

Разгадайте экзотную головоломку с набором CytoScan XON Suite

Введение

Вариации числа копий (CNVs) - хорошо известные геномные структурные изменения, ассоциированные с генетическими заболеваниями. Хромосомный анализ с помощью микрочипов (СМА) успешно определяет самые мельчайшие отклонения от нормы и с 2010 г используется в качестве теста первого уровня для обнаружения CNV, ассоциированных с умственной недееспособностью, задержкой развития, расстройствами аутистического характера и врожденными аномалиями [1].

В дополнение к CNV крупных геномных областей, которые регулярно обнаруживаются СМА, в нескольких клинических исследованиях были изучены CNV одиночных или множественных делеций и дупликаций экзона, а также выявлена корреляция с задержкой развития нервной системы [2], слепотой [3], глухотой [4] и некоторыми другими заболеваниями. Кроме того, внутригенные CNV более распространены, чем более крупные CNV, ранее считавшиеся основной причиной подобных расстройств, и их следует учитывать при анализе образцов в условиях клинических исследований [5]. Сегодня мы знаем, что до 40% внутригенных мутаций могут включать только один или два экзона, поэтому для геномных технологий необходимо расширить скрининг внутри гена [6].

С появлением секвенирования нового поколения (NGS) все более широкое распространение получает полноэкзонное секвенирование для оценки однонуклеотидных замен (SNV). Этот метод продемонстрировал успешное обнаружение небольших инсерций/делеций, а также показал возможность определения копийности генов. По мере того, как данный вид анализа развивается в условиях клинических исследований, крайне важно обеспечить устойчивое выявление как гапло-недостаточных

мутационных aberrаций, так и aberrаций в генах, связанных с рецессивными расстройствами, для которых мутация идентифицирована только в одном аллеле. При этом нельзя забывать, что современные NGS технологии пока еще демонстрируют большой процент ложноположительных данных, и все результаты должны быть проверены с использованием альтернативных методик [7].

Applied Biosystems™ CytoScan™ XON Suite представляет собой инструмент оценки копийности генома на экзонном уровне, обеспечивающий чувствительность и гибкость, необходимые для улучшения и дополнения анализа этих значимых вариантов для клинических исследований. Разработанный для покрытия всего генома, с увеличенным охватом 7000 клинически значимых генов, CytoScan XON Suite предоставляет данные CNV, которые работают как весомое дополнение к мутационному анализу, выполняемому NGS.

С CytoScan XON Suite вы можете:

- Комплексно обнаруживать делеции и дупликации в пределах одного экзона экономически эффективным способом
- Дополнять анализ мутаций NGS надежным определением делеций и дупликаций на экзонном уровне
- Подтвердить результаты CNV альтернативными технологиями
- Упростить и оптимизировать анализ вариантов последовательности



Чувствительный способ исследований копийности на экзонном уровне и превосходное покрытие в пределах всего генома

Текущие исследовательские панели для NGS широко варьируют от нескольких генов до нескольких тысяч генов. В медицинских исследованиях всестороннее и эффективное обнаружение делеций и дупликаций может быть вызовом с точки зрения затрат и эффективности работы лаборатории, когда используется метод MLPA™ или экзомные микрочипы. Кроме того, в микрочипах для исследований делеций и дупликаций выполненных под заказ, не хватает гибкости для включения любого нового гена, который имеет отношение к конкретному заболеванию, что создает повышенную нагрузку для аналитической проверки нового контента.

CytoScan XON Suite - это решение на основе технологии микрочипов, которое обнаруживает одноэкзонные делеции и дупликации с высокой чувствительностью в ключевых актуальных генах в дополнение к охвату полного генома (рис. 1). Одно-нуклеотидные (SNP) зонды позволяют отслеживание образцов, дуо-трио анализ и анализ потери гетерозиготности (LOH).

Умный дизайн повышает разрешение в ключевых генах

Набор CytoScan XON Suite был разработан с помощью эмпирического отбора из пула более чем 49 миллионов зондов для детекции изменений копийности по всему геному. Были выбраны наиболее эффективные зонды для покрытия ключевых генов и экзонов внутри них. Пробелы были заполнены дополнительными зондами, фланкирующими 500 п.о. от целевой области, с гарантией, что каждый экзон содержит достаточное количество зондов для надежной детекции (рис. 2).

Гибкость анализа на уровне панелей генов или на внутригеномном уровне

Гибкость программного обеспечения для анализа данных Chromosome Analysis Suite (ChAS) позволяет легко просматривать и обобщать результаты CNV на уровне экзонов различными способами, основанными на ваших конкретных потребностях в клинических исследованиях.

