



XIX CONGRESSO
NAZIONALE
SIES 2026

**OPTICAL GENOME MAPPING:
La nuova frontiera della diagnostica citogenomica?**

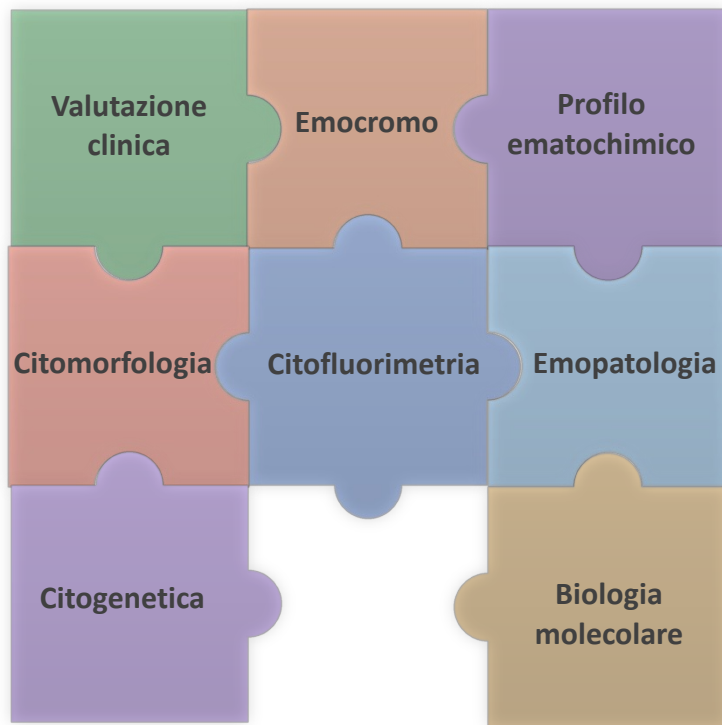
Dott.ssa Lucia Zanatta

Firenze | 4-6 marzo 2026
Palazzo degli Affari

Lucia Zanatta - No disclosures

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other

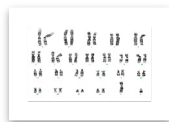
Diagnostica integrata



Approcci citogenetici standard

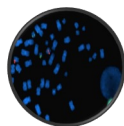
Limiti principali

Cariotipo



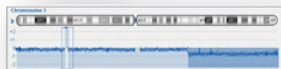
Bassa risoluzione; richiede coltura cellulare e citogenetisti altamente qualificati.

FISH



Analizza solo regioni mirate.

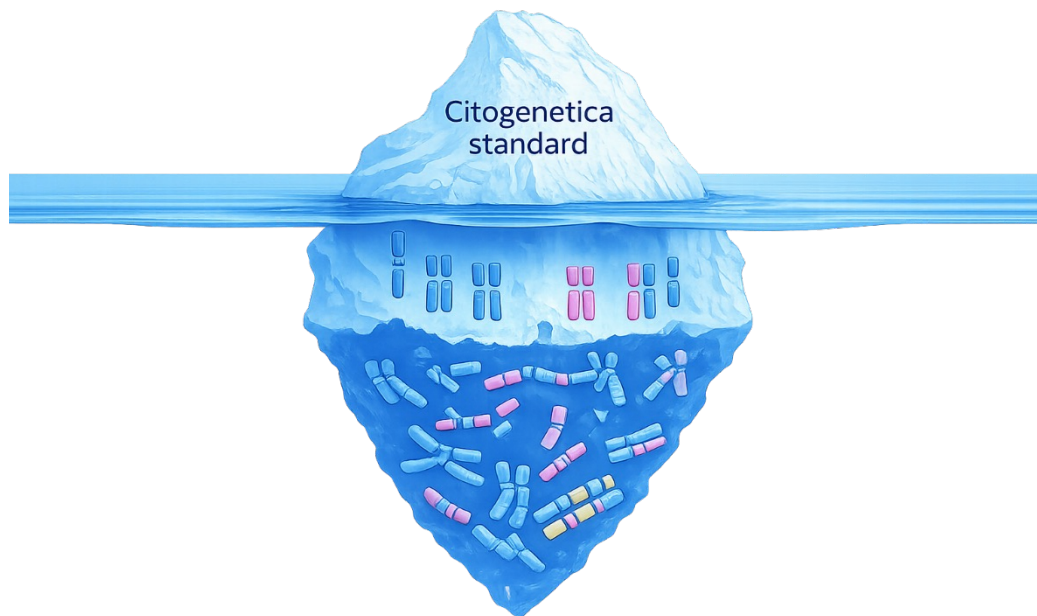
CMA



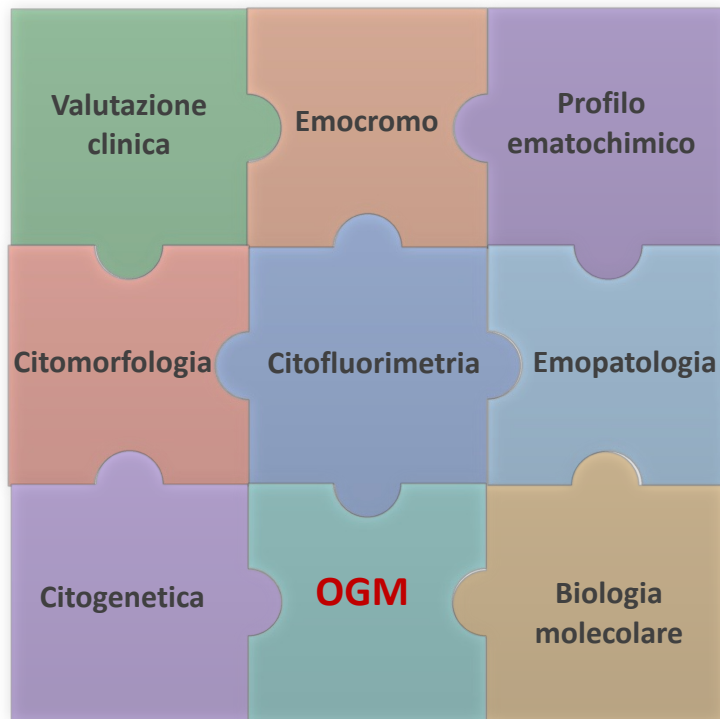
Non rileva riarrangiamenti bilanciati; limitata capacità di evidenziare mosaicismi < 20%



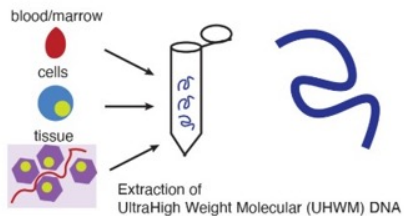
- Quanti riarrangiamenti strutturali non rileviamo con l'analisi citogenetica standard?
- Che impatto ha una diagnosi incompleta sul percorso clinico del paziente?
- Come possiamo rendere visibile l'invisibile?



