

Submikroskoopilised kromosoomiaberratsioonid (DNA koopiaarvu muutused)

Geneetikakeskus, tsütogeneetika, tel. 731 9496; molekulaardiagnostika, tel. 731 9489
www.kliinikum.ee/geneetikakeskus

Ka väikese hulga geneetilise materjali (DNA) kadu või lisandumine võib põhjustada neuroloogilisi ja psühhiaatrilisi haigusi, vaimset ja füüsilist arengupeetust, kaasasündinud anomaaliaid. Meetod, mis aitab tuvastada selliseid submikroskoopilisi kromosoomiaberratsioone (väikseid deletsioone ja duplikatsioone ehk DNA koopiaarvu muutusi), on kromosomaalne mikrokiip ehk tsütokiip.

Tsütokiibil vaadatakse üle kogu genoom (kõik kromosoomid) ning on võimalik üles leida DNA koopiaarvu muutused, mis on pikemad kui 60000 aluspaari (60kb). Karütüübianalüüsil on nähtavad muutused alates 5 miljonist aluspaarist (5Mb). Paljud tsütokiibil leitud muutused on liigitatavad normaalse polümorfismi alla, kuid kui kadu või lisandumine sisaldab haiguspõhjuslikke geene, siis võib muutusel olla ka kliiniline tähendus. Praeguseks on kirjeldatud ligi sada erinevat mikrodeletsiooni ja mikroduplikatsiooni sündroomi. Duplikatsiooni leidmise korral on vajalikud lisaanalüüsid (kas G-vöödistus või FISH), et selgitada, kus lisandunud materjal paikneb.

Lisaks koopiaarvu muutustele võimaldab tsütokiip määrata *de novo* (uustekkelise, mitte päritud) aberratsiooni päritolu, kui analüüsitud on ka vanemate DNA. Samuti on võimalik näha geneetiliselt identseid piirkondi genoomis (vanemate sugulus, UPD – *uniparental disomy*, heterosügootsuse kadu kasvajate korral).

Kui submikroskoopilise kromosoomianalüüsi käigus leitakse suhteliselt väike muutus, on vajalik see kinnitada teise meetodiga. Leidude kinnitamiseks sobib kas FISH (*fluorescence in situ hybridization*) analüüs või mõni molekulaarne meetod (nt MLPA). Lisaks leiu kinnitamisele on pärilikkuse määramiseks vajalik ka vanemate analüüs.

Samuti on võimalik tsütokiibil tuvastada somaatilisi, mosaiikseid muutusi luuüdis, veres või värskes kasvajakoes nii hematoloogiliste kasvajate kui soliidtuumorite korral.

Uuritav materjal, selle võtmine, saatmine ja säilitamine

Analüüsiks sobib koematerjal, millest on võimalik eraldada DNA. Materjal saata koheselt kliinilise geneetika keskuse molekulaardiagnostika laborisse. Vajadusel võib hoida materjali +4 °C juures mõne päeva. Vt. ka: DNA eraldamine

Postnataalne uuring

Proovinõu	Veri: K2E/K3E-katsuti (lilla kork) Nahabiopsia: steriilne proovitops, füsioloogilise lahuse või söötmega
Analüüsitav kogus	1–2 mL verd
Säilivus	Proovimaterjal tuua koha molekulaardiagnostika laborisse, vajadusel võib säilitada +4 °C juures mõne päeva

Prenataalne uuring

Lootevesi, koorioni biopsia, peetunud raseduse materjal

Proovinõu	Lootevesi: steriilne proovitops Koetükid: steriilne proovinõu, PBS
Analüüsitav kogus	10 mL lootevett
Säilivus	Proovimaterjal tuua koha molekulaardiagnostika laborisse, vajadusel võib säilitada +4 °C juures mõne päeva

Muutuste tõlgendamiseks võib olla vajalik ka vanemate DNA analüüs.

Kasvajate uuringud

Proovinõu	Luuüdi: LH-katsuti (roheline musta rõngaga kork) või K2E/K3E-katsuti (lilla kork) Veri: LH-katsuti (roheline musta rõngaga kork) või K2E/K3E-katsuti (lilla kork) Koetükid: steriilne proovitops
Analüüsitav kogus	1–2 mL verd või luuüdi
Säilivus	Proovimaterjal tuua koha molekulaardiagnostika laborisse, vajadusel võib säilitada +4 °C juures mõne päeva

Analüüsi tegemise aeg: üks kord nädalas, analüüsitsükkel vältab kolm järjestikust tööpäeva.

Tulemuse väljastamiseni kulub kuni viis nädalat. Vajadusel kontakteeruda kliinilise geneetika keskuse tsütogeneetika ja/või molekulaardiagnostika laboriga

Analüüsimeetod: HumanCytoSNP-12 v2-1-kiip (lahutuvus ~60 kb) ja Genome Studio v2011.1 tarkvara (Illumina Inc), QuantiSNP (MyBioSoftware) ja/või BlueFuse Multi (Illumina Inc) 4.4. Antud meetodikaga ei ole võimalik tuvastada madala taseme mosaiiksust (alla 10%), tasakaalustatud translokatsioone ja muutusi, mis jäävad kiibi lahutuvuse tasemest allapoole.

Vastuse vorm

Vastus vormistatakse valemiga vastavalt ISCN 2016 juhendile. Valemis on kirjas koopiaarvu muutus ja täpne lokalisatsioon: kromosoomivöödi tähistus ja nukleotiidide kohanumbrid. Valemile järgneb leiu tõlgendus vabas vormis. Raporteeritakse ainult need muutused, mis võivad omada/omavad kliinilist tähendust.

Näidustus ja kliiniline tähendus

Näidustuseks on:

- 1) ebaselge etioloogiaga vaimse ja/või füüsilise arengu mahajäämus või peetus;
- 2) autism või autisnilaadsed käitumishäired;
- 3) kaasasündinud hulgiväärarengud;
- 4) ultraheliuuringul leitud loote väärareng;
- 5) karüotüübianalüüsil leitud muutuse täpsustus;
- 6) somaatiliste muutuste tuvastamine erinevate kasvajate korral.

Submikroskoopiline analüüs ei anna teavet **balansseeritud** struktuursete ümberkorralduste kohta genoomis.

Konstitutsionaalsete kromosoomiaberratsioonide avastamise korral on patsiendile/perele vajalik meditsiinigeneetiku konsultatsioon.

Somaatiliste kromosoomiaberratsioonide tõlgenduse annavad tsütogeneetikud analüüsi tellinud spetsialistile, kes otsustab edasise tegevuse.

Pille Tammur/Kati Kuuse

Muudetud 07.04.2020