



ZytoLight

SPEC ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe Kit

REF Z-2020-5 Σ 5

REF Z-2020-20 Σ 20

Para la detección cualitativa de amplificaciones del gen ERBB2 humano y de satélites alfa del cromosoma 17 mediante hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH)

4250380N447S



Producto sanitario para diagnóstico *in vitro*
conforme al Reglamento (UE) 2017/746 (IVDR)

1. Uso previsto

El producto ZytoLight SPEC ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe Kit está previsto para su uso en la detección cualitativa de amplificaciones que afectan al gen ERBB2 humano y la detección de satélites alfa del cromosoma 17 en muestras fijadas en formol e incluidas en parafina, como cáncer de mama y cáncer en la unión gastroesofágica, mediante hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH).

El producto es para uso exclusivo profesional. Todas las pruebas que utilicen este producto debe llevarlas a cabo personal cualificado, bajo la supervisión de un anatomopatólogo/genetista humano, en un laboratorio de anatomía patológica certificado y autorizado.

La sonda está prevista para su uso como ayuda en el diagnóstico diferencial de cáncer de mama y cáncer en la unión gastroesofágica, por lo que no hay que tomar medidas terapéuticas basándose únicamente en el resultado de la prueba.

2. Principio del ensayo

La técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) permite la detección y visualización de secuencias específicas de ácidos nucleicos en las preparaciones celulares. Los fragmentos de ADN marcados con fluorescencia, llamados *sondas FISH*, se desnaturalizan simultáneamente con sus cadenas diana de ADN complementario en las preparaciones y, posteriormente, se deja que se reasocien durante la hibridación. A continuación, los fragmentos inespecíficos y no unidos de la sonda se eliminan mediante pasos de lavado riguroso. Después de la contratinción del ADN con DAPI, los fragmentos de sonda hibridados se visualizan en un microscopio de fluorescencia equipado con filtros de excitación y emisión específicos para los fluorocromos con los que se han marcado directamente los fragmentos de sonda FISH.

3. Reactivos suministrados

El ZytoLight SPEC ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe Kit está disponible en dos tamaños y se compone de:

Code	Componente	Cantidad		Recipiente
		5	Σ 20	
PT1	Heat Pretreatment Solution Citric	150 ml	500 ml	Frasco con tapón de rosca (grande)
ES1	Pepsin Solution	1 ml	4 ml	Frasco cuentagotas, tapón blanco
WB1	Wash Buffer SSC	210 ml	560 ml	Frasco con tapón de rosca (grande)
PL8	ZytoLight SPEC ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe	0.05 ml	0.2 ml	Recipiente de reacción, tapa roja
WB2	25x Wash Buffer A	50 ml	2x50 ml	Frasco con tapón de rosca (mediano)
MT7	DAPI/DuraTect-Solution	0.2 ml	0.8 ml	Recipiente de reacción, tapa azul
	Instrucciones de uso	1	1	

Z-2020-5 (5 pruebas): Los componentes **ES1**, **PL8**, y **MT7** se suministran con una cantidad suficiente para 5 reacciones. El componente **WB2** es suficiente para 5x 3 cubetas de tinción de 70 ml cada una. El componente **PT1** es suficiente para 2 cubetas de tinción de 70 ml cada una. El componente **WB1** es suficiente para 3 cubetas de tinción de 70 ml cada una.

Z-2020-20 (20 pruebas): Los componentes **ES1**, **PL8**, y **MT7** se suministran con una cantidad suficiente para 20 reacciones. El componente **WB2** es suficiente para 11x 3 cubetas de tinción de 70 ml cada una. El componente **PT1** es suficiente para 7 cubetas de tinción de 70 ml cada una. El componente **WB1** es suficiente para 8 cubetas de tinción de 70 ml cada una.

La sonda ZytoLight SPEC ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe (PL8) se compone de:

- Polinucleótidos marcados en verde (excitación a 503 nm/emisión a 528 nm) ZyGreen (~10,0 ng/ μ l), dirigidos a secuencias localizadas en 17q12-q21.1* (chr17:37,572,531-38,181,308), que alberga la región del gen ERBB2 (ver Fig. 1).
- Polinucleótidos marcados en naranja (excitación a 547 nm/emisión a 572 nm) ZyOrange (~1,5 ng/ μ l), dirigidos a secuencias localizadas en 17p11.1-q11.1 específicas para la región centromérica satélite alfa D17Z1 del cromosoma 17 (ver Fig. 1).
- Tampón de hibridación basado en formamida.