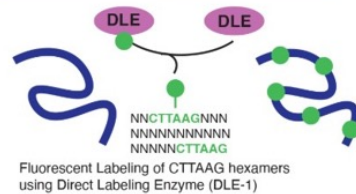
Diagnostica integrata



Isolation



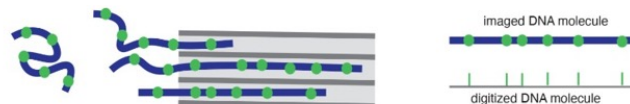
Labeling

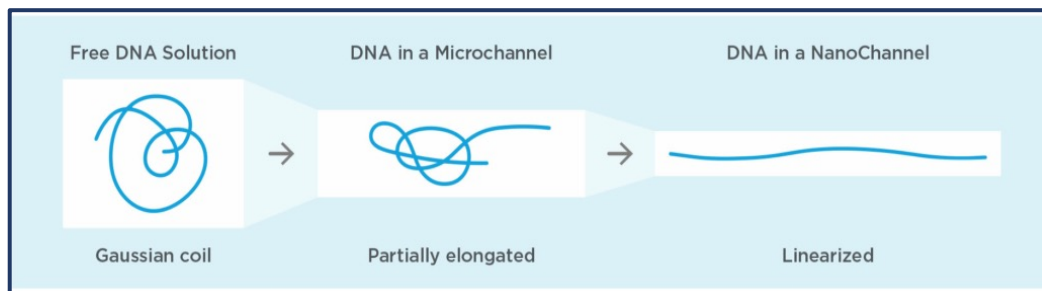
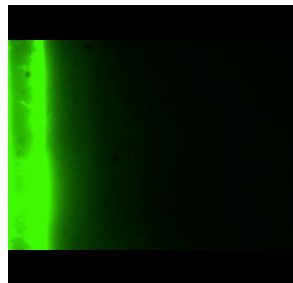


Marcatura con DLE-1:
metiltransferasi specifica per il riconoscimento di sequenze **CTTAAG**

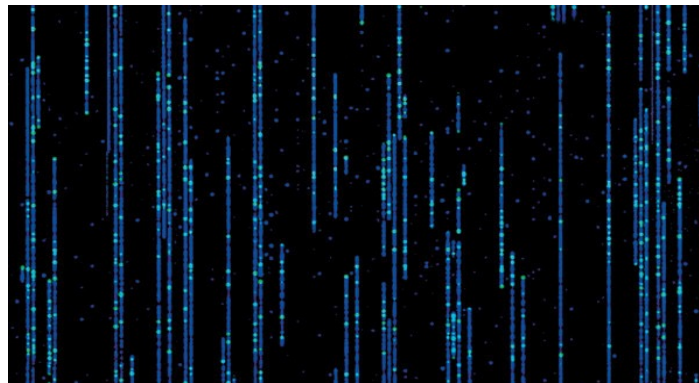
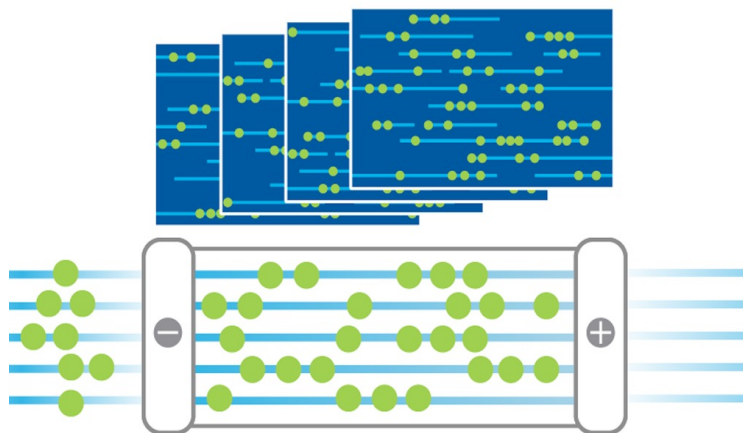
Loading and Imaging

Linearizzazione delle molecole attraverso **nanocanali** e
Ottengono **immagini fluorescenti**

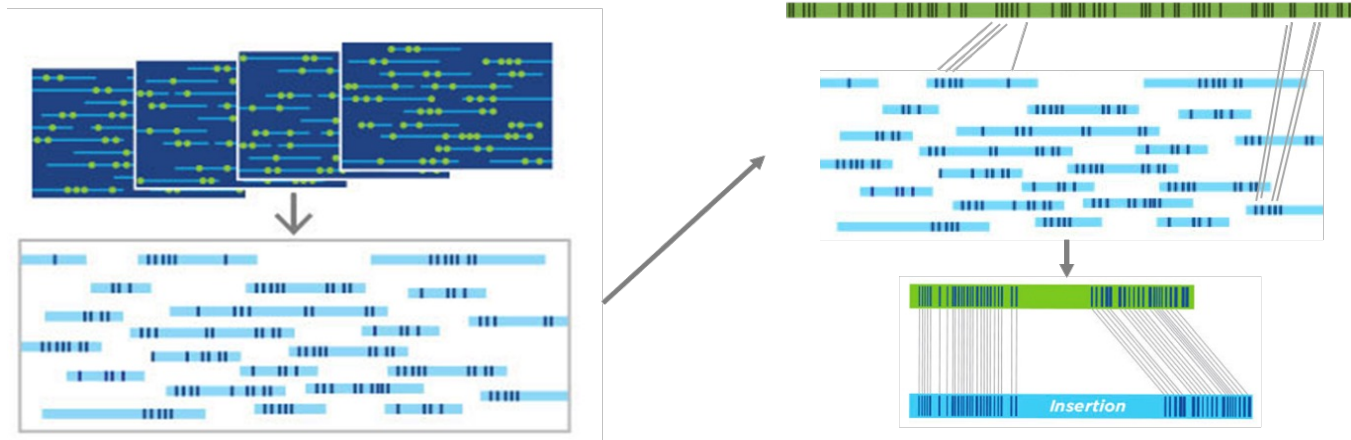




Il DNA viene linearizzato passando attraverso un nanocanale



Le immagini vengono catturate da un microscopio a fluorescenza

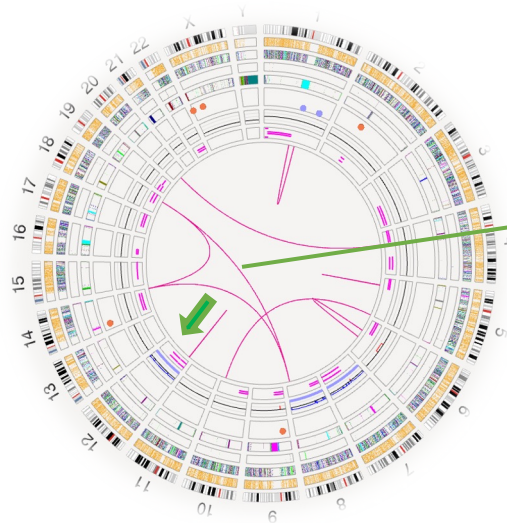


Le immagini vengono convertite in mappe ottiche che vengono confrontate con mappe di riferimento



