


Klinisk Biokemisk Afdeling, AHH	Udskrevet er dokumentet ikke dokumentstyret.				Niveau: Øvrige dokumenter	
	MCM6-gen;DNA					
Dokument ID: 5498	Forfatter: LAM	Redaktør: LAM	Dokumentansvarlig: Special	Version: 5.0	Godkendt af: MF	
Dokumentbrugere:						2020-08-19

1) Generelle data

Bestillingskode:

NPU36715

Analysenavn:

DNA-MCM6-gen

IUPAC navn og kode:

DNA(spec.)—MCM6-gen;sekv.var NPU36715

Nationalt kortnavn: MCM6-gen [Lactasepersistens];DNA (Aut.: DSMG)

Bestillingsbemærkninger:

Bestil ikke analysen på børn under 5 år. Analysen vil ikke blive udført. Det skyldes, at laktaseaktiviteten i barnealderen er opreguleret, uanset hvilken genotype undersøgelsen påviser.

Udførelse:

1-2 gange ugentlig

Mulige prioriteter og forventet svartid:

Rutineanalyse med besvarelse af 90 % af alle prøver inden for tre uger.

Forberedelse:

Ingen særlige forholdsregler forud for prøvetagning/undersøgelse.

Prøvetagning:

Veneblod i glas med lilla prop og hvid/sort ring, indeholder K₂-EDTA (lilla4S)

Forsendelse:

Fra kliniske afdelinger på Hospitalet:

Sendes med rørpost eller portør umiddelbart efter prøvetagningen

Fra praksis:

Prøver der afhentes på prøvetagningsdagen:

Fuldblod opbevares i køleskab (4-8 °C) og afhentes med førstkomende afhentning på prøvetagningsdagen.

Prøver taget efter sidste afhentning på prøvetagningsdagen:

Fuldblod opbevares i køleskab (4-8 °C) og afhentes med første afhentning dagen efter prøvetagningsdagen.

2) Kliniske data

Indikation:

Mistanke om primær laktoseintolerans hos voksne og unge ≥ 5 år.

Referenceinterval:

Ikke relevant.

Ringegrænse:

Ingen.

Tolkning:

Testen er positiv (svar: sandsynlig laktoseintolerans), hvis kombinationen af de fire DNA-varianter på de undersøgte DNA-positioner -13907, -13910 -13913, -13915 i MCM6 genet, er forbundet med laktoseintolerans. Genotypen for laktoseintolerans er -13907C/C, -13910C/C, -13913T/T og -13915T/T (allelerne benævnes ofte som vildtype alleler). Kombinationen er angivet som en kommentar til svaret.

Testen er negativ (svar: laktosetolerans), hvis kombinationen af de fire DNA-varianter er forbundet med laktosetolerans. Genotypen for laktosetolerans indebærer at mindst en af de fire DNA-varianter er heterozygot: -13907C/G, -13910C/T, -13913T/C eller -13915T/G, eller mindst en af de fire DNA-varianter er homozygot: -13907T/T, -13910T/T, -13913C/C eller -13915G/G. De relevante, fundne DNA-varianter er angivet i svaret. Kombinationerne kan ses i nedenstående tabel:

Svar til rekvirant/patient	Genotype af alle varianterne (oplyses ikke i svaret)
Laktosetolerans (-13910C/T)	-13907C/C, -13910C/T, -13913T/T og -13915T/T
Laktosetolerans (-13915T/G)	-13907C/C, -13910C/C, -13913T/T og -13915T/G
Laktosetolerans (-13907C/G eller -13913T/C)	-13907C/G, -13910C/C, -13913T/T og -13915T/T eller -13907C/C, -13910C/C, -13913T/C og -13915T/T
Laktosetolerans (-13910T/T)	-13907C/C, -13910T/T, -13913T/T og -13915T/T
Laktosetolerans (-13910C/T, -13915T/G)	-13907C/C, -13910C/T, -13913T/T og -13915T/G (compound heterozygot)
Laktosetolerans (-13907C/G,-13910C/T eller -13910C/T,-13913T/C)	-13907C/G, -13910C/T, -13913T/T og -13915T/T (compound heterozygot) eller -13907C/C, -13910C/T, -13913T/C og -13915T/T (compound heterozygot)
Laktosetolerans (-13915G/G)	-13907C/C, -13910C/C, -13913T/T og -13915G/G
Laktosetolerans (-13907C/G,-13915T/G eller -13913T/C,-13915T/G)	-13907C/G, -13910C/C, -13913T/T og -13915T/G (compound heterozygot) eller -13907C/C, -13910C/C, -13913T/C og -13915T/G (compound heterozygot)
Laktosetolerans (-13907C/G,-13913T/C el.-13907G/G el.-13913C/C)	-13907C/G, -13910C/C, -13913T/C -13915T/T (compound heterozygot) eller

	-13907G/G, -13910C/C, -13913T/T -13915T/T
	eller
	-13907C/C, -13910C/C, -13913C/C -13915T/T

*Genotyperne for DNA-varianter der ikke er oplyst i svaret er homozygote for vildtype-allelerne.
 **Analysen skelner ikke mellem bærere af DNA-varianterne -13907G eller -13913C, da det kliniske udfald er det samme (laktoseintolerans). Ønskes den specifikke genotype af -13907C/G eller -13913T/C er det muligt at efterspørge analysen ved henvendelse.

Eftersom, der ikke foretages analyse af hele MCM6-genet, kan der på trods af en positiv test (påvisning af laktoseintolerans) være situationer, hvor patienten kan have et omfang af bevaret laktaseaktivitet (laktoseintolerans). Dette skyldes, at der teoretisk kan forekomme mutationer i sekvenser, der ikke er undersøgt (se figur 1) eller at to heterozygote mutationer sidder i cis (på samme allel) fremfor trans (på hver sit allel = compound heterozygot).

