguridad de los materiales, póngase en contacto con su distribuidor o con la oficina regional de Leica Biosystems, o visite la página Web de Leica Biosystems, [www.LeicaBiosystems.com](http://www.LeicaBiosystems.com)

- Las muestras, antes y después de ser fijadas, y cualquier material en contacto con ellas, deben ser tratadas como sustancias capaces de transmitir infecciones y deben desecharse con las precauciones correspondientes<sup>5</sup>. No pipetee nunca los reactivos con la boca, y evite el contacto de la piel y las mucosas con reactivos o muestras. Si los reactivos las o muestras entran en contacto con zonas sensibles, lávelas enseguida con abundante agua. Consulte a un médico.

- Consulte la normativa federal, nacional o local referente a la eliminación de sustancias potencialmente tóxicas.

- Minimice la contaminación microbiana de los reactivos, ya que puede producir un aumento de las tinciones inespecíficas.

- Los tiempos y temperaturas de incubación y digestión diferentes de los especificados pueden dar resultados erróneos. Cualquier cambio que se produzca deberá ser validado por el usuario.



## Instrucciones de Uso

DNA Positive Control Probe se desarrolló para su uso en el sistema automatizado BOND (incluye los sistemas Leica BOND-MAX y Leica BOND-III), en combinación con Anti-Biotin Antibody, Stringency Wash Solution y BOND Polymer Refine Detection. El protocolo de tinción recomendado para DNA Positive Control Probe es ISH Protocol B. El pretratamiento enzimático se recomienda usando BOND Enzyme Pretreatment Kit, Enzyme 1, durante 15 minutos.

Para obtener una eficiencia óptima de DNA Positive Control Probe, las muestras de tejido deben colocarse a 5 mm como mínimo del extremo esmerilado del portaobjetos y a 9 mm del extremo no esmerilado del portaobjetos.

Siempre se deben usar controles apropiados de tejidos y de reactivos. El protocolo para controles de tejidos y de reactivos debe corresponder al de la sonda para el ensayo de ADN.

## Control de calidad

Las diferencias en el procesamiento de los tejidos y en los procedimientos técnicos del laboratorio del usuario pueden producir una variabilidad significativa en los resultados; por ello, es necesario que éste lleve a cabo regularmente sus propios controles, además de los siguientes procedimientos.

### Control positivo de tejido

Se utiliza para indicar la preparación correcta de los tejidos y las técnicas de tinción adecuadas. Debe incluirse un control positivo de tejido por cada conjunto de condiciones de ensayo en cada serie de tinciones realizada. Un tejido con una tinción positiva débil es más adecuado que un tejido con una tinción positiva intensa para un control de calidad óptimo y para detectar niveles bajos de degradación del reactivo.

### Control negativo de tejido

Debe examinarse después del control positivo de tejido, a fin de verificar la especificidad del marcado de la sonda en la sonda. O bien, la variedad de diferentes tipos de células presentes en la mayoría de los cortes de tejido ofrece con frecuencia lugares de control negativo, pero esto debe ser verificado por el usuario.

### Control negativo de reactivo

Utilice DNA Negative Control PB0731 en lugar de la sonda para el ensayo de ADN con un corte de cada muestra del paciente a fin de evaluar la tinción no específica y obtener una mejor interpretación de la tinción específica en la diana.

### Control positivo de reactivo



ANDREA BAGO  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL



LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

Utilice DNA Positive Control Probe PB0682 en lugar de la sonda para el ensayo de ADN con un corte de cada muestra del paciente a fin de brindar información acerca de la conservación de los ácidos nucleicos en el tejido y de la accesibilidad de los ácidos nucleicos para la sonda. Si DNA Positive Control Probe no muestra tinción positiva, los resultados de las muestras analizadas deben considerarse no válidos.

### Tejido del paciente

Examine las muestras del paciente teñidas con la sonda para el ensayo de ADN al final. La intensidad de la tinción positiva debe valorarse en el contexto de cualquier tinción de fondo no específica de DNA Negative Control Probe PB0731.

### Resultados Esperados

#### Tejidos normales

Donde se podía medir, PB0682 detectó ADN en una amplia gama de tejidos. (Número total de casos normales evaluados = 118).

#### Tejidos tumorales

PB0682 detectó ADN en los 4/4 cánceres de pulmón, los 4/4 cánceres ováricos, los 3/3 cánceres tiroideos, los 2/2 cánceres esofágicos, los 2/2 cánceres de mama, los 2/2 cánceres gástricos, los 2/2 sarcomas del tejido blando, los 2/2 cánceres de lengua, los 2/2 cánceres metastásicos de origen desconocido, los 2/2 cánceres hepáticos, los 2/2 cánceres de riñón, los 2/2 tumores cervicales, los 2/2 tumores testiculares, los 2/2 cánceres de colon, los 2/2 tumores rectales, los 2/2 cánceres de piel, el 1/1 cáncer de laringe, el 1/1 cáncer de timo y el 1/1 tumor cerebral. (Número total de casos anormales evaluados = 40).

**Se recomienda PB0682 como herramienta de cribado para detectar la conservación del ADN celular.**

### Limitaciones Específicas del Producto

DNA Positive Control Probe se ha optimizado en Leica Biosystems para su uso con Anti-Biotin Antibody, Stringency Wash Solution, BOND Polymer Refine Detection y reactivos auxiliares BOND sobre tejido cervical fijado con formalina e incrustado en parafina. Los usuarios que se aparten de los procedimientos de análisis recomendados deben asumir la responsabilidad de interpretar los resultados del paciente tomando en cuenta estas circunstancias. Los tiempos de protocolo pueden diferir debido a la variación en el tipo de tejido, en la fijación y en el procesado. Además, es posible que sea necesario optimizar la concentración y el tiempo de incubación de BOND<sup>TM</sup> Enzyme en función del tipo de tejido, del procesado y de las condiciones de fijación. Se debe utilizar reactivos de control negativos a la hora de optimizar las condiciones de pretratamiento y los tiempos de protocolo.

### Resolución de Problemas



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL



LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE



La referencia 6 puede ayudar en las acciones correctoras.