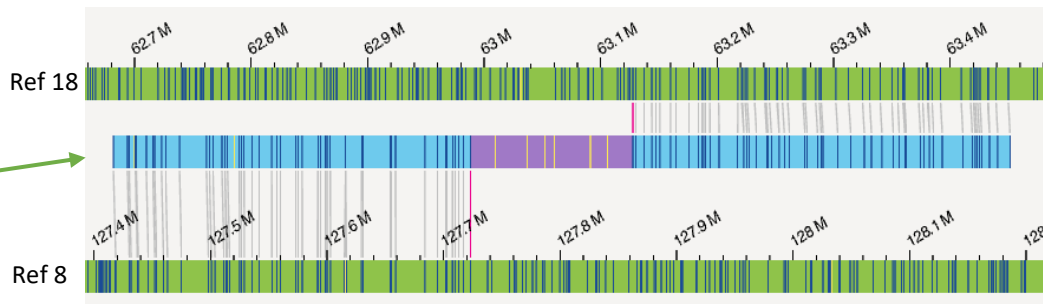
Analisi dei dati

Circos Plot

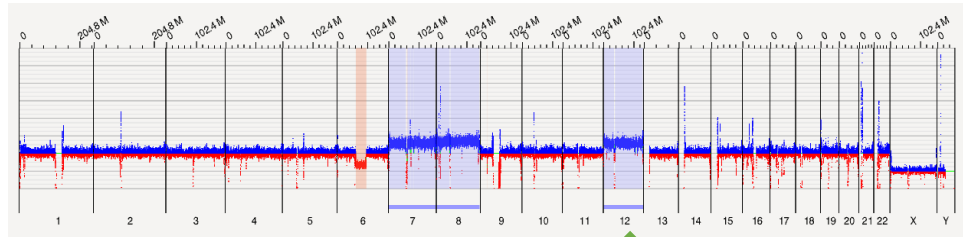


- 1° cerchio:** cromosomi 1-22, X e Y
- 2° cerchio:** varianti strutturali (SV)
- 3° cerchio:** CNV
- Cerchio interno:** riarrangiamenti

Genome Browser View

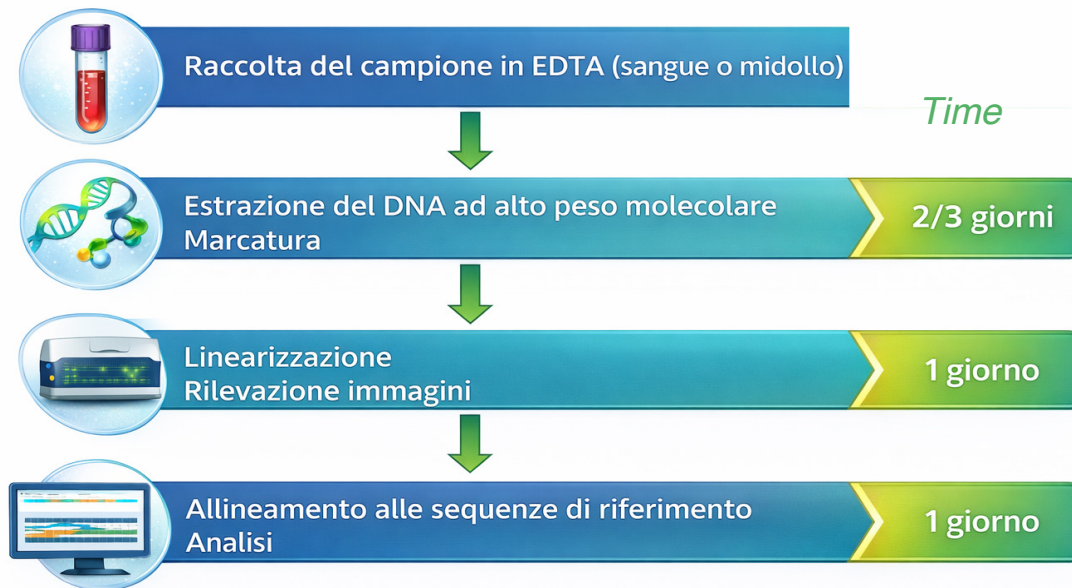


Whole Genome View



OGM

Workflow



Quando utilizzare l'OGM?



CRITICAL REVIEW OPEN ACCESS

Integration of Optical Genome Mapping in the Cytogenomic and Molecular Work-Up of Hematological Malignancies: Expert Recommendations From the International Consortium for Optical Genome Mapping

Rashmi Kanagal-Shamanna¹  | Anna Puiggros^{2,3} | Isabel Granada⁴ | Gordana Raca⁵  | Katrina Rack⁶ | Mar Mallo⁷ | Barbara Dewaele⁶  | Adam C. Smith^{8,9}  | Yasmine Akkari^{10,11} | Brynn Levy¹²  | Robert P. Hasserjian¹³ | Adela Cisneros⁴  | Marta Salido^{2,3}  | Guillermo Garcia-Manero¹  | Hui Yang¹ | M. Anwar Iqbal¹⁴  | Ravindra Kolhe¹⁵  | Francesc Solé⁷ | Blanca Espinet^{2,3}