*de acuerdo con el ensamblaje del genoma humano GRCh37/hg19

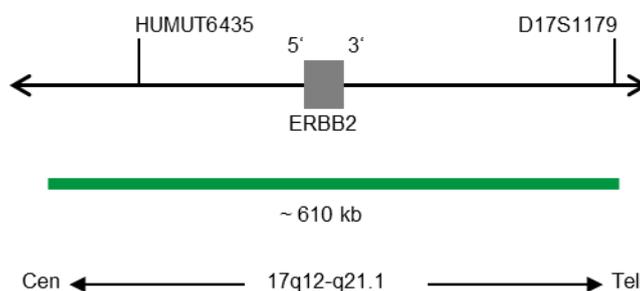


Fig. 1. SPEC ERBB2 Mapa de la sonda (no está a escala)

4. Material necesario no suministrado

- ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit (Ref. Z-2028-5/-20)
- Muestras de control positivas y negativas
- Portaobjetos para microscopio, con carga positiva
- Baño María (37 °C, 98 °C)
- Hibridador o placa térmica
- Hibridador o cámara húmeda en horno de hibridación
- Pipetas ajustables (10 μ l, 25 μ l)
- Cubetas o baños de tinción
- Cronómetro
- Termómetro calibrado
- Alcohol reactivo o etanol
- Xileno

- Agua desionizada o destilada
- Cubreobjetos (22 mm × 22 mm, 24 mm × 60 mm)
- Adhesivo de caucho, p. ej., Fixogum Rubber Cement (Ref. E-4005-50/-125) o similar
- Microscopio de fluorescencia debidamente mantenido (400-1000x)
- Aceite de inmersión aprobado para microscopía de fluorescencia
- Juego de filtros adecuado

5. Almacenamiento y manipulación

Almacenar a una temperatura de 2-8 °C en posición vertical y protegido de la luz. Utilizar protegido de la luz. Volver a guardar de inmediato en las condiciones indicadas tras su uso. No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. El producto es estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta cuando se manipula debidamente.

6. Advertencias y precauciones

- Leer las instrucciones del producto antes del uso.
- No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad.
- Este producto contiene sustancias (en concentraciones y volúmenes bajos) que son perjudiciales para la salud y potencialmente infecciosas. Evitar cualquier contacto directo con los reactivos. Tomar las medidas de protección adecuadas (utilizar guantes desechables, gafas de protección e indumentaria de laboratorio).
- Notificar cualquier incidente grave que se produzca en relación con el producto al fabricante y a la autoridad competente, de conformidad con la normativa local.
- Si los reactivos entran en contacto con la piel, lavar inmediatamente con agua abundante.
- La ficha de datos de seguridad para el usuario profesional está disponible previa solicitud.
- No reutilizar los reactivos, a menos que se permita expresamente su reutilización.
- Evitar la contaminación cruzada de las muestras, ya que esto puede generar resultados erróneos.
- **PL8** y **MT7** no deben exponerse a la luz, especialmente a la luz fuerte, durante un periodo de tiempo prolongado, es decir, todos los pasos deben realizarse, siempre que sea posible, en la oscuridad y/o utilizando recipientes a prueba de luz.

Indicaciones de peligro y consejos de prudencia para PL8:

El componente que determina el peligro es la formamida.



Peligro

H351	Se sospecha que provoca cáncer.
H360FD	Puede perjudicar a la fertilidad. Puede dañar al feto.
H373	Puede provocar daños en los órganos tras exposiciones prolongadas o repetidas.
P201	Solicitar 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+P313	EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: consultar a un médico.
P405	Guardar bajo llave.

Etiquetado especial de ES1:

EUH208	Contiene Pepsina A. Puede provocar una reacción alérgica.
EUH210	Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad.

Indicaciones de peligro y consejos de prudencia para PT1, WB1 y WB2:

El componente que determina el peligro es una masa de reacción de: 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1).



Atención

H317	Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
P261	Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.
P272	Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.
P280	Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.
P302+P352	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con abundante agua..
P333+P313	En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.
P362+P364	Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

Indicaciones de peligro y consejos de prudencia para MT7:

Este producto no se clasifica como peligroso de acuerdo con el Reglamento (CE) n.º 1272/2008.

