

# Lääkärin seloste: kystisen fibroosin 139 variantin määrittäminen

IN VITRO -DIAGNOSTISEEN KÄYTTÖÖN

## Geneettinen testaus ja kystinen fibroosi

Kystinen fibroosi (CF) on krooninen sairaus, joka vaikuttaa useisiin elinjärjestelmiin, erityisesti keuhkoihin ja ruoansulatuskanavaan. Se on yleisin hengenvaarallinen autosomaalinen resessiivinen sairaus Yhdysvalloissa ja johtuu kystisen fibroosin transmembraanin johtavuutta säätelevän (*CFTR*) geenin viallisen kopion perimisestä kummaltakin vanhemmalta, joilla on geneettinen mutaatio<sup>1, 2</sup>. Yleensä kystistä fibroosia sairastavat diagnosoidaan vastasyntyneiden seulontaohjelmissa, ja diagnoosi varmistetaan hien kloriditestauksella kahden vuoden ikään mennessä<sup>3</sup>. Tähän päivään mennessä on tunnistettu 1 900 *CFTR*-geenin varianttia. Kuitenkin vain suhteellisen pieni alijoukko näistä varianteista on kliinisesti ja toiminnallisesti varmistettu ja määritetty kystisen fibroosin aiheuttajaksi<sup>4</sup>. Variantti (jota joskus kutsutaan mutaatioksi, kun se aiheuttaa sairauden) on geneettinen muutos, joka tunnistetaan normaalista (eli villityypistä) referenssisekvenssistä poikkeavaksi. *CFTR*-variantit voivat olla sairautta aiheuttavia, niillä voi olla vaihteleva kliininen merkitys tai ne voivat olla hyvänlaatuisia tai merkitykseltään tuntemattomia. Vaihtelevan kliinisen merkityksen variantit voivat aiheuttaa kystistä fibroosia vain tietyissä olosuhteissa tai liittyä kystiseen fibroosiin liittyviin tiloihin.

## Mikä on kystistä fibroosia sairastavien potilaiden elinajanodote Yhdysvalloissa?

Kystistä fibroosia sairastavien elin aika ja elämänlaatu riippuvat monista eri tekijöistä, kuten sairauden vaikeudesta ja hoidon aloittamisen ajankohdasta. On tärkeää huomata, että kaikki *CFTR*-mutaatiot eivät aiheuta vaikeaa sairautta. Monilla ihmisillä on lievä kystinen fibroosi, kun taas toisilla on keskivaikea tai vaikea sairaus. Tiedot CF Foundation Patient Registry -potilasrekisteristä, joka seuraa CF Foundation -yhdistyksen akkreditoimissa hoitokeskuksissa hoidettujen potilaiden terveystilastoja, osoittavat yli 47 %:n kystistä fibroosia sairastavista yhdysvaltalaisista olevan vähintään 18-vuotiaita ja tämänhetkisen eloonjäännin mediaanin olevan yhteensä 38,3 vuotta<sup>5</sup>.

## Kystisen fibroosin epidemiologia

Kystinen fibroosi on yksi yleisimmistä autosomaalisesti resessiivisistä geneettisistä sairauksista<sup>6, 7</sup>. Sen esiintymistiheydeksi arvioidaan yksi 2000–4000:stä elävänä syntyneestä ja prevalenssiksi Yhdysvaltojen väestössä noin 30 000 henkilöä<sup>8</sup>. Kystinen fibroosi ilmenee eri etnisillä ja rodullisilla väestöillä eri yleisyydellä: yhdellä 3 000 kaukasialaisesta; yhdellä 9 200 Amerikan latinoista; yhdellä 10 900 alkuperäisamerikkalaisesta; yhdellä 15 000 afrikkalaisamerikkalaisesta; ja yhdellä 31 000 aasialaisamerikkalaisesta<sup>8,9</sup>.