FIRST-LINE TEST

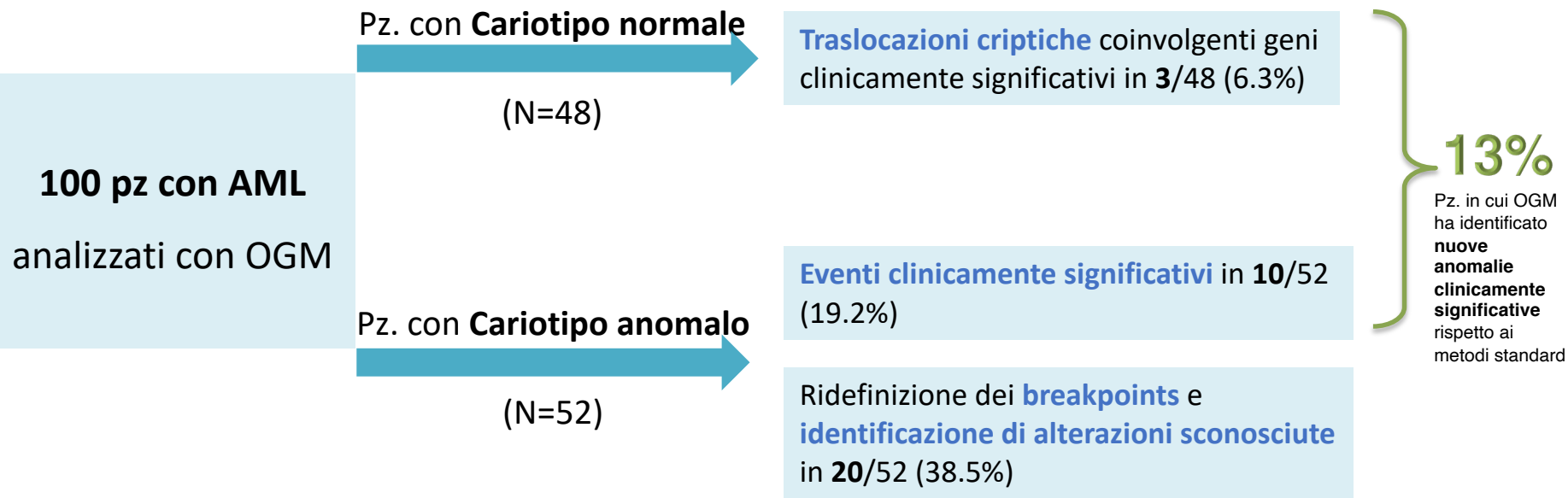
Riduce necessità di test multipli (CBA/FISH/CMA)



SECOND LINE TEST

- Casi con mitosi insufficienti o fallimento del cariotipo
- Casi con cariotipo normale
- Identificazione di anomalie criptiche
- Ridefinizione di dati CBA ambigui

Quanti riarrangiamenti strutturali non rileviamo con l'analisi citogenetica standard?



Riclassificazione citogenetica «adverse»: **5%**

ORIGINAL PAPER

Biology and Translational Science

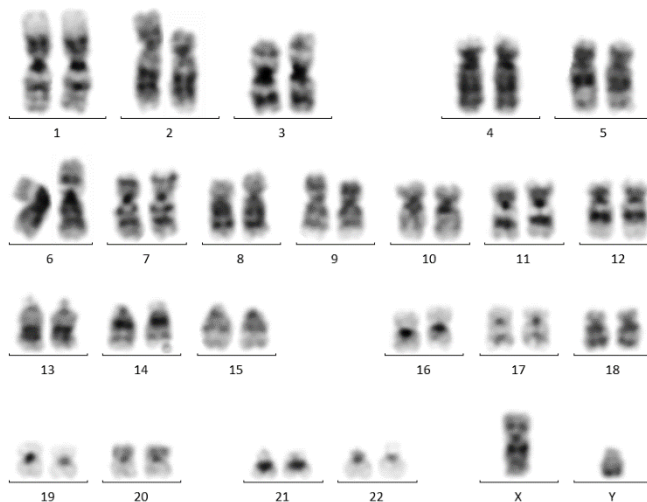
Optical genome mapping detects cryptic high-risk and targetable abnormalities in adult AML

Audrey Bidet¹  | Elodie Laharanne¹ | Manon Dos Santos² | Anne-Charlotte De Grande³ |
Thibaut Leguay³  | Arnaud Pigneux^{3,4} | Eric Frison⁵  | Sandrine Achard¹ |
Stéphanie Dupont-Moufakkir¹ | Emilie Klein¹  | Pierre-Yves Dumas^{3,4} 

N. Pazienti	100
Setting	AML a bassa complessità
Nuove anomalie clinicamente rilevanti	37%
Riclassificazione citogenetica «adverse»	14%
Pazienti eleggibili a trial	10%

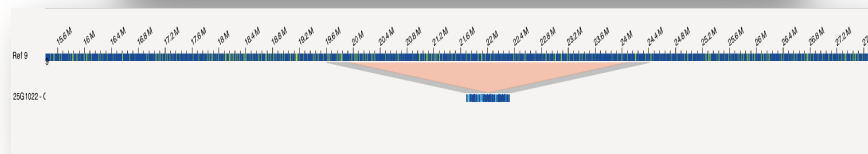
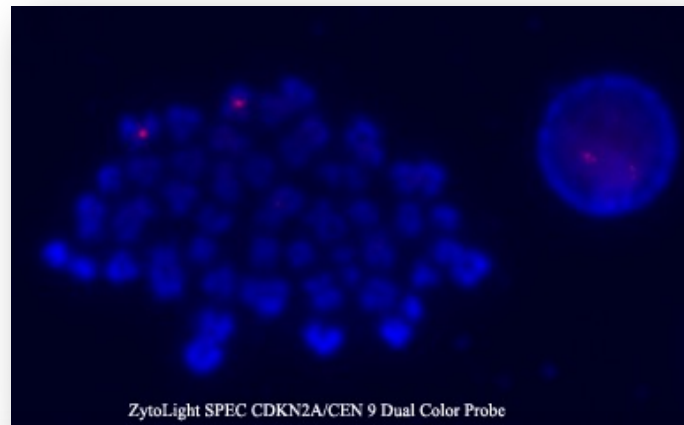
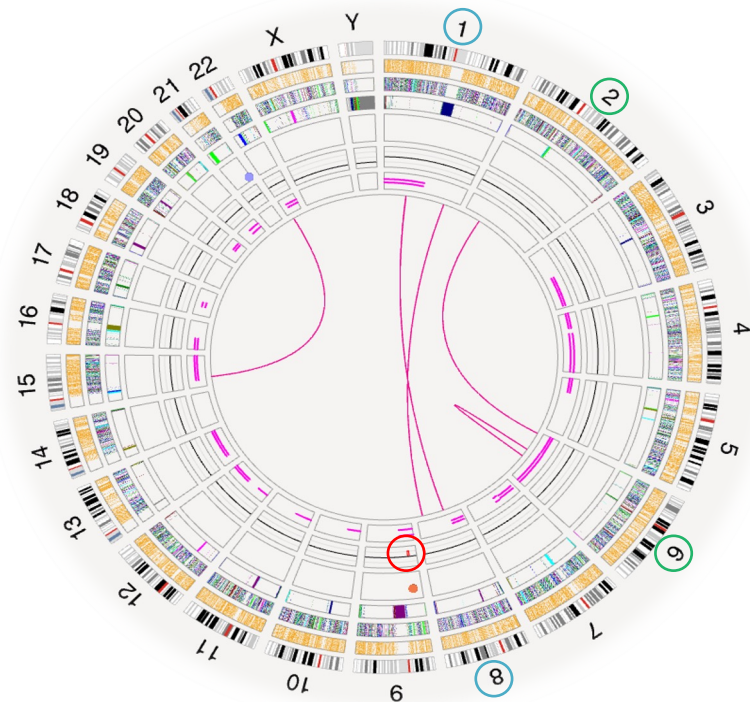
Definizione breakpoints e identificazione anomalie clinicamente rilevanti **AML**

Pz. di 73 aa con diagnosi di AML



Cariotipo: 46,XY,t(2;6)(p1?;p2?)[20]

Rischio intermedio (ELN 2022)



CDKN2A gene loss (omozigosi): 9p21.3 (4MB)

46,XY,t(1;8)(p31.1;q11.23),t(1;8)(q24.13;q32.1),t(2;6)(p16.1;p25.1),del(9)(p21.3)

Rischio avverso???