7. Limitaciones

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Solo para uso profesional.
- Únicamente para uso no automatizado.
- La interpretación clínica de una tinción positiva, o de su ausencia, debe hacerse en el contexto de la historia clínica, la morfología y otros criterios histopatológicos, así como de otras pruebas diagnósticas. Es responsabilidad del anatomopatólogo/genetista humano cualificado familiarizarse con las sondas FISH, los reactivos, los grupos de pruebas diagnósticas y los métodos utilizados para obtener la preparación teñida. La tinción se debe llevar a cabo en un laboratorio certificado y autorizado, bajo la supervisión de un anatomopatólogo/genetista humano que sea responsable de examinar los portaobjetos teñidos y de garantizar la idoneidad de los controles positivos y negativos.
- La tinción de muestras, en particular la intensidad de la señal y la tinción de fondo, depende de la manipulación y el procesamiento de la muestra antes de la tinción. La fijación, congelación, descongelación, lavado, secado, calentamiento o corte inadecuados, o la contaminación con otras muestras o líquidos, pueden producir artefactos o resultados falsos. Los resultados incoherentes pueden deberse a variaciones en los métodos de fijación e inclusión, así como a irregularidades inherentes a la propia muestra.
- La sonda solo debe utilizarse para detectar los locus descritos en 3. "Reactivos suministrados".
- El rendimiento se validó utilizando los procedimientos descritos en estas instrucciones de uso. Cualquier modificación de estos procedimientos puede variar el rendimiento y debe ser validada por el usuario. Este producto sanitario para diagnóstico *in vitro* (IVD) solo está certificado con marcado CE cuando se utiliza conforme a estas instrucciones de uso en el ámbito de utilización previsto.

8. Sustancias interferentes

Los eritrocitos presentes en la muestra podrían presentar autofluorescencia, lo que dificulta el reconocimiento de señales.

Los siguientes fijadores son incompatibles con FISH:

- Fijador de Bouin
- Fijador B5
- Fijadores de ácidos (p. ej., ácido pícrico)
- Fijador de Zenker
- Alcoholes (cuando se usan solos)
- Cloruro de mercurio
- Fijador de formaldehído/zinc
- Fijador de Hollande

- Formol no tamponado

9. Preparación de muestras

Recomendaciones:

- Fijación en formol tamponado neutro al 10 % durante 24 horas a temperatura ambiente (18-25 °C).
- Tamaño de muestra $\leq 0,5 \text{ cm}^3$.
- Utilizar parafina de calidad superior.
- La inclusión se debe realizar a temperaturas inferiores a 65 °C.
- Preparar cortes de micrótopo de 2-4 μm .
- Utilizar portaobjetos de microscopio cargados positivamente.
- Fijar durante 2-16 h a 50-60 °C.

10. Preparación previa del producto

El tampón **25x Wash Buffer (WB2)** se debe tratar previamente de acuerdo con las instrucciones del punto 11.2 "Procedimiento de ensayo - Día 2". Los demás reactivos del kit están listos para usar; no precisan reconstitución, mezcla ni dilución. Llevar la sonda a temperatura ambiente (18-25 °C) antes del uso; proteger de la luz. Antes de abrir el frasco, mezclar en agitadora vorticial y centrifugar brevemente.

11. Procedimiento de ensayo

11.1 Día 1

Pasos preparatorios

- (1) Preparar dos series de etanol (soluciones de etanol al 70 %, 90 % y 100 %): Diluir etanol al 100 % con agua desionizada o destilada. Estas soluciones se pueden conservar en recipientes adecuados y pueden reutilizarse.
- (2) **Heat Pretreatment Solution Citric (PT1)**: Calentar a 98 °C.
- (3) **Wash Buffer SSC (WB1)**: Dejar que alcance la temperatura ambiente (TA). WB1 puede formar precipitados a 2-8°C, que no afectan a la calidad y deberían disolverse al calentarse.
- (4) **ZytoLight FISH probe**: Dejar que alcance la TA antes del uso; proteger de la luz.

Opcional, al realizar el paso posterior a la fijación:

(muy recomendado si la fijación de tejidos no es óptima)

Preparar una solución de formaldehído al 1 % con el juego de **Formaldehyde Dilution Buffer Set (PT-0006-100)**

Tratamiento previo (desparafinación/proteólisis)

- (1) Incubar los portaobjetos durante 10 minutos a 70 °C (p. ej., en una placa térmica).
- (2) Incubar los portaobjetos 2 veces durante 10 minutos en xileno.
- (3) Incubar en etanol al 100 %, el 90 % y el 70 %, cada uno durante 5 min.
- (4) Lavar 2 veces durante 2 minutos en agua desionizada o destilada.
- (5) Incubar durante 15 minutos en **Heat Pretreatment Solution Citric (PT1)** precalentada a 98 °C.