Las muestras de prueba deben complementarse con los controles adecuados de tejidos y reactivos.

Póngase en contacto con su distribuidor local o la oficina regional de Leica Biosystems para informar de cualquier tinción anómala.

### Más información

Para obtener más información sobre hibridación *in situ* con reactivos BOND, consulte los apartados Principio del procedimiento, Material necesario, Preparación de las muestras, Control de calidad, Verificación del análisis, Interpretación de la tinción, Clave de símbolos en las etiquetas y Limitaciones generales de la sección "Utilización de Reactivos BOND" de la documentación de usuario suministrada por BOND.

### Bibliografía

1. International Human Genome Sequencing Consortium., 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 409 pp. 860–921.
2. Batzer MA and Deininger PL., 2002 Alu repeats and human genomic diversity. Nat Rev Genet. 372 pp. 370–9.
3. Schmid CW., 1998. Does SINE evolution preclude Alu function? Nucleic Acids Res. 26 pp.4541–4550.
4. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, Final Rule 57 FR 7163 February 28, 1992.
5. Villanova PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of laboratory workers from infectious diseases transmitted by blood and tissue; proposed guideline. 1991; 7(9). Order code M29-P.
6. Wilkinson DG. The theory and practice of *in situ* hybridization. In: Wilkinson DG. (ed.) *In situ* Hybridization A practical approach. 2nd Edition. New York: Oxford University Press, 1998, pp.18–20.

### Fecha de Publicación

24 de septiembre de 2018

  
ANDREA DAOU, S.R.L.  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC S.R.L.

  
Lic. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

- DNA Negative Control (PB0731)

### **Indicaciones de Uso**

Este reactivo es para uso diagnóstico *in vitro*.

DNA Negative Control está pensado para su uso en la identificación de la tinción de fondo (ruido) resultado de las interacciones inespecíficas en el tejido fijado en formalina e incluido en parafina mediante la hibridación *in situ* (ISH), utilizando el sistema automatizado BOND (incluye los sistemas Leica BOND-MAX y Leica BOND-III).

La interpretación clínica de cualquier tinción o de la ausencia de ésta debe complementarse con estudios morfológicos y controles adecuados, y debe evaluarla un patólogo cualificado junto con el historial clínico del paciente y con otras pruebas diagnósticas.

### **Resumen y Explicación**

DNA Negative Control consta de una solución de hibridación utilizada en las sondas de BOND HPV y DNA Positive Control Probe. DNA Negative Control se utiliza en lugar de la sonda, permitiendo así la evaluación de la tinción de fondo resultante de interacciones inespecíficas con la muestra bajo investigación.

### **Reactivos Suministrados**

DNA Negative Control es una solución de hibridación.

Volumen total = 6.25 mL

### **Dilución y Mezcla**

DNA Negative Control está listo para usar. No es necesaria la reconstitución, mezcla, dilución o titulación de este reactivo.

### **Material Necesario pero No Suministrado**

Consulte "Uso de reactivos BOND", en la documentación del usuario de BOND, para ver la lista completa de materiales necesarios para el tratamiento de muestras y la tinción por hibridación *in situ* usando el sistema BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III).

### **Conservación y Estabilidad**

Debe conservarse a 2–8 °C. El producto es estable en estas condiciones hasta la fecha de caducidad que se indica en la etiqueta del recipiente.

No hay signos obvios que indiquen contaminación o inestabilidad. Deben realizarse los controles positivos y negativos adecuados de tejido, al mismo tiempo que se analiza el tejido de prueba.



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL



LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

Volver a guardar a 2–8 °C inmediatamente después de su uso.

Si las condiciones de conservación son diferentes de las especificadas, el usuario debe realizar las comprobaciones necesarias<sup>1</sup>.

### Precauciones

- Este producto es para uso diagnóstico *in vitro*.

### DNA NEGATIVE CONTROL

Contiene Formamida (<70%).

GHS08: Peligro para la salud. Palabras de advertencia: Peligro.

H360D: Puede dañar al feto. P201: Pedir instrucciones especiales antes del uso.

P202: No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las instrucciones de seguridad.

P260: No respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.

P308+313: EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.

P314: Consultar a un médico en caso de malestar. Limitado a usuarios profesionales.

- Si desea obtener una copia de la Hoja de datos de seguridad de los materiales, póngase en contacto con su distribuidor o con la oficina regional de Leica Biosystems, o visite la página Web de Leica Biosystems, [www.LeicaBiosystems.com](http://www.LeicaBiosystems.com)

- Las muestras, antes y después de ser fijadas, y cualquier material en contacto con ellas, deben ser tratadas como sustancias capaces de transmitir infecciones y deben desecharse con las precauciones correspondientes<sup>2</sup>. No pipetee nunca los reactivos con la boca, y evite el contacto de la piel y las mucosas con reactivos o muestras. Si los reactivos o las muestras entran en contacto con zonas sensibles, lávelas enseguida con abundante agua. Consulte a un médico.

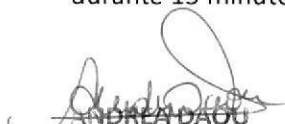
- Consulte la normativa federal, nacional o local referente a la eliminación de sustancias potencialmente tóxicas.

- Minimice la contaminación microbiana de los reactivos, ya que puede producir un aumento de las tinciones inespecíficas.

- Los tiempos y temperaturas de exposición e incubación diferentes de los especificados pueden dar resultados erróneos. Cualquier cambio que se produzca deberá ser validado por el usuario.

### Instrucciones de Uso

DNA Negative Control se desarrolló para su uso en el sistema automatizado BOND (incluye los sistemas Leica BOND-MAX y Leica BOND-III) en combinación con Anti-Biotin Antibody, Stringency Wash Solution y BOND Polymer Refine Detection. El protocolo de tinción recomendado para DNA Negative Control es ISH Protocol B. El pretratamiento enzimático se recomienda usando BOND Enzyme Pretreatment Kit, Enzyme 1, durante 15 minutos.