Paziente in progressione dopo CHT convenzionale



REGULAR ARTICLE



MIELOFIBROSI

Optical genome mapping in myelofibrosis: enhancing prognostic accuracy through high-resolution genomic profiling

Álvaro Díaz-González,¹ Elvira Mora,^{1,2} Marta Garrote,³ Gonzalo Carreño-Tarragona,⁴ Marta Salido,^{5,6} Irene Pastor-Galán,⁷ Ruth Stuckey,⁸ Adela Cisneros,⁹ José Antonio Domingo-Monfort,¹⁰ Nerea Uresandi-Iruin,¹¹ Nagore Argoitia-Iuarte,¹¹ Gayane Avetisyan,¹ Cristian García-Ruiz,¹ Neus Torres-Hernández,¹ Santiago Furió,^{1,2} Eduardo Arellano-Rodrigo,¹² Noemí Álvarez,¹³ Patricia Vélez,¹⁴ Eva Villamón,⁷ Adrián Segura-Díaz,⁸ Rosa Ayala,^{4,15} Blanca Espinet,^{5,6} Alberto Álvarez-Larrán,¹² Juan Carlos Hernández-Boluda,⁷ and Esperanza Such,^{1,2,16} on behalf of the Spanish Group of Philadelphia-Negative Chronic Myeloproliferative Disorders (GEMFIN)

- Studio prospettico su 107 pazienti con mielofibrosi
- OGM ha fornito risultati interpretabili nel 100% dei campioni (vs 47% CBA)
- Identificazione di alterazioni criptiche non rilevate dal cariotipo nel 63% dei casi
- Riclassificazione del rischio in ~30% dei pazienti

TABLE 3 | Indications for OGM testing in lymphoid neoplasms at the time of diagnosis.

Diagnosis	Recommended work-up at diagnosis	OGM recommended to replace	Specific indications for OGM ^a
B-ALL	• CBA • Recurrent fusions (RNAseq, FISH, RT-PCR) • CMA • MLPA • NGS for mutations • Immunoglobulin (Ig) rearrangements as needed • Rapid FISH to rule out BCR::ABL1	Yes Yes Yes Yes No No	First-line alternative assay to CBA and nonurgent FISH Insufficient or no metaphases on CBA Absence of any recurring genetic abnormalities listed below (WHO, ICC, ELN) Hyperdiploidy and hypodiploidy may be confirmed by an orthogonal test such as CMA. Manual inspection profile for <i>IGH::CRLF2</i> fusion is recommended. Utility: OGM enables unbiased and concurrent detection of recurrent genetic abnormalities in B-LBL/L: • Recurrent translocations: <i>BCR::ABL1</i>, <i>ETV6::RUNX1</i>, <i>KMT2Ar</i>, <i>TCF3::PBX1</i>; <i>IL3::IGH</i> • Ph-like associated fusions [involving <i>CRLF2</i> with <i>IGH</i>, <i>P2RY8</i>, etc., ABL-class fusions (<i>ABL1</i>, <i>ABL2</i>, <i>CSF1R</i>, <i>PDGFRB</i>), <i>EPOR</i>, <i>JAK-STAT</i> pathway genes <i>JAK2</i>, <i>JAK1</i>, <i>IL7R</i>, <i>SH2B3</i>, kinases (<i>FLT3</i>, <i>NTRK3</i>, <i>LYN</i>)] • Amplifications (<i>IAMP21</i>) • Hyperdiploidy and hypodiploidy • Other abnormalities of prognostic significance: Deletions (<i>IKZF1</i>, <i>CDKN2AB</i>)
T-ALL, ETP-ALL, MPAL	• CBA • Recurrent fusions (RNAseq, FISH, RT-PCR) • NGS for mutations • TCR rearrangement studies as needed	Yes Yes No No	First-line alternative to CBA and FISH No/insufficient metaphases by CBA Absence of any recurring genetic abnormalities listed below (WHO, ICC, ELN). Compared to SOC testing, OGM enables unbiased and concurrent detection of recurrent class-defining genetic abnormalities affecting <i>BCL11B</i> and chimeric protein fusions and provisional categories in the ICC classification [<i>KMT2A</i> (AFDN (AF6), <i>MLLT1</i> , <i>ELL</i>), <i>SET::NUP214</i> , <i>ABL1</i> (<i>NUP214::ABL1</i> , <i>BCR::ABL1</i>), <i>MLLT10</i> (<i>PICALM</i> , <i>DDX3X</i> , <i>NAP1L1</i> , <i>XPO1</i>), ETS family (<i>SPI</i> and <i>ETV6</i>)]

ALL

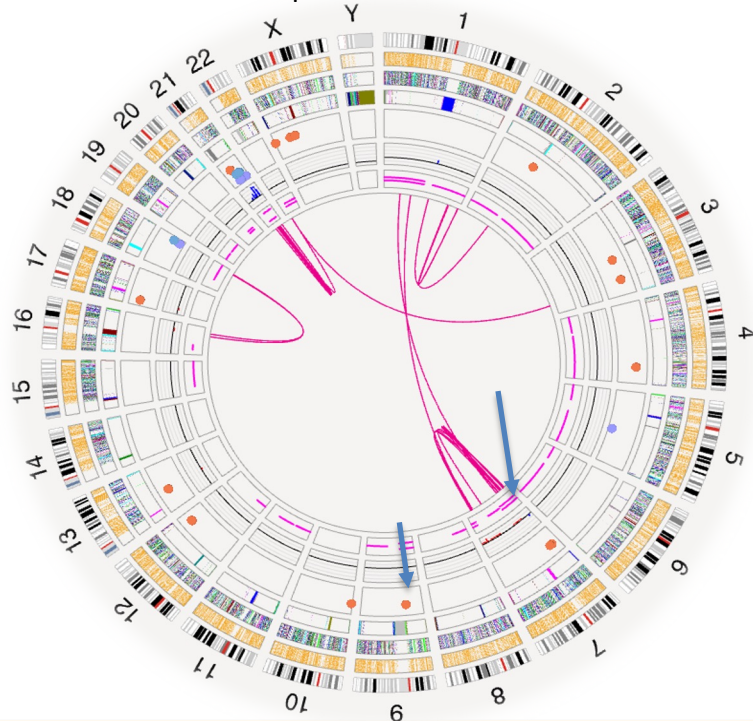
FIRST LINE TEST

Pz. 25 aa ALL

B-ALL

Citogenetica: Fallimento del cariotipo (No metafasi)

