

Molekyyliryötyötyypitys, koko genomien tutkiminen aCGH-menetelmällä

Tutkimus	20845	B -MKsyn	B -Molekyyliryötyötyypitys synnynnäiset poikkeavuudet
Asia	Uusi tutkimus		
Johdanto	<p>Molekyyliryötyötyypitys (MK) eli vertaileva genomien hybridisaatio mikrosiruilla (VGH, arrayCGH, aCGH) on menetelmä, jolla voidaan selvittää DNA:n deleetioita ja duplikaatioita koko genomissa DNA-mikrosiruja käyttäen. MK-tutkimuksilla on löydetty syy kehitysvammaisuudelle noin 10 % sellaisista tapauksista, joissa mutaatiota on pidetty erittäin todennäköisinä, mutta karyotyyppi on ollut normaali. Toisin kuin kromosomitutkimus/tavallinen karyotyyppi, molekyyliryötyötyypitys ei paljasta balansoituneita rakenteellisia kromosomipoikkeavuuksia, tetraploidiaa eikä matala-asteista mosaikismia. Tulosten tulkitseminen voi vaatia myös vanhempien näytteiden tutkimista.</p>		
Asiantuntijat	<p>Sairaalageneetikko, dos. Tiina Alitalo, tiina.alitalo@hus.fi, (09) 471 73602, 050 427 0488, Sairaalageneetikko, dos. Harriet von Koskull, harriet.koskull@hus.fi, (09) 471 73604, 050 427 1237, Tutkija, FM Kirsi Jänkälä, kirsi.jankala@hus.fi, 050 428 6912, Perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, ylilääkäri Kristiina Aittomäki, kristiina.aittomaki@hus.fi, 050 427 1406, Perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri Carola Saloranta, carola.saloranta@hus.fi, 050 427 9197</p>		
Lähete	<p>Lähete kromosomi-, FISH- ja DNA-tutk. Yksi lähete riittää sekä tutkittavan että vanhempien näytteille, jos näytteet lähetetään yhtä aikaa. Läheteeseen merkitään sekä tutkittavan että vanhempien nimet ja sotu. Jos joku näytteistä lähetetään myöhemmin muualta, siihen pitää liittää kopio ensimmäisestä läheteestä.</p>		
Indikaatiot	<p>Submikroskooppisen kromosomimuutoksen detektio. Sellaisen kehitysvammaisuuden, rakennepoikkeavuuden tai geneettisen taudin/syndrooman selvittely, jonka tausta on tuntematon ja epäillään kopiolumuutosta. Tunnetun kopiolumuutoksen tutkiminen perheen jäsenellä.</p>		
Näyteastia	EDTA-putki 7 ml		
Näyte	<p>Miniminäytemäärä on 2 ml. Näyte lähetetään Sytogenetiikan laboratorioon. Jos näytettä ei voida lähettää heti, se tulee säilyttää jääkaappilämpötilassa (+4 C). Tutkittavan näytteen lisäksi otetaan näytteet myös tutkittavan vanhemmista, siltä varalta että tuloksen tulkitseminen vaatii myös vanhempien tutkimusta. Vanhempien näytteet pyydetään myös B -MKsyn tutkimusnumerolla (20845), mutta niistä ei laskuteta.</p>		
Menetelmä	<p>Koko genomien tutkimiseen tarkoitettulla 180K mikroarray-lasilla on 180 000 oligonukleotidia, jotka ovat 60 nukleotidin mittaisia. Lasille hybridisoidaan yhtä aikaa näytteen ja normaalin vertailunäytteen eri väreillä leimattua DNA:ta. Hybridisaation aikana leimatut DNA:t kilpailevat sitoutumisesta lasilla oleviin oligonukleotideihin, ja näin muodostuneiden värien suhteelliset intensiteetit mitataan laserskannerilla.</p> <p>Intensiteettiarvot antavat tietojenkäsittelyn jälkeen graafisen kuvan, jossa nähdään mahdolliset genomien kopiolumuutokset. Menetelmän erotuskyky on keskimäärin noin 200 kb, se on kymmeniä kertoja tarkempi kuin kromosomitutkimus (8148 B -KromosS), jonka tarkkuus on 5-10 Mb. Menetelmällä havaitaan siis submikroskooppisia kromosomimuutoksia, tavallisten kromosomimuutosten lisäksi.</p>		

Tulkinta	Kopiolukumuutokset (CNV) identifioidaan ja kirjataan. Tulosten tulkinnessa käytetään analyysiohjelmia, joiden avulla erotetaan normaalivariaatioon kuuluvat CNV:t ja merkittävät CNV:t. Merkittävien CNV-alueiden, eli deleetioiden tai duplikaatioiden, geenisisältö analysoidaan ja tuloksesta annetaan lausunto.	
Tekotiheys	Joka toinen viikko	
Tulokset valmiina	8 viikkoa	
Huomautuksia	Kiireellisistä näytteistä peritään lisämaksu. Vanhempien näytteet tutkitaan tarvittaessa, mutta niistä ei laskuteta.	
Viitteet	<p>Vissers LELM, de Vries BBA, Osoegawa K et al: Array-based comparative genomic hybridization for the genomewide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. Am J Hum Genet 2003; 73: 1261 - 1270.</p> <p>Shaffer LG, Kashork CD, Saleki R et al: Targeted genomic microarray analysis for identification of chromosome abnormalities in 1500 consecutive clinical cases. J Pediatr 2006; 149: 98 - 102.</p> <p>Friedman JM, Baross Á, Delaney AD et al: Oligonucleotide microarray analysis of genomic imbalance in children with mental retardation. Am J Hum Genet 2006; 79: 500 - 513.</p> <p>Lee C, Iafrate AJ, Brothman AR: Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders. Nature genetics 2007; 39 (7S): S48 - S54. https://decipher.sanger.ac.uk/application/</p>	
Tiedustelut	Sytogenetiikan laboratorio puh. (09) 471 73607	
Allekirjoitukset	Harriet von Koskull geneetikko, dos., vastuuyksikön päällikkö HUSLAB Sytogenetiikan laboratorio puh. (09) 471 73604	Kristiina Aittomäki ylilääkäri, vastuualueen johtaja HUSLAB Perinnöllisyyslääketieteen vastuualue puh. (09) 471 72187 tai 050 427 1406
Jakelu	Laboratoriojakelu HUS-piirin sairaaloiden laboratoriot Espoon, Helsingin ja Vantaan perusterveydenhuollon ylilääkärit Peijaksen sairaalan lääkärit Jorvin sairaalan ylilääkärit Jorvin sairaalan osastot Lohjan yli- ja apulaisyililääkärit Länsi-Uudenmaan sairaalan lääkärit ja osastonhoitajat Porvoon ylilääkärit, erikoislääkärit ja sairaalalääkärit Hyvinkään sairaalan lääkärit ja osastot HUSLABin Internet-ohjekirjan liitteet Ulkopuoliset asiakkaat HUS:n kliiniset toimialat	