Se recomienda no utilizar más de ocho portaobjetos por cubeta de tinción.

- (6) Transferir los portaobjetos inmediatamente a agua desionizada o destilada, lavar 2 veces durante 2 minutos y drenar o dejar secar el agua.
- (7) Aplicar (gota a gota) **Pepsin Solution (ES1)** a las muestras e incubar durante 15 minutos a 37 °C en una cámara húmeda.

ES1 puede formar precipitados, que no afectan a la calidad.

Dependiendo de múltiples factores, p. ej., la naturaleza y la duración de la fijación, el grosor de los cortes y la naturaleza del tejido o las células, se pueden necesitar diferentes tiempos de incubación. Como guía de incubación, recomendamos un tiempo de incubación de 2 a 30 minutos para muestras de tejido y de 2 a 15 minutos para muestras de células. Como norma general, recomendamos determinar el momento óptimo para la proteólisis en las pruebas previas.

- (8) Lavar durante 5 minutos en **Wash Buffer SSC (WB1)**.

Opcional, al realizar el paso posterior a la fijación:

*Incubar los portaobjetos durante 15 minutos en una solución de formaldehído al 1 % y lavar posteriormente durante 5 minutos en un **Wash Buffer SSC (WB1)***

- (9) Lavar durante 1 minuto en agua desionizada o destilada
- (10) Deshidratación: etanol al 70 %, 90 % y 100 %, cada uno durante 1 minuto
- (11) Dejar secar los cortes.

Nota: Asegurarse de secar completamente los cortes antes de aplicar la sonda, ya que la humedad residual puede reducir la intensidad de la señal o afectar a la morfología del tejido.

Desnaturalización e hibridación

- (1) Pipetear 10 μl de la **ZytoLight FISH Probe** en cada muestra pretratada.
- (2) Cubrir las muestras con un cubreobjetos de 22 mm x 22 mm (evitando que queden burbujas) y sellarlo.

Se recomienda utilizar adhesivo de caucho (p. ej., Fixogum) para el sellado.

- (3) Colocar los portaobjetos en una placa térmica o un hibridador y desnaturalizar las muestras durante 10 minutos a 75 °C.
- (4) Transferir los portaobjetos a una cámara húmeda y dejar hibridar toda la noche a 37 °C (p. ej., en un horno de hibridación).

Es imprescindible que las muestras no se sequen durante la etapa de hibridación.

11.2 Día 2

Pasos preparatorios

- (1) Preparación de 1x Wash Buffer A: Diluir 1 parte de **25x Wash Buffer A (WB2)** con 24 partes de agua desionizada o destilada. Llenar tres cubetas de tinción con 1x Wash Buffer A y precalentarlo a 37 °C.
- (2) **DAPI/DuraTect-Solution (MT7)**: Dejar que alcance la temperatura ambiente antes de usar, proteger de la luz.

Post-hibridación y detección

- (1) Retirar con cuidado el pegamento o el adhesivo de caucho.
- (2) Retirar el cubreobjetos sumergiéndolo en 1x Wash Buffer A a 37 °C durante 1-3 minutos.
- (3) Lavar con 1x Wash Buffer A 1x 2 veces durante 5 minutos a 37 °C.

El 1x Wash Buffer A se debe precalentar. Comprobar con un termómetro si es necesario.

- (4) Incubar los portaobjetos en etanol al 70 %, 90 % y 100 %, cada uno durante 1 minuto.
- (5) Dejar secar las muestras protegidas de la luz.
- (6) Pipetear 25 μl de **DAPI/DuraTect-Solution (MT7)** sobre los portaobjetos. Evitando que queden burbujas, cubrir las muestras con un cubreobjetos (24 mm x 60 mm). Incubar en la oscuridad durante 15 minutos.

El uso de una punta de pipeta cortada para aumentar el tamaño de la abertura puede facilitar el proceso de pipeteo. Evitar la exposición prolongada a la luz.

- (7) Guardar el portaobjetos en la oscuridad. Para períodos de almacenamiento más prolongados, almacenar entre 2 y 8 °C.
- (8) La evaluación del material de muestra se realiza mediante microscopía de fluorescencia. Se requieren juegos de filtros para los siguientes intervalos de longitud de onda:

Tinte fluorescente	Excitación	Emisión
ZyGreen	503 nm	528 nm
ZyOrange	547 nm	572 nm

12.