FISH ph-



OGM Circos Plot:

4q31.3(152060716_152338803)x1 **FBXW7**

7p14.3p11.2(32275673_58027799)x1~2 **IKZF1** deletion (7p12.2)

7q34(142351117_142863922)x0~1

9p13.2(36866463_37001674)x1 **PAX5** deletion

13q14.2q14.3(48343607_51837870)x1 **RB1** deletion

21q22.11q22.13(32526620_37776231)amp **RUNX1** amplification

IKZF1plus = IKZF1- + (CDKN2A/B o PAX5 o PAR1) – ERG



Alto rischio – prognosi sfavorevole



Optical Genome Mapping Enhances Structural Variant Detection and Refines Risk Stratification in Chronic Lymphocytic Leukemia

Soma Roy Chakraborty ^{1,2}, Michelle A. Bickford ³, Narcisa A. Smuliac ³, Kyle A. Tonseth ³, Jing Bao ³, Farzana Murad ³, Irma G. Domínguez Vigil ³ , Heather B. Steinmetz ³, Lauren M. Wainman ³ , Parth Shah ^{2,3,4}, Elizabeth M. Bengtson ^{2,4}, Swaroopa PonnammReddy ^{2,4,†}, Gabriella A. Harmon ^{2,4}, Liam L. Donnelly ^{1,2,3}, Laura J. Tafe ^{2,3}, Jeremiah X. Karrs ^{1,2,3}, Prabhjot Kaur ^{1,2} and Wahab A. Khan ^{2,3,*} 

- Coorte: 50 pazienti
- OGM ha modificato o affinato la prognosi nel **48%** dei pazienti
- Consente di determinare, ove presente, le dimensioni delle delezione 13q
- Complessità genomica (correlata a terapia precoce) nel 20% dei casi

del(13q), alterazione più Frequente (58%)

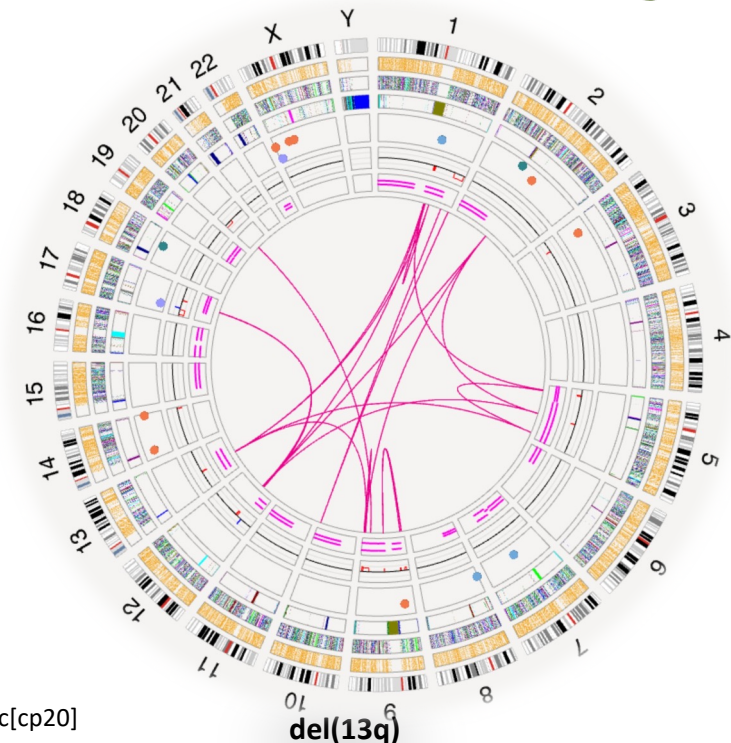
- Focale → prognosi favorevole
- Estesa con *RB1* → rischio maggiore

👉 La dimensione della delezione modifica la prognosi

Rilevazione di complessità genomica

CLL

Pz. 69 aa con CLL



CHROMOANAGENESIS

Associata ad esito infausto

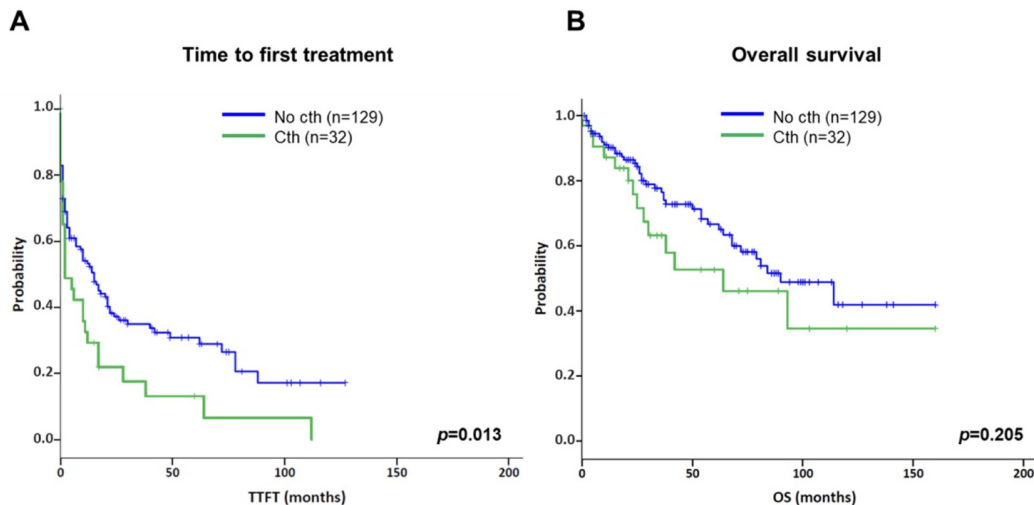


Figure 5. Kaplan–Meier plots for time to first treatment (TTFT) and overall survival (OS) based on the presence of chromothripsis. Kaplan–Meier estimation for TTFT (**A**) and OS (**B**) in patients with chromothripsis (Cth; including cases with 7–9 and ≥ 10 switches) compared to a cohort of CLL cases carrying complex karyotype (CK) without chromothripsis (No cth).



