

Ärztliche Leitung:

**Dr. med. Dr. rer. nat. Claudia Nevinny-Stickel-Hinzpeter**

Fachärztin für Humangenetik

Lindwurmstraße 23, 80337 München / Germany

T +49 (0)89. 54 86 29-0

info@humane-genetik.de

F +49 (0)89. 54 86 29-243

www.humane-genetik.de

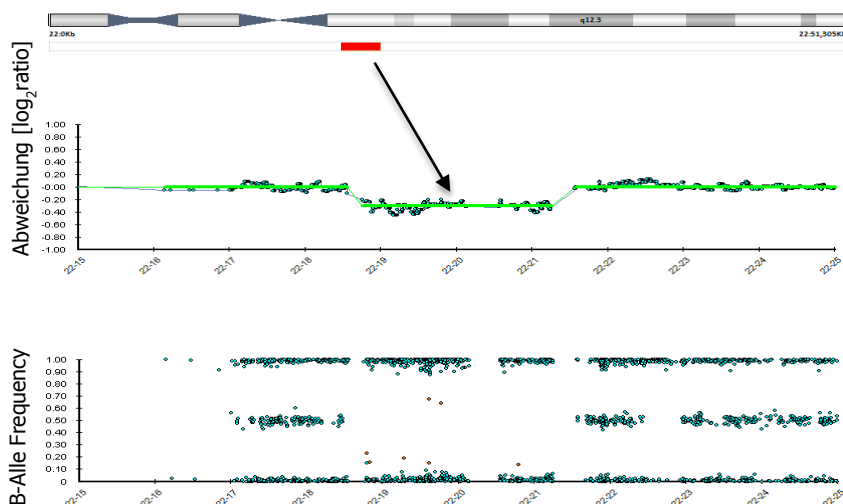
## Molekulare Karyotypisierung mit einem hochauflösenden SNP-Mikroarray - eine neue diagnostische Plattform im MVZ Humane Genetik München

### Hintergrund und klinischer Anwendungsbereich

Chromosomale Mikroarrays dienen dazu bei Verdacht auf ein Mikroimbalancesyndrom oder ein Gengruppensyndrom die oft sehr kleinen chromosomalen Imbalancen nachzuweisen. Zur Anwendung kommt diese Diagnostik bei ausgeprägten Entwicklungs- und Sprachstörungen, Verhaltensauffälligkeiten sowie Dysmorphiesyndromen unklarer Genese. Für viele Syndrome mit hoher Variabilität in ihrer phänotypischen Ausprägung wird oft erst mittels chromosomalen Mikroarrays der eindeutige Nachweis eines Mikrodeletions- oder Mikroduplikationssyndroms erbracht.

Wird in der Chromosomenanalyse ein unbalancierter Karyotyp nachgewiesen, die genaue Bruchpunktbestimmung oder Zuordnung von chromosomalem Material ist aber nicht möglich, ermöglicht der chromosomale Mikroarray in den meisten Fällen eine exakte Bruchpunktbestimmung und Zuordnung von Zugewinn oder Verlust von chromosomalem Material einer bestimmten Chromosomenregion. Auch die Abklärung in der Chromosomenanalyse balancierter erscheinender chromosomaler Strukturveränderungen ist möglich. Bei Patienten mit unklaren Dysmorphiesyndromen und balancierten Karyotypen können in Bruchpunktregionen entstandene kleine Imbalancen erkannt und somit eine eindeutige Diagnose gestellt werden.

Ein zusätzlicher Anwendungsbereich für die molekulare Karyotypisierung ist die Pränataldiagnostik (PND). Bei auffälligen Ultraschallergebnissen kann mittels eines chromosomalen Mikroarrays eine genomweite Abklärung auch kleinster chromosomaler Imbalancen erfolgen, die die kindlichen Besonderheiten eventuell erklären können. Bei wiederkehrenden Fehlgeburten kann eine Mikroarray-Analyse des Abortmaterials in einigen Fällen Hinweise auf die Abortursache geben.



Ideogramm des Chromosoms 22, der rote Balken zeigt die Lokalisation und Größe des heterozygoten Verlustes im Chromosom 22q11.21 an.

Darstellung des Hybridisierungsprofils des Chromosoms 22. Die Deletion wird durch die Abweichung der betroffenen Sonden von der Nulllinie angezeigt. Diese Deletion ist charakteristisch für das DiGeorge-Syndrom.

In der B-Allele-Frequenz ist der Verlust des genetischen Materials ersichtlich.