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL



Lic. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

Siempre se deben usar controles apropiados de tejidos y de reactivos. El protocolo para controles de tejidos y de reactivos debe corresponder al de la sonda para el ensayo de ADN.

### **Control de calidad**

Las diferencias en el procesamiento de los tejidos y en los procedimientos técnicos del laboratorio del usuario pueden producir una variabilidad significativa en los resultados; por ello, es necesario que éste lleve a cabo regularmente sus propios controles, además de los siguientes procedimientos.

### **Control positivo de tejido**

Se utiliza para indicar la preparación correcta de los tejidos y las técnicas de tinción adecuadas. Debe incluirse un control positivo de tejido por cada conjunto de condiciones de ensayo en cada serie de tinciones realizada. Un tejido con una tinción positiva débil es más adecuado que un tejido con una tinción positiva intensa para un control de calidad óptimo y para detectar niveles bajos de degradación del reactivo.

### **Control negativo de tejido**

Debe examinarse después del control positivo de tejido, a fin de verificar la especificidad del marcado de la sonda en la sonda.

O bien, la variedad de diferentes tipos de células presentes en la mayoría de los cortes de tejido ofrece con frecuencia lugares de control negativo, pero esto debe ser verificado por el usuario.

### **Control negativo de reactivo**

Utilice DNA Negative Control PB0731 en lugar de la sonda para el ensayo de ADN con un corte de cada muestra del paciente a fin de evaluar la tinción no específica y obtener una mejor interpretación de la tinción específica en la diana.

### **Control positivo de reactivo**


Utilice DNA Positive Control Probe PB0682 en lugar de la sonda para el ensayo de ADN con un corte de cada muestra del paciente a fin de brindar información acerca de la conservación de los ácidos nucleicos en el tejido y de la accesibilidad de los ácidos nucleicos para la sonda. Si DNA Positive Control Probe no muestra tinción positiva, los resultados de las muestras analizadas deben considerarse no válidos.

### **Tejido del paciente**

Examine las muestras del paciente teñidas con la sonda para el ensayo de ADN al final. La intensidad de la tinción positiva debe valorarse en el contexto de cualquier tinción de fondo no específica de DNA Negative Control PB0731.



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRI



LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

## Resultados Esperados

### Tejidos normales

Al emplear PB0731, en una amplia gama de tejidos no se observó tinción. (Número total de casos normales evaluados = 112).

### Tejidos tumorales

Al emplear PB0731 no se observó tinción en los cánceres ováricos (0/4), los cánceres tiroideos (0/3), los cánceres de pulmón (0/3), los cánceres esofágicos (0/2), los cánceres de mama (0/2), los cánceres gástricos (0/2), los sarcomas del tejido blando (0/2), los cánceres de lengua (0/2), los cánceres metastásicos de origen desconocido (0/2), los cánceres hepáticos (0/2), los cánceres de riñón (0/2), los tumores cervicales (0/2), los cánceres de colon (0/2), los tumores rectales (0/2), los cánceres de piel (0/2), el cáncer de laringe (0/1), el cáncer de timo (0/1) y el cáncer cerebral (0/1). (Número total de casos anormales evaluados = 37).

**Se recomienda PB0731 como asistente de cribado para valorar la tinción del sensor de ADN de prueba en una muestra del paciente.**

## Limitaciones Específicas del Producto

DNA Negative Control se ha optimizado en Leica Biosystems para su uso con Anti-Biotin Antibody, Stringency Wash Solution, BOND Polymer Refine Detection y reactivos auxiliares BOND en tejido cervical fijado en formalina e incrustado en parafina. Los usuarios que se aparten de los procedimientos de análisis recomendados deben asumir la responsabilidad de interpretar los resultados del paciente tomando en cuenta estas circunstancias. Los tiempos de protocolo pueden diferir debido a la variación en el tipo de tejido, en la fijación y en el procesado. Además, es posible que sea necesario optimizar la concentración y el tiempo de incubación de BOND Enzyme en función del tipo de tejido, del procesado y de las condiciones de fijación. Es recomendable utilizar controles de reactivo negativos cuando se optimicen las condiciones de pretratamiento y los tiempos de protocolo.

## Resolución de Problemas

La referencia 3 puede ayudar en las acciones correctoras.

Póngase en contacto con su distribuidor local o la oficina regional de Leica Biosystems para informar de cualquier tinción anómala.

## Más Información

Para obtener más información sobre hibridación *in situ* con reactivos BOND, consulte los apartados Principio del procedimiento, Material necesario, Preparación de las muestras, Control de calidad, Verificación del análisis, Interpretación de la tinción, Clave de símbolos en las etiquetas y Limitaciones generales de la sección "Utilización de Reactivos BOND" de la documentación de usuario suministrada por BOND.



### Bibliografía

1. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, Final Rule 57 FR 7163 February 28, 1992.
2. Villanova PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of laboratory workers from infectious diseases transmitted by blood and tissue; proposed guideline. 1991; 7(9). Order code M29-P.
3. Wilkinson DG. The theory and practice of *in situ* hybridization. In: Wilkinson DG. (ed.) *In situ* Hybridization A practical approach. 2Nd Edition. New York: Oxford University Press, 1998, pp.18–20.

### Fecha de Publicación

17 de octubre de 2018

  
ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

  
LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE



- HPV Probe (Subtypes 6, 11) (PB0780)

### Indicaciones de Uso

Este reactivo es para uso diagnóstico *in vitro*.

HPV Probe (Subtypes 6,11) está destinada a utilizarse en la identificación cualitativa del ADN del Papilomavirus humano (HPV) en tejidos fijados en formalina e incrustados en parafina mediante hibridación *in situ* (ISH) usando el sistema automatizado BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III). Esta sonda se enlaza a los subtipos de bajo riesgo del HPV 6 y 11. La interpretación clínica de cualquier tinción o de la ausencia de ésta debe complementarse con estudios morfológicos y controles adecuados, y debe evaluarla un patólogo cualificado junto con el historial clínico del paciente y con otras pruebas diagnósticas.