13. Interpretación de los resultados

Con el uso de juegos de filtros adecuados, las señales de hibridación de la sonda aparecen en color verde (región del gen ERBB2) y naranja (CEN 17).

Situación normal: En las interfases de células normales o de células sin una amplificación que afecte a la región del gen ERBB2, aparecen dos señales verdes y dos naranjas (ver Fig. 2).

Situación anómala: En las células con una amplificación de la región del gen ERBB2, se observará un mayor número de señales verdes o grupos de señales verdes (ver Fig. 2).

Las señales superpuestas pueden aparecer como señales en color amarillo.

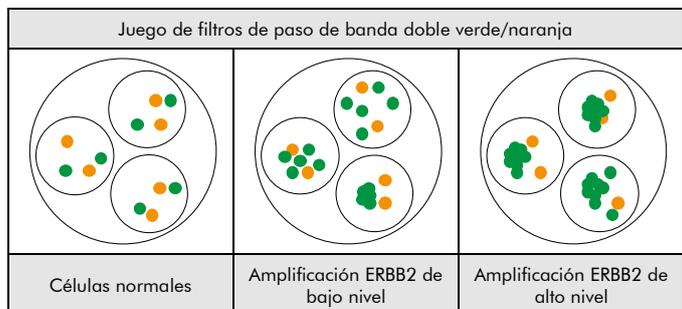


Fig. 2. Resultados previstos en núcleos normales y anómalos

En algunas muestras anómalas pueden observarse patrones de señal distintos de los descritos anteriormente. Estos patrones de señal no previstos se deben estudiar más a fondo.

Nota:

- Debido a la cromatina descondensada, las señales individuales de FISH pueden aparecer como pequeños grupos de señales. Por tanto, dos o tres señales del mismo tamaño, separadas por una distancia \leq al diámetro de una señal, deben contarse como una sola señal.
- No evaluar los núcleos superpuestos.
- No contar los núcleos sobredigeridos (que se reconocen por áreas oscuras visibles en el interior de los núcleos).
- No contar los núcleos con fuerte autofluorescencia, la cual dificulta el reconocimiento de señales.
- Un resultado negativo o inespecífico puede deberse a múltiples factores (ver el apartado 16 «Resolución de problemas»).
- Para interpretar correctamente los resultados, el usuario debe validar este producto antes de utilizarlo en los procedimientos diagnósticos de acuerdo con las directrices nacionales o internacionales.

14. Procedimientos de control de calidad recomendados

Para controlar el correcto rendimiento de las muestras procesadas y los reactivos analíticos, cada ensayo debe ir acompañado de controles internos y externos. Si los controles internos o externos no revelan una tinción adecuada, los resultados de las muestras del paciente deben considerarse no válidos.

Control interno: células no neoplásicas en la muestra que presentan un patrón de señal normal.

Control externo: muestras de control positivas y negativas validadas.

15. Características de rendimiento

15.1 Rendimiento analítico

El rendimiento se evaluó de acuerdo con las instrucciones de uso de *ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit*.

Sensibilidad analítica:	100% (95% CI 98.5 – 100.0)
Especificidad analítica:	100% (95% CI 97.0 – 100.0)

15.2 Rendimiento clínico

Sensibilidad diagnóstica:	Cáncer de mama: 93% (95% CI 91.0 – 95.0) basado en un modelo bivariante Cáncer gástrico y cáncer de la unión gastroesofágica: 88% (95% CI 74.0 – 95.0) basado en un modelo bivariante
Especificidad diagnóstica:	Cáncer de mama: 98% (95% CI 97.0 – 99.0) basado en un modelo bivariante Cáncer gástrico y cáncer de la unión gastroesofágica: 95% (95% CI 92.0 – 97.0) basado en un modelo bivariante

16. Eliminación

La eliminación de los reactivos debe llevarse a cabo de acuerdo con las normativas locales.

17. Resolución de problemas

Cualquier desviación de las instrucciones de uso puede producir resultados de tinción inferiores o ausencia de tinción. Para obtener más información, visite www.zytovision.com.