## Kystisen fibroosin geneettinen testaus ja kantajaseulonta

Kantajatestauksen avulla voidaan määrittää, onko jollakulla geneettinen variantti *CFTR*-geenissään. Testaus on rajattu niihin variantteihin, joiden tiedetään olevan sairautta aiheuttavia. Jos molemmilla vanhemmilla on sairautta aiheuttava variantti, lapsella on 25 %:n mahdollisuus periä molemmat geenit ja saada sairaus. Kantajan tunnistusasteet määräytyvät yksilön rodun ja etnisyyden perusteella, koska monia mutaatioita ilmenee vain tietyillä etnisillä ryhmillä. Yli 10 miljoonaa amerikkalaista on CF-geenin yhden mutaation kantaja. Taulukko 1 on esitetty tämänhetkiset arviot *CFTR*-mutaation kantajuuden yleisyydestä etnisyyden perusteella Yhdysvalloissa. Ne perustuvat kantajatestaukseen lähetetyn 364 890 sellaisen yksilön kohorttiin, joilla ei ollut perhehistoriassa kystistä fibroosia.

Taulukko 1 Yleinen kystisen fibroosin mutaation kantajan yleisyys eri etnisissä ryhmissä Yhdysvalloissa<sup>10</sup>

Etninen ryhmä	Havaittu kantajuuden yleisyys
Afrikkalaisamerikkalainen	1/84
Ashkenazi-juutalainen	1/29
Aasialainen	1/242
Kaukasialainen	1/28
Latino	1/59
Juutalainen	1/32
Lähi-itäläinen	1/91
Alkuperäisamerikkalainen	1/70
Eteläaasialainen	1/118
Muu etnisyyys	1/111
Muu etnisyyys: > 1 etnisyyys	1/34
Muu etnisyyys: osaksi afrikkalaisamerikkalainen	1/56
Muu etnisyyys: osaksi kaukasialainen	1/32
Muu etnisyyys: osaksi latino	1/51
Ei ilmoitettu	1/37
Kaikki yksilöt	1/38

## Geneettiset testauspaneelit

Geneettisten mutaatioiden kystisen fibroosin testaus voi vaihdella suuresti eri laboratorioiden välillä ja riippuu laboratorion käyttämästä tietyistä testistä. Jotkut rajaavat niiden kattavuuden 23:een kystisen fibroosin panetniseen varianttisuositukseen American College of Medical Genetics (ACMG) -laitokselta<sup>11</sup> ja 2011 American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) -laitokselta<sup>12</sup>, kun taas toiset sisältävät muita yleisiä ja harvinaisempia variantteja, joita löytyy etnisesti laajakirjoisemmissä väestöissä<sup>2, 5, 10, 13</sup>. ACMG:n suosittelemaan paneeliin sisältyvät variantit valittiin alun perin, koska ne olivat yleisiä yhdysvaltalaisessa väestössä ja niillä oli tunnettu yhteys keskivaikeasta vaikeaan sairauteen.

