


Klinisk Biokemisk Afdeling, AHH	Udskrevet er dokumentet ikke dokumentstyret. AP2S1-gen(NG_033136.1: exon 2);DNA(spec.)				Niveau: Øvrige	
Dokument ID: 5681	Forfatter: LAM	Redaktør: LAM	Dokumentansvarlig: Special	Version: 3.0	dokumenter	
Dokumentbrugere: Alle					Godkendt af: MF	2020-02-12

1) Generelle data

Bestillingskode:

Rekvireres AP2S1 alene anvend: NPU58534 eller DNA(spec.)—AP2S1-gen(NG_033136.1: exon 2)

Rekvireres AP2S1 sammen med CASR og GNA11 anvend: NPU19257 eller DNA(Spec.)-CASR-gen; sekv.var.

Analysenavn:

DNA(spec.)—AP2S1-gen(NG_033136.1: exon 2)

IUPAC navn og kode:

NPU58534, DNA(spec.)—AP2S1-gen(NG_033136.1: exon 2); sekv.var.

Bestillingsbemærkninger:

For patienter der tidligere er blevet undersøgt for mutationer i CASR- eller GNA11 generne på Klinisk biokemisk afdeling, Hvidovre Hospital, er det muligt efterfølgende, at rekvirere undersøgelsen for mutationer i exon2 af AP2S1 genet. Klinisk Biokemisk afdeling på Hvidovre Hospital opbevarer DNA til kvalitetsformål efter endt analysering. Derfor kan afdelingen vælge at kontakte os for at høre om vi eventuelt har DNA på de pågældende patienter inden der rekvireres fornyet prøvetagning.

Rekvireres mutationsundersøgelse af CASR på ny (bestillingskode CASR-gen;DNA og NPU19257) vil mutationsundersøgelse i exon 2 af AP2S1 og GNA11 altid være inkluderet.

(For beskrivelse af CASR-gen analysen henvises til analyseinfo for CASR-gen; DNA).

(For beskrivelse af GNA11-gen analysen henvises til analyseinfo for GNA11-gen; DNA).

Udførelse:

Alle hverdage

Mulige prioriteter og forventet svartid:

Prioritet

Svartid fra prøvetagning

Rutine:

90 % af alle prøver er besvaret inden for 3 måneder.

Forberedelse:

Der er ingen særlig forholdsregler forud for prøvetagningen.

Prøvetagning:

Rekvirering af AP2S1 alene anvendes nedenstående fremgangsmåde:

Blodprøverne kan tages i et indstik. To personer SKAL verificere patienten og underskrive blanket. Der udtages et glas 4 mL K2-EDTA-glas (lilla4S), der mærkes med DNAAP2S1 x 2 etiket samt navnelabel fra prøvetagningsblanketten, og et glas 4 mL K2-EDTA (lilla4S) mærket med DNAKONT-etiket samt navnelabel fra prøvetagningsblanketten.

Rekvirering af AP2S1 med CASR og GNA11 anvendes nedenstående fremgangsmåde:

Blodprøverne kan tages i et indstik. To personer SKAL verificere patienten og underskrive blanket. Der udtages et glas 4 mL K2-EDTA (lilla4S), der mærkes med DNACASR-etiket samt navnelabel fra prøvetagningsblanketten, og et glas 4 mL K2-EDTA (lilla4S) mærket med DNAKONT-etiket samt navnelabel fra prøvetagningsblanketten.

Forsendelse:

Fra kliniske afdelinger på hospitalet eller praksis:

Fuldblod opbevares i køleskab (4-8°C) indtil afhentning til Klinisk Biokemisk afdeling, Hvidovre Hospital.

2) Kliniske data

Indikation:

Kan være indiceret efter normalt svar på CASR-gen-undersøgelse og fortsat klinisk mistanke om calciummetaboliske sygdom (Familiær Hypocalcurisk Hypercalcæmi (FHH3)).

Referenceinterval:

Ikke relevant.

Ringegrænse:

Ingen.

Tolkning:**Medicinsk baggrund:**

Genet AP2S1, beliggende på kromosom 19p13.3 koder for *adaptor protein-2 s*-enheden af den G-proteinkoblede Calcium-Sensing Receptor (CaSR). CaSR er udtrykt i PTH-producerende celler i gll. parathyroideae og i renale tubulusceller. Via receptorens registrering af den ekstracellulære calciumkoncentration reguleres sekretion af parathyroideahormon (PTH).

Der henvises til datablad for CASR-gen;DNA for yderligere beskrivelse af CASR-gen og CaSR analysen.