Анализ панелей генов

Упростите отчет о результатах, используя список или панель предпочтительных генов в интуитивно понятном программном обеспечении ChAS. Эта функция анализа позволяет получить результаты CNV на экзонном уровне, лимитированные панелью генов, которые вы загрузили, и просматривать только интересующие гены с включенным режимом ограничения (рисунок 3).

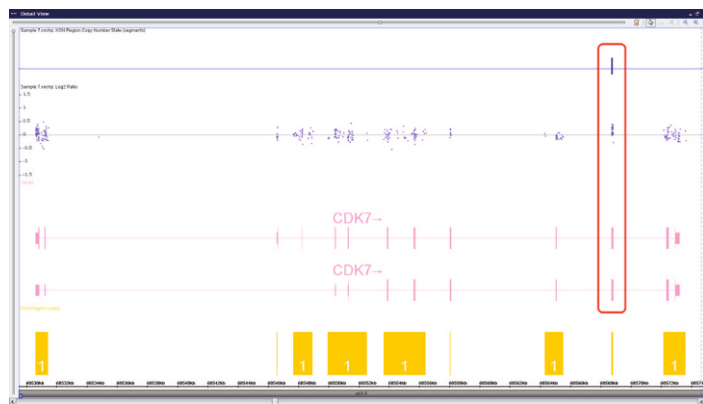


Рисунок 1. Детальный вид программного обеспечения для анализа данных ChAS, показывающий однократную дупликацию экзона 11 в гене CDK7.



Рисунок 2. Стратегия дизайна зондового покрытия ключевых генов и экзонов.

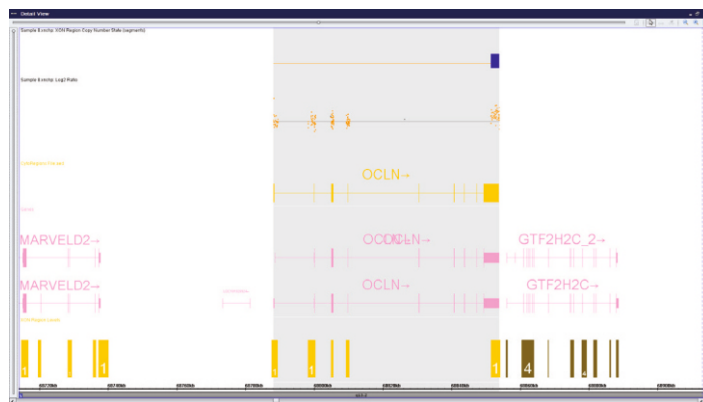


Рисунок 3. Детальный вид ChAS отображает целевой анализ генных панелей с включенным режимом ограничения, так что данные за пределами интересующего гена(ов) не отображаются.

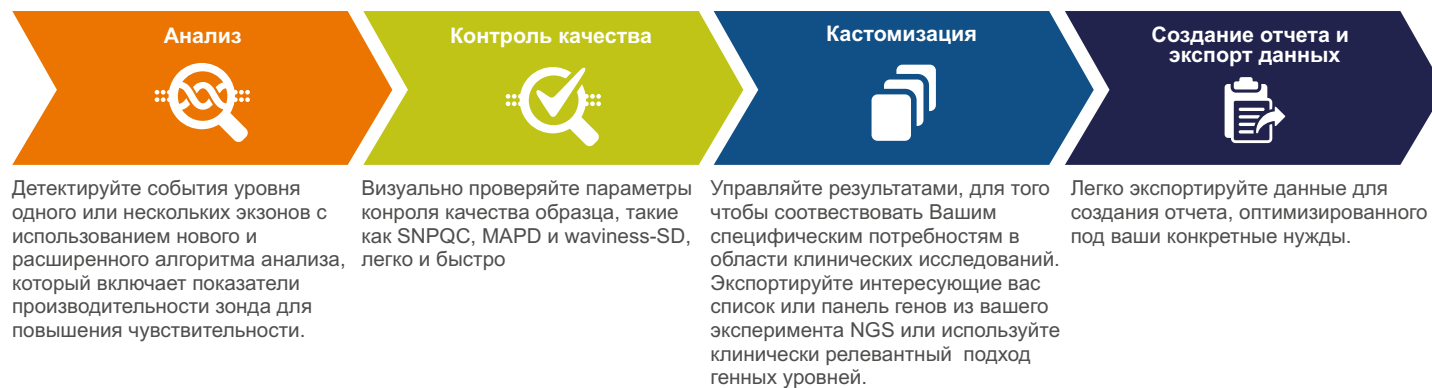
Анализ на геномном уровне

Анализ на геномном уровне включен в удобное для пользователя программное обеспечение ChAS, обеспечивая новый и гибкий подход, при котором программное обеспечение отображает результаты на уровне генов, основанные на актуальности клинических исследований. Эта уникальная функциональность позволяет визуализировать CNV для целенаправленного количества клинически значимых генов (уровень 1) или расширять уровни гена для представления полного генома (таблица 1). Таким образом, пользователь определяет интересующие уровни гена для анализа и отчетности.