### Resumen y Explicación

Hay más de 100 tipos conocidos de Papilomavirus humano (HPV), pero solamente se sabe de 40 que infecten el epitelio anogenital 1. El HPV es el virus de transmisión sexual más común, y se ha estimado que su prevalencia en mujeres es mayor del 20% en función de la región<sup>2</sup>. El virus infecta las células basales del epitelio mediante microabrasiones, y se mantiene en el núcleo como un episoma de ADN bicatenario de, aproximadamente, 8 kb<sup>3</sup>. La activación de los genes tempranos del HPV, en particular E1, E2, E6 y E7, produce la replicación genómica viral y la proliferación celular persistente. En consecuencia, a diferencia del epitelio normal, las células infectadas por el HPV permanecen en el ciclo celular y retienen sus núcleos durante su migración desde la capa basal hasta las capas superficiales del epitelio. A medida que las células migran a las capas epiteliales superficiales se expresan los genes tardíos (L1 y L2), que codifican proteínas de la cápside. Estas proteínas se ensamblan para formar partículas virales encapsuladas maduras, que se desprenden de las capas superiores del epitelio. Las infecciones por HPV se han asociado con diversas lesiones malignas y benignas, entre las que se incluyen verrugas genitales, cánceres anogenitales, cánceres de boca y cánceres de cabeza y cuello<sup>4-7</sup>. La mayoría de subtipos importantes del HPV se han asociado con más del 95% de los cánceres cervicales<sup>8,9</sup>. Como resultado, los subtipos de HPV se clasifican en general como de alto o de bajo riesgo, en función de la incidencia con la que se asocian a la transformación cervical maligna (alto riesgo) y al desarrollo de lesiones benignas (bajo riesgo)<sup>6</sup>. Hay 12 subtipos de HPV clasificados como de bajo riesgo, entre ellos el 6 y el 11, que tienen una baja asociación con la progresión del cáncer cervical<sup>10</sup>.

La ISH de ADN usando HPV Probe (Subtypes 6, 11) se utiliza para la detección de ADN de HPV en tejido fijado con formalina e incrustado en parafina. El método es reproducible y debe provocar la tinción nuclear en marrón de las células que contengan el HPV. Este patrón de tinción puede variar desde la detección de



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL



LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

una señal de puntos, en particular en células epiteliales basales, a la detección de una señal nuclear difusa. También puede observarse tinción citoplásmica, que representa la detección de ARN de HPV11.

### Reactivos Suministrados

HPV Probe (Subtypes 6, 11) es una sonda de ADN que se proporciona en solución de hibridación.

Volumen total = 6.25 mL

### Dilución y Mezcla

HPV Probe (Subtypes 6, 11) está lista para usar. No es necesaria la reconstitución, mezcla, dilución o titulación de este reactivo.

### Material Necesario pero No Suministrado

Consulte, en el apartado "Uso de reactivos BOND" de la documentación de usuario de BOND, la lista completa del material necesario para el tratamiento de las muestras y la tinción por hibridación *in situ* cuando se utiliza el sistema BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III).

### Conservación y Estabilidad

Debe conservarse a 2–8 °C. El producto es estable en estas condiciones hasta la fecha de caducidad que se indica en la etiqueta del recipiente.

No hay signos obvios que indiquen contaminación o inestabilidad. Deben realizarse los controles positivos y negativos adecuados de tejido, al mismo tiempo que se analiza el tejido de prueba.

Volver a guardar a 2–8 °C inmediatamente después de su uso.

Si las condiciones de conservación son diferentes de las especificadas, el usuario debe realizar las comprobaciones necesarias.

### Precauciones

- Este producto es para uso diagnóstico *in vitro*.

### HPV PROBE (SUBTYPES 6, 11)

Contiene Formamida (<70%). GHS08: Peligro para la salud.

Palabras de advertencia: Peligro.

H360D: Puede dañar al feto. P201: Pedir instrucciones especiales antes del uso.

P202: No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las Instrucciones de seguridad.

P260: No respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.

P308+313: EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.

P314: Consultar a un médico en caso de malestar. Limitado a usuarios profesionales.

- Si desea obtener una copia de la Hoja de datos de seguridad de los materiales, póngase en contacto con su distribuidor o con la oficina regional de Leica Biosystems, o visite la página Web de Leica Biosystems, [www.LeicaBiosystems.com](http://www.LeicaBiosystems.com)
- Las muestras, antes y después de ser fijadas, y cualquier material en contacto con ellas, deben ser tratadas como sustancias capaces de transmitir infecciones y deben desecharse con las precauciones correspondientes<sup>13</sup>. No pipetee nunca los reactivos con la boca, y evite el contacto de la piel y las mucosas con reactivos o muestras. Si los reactivos o las muestras entran en contacto con zonas sensibles, lávelas enseguida con abundante agua. Consulte a un médico.
- Consulte la normativa federal, nacional o local referente a la eliminación de sustancias potencialmente tóxicas.
- Minimice la contaminación microbiana de los reactivos, ya que puede producir un aumento de las tinciones inespecíficas.
- Los tiempos y temperaturas de incubación, digestión y permeabilización diferentes de los especificados pueden dar resultados erróneos. Cualquier cambio que se produzca deberá ser validado por el usuario.

### Instrucciones de Uso

HPV Probe (Subtypes 6, 11) se ha desarrollado para usarse en el sistema automatizado BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III) en combinación con Anti-Biotin Antibody, Stringency Wash Solution, BOND Polymer Refine Detection y reactivos auxiliares BOND. El protocolo de tinción recomendado para HPV Probe (Subtypes 6, 11) es ISH Protocol B. El pretratamiento enzimático se recomienda usando BOND Enzyme Pretreatment Kit, Enzyme 1, durante 15 minutos.

Siempre se deben usar controles apropiados de tejidos y de reactivos. El protocolo para controles de tejidos y de reactivos debe corresponder al de HPV Probe (Subtypes 6, 11).