Hos patienten med **Familiær Hypocalciurisk Hypercalcæmi** (familiær benign hypercalcæmi, FHH) ses hypercalcæmi, normal renal udskillelse af calcium. PTH er normal eller forhøjet. FHH skyldes oftest en inaktiverende mutation i CASR-genet, men kan også udløses af mutationer i gener kodende for proteiner knyttet til CaSR (bl.a. AP2S1). FHH forårsaget af mutationer i CASR benævnes FHH type 1 (FHH1), mens mutationer i AP2S1 kan udløse FHH type 3 (FHH3). FHH3 er kendetegnet ved højere niveau af calcium og magnesium samt en lavere calcium-kreatinin-clearance-ratio. Klinisk vil der hos en større andel af FHH3-patienter være symptomer på hypercalcæmi og lavere knogledensitet.

Foruden FHH1 og FHH3 findes FHH2, der klinisk ligner FHH1 patienter, men hvor der ikke er fundet mutationer i AP2S1 eller CASR generne. Mutationer i genet GNA11, som koder for en alfa-subunit med en betydning for CASR aktivitet, er associeret med FHH2 fænotypen.

Biologisk variation:

Ikke relevant.

Intraindividuel biologisk variation:

Ikke relevant.

Kritisk forskel:

Ikke relevant.

3) Analysetekniske data

Analyseudstyr:

DNA-oprensning på Maxwell® 16 (Promega, Frankrig) ved hjælp af en magnetpartikelteknik. PCR-maskine.

DNA-sekventering sker på Applied Biosystems® 3500 (ABI3500) (Thermo Fischer, Danmark).

Analysemetode /beregningsmetode:

Analysemetoden består af direkte DNA-sekventering (Sanger-sekventering) af exon 2 i AP2S1-genet (NM_004069.4, nukleotid 1 er A i ATG start site). I exon 2 undersøges specifikt for de tre missens DNA-mutationer:

c.44G>T (p.Arg15Leu) (rs397514499),

c.44G>A (p.Arg15His) (rs397514499),

c.43C>T (p.Arg15Cys) (rs397514498),

Alle tre mutationer er placeret i kodon 15 i ASP21-genet, og er fundet associeret til FHH3 fænotypen i heterozygot form. Varianterne annoteres i henhold til gældende regler for HGVS og klassificeres som foreskrevet i ACMG-guidelines.

Den kliniske betydning af øvrige nye DNA-varianter der identificeres i exon 2 analyseres "in silico" med programmerne "Mutation Tasting", "Polyphen", "Provean" og "Human Splicing Finder" afhængig af DNA-variant type. Der tages forbehold for, at ny viden kan ændre på tolkning af DNA-varianterne.

Der kan i sjældne tilfælde forekomme DNA-varianter, der kan påvirke primer-sensitiviteten, og som i værste tilfælde kan medføre et falsk positivt eller falsk negativt resultat

Ekspanderet kombineret relativ måleusikkerhed (k=2):

Ikke relevant.

Maksimal dag-til-dag (intermediær) impræcision:

Ikke relevant.

Svarafgivelsesinterval:

Svar afgives med henholdsvis et resultat, en fortolkning (såfremt der er identificeret en eller flere DNA-variant) og en konklusion.

Resultatafsnittet indeholder analyseresultat af primærglas, kontrolglas (analyseres kun såfremt der er fundet DNA-variant i primærglas) og variantklassificering i hht til ACMG guidelines. Derudover beskrives DNA-varianten i resultatafsnittet med tre annoteringer: 1) DNA-variant, der beskriver DNA-variantens c-DNA-position i genet, med AGT start-site som base 1, efterfulgt af variantens zygositet. 2) Aminosyreskift, der opgiver hvilken aminosyre og position af kodon der er påvirket og eventuelt ændret efterfulgt af zygositet. 3) Genotype, der angives efter HGVS internationale guidelines.

Fortolkningsafsnittet giver en generel beskrivelse af den/de DNA-variant der er fundet. Er DNA-varianten ikke tidligere beskrevet i litteraturen vurderes variantens mulighed for at være sygdomsfremkaldende bl.a. ud fra in-silico analyser. Er DNA-varianten tidligere kendt i litteraturen som sygdomsfremkaldende beskrives dette i afsnittet.

Konklusionsafsnittet sammenfatter de fundne resultater og giver en kort samlet vurdering af DNA-varianternes betydning.

Sporbarhed:

Ikke relevant.

Specificitet og interferens:

Ikke relevant.

Akkrediteret analyse:

Nej.

Distribution

1: Hjemmeside

Revisionslog

Version	Godkendt	Ændringskommentar
3	2020.02.12	