Señales débiles o ausencia de señales

Posible causa	Medida
La muestra celular o tisular no se ha fijado correctamente	Optimizar el tiempo de fijación y el fijador o aplicar un paso posterior a la fijación como se describe en «Procedimiento de ensayo» del manual de <i>ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit</i>
El pretratamiento proteolítico no se ha realizado correctamente	Optimizar el tiempo de incubación con pepsina, aumentar o disminuir si es necesario
Evaporación de la sonda	Cuando se utiliza un hibridador, es obligatorio el uso de bandas húmedas/tanques llenos de agua. Cuando se utiliza un horno de hibridación, se requiere el uso de una cámara húmeda. Además, el cubreobjetos se debe sellar completamente, por ejemplo, con Fixogum, para evitar que la muestra se seque durante la hibridación
Se han utilizado juegos de filtros inadecuados	Utilizar juegos de filtros adecuados para los fluorocromos de la sonda. <i>Los juegos de filtros de paso de banda triple proporcionan menos luz en comparación con los juegos de filtros de paso de banda simple o doble. Por consiguiente, las señales pueden ser más débiles con estos juegos de filtros de paso de banda triple</i>

Señales de hibridación cruzada; ruido de fondo

Posible causa	Medida
Desparafinación incompleta	Utilizar soluciones recién preparadas; comprobar la duración de la desparafinación
Pretratamiento proteolítico demasiado intenso	Reducir el tiempo de incubación con pepsina
Los portaobjetos se enfriaron a temperatura ambiente antes de la hibridación	Transferir los portaobjetos rápidamente a 37 °C

Morfología degradada

Posible causa	Medida
La muestra celular o tisular no se ha fijado correctamente	Optimizar el tiempo de fijación y el fijador o aplicar un paso posterior a la fijación como se describe en «Procedimiento de ensayo» del manual de <u>ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit</u>
El pretratamiento proteolítico no se ha realizado correctamente	Optimizar el tiempo de incubación con pepsina, disminuir si es necesario
Secado insuficiente antes de la aplicación de la sonda	Prolongar el secado al aire

Núcleos superpuestos

Posible causa	Medida
Grosor inadecuado de los cortes histológicos	Preparar cortes de micrótomos de 2-4 μm

La muestra se desliza fuera del portaobjetos

Posible causa	Medida
Pretratamiento proteolítico demasiado intenso	Reducir el tiempo de incubación con pepsina

Contratinción débil

Posible causa	Medida
Solución DAPI de concentración baja	Utilizar <u>DAPI/DuraTect-Solution (ultra)</u> (Ref. MT-0008-0.8) en su lugar
Tiempo de incubación de DAPI demasiado corto	Ajustar el tiempo de incubación de DAPI

18. Bibliografía

- Brockhoff G, et al. (2016) *Histopathology* 69: 635-646.
- Gajaria PK, et al. (2020) *Indian J Pathol Microbiol* 63: 1
- Hwang CC, et al. (2011) *Histopathology* 59: 984-992.
- Holten-Rossing H, et al. (2015) *Breast Cancer Res Treat* 152: 367-375.
- Jensen SG, et al. (2020) *Apmis* 128: 573-582.
- Kievits T, et al. (1990) *Cytogenet Cell Genet* 53: 134-6.
- Köseoğlu RD, et al. (2019) *Eur J Breast Health* 15: 43.
- Nielsen SL, et al. (2017) *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 25: 320-328.
- Page R, et al. (2022) *PloS one* 17(6): e0270139
- Pfarr N, et al. (2017) *Genes Chromosomes Cancer* 56: 255-265.
- Schindlbeck C, et al. (2010) *J Cancer Res Clin Oncol* 136: 1029-1037.
- Staněk L, et al. (2014) *Mol Med Rep* 10: 2669-2674.
- Tabarestani S, et al. (2015) *Asian Pac J Cancer Prev* 16: 7997-8002.
- Wilkinson DG: *In Situ Hybridization, A Practical Approach*, Oxford University Press (1992) ISBN 0 19 963327 4.

19. Revisión

www.zytovision.com

Para consultar las instrucciones de uso más recientes y su versión en distintos idiomas, visite www.zytovision.com.

Nuestros expertos están a su disposición para resolver cualquier duda. Póngase en contacto con helptech@zytovision.com. Para obtener el resumen de seguridad y rendimiento, consulte www.zytovision.com.



ZytoVision GmbH
Fischkai 1
27572 Bremerhaven/ Alemania
Teléfono: +49 471 4832-300
Fax: +49 471 4832-509
www.zytovision.com
Correo electrónico: info@zytovision.com

Marcas comerciales:

ZytoVision® y ZytoLight® son marcas comerciales de ZytoVision GmbH.