Optical Genome Mapping for Cytogenetic Analysis in Multiple Myeloma: Real-World Evidence

Sichen Liang^{1,2} | Guilin Tang³  | Melanie Klausner¹ | Jen Ghabrial¹ | Victoria Stinnett¹ | Patty Long¹ | Laura Morsberger¹ |
Rena R. Xian¹ | Carol Ann Huff⁴ | Syed Abbas Ali⁴ | Philip H. Imus⁴ | Christian B. Gocke⁴ | Ying S. Zou¹ 

Caratteristiche della coorte

- **211 pazienti con Mieloma Multiplo**
- Età media: **66.4 anni**
- Sesso: **51%** (maschile), **49%** (femminile)

OGM identifica ulteriori lesioni clinicamente significative, aumentando il
valore prognostico di circa il **30%**.

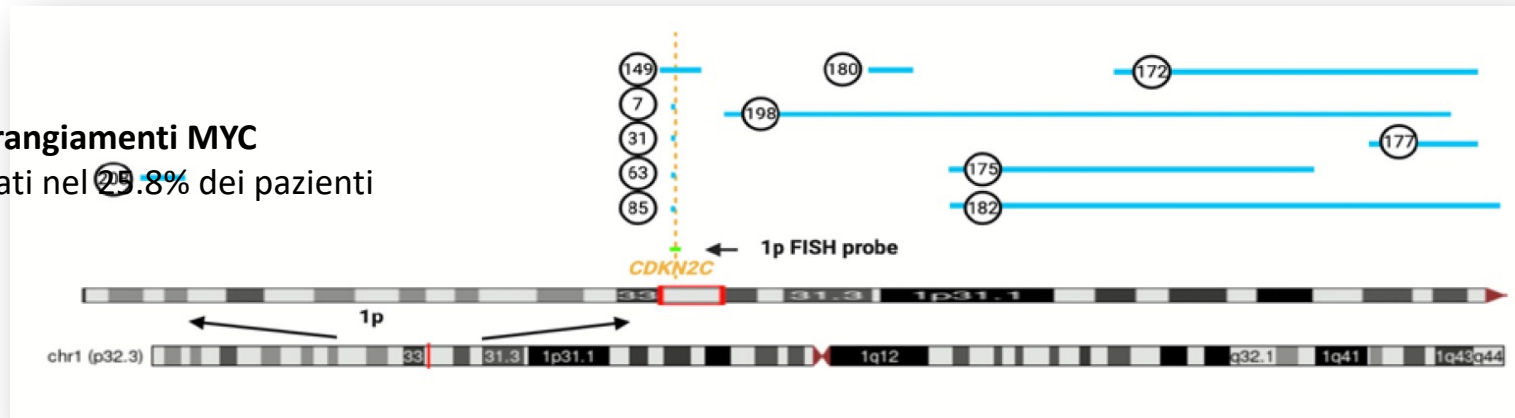
Il valore aggiunto...

Delezioni 1p

- FISH perde 52,2% dei casi
- breakpoint fuori dalla regione mappata dalla sonda o solo parzialmente sovrapposti alla sonda
- OGM identifica l'intera regione genomica

Riarrangiamenti MYC

rilevati nel 29.8% dei pazienti

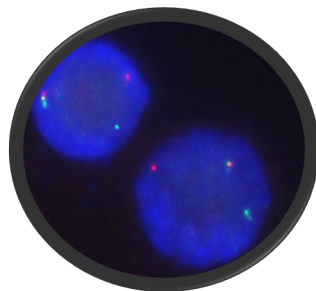


Pz. 63 aa con MM IgG/k

MM

FISH

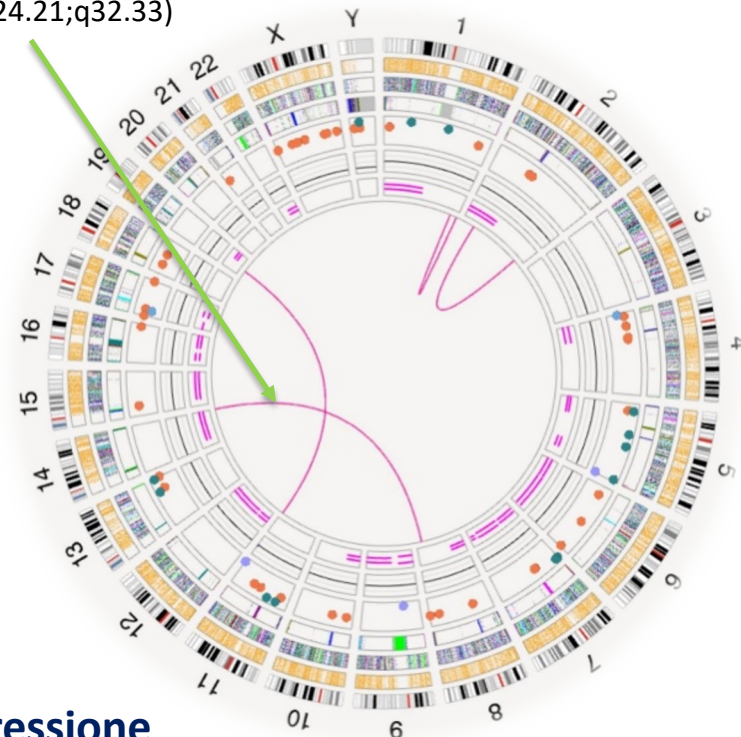
No 1q gain or 1p loss
 IGH riarrangiato
 NO IGH::FGFR3
 NO IGH::CCND1
 NO IGH::MAF
 NO IGH::MAFB
 TP53 non delecto



Vysis LSI IGH Dual Color, BA

OGM

t(8;14)(q24.21;q32.33)



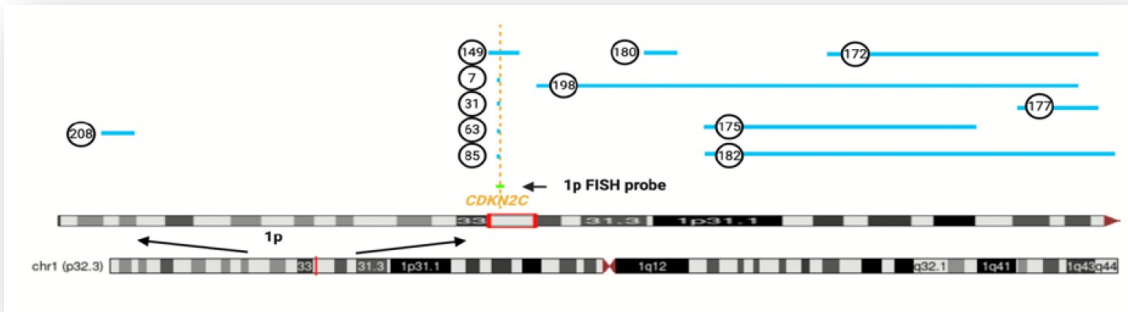
Pz. deceduto per progressione

Il valore aggiunto...