### Control de calidad

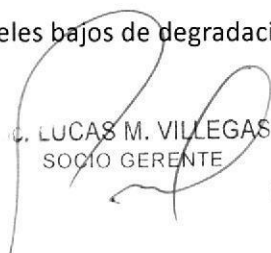
Las diferencias en el procesamiento de los tejidos y en los procedimientos técnicos del laboratorio del usuario pueden producir una variabilidad significativa en los resultados; por ello, es necesario que éste lleve a cabo regularmente sus propios controles, además de los siguientes procedimientos.

### Control positivo de tejido

Se utiliza para indicar la preparación correcta de los tejidos y las técnicas de tinción adecuadas. Debe incluirse un control positivo de tejido por cada conjunto de condiciones de ensayo en cada serie de tinciones realizada. Un tejido con una tinción positiva débil es más adecuado que un tejido con una tinción positiva intensa para un control de calidad óptimo y para detectar niveles bajos de degradación del reactivo.



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL



LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

### Control negativo de tejido

Debe examinarse después del control positivo de tejido, a fin de verificar la especificidad del marcado de la sonda en la diana. O bien, la variedad de diferentes tipos de células presentes en la mayoría de los cortes de tejido ofrece con frecuencia lugares de control negativo, pero esto debe ser verificado por el usuario.

### Control negativo de reactivo

Utilice DNA Negative Control PB0731 en lugar HPV Probe (Subtypes 6, 11) con un corte de cada muestra del paciente a fin de evaluar la tinción no específica y obtener una mejor interpretación de la tinción específica en la diana.

### Control positivo de reactivo

Utilice DNA Positive Control Probe PB0682 en lugar de HPV Probe (Subtypes 6, 11) con un corte de cada muestra del paciente a fin de brindar información acerca de la conservación de los ácidos nucleicos en el tejido y de la accesibilidad de los ácidos nucleicos para la sonda. Si DNA Positive Control Probe no muestra tinción positiva, los resultados de las muestras analizadas deben considerarse no válidos.

### Tejido del paciente

Examine las muestras del paciente teñidas HPV Probe (Subtypes 6, 11) al final. La intensidad de la tinción positiva debe valorarse en el contexto de cualquier tinción de fondo no específica de DNA Negative Control PB0731.

### Resultados Esperados

#### Tejidos normales

El HPV Probe (Subtypes 6, 11) PB0780 detectó ADN vírico en 2/9 casos cervicales analizados. Se detectó una tinción ligera en células epiteliales de la próstata, túbulos del riñón, células secretoras de las glándulas suprarrenales y del estómago, células acinares del páncreas y células mieloides del bazo. Esta tinción no afectó a la interpretación. (Número total de casos normales evaluados = 81).

#### Tejidos tumorales

Con el PB0780 no se observó tinción en carcinomas de células escamosas (0/15), carcinomas cervicales (0/4), neoplasia intraepitelial cervical III (0/4), tumores de pulmón (0/3), tumores ováricos (0/3), tumores hepáticos (0/3), tumores de tiroides (0/3), tumores de mama (0/2), tumores metastásicos de origen desconocido (0/2), tumores cerebrales (0/2), tumores testiculares (0/2), tumores de piel (0/2), una neoplasia intraepitelial cervical I/II (0/1), a condiloma acuminado (0/1), un tumor de esófago (0/1), un tumor de colon (0/1), un tumor de estómago (0/1), un tumor rectal (0/1), un tumor de laringe (0/1) y un tumor del timo (0/1). (Número total de casos anormales evaluados = 53).

Se recomienda PB0780 para detectar el ADN vírico de HPV (subtipos 6, 11).

### Limitaciones Específicas del Producto

HPV Probe (Subtypes 6, 11) se ha optimizado en Leica Biosystems para su uso con Anti-Biotin Antibody, Stringency Wash Solution, BOND Polymer Refine Detection y reactivos auxiliares BOND en tejido de cervical fijado con formalina e incrustado en parafina. Los usuarios que se aparten de los procedimientos de análisis recomendados deben asumir la responsabilidad de interpretar los resultados del paciente tomando en cuenta estas circunstancias. Los tiempos de protocolo pueden diferir debido a la variación en el tipo de tejido, en la fijación y en el procesado. Además, puede que sea necesario optimizar la concentración de BOND T M Enzyme y el tiempo de incubación en función del tipo de tejido, del procesado y de las condiciones de fijación. Se debe utilizar reactivos de control negativos a la hora de optimizar las condiciones de pretratamiento y los tiempos de protocolo.

Los juegos de sonda se han optimizado en estrictas condiciones de hibridación y lavado posterior a la hibridación; no obstante, en el momento de interpretar los resultados de la tinción debe considerarse la posibilidad de hibridación cruzada entre subtipos homólogos<sup>15</sup>.

### Resolución de Problemas

La referencia 14 puede ayudar en las acciones correctoras.

Las muestras de prueba deben complementarse con los controles adecuados de tejidos y reactivos.

Póngase en contacto con su distribuidor local o la oficina regional de Leica Biosystems para informar de cualquier tinción anómala.

### Más Información

Para obtener más información sobre hibridación *in situ* con reactivos BOND, consulte los apartados Principio del procedimiento, Material necesario, Preparación de las muestras, Control de calidad, Verificación del análisis, Interpretación de la tinción, Clave de símbolos en las etiquetas y Limitaciones generales de la sección "Utilización de Reactivos BOND" de la documentación de usuario suministrada por BOND.

