



Vergleichende Genomhybridisierung Array-CGH

Die lichtmikroskopische Diagnostik des humanen Genoms mittels Karyotypisierung hat über die letzten Jahrzehnte grosse Fortschritte für Diagnostik und Therapie bei pränatalen, pädiatrischen und Fertilitäts-Fragestellungen gebracht. Allerdings ist die Auflösung dieser bewährten Methode beschränkt. Zudem erlaubt sie es nicht, Strukturveränderungen des gesamten Genoms mit molekularer Präzision zu erfassen. Genau diese Lücken werden aber von der Array-CGH geschlossen, welche als innovative Technologieplattform neu von den Zytogenetikabteilungen unseres Netzwerks angeboten wird.

INDIKATION

● Pränataldiagnostik

- Pathologischer Ultraschall mit normalem Karyotyp
- Unklare numerische oder Strukturanomalien bei Karyotypisierung inklusive Mosaik, Aborte (± Kulturversagen)
- Verdacht auf Mikrodeletions- oder Duplikationssyndrom

● Pädiatrie

- Verdacht auf mentale Retardierung mit oder ohne Fehlbildungen; isolierte mentale Retardierung
- Kongenitale Fehlbildungssyndrome
- Autismus und Verhaltensphänotypen
- Idiopathische, generalisierte Epilepsien
- Kongenitale oder schwere Formen von Adipositas
- Unklare numerische oder Strukturanomalien bei Karyotypisierung, inklusive Mosaik
- Verdacht auf Mikrodeletions- oder Duplikationssyndrom
- Oligo-symptomatische oder wenig symptomatische, „gesunde“ Translokationsträger

● Fertilitätsprobleme

- Normaler Karyotyp ohne überzeugende Alternativklärung
- Unklare numerische oder Strukturanomalien bei Karyotypisierung, inklusive Mosaik
- Wiederholte Aborte
- Oligo-symptomatische oder wenig symptomatische, „gesunde“ Translokationsträger

PRINZIP

- Die Array-CGH beruht auf der vergleichenden Genomhybridisierung, d.h. fluoreszierende Genom-Proben von Patient (grün) und Normalkontrolle (rot) werden zusammen auf einem Oligonukleotid-Chip hybridisiert, welcher das gesamte humane Genom repräsentiert. Sind gleichstarke Signale vorhanden, dann ergibt dies gelbe, normale Signale. Das spezifische Fehlen einer Genom-Region beim Patienten (=Deletion) wird als stärkeres Rot-Signal, eine Verdoppelung (=Duplikation) als stärkeres Grün-Signal erfasst (siehe Abbildung 1). Die Methode versteht sich komplementär zu technischen Alternativ-Plattformen (z. B. Affymetrix SNP-Chips).

Gleichstarke Fluoreszenz von Patient (grün) und Normalkontrolle (rot): gelbes Signal = normales Resultat

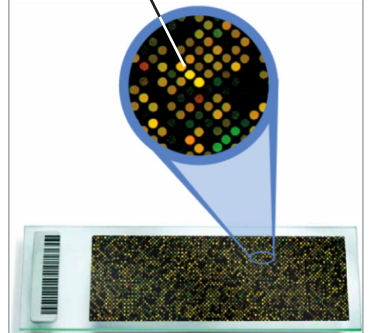


Abb. 1: Oligonukleotid-Chip für die Array-CGH



FALLBEISPIEL

Mit der Array-CGH kann wertvolle Zeit bei der Pränataldiagnostik gewonnen werden, weil aufwendige und zeitintensive Zusatzmethoden nicht mehr benötigt werden. Gleichzeitig mit der Präzision steigt auch die Zuverlässigkeit der Analyse. Im Beispiel (siehe Abbildung 2) ist einer der beiden Elternteile Träger einer balancierten Translokation und beim Foetus besteht der Verdacht auf ein unbalanciertes Translokations-Produkt. Mit Array-CGH kann dieser Verdacht innert weniger Tagen bestätigt oder ausgeschlossen werden. Dabei wird das Resultat quantitativ für individuelle Chromosomen dargestellt (Deletion/Monosomie = Negativ-Werte von ≈ -1 ; Duplikation/Trisomie = Positiv-Werte $\approx +0.6$; siehe Bild). Entsprechend sieht man bei diesem Fallbeispiel eine distale Trisomie des langen Chromosom 8-Armes und eine Monosomie des distalen kurzen Chromosom 17-Armes.

MATERIAL

2-3 ml EDTA-Blut, 5-25 mg CVS oder 5-15 ml Fruchtwasser.

VORGEHEN

Vermerk „CGH“ auf beliebigem Auftragsformular. Eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten ist obligatorisch.

TARIF

Pos. 2018.05 2800 TP krankenkassenpflichtig
Bestätigung von pathologischen Befunden und Elternabklärung sind im Preis inbegriffen.

RESULTATE

Bei dringenden Fällen wird der Schlussbericht in drei Tagen geliefert. Bei Normaldringlichkeit in zwei Arbeitswochen. Bedingung für diese Fristen sind eine quantitativ und qualitativ adäquate DNA. Sollten hier Abweichungen von den geforderten Kriterien auftreten, können zeitliche Verzögerungen entstehen, deren Rahmen Ihnen schriftlich mitgeteilt wird.

KONTAKT

PD Dr. med. Bernard Conrad, 077 211 03 03
Dr. rer. med. Marion Krüger, 031 328 78 45

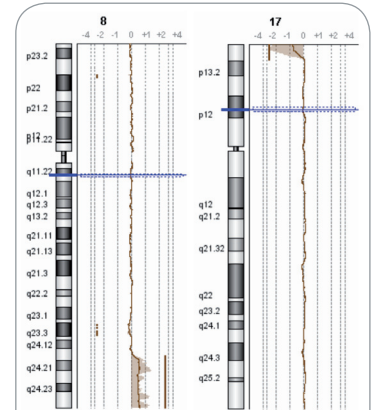


Abb. 2: Pränatale Array-CGH. Unbalanciertes Translokations-Produkt einer t(8;17)

LITERATUR

- Am J Med Genet A. 2007 Aug 15;143A(16):1894-9.
- N Engl J Med. 2008 Oct 16;359(16):1685-99. Epub 2008 Sep 10.