


Klinisk Biokemisk Afdeling, AHH	Udskrevet er dokumentet ikke dokumentstyret.				Niveau: Øvrige 
	GNA11-gen;DNA				
Dokument ID: 9075	Forfatter: LAM	Redaktør: LAM	Dokumentansvarlig: Special	Version: 2.0	dokumenter Godkendt af: MF
Dokumentbrugere:					2020-02-12

- 1) [Generelle data](#)
- 2) [Kliniske data](#)
- 3) [Analysetekniske data](#)

1) Generelle data

Bestillingskode:

Rekvireres GNA11 alene anvend: NPU59089 eller DNA(Spec.)-GNA11-gen;sek.var.

Rekvireres GNA11 sammen med CASR og AP2S1-exon2 anvend: NPU19257 eller DNA(Spec.)-CASR-gen; sekv.var.

Analysenavn:

DNA(Spec.)-GNA11; sekv.var.

IUPAC navn og kode:

NPU59089, DNA(Spec.)-GNA11-gen;sek.var.

Bestillingsbemærkninger:

For patienter der tidligere er blevet undersøgt for mutationer i CASR-genet og exon 2 i AP2S1-genet på Klinisk biokemisk afdeling, Hvidovre Hospital, er det muligt efterfølgende at rekvirere undersøgelsen for mutationer i GNA11 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 AP2S1-exon2 genanalysen henvises til analyseinfo for AP2S1-gen; DNA).

Udførelse:

Alle hverdage

Mulige prioriteter og forventet svartid:

<u>Prioritet</u>	<u>Svartid fra prøvetagning</u>
Rutine:	90 % af alle prøver er besvaret inden for 3 måneder.

Forberedelse:

Der er ingen særlig forholdsregler forud for prøvetagningen.

Prøvetagning:

Rekvirering af GNA11 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 DNAGNA11 etiket samt navnelabel fra prøvetagningsblanketten, og et glas 4 mL K2-EDTA (lilla4S) mærket med DNAKONT-etiket samt navnelabel fra prøvetagningsblanketten.

Rekvirering af GNA11 med CASR og AP2S1-exon2 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 og 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 (FHH2) eller Autosomal Dominant Hypocalcæmi (ADH2)).

Referenceinterval:

Oplysninger om kilder til referenceinterval kan fås ved henvendelse til klinisk biokemisk afdeling.

Ringegrænse:

Ikke relevant

Tolkning:**Medicinsk baggrund:**

Genet GNA11, beliggende på kromosom 19p13.3 koder for G-Protein Subunit Alpha11 (G-protein) der binder til Calcium-Sensing Receptoren (CaSR) og medierer aktivitet af receptoren. 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).

Hos patienten med **Familiær Hypocalciurisk Hypercalcæmi** (familiær benign hypercalcæmi, FHH) ses hypercalcæmi og normal renal udskillelse af calcium. PTH er normal eller forhøjet. FHH skyldes som oftest inaktiverende mutationer i CASR-genet, men sygdommen kan også udløses af inaktiverende mutationer i gener kodende for proteiner knyttet til CaSR bl.a. AP2S1 og GNA11.

FHH forårsaget af mutationer i CASR benævnes FHH type 1 (FHH1), mens mutationer i AP2S1 og GNA11 benævnes henholdsvis FHH type 3 (FHH3) og FHH type2 (FHH2). 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. FHH2 ligner klinisk FHH1 patienter, men en mildere form for hypercalcæmi kan forekomme hos FHH2 patienter.

Hos patienter med **Autosomal Dominant Hypocalcæmi** (ADH) ses lav P-calcium og lav eller normal PTH. Patofysiologisk er CaSR mere sensitiv overfor calcium i ekstracellulærvæsken, hvorfor der skal en lavere calciumkoncentration til, førend produktionen af PTH øges. ADH skyldes som oftest aktiverende mutationer i CASR-genet, men sygdommen kan også i sjældne tilfælde udløses af aktiverende mutationer i GNA11. ADH forårsaget af mutationer i CASR benævnes ADH1, mens mutationer i GNA11 benævnes ADH2.

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 /beregningmetode:

GNA11-analysemetoden er direkte DNA-sekventering (Sanger-sekventering) af de kodende syv exons 1-7, inklusiv exon-/intronovergange af exon 2-7, i GNA11-genet (LRG_1111, nukleotid nr. 1 er A i ATG start site). 5' splice-site af exon 1 i intron 1 er ikke inkluderet i analysen, da det ikke var muligt at PCR-amplificere dette område. Der er dog ikke indtil videre fundet mutationer associeret med FHH2 og ADH2 i dette splice-site.

Positive fund verificeres med Sanger-sekventering af kontrolprøven. Varianterne annoteres jf. retningslinjer fra Human Genome Variation Society (HGVS) og klassificeres som foreskrevet i American College of Medical Genetics (ACMG)-guidelines. DNA-varianter analyseres "in silico" med prædiktionsprogrammerne "Mutation Taster", "Polyphen", "Provean" og "Human Splicing Finder" afhængig af DNA-variant type. Programmerne er baseret på analyse af DNA-varianter i homozygot form. Dette skal have i mente, eftersom de fleste mutationer i GNA11-genet forekommer som heterozygote. Fund af almindeligt forekommende DNA-varianter (polymorfier) rapporteres ikke. 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, hvorved der er risiko for falsk positivt eller falsk negativt resultat.

Ekspanderet kombineret relativ måleusikkerhed (k=2):

Ikke relevant

Maksimal dag-til-dag (intermediær) imprecision:

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 HGSV 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

Revisionslog

Version	Godkendt	Ændringskommentar
2	2020.02.12	