### Bibliografía

1. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR et al, 2004. Classification of papillomaviruses. *Virology* 324, pp.17–27
2. Bosch FX, de Sanjosé S. 2003. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 31 pp. 3–13
3. Hebner CM and Laimins LA., 2006. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Reviews in Medical Virology* 16, pp. 83–97



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL



LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE



4. zur Hausen H., 1996 Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1288 pp. F55–78
5. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M et al, 2003. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute* 95 pp. 1772–1783
6. Trottier H and Franco EL., 2006 The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 24 pp. S1–15.
7. Herrero R., 2003. Chapter 7: Human papillomavirus and cancer of the upper aerodigestive tract. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 31 pp. 3–13
8. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, 1999 Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology* 189 pp.12–19
9. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, 2004 Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *International Journal of Cancer* 111 pp. 278–285
10. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al and International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. 2003 Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine* 348 pp. 518–527
11. Burns J, Graham AK, Frank C et al, 1987 Detection of low copy human papilloma virus DNA and mRNA in routine paraffin sections of cervix by non-isotopic *in situ* hybridisation. *Journal of Clinical Pathology* 40: 858–864.
12. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, Final Rule 57 FR 7163 February 28, 1992.
13. Villanova PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of laboratory workers from infectious diseases transmitted by blood and tissue; proposed guideline. 1991; 7(9). Order code M29-P.
14. Southern SA, Graham DA, Harrington CS, 1998. Discrimination of Human Papillomavirus Types in Low and High Grade Cervical Squamous Neoplasia by *In situ* Hybridization. *Diagnostic Molecular Pathology* 7 (2): 114–121.
15. Wilkinson DG. The theory and practice of *in situ* hybridization. In: Wilkinson DG. (ed.) *In situ* Hybridization A practical approach. 2nd Edition. New York: Oxford University Press, 1998, pp.,18–20.

#### Fecha de Publicación

18 de septiembre de 2018



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL



LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

- HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51) (PB0829)

### Indicaciones de Uso

Este reactivo es para uso diagnóstico *in vitro*.

HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51) está destinada a utilizarse en la identificación cualitativa del ADN del Papilomavirus humano (HPV) en tejidos fijados en formalina e incrustados en parafina mediante hibridación *in situ* (ISH) usando el sistema automatizado BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III). Esta sonda se enlaza a los cinco tipos de alto riesgo del HPV, 16, 18, 31, 33 y 51. La interpretación clínica de cualquier tinción o de la ausencia de ésta debe complementarse con estudios morfológicos y controles adecuados, y debe evaluarla un patólogo cualificado junto con el historial clínico del paciente y con otras pruebas diagnósticas.

### Resumen y Explicación

Hay más de 100 tipos conocidos de Papilomavirus humano (HPV), pero solamente se sabe de 40 que infecten el epitelio anogenital<sup>1</sup>. El HPV es el virus de transmisión sexual más común, y se ha estimado que su prevalencia en mujeres es mayor del 20% en función de la región<sup>2</sup>. El virus infecta las células basales del epitelio mediante microabrasiones, y se mantiene en el núcleo como un episoma de ADN bicatenario de, aproximadamente, 8 kb<sup>3</sup>. La activación de los genes tempranos del HPV, en particular E1, E2, E6 y E7, produce la replicación genómica viral y la proliferación celular persistente. En consecuencia, a diferencia del epitelio normal, las células infectadas por el HPV permanecen en el ciclo celular y retienen sus núcleos durante su migración desde la capa basal hasta las capas superficiales del epitelio. A medida que las células migran a las capas epiteliales superficiales se expresan los genes tardíos (L1 y L2), que codifican proteínas de la cápside. Estas proteínas se ensamblan para formar partículas virales encapsuladas maduras, que se desprenden de las capas superiores del epitelio.

Las infecciones por HPV se han asociado con diversas lesiones malignas y benignas, entre las que se incluyen verrugas genitales, cánceres anogenitales, cánceres de boca y cánceres de cabeza y cuello<sup>4-7</sup>. La mayoría de subtipos importantes del HPV se han asociado con más del 95% de los cánceres cervicales<sup>8,9</sup>. Como resultado, los subtipos de HPV se clasifican en general como de alto o de bajo riesgo, en función de la incidencia con la que se asocian a la transformación cervical maligna (alto riesgo) y al desarrollo de lesiones benignas (bajo riesgo)<sup>6</sup>. Hay 15 subtipos de HPV clasificados como de alto riesgo, entre ellos los 16, 18, 31, 33 y 51, pero los subtipos de HPV 16 y 18 son los que se asocian con más frecuencia a la carcinogénesis cervical, y se detectan hasta en el 71% de los cánceres cervicales<sup>9,10</sup>. En la actualidad se acepta ampliamente que es necesaria una infección por HPV para la progresión del cáncer cervical; no obstante, hay otros eventos celulares, tales como el estado de integración del ADN de HPV y la carga viral, que también son factores clave asociados a la progresión del cáncer<sup>11</sup>.



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL



LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

La ISH de ADN usando HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51) se utiliza para la detección de ADN de HPV en tejido fijado con formalina e incrustado en parafina. El método es reproducible, y debe producir la tinción nuclear en marrón de las células que contienen ADN de HPV. Este patrón de tinción puede variar desde la detección de una señal de puntos, en particular en células epiteliales basales, a la detección de una señal nuclear difusa. También puede observarse tinción citoplásmica, que representa la detección de ARN de HPV12.

### Reactivos Suministrados

HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51) es una sonda de ADN que se suministra en solución de hibridación. Volumen total = 6.25 mL

### Dilución y Mezcla

HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51) está lista para usar. No es necesaria la reconstitución, mezcla, dilución o titulación de este reactivo.

### Material Necesario pero No Suministrado

Consulte, en el apartado "Uso de reactivos BOND" de la documentación de usuario de BOND, la lista completa del material necesario para el tratamiento de las muestras y la tinción por hibridación *in situ* cuando se utiliza el sistema BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III).

### Conservación y Estabilidad

Debe conservarse a 2–8 °C. El producto es estable en estas condiciones hasta la fecha de caducidad que se indica en la etiqueta del recipiente.

No hay signos obvios que indiquen contaminación o inestabilidad. Deben realizarse los controles positivos y negativos adecuados de tejido, al mismo tiempo que se analiza el tejido de prueba.

Volver a guardar a 2–8 °C inmediatamente después de su uso.

Si las condiciones de conservación son diferentes de las especificadas, el usuario debe realizar las comprobaciones necesarias<sup>13</sup>.

### Precauciones

- Este producto es para uso diagnóstico *in vitro*.

### HPV PROBE (SUBTYPES 16, 18, 31, 33, 51)

Contiene Formamida (<70%).

GHS08: Peligro para la salud.

Palabras de advertencia: Peligro.

  
ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

  
LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE



H360D: Puede dañar al feto.