Kystisen fibroosin 130 variantin määrittämiseen sisällytettyjen varianttien kliininen validius perustui tietoihin, jotka kerättiin ja julkaistiin CFTR2-projektissa<sup>14, 15</sup>. CFTR2-projekti linkittyy alkuperäiseen kystisen fibroosin mutaatiotietokantaan (nyt nimeltään CFTR1), joka keskittyy *CFTR*-geenin kansainvälisen kystisen fibroosin tutkimusyhteisön tunnistamien varianttien keräämiseen. CFTR2 on kansainvälinen yhteistyö kystisen fibroosin tutkijoiden, klinikoiden ja rekisterien kesken. Nämä kaikki pyrkivät luokittelemaan 39 696 kystistä fibroosia sairastavan potilaan tietokannasta löytyvät kaikki variantit sairautta aiheuttavan tilan mukaan: sairautta aiheuttavat, kliiniseltä merkitykseltä vaihtelevat mutaatiot (MVCC), merkitykseltään tuntemattomat mutaatiot ja kystistä fibroosia aiheuttamattomat (ts. hyvänlaatuiset tai neutraalit)<sup>14, 15</sup>. Näiden varianttien luokittelu perustuu kliinisiin tietoihin (ts. natriumkloriditasoihin, keuhkojen toimintaan ja haiman toimintaan), in vitro -toiminnallisiin tutkimuksiin (ts. *CFTR*-proteiinisynteesiin, kypsymiseen, ekspressioon, toimintaan ja kloridin johtavuuteen) sekä penetraanssitutkimuksiin (käyttämällä kystistä fibroosia sairastavien potilaiden ilmeisen terveitä ja hedelmällisiä isä tutkittaessa alleelin *CFTR*-variantteja, jotka eivät ole periytyneet sairastuneille pojille)<sup>14</sup>. Syyskuusta 2013 lähtien CFTR2-projekti on tunnistanut yli 160 varianttia, joita esiintyy > 0,01 %:n yleisyydellä kystistä fibroosia sairastavilla. Näistä 134 yksilöllistä varianttia (perustuvat nukleotiditason muutoksiin ja vastaavat 129:ää varianttia CFTR2-tietokannasta) on luokiteltu kystistä fibroosia aiheuttavaksi<sup>14, 15</sup>.

## Kystisen fibroosin 139 variantin määrittäminen ominaisuudet

Testaus kystisen fibroosin 139 variantin määrittämisellä tehdään kokoverinäytteestä eristetystä DNA:sta. Määrittäminen testaa seuraavat: 134 kystistä fibroosia aiheuttavaa varianttia, yhden ACMG:n suositteleman paneelivariantin (R117H, CFTR2 luokitellut vaihtelevan kliinisen merkityksen mutaatioksi, MVCC); yhden mahdollisesti raportoidun muokkaavan variantin (PolyTG/PolyT); ja kolme mahdollisesti raportoitua hyvänlaatuista varianttia (I506V, I507V, F508C)<sup>16</sup>; eli yhteensä 139 raportoitua varianttia.

134 kystistä fibroosia aiheuttavaa varianttia vastaa 129 kystistä fibroosia aiheuttavaa varianttia CFTR2-tietokannassa. CFTR2-tietokanta sisältää viisi kystistä fibroosia aiheuttavaa varianttia, joissa sama proteiinitason muutos voi aiheutua kahden eri nukleotidin vaihtumisesta [esim. S466X(C>A) ja S466X(C>G)]. Nämä viisi varianttia on lueteltu aminohappokodonin mukaan CFTR2-tietokannassa (esim. S466X), vaikka määrittäminen raportoi jokaisen yksittäisen variantin [esim. S466X(C>A) ja S466X(C>G)]. Kystisen fibroosin 139 variantin määrittäminen raportoitujen 139 variantin luettelo on esitetty [Taulukko 2](#).

Taulukko 2 Kystisen fibroosin 139 variantin määrittäminen varianttiyhenteenveto

[lueteltu genomikoordinaattijärjestyksessä; **lihavoitu** = ACMG-23; *kursivoitu* = mahdollisesti raportoitu; \*\* = validoitu synteettisillä näytteillä]

