

## Mitokondriotautien laboriodiagnostiikan muutokset

<b>Uudet tutkimukset</b>	22064	B -NGSmMT2	Mitokondrio-DNA:n läpisekvensointi NGS-menetelmällä, verestä
	22065	Ts-NGSmMT2	Mitokondrio-DNA:n läpisekvensointi NGS-menetelmällä, kudospäyteestä
	22066	B -NGSgMT3	Mitokondriotauteihin liittyvien tuman geenien sekvensointi NGS-menetelmällä, verestä
	22067	Ts-NGSgMT3	Mitokondriotauteihin liittyvien tuman geenien sekvensointi NGS-menetelmällä, kudospäyteestä
	22068	B -NGSpMT1	Mitokondrio-DNA:n ja mitokondriotauteihin liittyvien tuman geenien sekvensointi NGS-menetelmällä, verestä
	22069	Ts-NGSpMT1	Mitokondrio-DNA:n ja mitokondriotauteihin liittyvien tuman geenien sekvensointi NGS-menetelmällä, kudospäyteestä
<b>Muuttunut menetelmä</b>	4102	Ts-Mitok-D	Mitokondriaalisen DNA:n rakennemuutosten tutkimus kudospäyteestä
	4664	B -MELAS-D	MELAS-oireyhtymä, mitokondriaalisen DNA:n valtamutaatioiden tutkimus verestä
	4665	Ts-MELAS-D	MELAS-oireyhtymä, mitokondriaalisen DNA:n valtamutaatioiden tutkimus kudospäyteestä
	4666	B -NARP-D	NARP-oireyhtymä, mitokondriaalisen DNA:n valtamutaation tutkimus verestä
	4667	Ts-NARP-D	NARP-oireyhtymä, mitokondriaalisen DNA:n valtamutaation tutkimus kudospäyteestä
<b>Lopetettavat tutkimukset</b>	20037	B -POLGL-D	Mitokondriaalinen polymeraasi gamma, POLG-geenin laaja mutaatiohaku verestä
	20038	Ts-POLGL-D	Mitokondriaalinen polymeraasi gamma, POLG-geenin laaja mutaatiohaku kudospäyteestä
	20263	B -Twinkle	Mitokondriaalinen helikaasi, Twinkle-geenin laaja mutaatiohaku verestä
	20264	Ts-Twinkle	Mitokondriaalinen helikaasi, Twinkle-geenin laaja mutaatiohaku kudospäyteestä

20779	B -mtDNA-D	Mitokondriaalisen DNA:n läpisekvensointi verestä
20780	Ts-mtDNA-D	Mitokondriaalisen DNAn läpisekvensointi kudospäätteestä

## Asia

Mitokondriotautien diagnostiikassa on siirrytty massiiviseen rinnakkais-sekvensointiin ja avattu uusia paneelitutkimuksia. Muutoksen myötä menetelmä muuttuu osassa aikaisemmin tarjolla olleista tutkimuksista ja joitakin tutkimuksia lopetetaan kokonaan.

## Johdanto

HUSLABin tarjoama mitokondriotautien geenitutkimusvalikoima laajenee ja samanaikaisesti tapahtuu useita muita muutoksia mitokondriotautien tutkimuksissa. Laboratoriossa on otettu käyttöön massiivinen rinnakkaissekvensointi (NGS, Next Generation Sequencing), joka mahdollistaa laajempien geenitutkimusten tekemisen. Tätä menetelmää käytetään HUSLABin uusissa geenipaneelitutkimuksissa ja lisäksi tämä menetelmä korvaa joissakin aiemmissä tutkimuksissa käytössä olleita menetelmiä.

**Seuraavat massiivisella rinnakkaissekvensoinnilla tehtävät tutkimukset ovat avautuneet:** Mitokondriotautien taustalla todettujen tuman geenien paneelitutkimus (22066 B -NGSgMT3, 22067 Ts-NGSgMT3), mitokondriaalisen DNA:n läpisekvensointi (22065 Ts-NGSmMT2, 22064 B -NGSmMT2), sekä edellä mainitut tutkimukset yhdistävä pakettitutkimus (22069 Ts-NGSpMT1 tai 22068 B -NGSpMT1). Kaikki edellä mainitut tutkimukset voidaan pyytää joko verinäytteestä tai kudospäätteestä. Tutkimusten tarkempia yksityiskohtia on kuvattu alla.