MM

Delezioni 1p

- FISH perde 58% dei casi
- breakpoint spesso fuori dalla sonda
- OGM identifica l'intera regione genomica

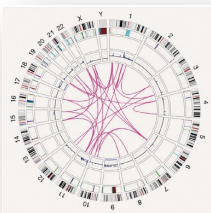


Riarrangiamenti MYC

rilevati nel 25.8% dei pazienti

Architetture genomiche complesse

chromoanagenesi (~29% dei pazienti)

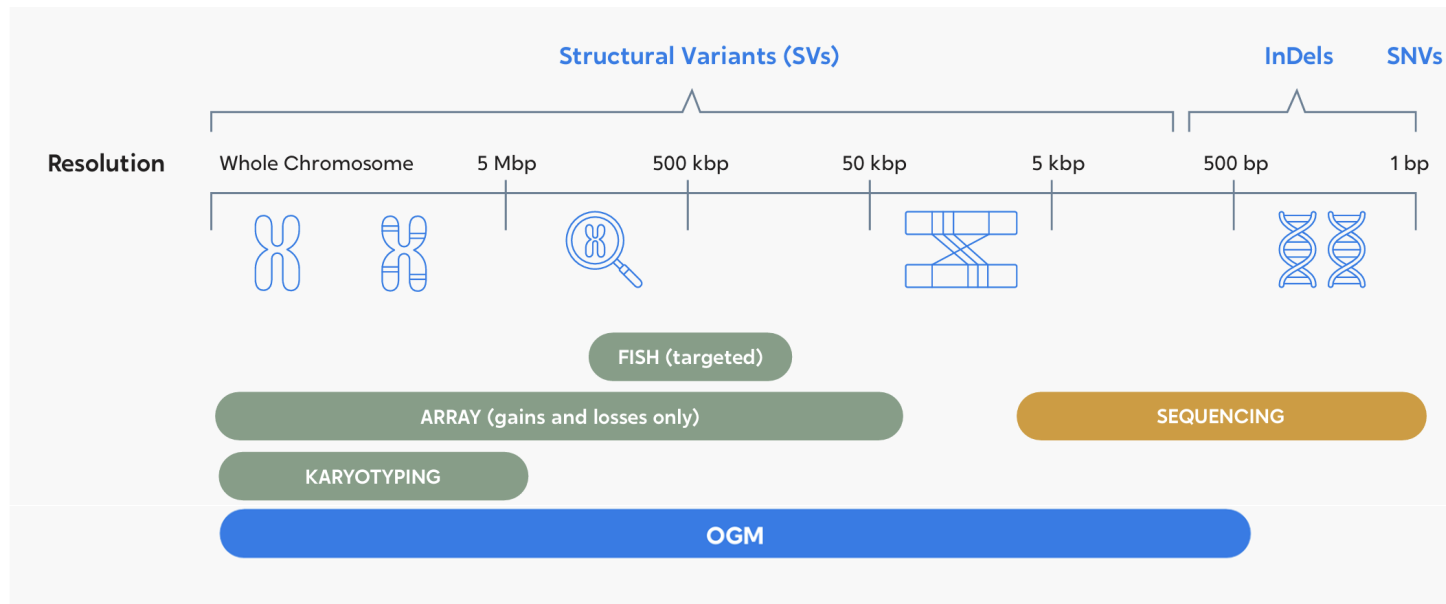


Risk –score re-classification

5% - 30%

Reference	Clinical referral	Cohort size	% Risk-score re-classification
Balducci et al, 2022	MDS/AML	68	22% IPSS-R (MDS) and 5% 2017 ELN groups (AML)
Gerding et al, 2022	MDS/AML	27	19% 2017 ELN or IPSS-R
Levy et al, 2022	AML	100	5% 2022 ELN or IPSS-R risk group
Suttorp et al, 2022	AML	24	5%
Yang et al, 2022	MDS	101	21% CSS and 17% IPSS-R
Rack et al., 2022	ALL	41	30%
Bidet et al., 2026	AML adulti	100	14% (citogenetica) e 7,7% (ELN 2022)
Díaz-Gonzales et al., 2026	MF	107	30%

Perché l'OGM è un punto di svolta?



Consente di colmare il divario tra le tecnologie citogenetiche tradizionali e le tecnologie molecolari



Vantaggi:

- **Migliore classificazione diagnostica**
- **Migliore stratificazione prognostica**
- Amplia le possibilità di individuare **target terapeutici** e strategie di trattamento personalizzate
- Analisi *Whole Genome*
- Indipendenza da cellule in divisione
- integra **più tecnologie in un singolo test**, di conseguenza, il **workflow in laboratorio può diventare molto più standardizzato e semplice**
- Identificazione di riarrangiamenti criptici
- Identificazione di nuove alterazioni
- Riduzione dei casi non valutabili
- Rilevazione complessità genomica
- L'accumulo e l'analisi dei dati ottenuti mediante OGM sono destinati ad approfondire la nostra comprensione della patogenesi della malattia e a migliorare gli standard di stratificazione del rischio

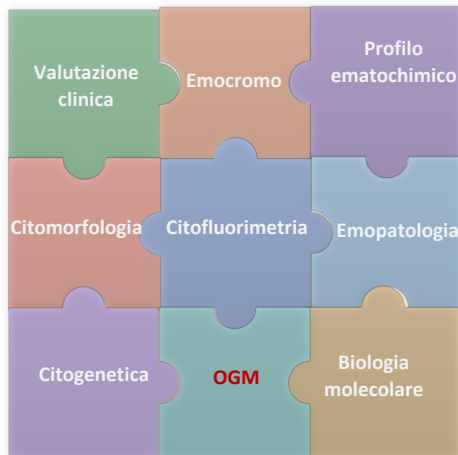
Limiti:

- Campioni freschi e non FFPE
- No *whole arm translocations* (difficoltà in regioni altamente ripetitive)
- No cloni individuali ($\geq 5\%$ SV, 15%-20% CNV)

OPTICAL GENOME MAPPING: La nuova frontiera della diagnostica citogenomica?

OGM è una **tecnologia ESSENZIALE** per migliorare
diagnosi, prognosi e gestione delle neoplasie ematologiche a livello globale

ICOGM, AJH 2025



Se inserita correttamente nel workflow diagnostico, può colmare lacune storiche della citogenetica convenzionale e migliorare la qualità dell'informazione genomica a supporto delle decisioni cliniche

GRAZIE!



lucia.zanatta@aulss2.veneto.it