P201: Pedir instrucciones especiales antes del uso.

P202: No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las Instrucciones de seguridad.

P260: No respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.

P308+313: EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.

P314: Consultar a un médico en caso de malestar.

Limitado a usuarios profesionales.

- Si desea obtener una copia de la Hoja de datos de seguridad de los materiales, póngase en contacto con su distribuidor o con la oficina regional de Leica Biosystems, o visite la página Web de Leica Biosystems, [www.LeicaBiosystems.com](http://www.LeicaBiosystems.com).
- Las muestras, antes y después de ser fijadas, y cualquier material en contacto con ellas, deben ser tratadas como sustancias capaces de transmitir infecciones y deben desecharse con las precauciones correspondientes<sup>14</sup>. No pipetee nunca los reactivos con la boca, y evite el contacto de la piel y las mucosas con reactivos o muestras. Si los reactivos o las muestras entran en contacto con zonas sensibles, lávelas enseguida con abundante agua. Consulte a un médico.
- Consulte la normativa federal, nacional o local referente a la eliminación de sustancias potencialmente tóxicas.
- Minimice la contaminación microbiana de los reactivos, ya que puede producir un aumento de las tinciones inespecíficas.
- Los tiempos y temperaturas de incubación y digestión diferentes de los especificados pueden dar resultados erróneos. Cualquier cambio que se produzca deberá ser validado por el usuario.

### Instrucciones de Uso

HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51) se ha desarrollado para usarse en el sistema automatizado BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III) en combinación con Anti-Biotin Antibody, Stringency Wash Solution, BOND Polymer Refine Detection y reactivos auxiliares BOND. El protocolo de tinción recomendado para HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51) es ISH Protocol B. El pretratamiento enzimático se recomienda usando BOND Enzyme Pretreatment Kit, Enzyme 1, durante 15 minutos.

Siempre se deben usar controles apropiados de tejidos y de reactivos. El protocolo para controles de tejidos y de reactivos debe corresponder al de HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51).

### Control de calidad



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL



LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

Las diferencias en el procesamiento de los tejidos y en los procedimientos técnicos del laboratorio del usuario pueden producir una variabilidad significativa en los resultados; por ello, es necesario que éste lleve a cabo regularmente sus propios controles, además de los siguientes procedimientos.

### **Control positivo de tejido**

Se utiliza para indicar la preparación correcta de los tejidos y las técnicas de tinción adecuadas. Debe incluirse un control positivo de tejido por cada conjunto de condiciones de ensayo en cada serie de tinciones realizada. Un tejido con una tinción positiva débil es más adecuado que un tejido con una tinción positiva intensa para un control de calidad óptimo y para detectar niveles bajos de degradación del reactivo.

### **Control negativo de tejido**

Debe examinarse después del control positivo de tejido, a fin de verificar la especificidad del marcado de la sonda en la diana. O bien, la variedad de diferentes tipos de células presentes en la mayoría de los cortes de tejido ofrece con frecuencia lugares de control negativo, pero esto debe ser verificado por el usuario.

### **Control negativo de reactivo**

Utilice DNA Negative Control PB0731 en lugar de HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51) con un corte de cada muestra del paciente a fin de evaluar la tinción no específica y obtener una mejor interpretación de la tinción específica en la diana.

### **Control positivo de reactivo**

Utilice DNA Positive Control Probe PB0682 en lugar de HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51) con un corte de cada muestra del paciente a fin de brindar información acerca de la conservación de los ácidos nucleicos en el tejido y de la accesibilidad de los ácidos nucleicos para la sonda. Si DNA Positive Control Probe no muestra tinción positiva, los resultados de las muestras analizadas deben considerarse no válidos.

### **Tejido del paciente**

Examine las muestras del paciente teñidas con HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51) al final. La intensidad de la tinción positiva debe valorarse en el contexto de cualquier tinción de fondo no específica de DNA Negative Control PB0731.

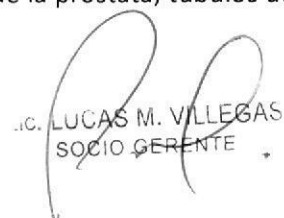
### **Resultados Esperados**

#### Tejidos normales

Con HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51) PB0829, no se observó tinción en una amplia variedad de tejidos normales. Se detectó una ligera tinción en células epiteliales de la próstata, túbulos del riñón, células



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRI



..C. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

secretoras de las glándulas suprarrenales y del estómago, y en células acinares del páncreas y células mieloides del bazo. Esta tinción no afectó a la interpretación. (Número total de casos normales evaluados = 82).

#### Tejidos tumorales

El PB0829 tiñó 8/15 de los carcinomas de células escamosas, 3/4 de las neoplasias intraepiteliales cervicales III, 2/4 de los carcinomas cervicales y 1/1 condiloma acuminado. No se observó tinción en tumores ováricos (0/3), tumores de la tiroides (0/3), tumores hepáticos (0/3), tumores de mama (0/2), tumores de pulmón (0/2), tumores metastásicos de origen desconocido (0/2), tumores cerebrales (0/2), tumores testiculares (0/2), tumores de piel (0/2), una neoplasia intraepitelial cervical I/II (0/1), un tumor de colon (0/1), un tumor de estómago (0/1), un tumor rectal (0/1), y un tumor de timo (0/1). (Número total de casos anormales evaluados = 49).

**Se recomienda PB0829 para detectar el ADN vírico de HPV (subtipos 16, 18, 31, 33, 51).**

#### **Limitaciones Específicas del Producto**

HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51) se ha optimizado en Leica Biosystems para su uso con Anti-Biotin Antibody, Stringency Wash Solution, BOND Polymer Refine Detection y reactivos auxiliares BOND en tejido cervical fijado con formalina e incrustado en parafina.

Los usuarios que se aparten de los procedimientos de análisis recomendados deben asumir la responsabilidad de interpretar los resultados del paciente tomando en cuenta estas circunstancias. Los tiempos de protocolo pueden diferir debido a la variación en el tipo de tejido, en la fijación y en el procesado. Además, puede que sea necesario optimizar la concentración de BOND Enzyme y el tiempo de incubación en función del tipo de tejido, del procesado y de las condiciones de fijación. Se debe utilizar reactivos de control negativos a la hora de optimizar las condiciones de pretratamiento y los tiempos de protocolo.