Ob die in der Mikroarray-Analyse nachgewiesenen Imbalancen von klinischer Bedeutung sind, wird in einer abschließenden Beurteilung bewertet. Das menschliche Genom ist plastisch und enthält eine große Zahl von Kopienzahlvarianten, sogenannten copy number variations (CNV's), die in der Bevölkerung

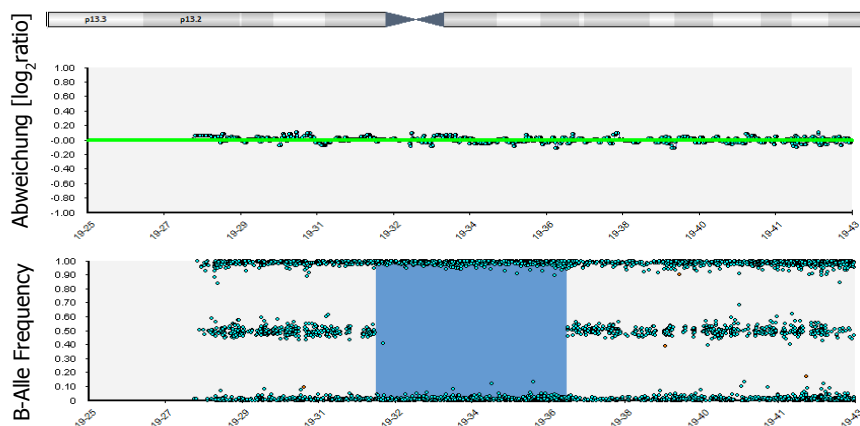


auftreten aber keine klinische Relevanz haben. Die neuen SNP-basierten Mikroarray-Analysen haben gegenüber den früher verwendeten Oligo-Arrays ein deutlich höheres Auflösungsvermögen. Somit können sehr kleine Verluste bzw. Zugewinne von chromosomalem Material erkannt werden, die zum Teil nur einzelne Gene enthalten. Imbalancen dieser wenigen Gene können aber oft den Phänotyp erklären.

### Neue technologische Entwicklungen

In unserem Labor werden Mikroarray-Analysen mit einem hochauflösenden SNP-Mikroarray (CytoSNP-850K, Illumina) durchgeführt. Die SNP-Array-Diagnostik nutzt Polymorphismen, Varianten, die über das gesamte menschliche Genom verteilt sind (Einzelnukleotidpolymorphismen, single nucleotide polymorphism, SNP). Neben dem Nachweis von Verlusten und Zugewinnen im Genom können mit dieser Methode auch Kopienzahl-neutrale genomische Auffälligkeiten, sogenannte Verluste der Heterozygotie (Loss-of-heterozygotie, LOH) und uniparentale Disomien (UPD), erkannt werden.

Kopienzahl-neutrale genomische Auffälligkeiten entstehen, wenn z. B. ein Verlust eines ganzen Chromosoms bzw. Chromosomenteilstücks durch eine Duplikation der noch vorhandenen Kopie ausgeglichen wird. Die vorhandene Kopie dient als Vorlage, gleicht aber nicht in jedem Fall den Verlust der ursprünglichen Kopie aus. Die daraus entstandene uniparentale Disomie kann Ursache für unterschiedliche Erkrankungen und phänotypische Besonderheiten sein. Größere Bereiche mit LOH können bei Nachkommen von konsanguinen Eltern gehäuft auftreten und klinisch relevant sein.



Ideogramm des Chromosoms 19.

Kein Verlust genetischen Materials, keine Abweichung der Sonden von der Nulllinie.

Die B-Allele Frequenz zeigt einen Loss-of-heterozygotie (LOH) an.

Der hochauflösende SNP-Mikroarray (CytoSNP-850K, Illumina) bietet neben der Möglichkeit UPD und LOH zu erkennen, auch eine elegante Methode, um mit hoher Sensitivität Mosaikkonstellationen nachzuweisen.

Die von uns verwendeten Arrays enthalten 850.000 SNP-Sonden und bieten das zurzeit höchste zur Verfügung stehende Auflösungsvermögen. Der durchschnittliche Abstand zwischen den Sonden liegt bei 1.800 Basen (1.8 kb). Zusätzlich werden 3262 klinisch relevante, dosisabhängige Gene mit einem Sondenabstand von 1000 Basen (1 kb) abgedeckt. Mit der neuen SNP-basierten Technologie können sehr kleine genomische Auffälligkeiten (ca. 10 kb) nachgewiesen werden. Da die Technik der Array-basierten Hybridisierung sehr robust ist, ist sie für die unterschiedlichsten Gewebe und Probenmaterialien geeignet. Sie kann an Zellen aus peripherem Blut, Chorionzotten, Fruchtwasserzellen, aber auch an Gewebeproben und paraffinierten Gewebeschnitten eingesetzt werden. Unsere diagnostischen Möglichkeiten können wir durch die Nutzung dieser Plattform wesentlich erweitern.

Bei Rückfragen stehen wir gerne telefonisch (+49 89 5486290) und per E-Mail ([info@humane-genetik.de](mailto:info@humane-genetik.de)) zur Verfügung.