- **22066 B -NGSgMT3 Mitokondriotauteihin liittyvien tuman geenien sekvensointi NGS-menetelmällä, verestä (tai 22067 Ts-NGSgMT3 kudospäätteestä)**

Indikaatiot: Tuman geenivirheen aiheuttaman mitokondriosairauden epäily. Suositellaan myös jatkotutkimuksena silloin kun lihaksen tai maksan mtDNA:n rakenneanalyysissä todetaan multippeleita deleetioita tai deleetio.

Veri- tai kudospäätteestä tehtävällä in house -geenipaneelilla tutkitaan 40 tuman geeniä: *AARS2, ACAD9, ADCK3, ADCK4, BCS1L, BTB, C10orf2* (= *Twinkle*), *C12orf65, COQ2, COQ4, COQ6, COQ7, COQ9, DDUOK, FARS2, FOLR1, HIBCH, HLCS, MFN2, MPV17, MRPL44, NDUFS7, OPA1, PDHA1, PDSS1, PDSS2, POLG, POLG2, RRM2B, SERAC1, SLC19A3, SLC25A4* (= *ANT1*), *SLC52A2, SLC52A3, SUCLG1, SUCLA2, TK2, TPK1, TSFM, TYMP*.

Paneelissa on myös mukana genejä, joiden aiheuttamiin tauteihin on olemassa hoito. Tarkempia tietoja paneelin geneistä löytyy ohjekirjasta ([www.huslab.fi/ohjekirja](http://www.huslab.fi/ohjekirja)). Tämä tutkimus korvaa *POLG*- ja *Twinkle*-geenien aiemmin käytössä olleet laajat mutaatiohaut (20037 B -POLGL-D, 20038 Ts-POLGL-D, 20263 B -Twinkle ja 20264 Ts-Twinkle). Tutkimus on selvästi edullisempi kuin B -POLGL-D tai B -Twinkle yksinään.

- **22065 Ts-NGSmMT2 Mitokondrio-DNA:n läpisekvensointi NGS-menetelmällä, kudokset**

Indikaatiot: Mitokondriaalisiksi epäiltyjen sairauksien diagnostiikka. Tuntemattomissa mitokondriaalisiksi epäillyissä sairauksissa mtDNA-mutaatioiden poissulku maternaalisen periytymisen poissulkemiseksi.

Kudokset tehtävässä tutkimuksessa läpisekvensoidaan koko koodaava mitokondriaalinen DNA aiempaa nopeammalla aikataululla ja edullisemmin. Korvaa aiemman tutkimuksen 20780 Ts-mtDNA-D.

Lasten ja nuorten vaikeissa sairauksissa voidaan pyytää mtDNA:n läpisekvensointi verinäytteestä (kts. tutkimusnumero **22064 B -NGSmMT2**), mikäli oireisto ei sovi Pearsonin tai Kearns-Sayren oireyhtymään, jolloin kudokset on välttämätön. Aikuisten analyysit tehdään kudokset (lihas), sillä osa mtDNA mutaatiosta valikoituu pois verestä iän myötä, jolloin mutaatio voi jäädä havaitsematta.

- **22069 Ts-NGSpMT1 Mitokondrio-DNA:n ja mitokondriotauteihin liittyvien tuman geenien sekvensointi NGS-menetelmällä, kudokset**

Kudokset tehtävä pakettitutkimus, joka pitää sisällään kaksi edellä mainittua tutkimusta: 40 tuman geenin tutkimuksen (22066 tai 22067), sekä mtDNA läpisekvensoinnin (22065) NGS-menetelmällä.

- **22068 B -NGSpMT1 Mitokondrio-DNA:n ja mitokondriotauteihin liittyvien tuman geenien sekvensointi NGS-menetelmällä, verestä**

Verinäytteestä tehtävä pakettitutkimus, jossa mtDNA:n läpisekvensointi yhdistetään tuman geenien tutkimukseen. Verinäytteestä tehtävä tutkimus soveltuu vain tarkoin valituilla potilailla, esimerkiksi lapsuusiän vaikeissa mitokondriotautepäilyissä tai optikusatrofian erotusdiagnoosissa. Pääsääntöisesti kannattaa käyttää kudokset tehtävää mtDNA:n läpisekvensointia.