Таблица 1. Описание категорий генов

Уровень	Количество генов	Описание
1	7,003	Включает гены, имеющие самое близкое отношение к клиническим исследованиям; например, гены, связанные с умственной недееспособностью, задержкой развития, аутизма, врожденными аномалиями, эпилепсией, первичными иммунодефицитами, наследственным раком, а также сердечными, метаболическими, нервно-мышечными, глазными и слуховыми нарушениями, и прочие
2	3,813	Включают ClinVar гены, не покрытые на уровне 1
3	5,817	Включает OMIM гены, не покрытые на уровнях 1 и 2
4	9,347	Включает RefSeq гены, не покрытые на уровнях 1, 2 и 3

Рабочий процесс программного обеспечения ChAS



Технические данные набора CytoScan XON Suite

Характеристики	Описание
Содержание	6,85 млн. эмпирически выбранных зондов для покрытия всего генома, включая: <ul style="list-style-type: none">• 6,5 млн зондов для исследований копийности• 300 000 SNP-зондов для анализа LOH, оценки дуо-трио и отслеживания образца
Чувствительность	95% чувствительности при определении CNV на экзонном уровне
Покрытие	Общее количество генов с покрытием: 25 980 <ul style="list-style-type: none">• Полное покрытие: 21 844• Частичное покрытие: 4 136• Экзомные гены для медицинских исследований (включая гены, ассоциированные с онкологией): 7 003• Обнаружение CNV на экзонном уровне в среднем по 15 зондов за событие

*Чувствительность рассчитана от геномного уровня 1.

Преодолейте проблемы «экзомной одиссеи» с надежным детектированием делеции или дупликации экзонов с использованием набора CytoScan XON Suite, который включает в себя микрочипы, реагенты и простое в использовании программное обеспечение для экономного и оптимизированного анализа CNV экзонного уровня.

Информация для заказа

Продукт	Кат. №
CytoScan XON Assay Kit bundle – микрочипы и реагенты для 24 реакций	931311
CytoScan XON Training Kit - микрочипы и реагенты для 24 реакций + материалы для тренинга	931312

Ссылки

- Miller DT, Adam MP, Aradhya S et al. (2010) Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet 86:749-764.
- Zahir F et al. (2016) Intragenic CNVS for epigenetic regulatory genes in intellectual disability: survey identifies pathogenic and benign single exon changes. Am J Med Genet Part A 170A:2916-2926.
- Neuhaus C, Eisenberger T et al. (2017) Next-generation sequencing reveals the mutational landscape of clinically diagnosed Usher syndrome: copy number variations, phenocopies, a predominant target for translational read-through, and PEX26 mutated in Heimler syndrome. Mon Genet Genomics 5:531-552.
- Ji H et al. (2014) Combined examination of sequence and copy number variations in human deafness genes improves diagnosis for cases of genetic deafness. BMC Ear Nose Throat Disord 14:9.
- Aradhya S, Lewis R, Tahrira B et al. (2012) Exon-level array CGH in a large clinical cohort demonstrates increased sensitivity of diagnostic testing for Mendelian disorders. Genet Med 14:594-603.
- Retterer K, Scuffins J et al. (2015) Assessing copy number from exome sequencing and exome array CGH based on CNV spectrum in a large clinical cohort. Genet Med 17:623-629.
- Mason-Suares H, Landry L, Lebo M (2016) Detecting copy number variation via next generation technology. Curr Genet Med Rep 4:74-85.

Компания «ZALMA Ltd.» является официальным дистрибьютором Thermo Fisher Scientific в Казахстане.

ТОО «ZALMA Ltd.» (ЦАЛМА Лтд.),
 ПК. 050009, г. Алматы, Алмалинский р-н, ул. Богенбай батыра, 305А,
 тел.: +7 (727) 374 -35-70, факс: +7 (727) 374-35-67
info@zalma.org



АФ ТОО «ZALMA Ltd.» (ЦАЛМА Лтд.),
 ПК. 010000, г. Нур-Султан, р-н Алматы, ЖК «Сказочный мир», ул. 23-15, кв.132,
 тел.: +7 (7172) 25-99-75, факс: +7 (7172) 25-99-76
info.astana@zalma.org

ThermoFisher
 SCIENTIFIC

Узнайте больше на thermofisher.com/microarrays

Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностических процедур. © 2018 Thermo Fisher Scientific Inc. Все права защищены. Все товарные знаки являются собственностью Thermo Fisher Scientific и ее дочерних компаний, если не указано иное. MLPA является товарным знаком MRC-Holland. OMIM является зарегистрированным товарным знаком Университета Джона Хопкинса. COL22139 0918