Medicinsk baggrund:

Laktose er et disakkarid opbygget af galaktose og glukose. Laktose spaltes vha. enzymet laktase. Laktoseintolerans skyldes mangel på laktase og inddeles i en primær og en sekundær form. Primær laktoseintolerans er genetisk betinget laktasemangel, mens sekundær laktoseintolerans er en forbigående tilstand (2). Laktoseintolerans (LI) er den kliniske betegnelse for abdominale symptomer (smerter, flatulens og diaré) opstået efter indtag af fødevarer indeholdende laktose. Primær laktosemalabsorption (PM) er manglende optagelse af laktose betinget af nedsat/manglende produktion af laktase kodet af *minichromosome maintenance 6* (MCM6)-genet (1).

Modernmælk indeholder laktose og er den vigtigste energikilde for spædbørn. Almindeligvis vil aktiviteten af laktase stige hos fostret fra uge 34, toppe omkring fødslen for derefter at begynde at falde, når barnet er få måneder gammelt. Som følge af kvæghold er der sket en selektion af mutationer for bevaret laktaseaktivitet i nogle befolkningsgrupper (3). Der er store forskelle i prævalensen af primær laktoseintolerans fra befolkning til befolkning.

Laktasegenet (LCT) (4) er lokaliseret på 2q21. Det er vist, at reguleringen af LCT er koblet til bl.a. fire DNA-varianter langt væk fra LCT genot, i et intron- område hvor genet MiniChromosome Maintenance 6 (MCM6)-genet er placeret (intron 13) (DNA varianterne er: -13907C>G, -13910C>T, -13913T>C og -13915T>G) (5). Varianterne kan i en speciel kombination (genotype), medfører enten persisterende laktaseaktivitet (laktoseintolerant) eller nedsat laktaseaktivitet (laktoseintolerant), hvor bevaret laktaseaktivitet er den almindeligste fænotype i Skandinavien (90-95%) (3). På verdensplan har to tredjedele af befolkningen primær laktoseintolerans (6), mens der i afrikanske, asiatiske og sydamerikanske lande er en forekomst af primær laktoseintolerans på 50-100 %.

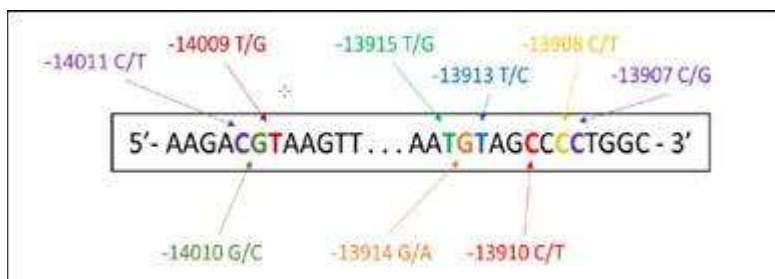
I barnealderen er aktiviteten af laktase opreguleret uanset patientens genotype (7).

Biologisk variation:

Bevaret laktaseaktivitet er udviklet på baggrund af forskellige genvarianter rundt om i verden. Analysen, der udføres på Klinisk Biokemisk Afdeling, Hvidovre Hospital detekterer varianterne -13907C>G, -13910C>T, -13913T>C og -13915T>G.

Der findes blandt andet en variant i position -14010C>G som ikke er inkluderet i dette assay. G-allelet (-14010G) er fundet associeret med laktoseintolerans i nogle afrikanske befolkningsgrupper (se figur 1). Personer af afrikansk oprindelse kan derfor potentielt fejldiagnosticeret med primær laktoseintolerans (3).

Det hyppigst forekomne allel i Nordeuropa og i befolkninger af nordeuropæisk oprindelse er T i position -13910 (-13910T), hvilket er associeret med laktoseintolerans, uafhængig af genotyperne af de tre øvrige varianter i positionerne: -13907, -13913 og -13915. I Saudi Arabien er det hyppigst forekomne allel i relation til laktoseintolerans G i position -13915 (-13915G).



Figur 1: Mulige DNA-varianter i MCM6. Analysen på Klinisk Biokemisk afdeling undersøger for DNA-varianterne i positionerne: -13907 -13910 -13913 og -13915. DNA-varianterne i position -13908, -13914, -14009, -14010 og -14011 er ikke inkluderet i analysen. Variant -13908 er af ukendt betydning. Variant -13914 er fundet associeret med laktaseaktivitet. Variant -14010 er fundet hos afrikanere i syd og øst Afrika og associeret med laktosetolerans. Variant -14009 er fundet hos afrikanere i øst Afrika og fundet associeret med laktosetolerans. Variant -14011 er fundet hos enstonigere og indere, betydningen er ukendt.

Intraindividuel biologisk variation:

Ikke relevant.

Kritisk forskel:

Ikke relevant.

3) Analysetekniske data

Analyseudstyr:

QuantStudio™ 6 (ThermoFisher Scientific).

Analysemetode /beregningsmetode:

Genotypningsalgoritme baseret på post-PCR-signalstyrker.

Ekspanderet kombineret relativ måleusikkerhed (k=2):

Ikke relevant.

Maksimal dag-til-dag (intermediær) imprecision:

Ikke relevant.

Svarafgivelsesinterval:

Ikke relevant.

Sporbarhed:

Ikke relevant.

Specificitet og interferens:

Se bilag til valideringsrapporten.

Akkrediteret analyse:

Ja



Distribution

1: Hjemmeside

Revisionslog

Version	Godkendt	Ændringskommentar
5	2020.08.19	Tilføjet at analysen ikke længere skelner mellem bærer af -13907 og -13913 DNA-varianterne