### **Muita muutoksia mitokondriosairauksien tutkimuksissa**

- **Mitokondriaalisen DNA:n pistemutaatiotutkimuksista MELAS- ja NARP-tutkimukset** muuttuvat siten, että aiemman minisekvensointimenetelmän korvaa NGS-menetelmä (muutos koskee tutkimuksia 4666 B -NARP-D, 4667 Ts-NARP-D, 4664 B -MELAS-D, sekä 4665 Ts-MELAS-D). Tämä mahdollistaa MELAS-tutkimuksen tekemisen aiempaa laajempaan: yleisimmän m.3243A>G eli A3243G-mutaation lisäksi samalla tutkitaan neljä muuta harvinaisempaa MELAS-mutaatiota. NARP-tutkimuksen sisältö pysyy ennallaan ja siinä tutkitaan m.8993T>G ja m.8993T>C mutaatiot.
- **Mitokondriaalisen DNA:n rakennemuutosten tutkimus kudokset (4102 Ts-Mitok-D) muuttuu sisällöltään** aiempaa suppeammaksi. Southern blot -menetelmä on poistunut tässä vaiheessa kokonaan tutkimuksen sisällöstä. MtDNA:n deleetioita tutkitaan aiempaan tapaan PCR-pohjaisella menetelmällä ja agarosigeelielektroforeesilla. Tutkimuksessa pystytään siis todentamaan mtDNA:n deleetiot, mutta

*HUSLABin tutkimustiedotteet julkaistaan osoitteessa  
[http://huslab.fi/ohjekirjan\\_luetteet/tutkimustiedotteet/](http://huslab.fi/ohjekirjan_luetteet/tutkimustiedotteet/)  
Samasta osoitteesta voi tilata uusista tiedotteista  
ilmoittavan sähköposti-ilmoituksen tai RSS-syötteen.*

deleetiota kantavien mtDNA-kopioiden suhteellisen määrän arvioiminen ei ole mahdollista.

- **Laajat POLG- ja Twinkle-läpisekvensointitutkimukset (20037 B - POLGL-D, 20263 B -Twinkle) poistuvat tutkimusvalikoimasta**, sillä geenit voidaan tutkia nopeammin ja edullisemmin laajemmalla tuman geenien paneelitutkimuksella (kts. edellä 22066 B -NGSgMT3). *POLG*- ja *Twinkle*-geenien valtamutaatiotutkimukset pysyvät edelleen valikoimassa.
- **Muut mitokondriosairauksien tutkimukset pysyvät ennallaan.** Näitä tutkimuksia ovat mm. 4659 B -LCHAD-D, 4672 B -LEBER-D, sekä 20205 B -12SrRNA. Mitokondriaalista leukoenkefalopatiaa aiheuttavat *DARS2*-geenin valtamutaatiot voidaan pyytää aiempaan tapaan pyynnöllä 20464 B -SEKVY-D.

HUSLAB-ohjekirjasta ([www.huslab.fi/ohjekirja](http://www.huslab.fi/ohjekirja)) löytyy tarkempia tietoja tutkimuksiin tarvittavista näytemääristä, tutkimuksien vastausajoista ja näytteiden lähetyksestä. Hintatietoja voi tiedustella HUSLABin asiakaspalvelusta [huslabasiakasinfo@hus.fi](mailto:huslabasiakasinfo@hus.fi).

#### Allekirjoitukset

Anu Wartiovaara  
professori  
  
HUSLAB  
Genetiikan laboratorio  
puh. 040 593 6386

Anna-Kaisa Anttonen  
erikoislääkäri  
prosessivastaava  
HUSLAB  
Genetiikan laboratorio  
puh. 050 427 0523

Kristiina Aittomäki  
professori, ylilääkäri,  
linjajohtaja  
HUSLAB  
Genetiikan laboratorio  
puh. 050 427 1406