Los juegos de sonda se han optimizado en estrictas condiciones de hibridación y lavado posterior a la hibridación; no obstante, en el momento de interpretar los resultados de la tinción debe considerarse la posibilidad de hibridación cruzada entre subtipos homólogos 16.

#### **Resolución de Problemas**

La referencia 15 puede ayudar en las acciones correctoras.

Las muestras de prueba deben complementarse con los controles adecuados de tejidos y reactivos.

Póngase en contacto con su distribuidor local o la oficina regional de Leica Biosystems para informar de cualquier tinción anómala.

#### **Más Información**

  
ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

  
L. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

Para obtener más información sobre hibridación *in situ* con reactivos BOND, consulte los apartados Principio del procedimiento, Material necesario, Preparación de las muestras, Control de calidad, Verificación del análisis, Interpretación de la tinción, Clave de símbolos en las etiquetas y Limitaciones generales de la sección "Utilización de Reactivos BOND" de la documentación de usuario suministrada por BOND.

### Bibliografía

1. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al., 2004. Classification of papillomaviruses. *Virology* 324, pp.17–27
2. Bosch FX, de Sanjosé S. 2003. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *Journal of the National Cancer Institute Monogr* 31 pp. 3–13
3. Hebner CM and Laimins LA., 2006. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Reviews in Medical Virology* 16, pp. 83–97
4. zur Hausen H., 1996 Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. *Biochimica et Biophysica Acta* 1288 pp. F55–78
5. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, et al., 2003. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute* 95 pp. 1772–1783
6. Trottier H and Franco EL., 2006 The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 24 pp. S1–15.
7. Herrero R., 2003. Chapter 7: Human papillomavirus and cancer of the upper aerodigestive tract. *Journal of the National Cancer Institute Monogr* 31 pp. 3–13
8. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ and Munoz N., 1999 Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology* 189 pp.12–19
9. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV and Meijer CJ., 2004 Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *International Journal of Cancer* 111 pp. 278–285
10. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ and International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. 2003 Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine* 348 pp. 518–527
11. Woodman CB, Collins SI and Young LS., 2007 The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 7 pp. 11–22



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL



LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE



12. Burns J, Graham AK, Frank C, Fleming KA, Evans MF, McGee JO. 1987 Detection of low copy human papilloma virus DNA and mRNA in routine paraffin sections of cervix by non-isotopic *in situ* hybridisation. *Journal of Clinical Pathology* 40:858–864.
13. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, Final Rule 57 FR 7163 February 28, 1992.
14. Villanova PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of laboratory workers from infectious diseases transmitted by blood and tissue; proposed guideline. 1991; 7(9). Order code M29-P.
15. Southern SA, Graham DA, Harrington CS, 1998. Discrimination of Human Papillomavirus Types in Low and High Grade Cervical Squamous Neoplasia by *In situ* Hybridization. *Diagnostic Molecular Pathology* 7 (2): 114–121.
16. Wilkinson DG. The theory and practice of *in situ* hybridization. In: Wilkinson DG. (ed.) *In situ* Hybridization A practical approach. 2nd Edition. New York: Oxford University Press, 1998, pp.18–20.

**Fecha de Publicación**

24 de septiembre de 2018

ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

Dr. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Rot. e. Ins. de Uso- Bio- Optic S.R.L.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 42 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.02.27 11:38:05 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.02.27 11:38:11 -03:00



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Certificado - Redacción libre**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-3581/19-5

---

**CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN**  
**PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO**

Expediente nº 1-47-3581/19-5

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por BIO-OPTIC S.R.L., se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto para diagnóstico de uso in vitro con los siguientes datos característicos:

Nombre Comercial: 1) EBER Probe (PB0589); 2) CMV Probe (PB0614); 3) DNA Negative Control (PB0731); 4) DNA Positive Control (PB00682); 5) HPV Probe (Subtypes 6, 11), (PB0780); 6) HPV Probe (Subtypes 16, 18, 31, 33, 51), (PB0829).

Indicación de uso: 1) Para la identificación de la infección latente por EBV 1-2 en tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina por hibridación in situ usando el sistema automatizado BOND; 2) Para la identificación cualitativa de transcripciones tempranas de ARN de genes de citomegalovirus humano en tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina por hibridación in situ usando el sistema automatizado BOND; 3) Para la identificación de la tinción de fondo resultado de interacciones inespecíficas en el tejido fijado en formalina e incluido en parafina mediante hibridación in situ, utilizando el sistema automatizado BOND; 4) Se utiliza como control positivo en tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina mediante hibridación in situ del ADN, utilizando el sistema automatizado BOND; 5) Para la identificación cualitativa del ADN del papilomavirus humano en tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina por hibridación in situ usando el sistema automatizado BOND. Esta sonda se enlaza a los subtipos de bajo riesgo del HPV 6 y 11; 6) Para la identificación cualitativa del ADN del papilomavirus humano en tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina por hibridación in situ usando el sistema automatizado BOND. Esta sonda se enlaza a los 5 tipos de alto riesgo del HPV 16, 18, 31, 33 y 51.

Forma de presentación: 1) y 2): Envases conteniendo 1 vial x 5,5 ml cada uno; 3), 4), 5) y 6): Envases conteniendo 1 vial x 6,25 ml cada uno.

Período de vida útil y condición de conservación: 1), 2): 24 (VEINTICUATRO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C; 3), 4), 5) y 6): 36 (TREINTA Y SEIS) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C.

Nombre y dirección del fabricante: 1), 2), 3), 4), 5) Y 6): Leica Biosystems Newcastle Ltd, Balliol Business Park West, Benton Lane, Newcastle upon Tyne, NE 12 8EW (UNITED KINGDOM).

Condición de Venta/Categoría: venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-2234-22.

Expediente N° 1-47-3581/19-5