M1V**	T338I**	Q552X	3121-1G>A**
CFTR dele2,3	1154insTC	<b>R553X</b>	3272-26A>G
Q39X**	S341P**	A559T	L1065P**
E60X	R347H	<b>R560T</b>	R1066C
P67L	<b>R347P</b>	R560K**	R1066H
R75X	R352Q	1811+1.6kb A>G**	L1077P**
<b>G85E</b>	1213delT**	1812-1 G>A	W1089X
394delTT	1248+1G>A**	E585X**	Y1092X(C>A)
405+1 G>A**	1259insA**	<b>1898+1G&gt;A</b>	Y1092X(C>G)**
406-1G>A	W401X (c.1202G>A)**	1898+3A>G**	M1101K
E92X	W401X (c.1202G>A)**	2143delT	E1104X**
E92K**	1341+1G>A**	R709X	R1158X
Q98X**	<i>PolyTG/PolyT</i>	K710X	<b>R1162X</b>
457TAT>G**	1461ins4**	2183delAA>G	<b>3659delC</b>
D110H	<b>A455E</b>	2184insA	S1196X
R117C	1525-1G>A**	<b>2184delA</b>	W1204X (c.3611G>A)**
<b>R117H</b>	S466X (C>A)**	2307insA	W1204X (c.3612G>A)**
Y122X	S466X (C>G)	L732X**	3791delC
574delA**	L467P**	2347delG**	<b>3849+10kbC&gt;T</b>
<b>621+1G&gt;T</b>	1548delG <sup>†</sup>	R764X	G1244E**
663delT	S489X**	2585delT**	3876delA
G178R	S492F**	E822X**	S1251N
<b>711+1G&gt;T</b>	Q493X	2622+1G>A**	3905insT
711+3A>G**	<b>I507del</b>	E831X**	<b>W1282X</b>
711+5 G>A**	<b>F508del</b>	W846X	4005+1G>A**
712-1 G>T**	1677delTA	R851X**	<b>N1303K</b>

H199Y**	V520F	2711delT**	4016insT**
P205S	Q525X**†	<b>2789+5G&gt;A</b>	Q1313X**
L206W	1717-8G>A	Q890X	4209TGTT>AA**
Q220X**	<b>1717-1G&gt;A</b>	L927P**	CFTRdele22,23
852del22**	<b>G542X</b>	S945L**	4382delA**
1078delT	S549R (c.1645A>C)	3007delG**	I506V
G330X	S549R (c.1647T>G)	G970R**	I507V
<b>R334W</b>	S549N	3120G>A	F508C
I336K	<b>G551D</b>	<b>3120+1G&gt;A</b>	

† Luokiteltu CFTR2-tietokannassa<sup>15</sup> kystistä fibroosia aiheuttavaksi variantiksi, kun taas Sosnayn artikkeli<sup>14</sup> luokittelee variantin määrittämättömäksi.

Tietokannan luokittelu on ajantasaisempi ja heijastaa valmista funktionaalista testausta, jota ei ollut saatavilla, kun Sosnayn artikkeli julkaistiin.

Sellaisen testin käytön, joka tunnistaa kaikki nämä variantit, odotetaan tunnistavan vähintään 95,4 % kystistä fibroosia aiheuttavista alleeleista CFTR2-projektin potilaskohortin kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Myös sellaisten parien tunnistusasteen, joilla on riski saada kystistä fibroosia sairastava lapsi, pitäisi nousta ~91 %:iin pareista tämän paneelin avulla verrattuna 72 %:iin pareista käytettäessä ACMG:n suosittelemaa 23 variantin paneelia<sup>14</sup>. Nämä arviot kuitenkin riippuvat variantin jakaumasta ja yleisyydestä maantieteellisen ja etnisen vaihtelevuuden mukaan.

## Testin käyttöaihe

- ▶ Tämä testi on tarkoitettu 139 kliinisesti relevantin kystisen fibroosin transmembraanin johtavuutta säätelevän (CFTR) geenin sekä vuonna 2004 ACMG:n<sup>11</sup> ja vuonna 2011 ACOG:n<sup>12</sup> suosittelemien varianttien kantajatilan arviointiin.
- ▶ Tämä testi on tarkoitettu lisääntymisikäisille aikuisille.
- ▶ Tämä testi on tarkoitettu vahvistamaan vastasyntyneiden ja lasten diagnostinen testaus.
- ▶ Tämä testi on tarkoitettu ensimmäiseksi testiksi avuksi sellaisten henkilöiden diagnosoinnissa, joilla epäillään kystistä fibroosia.



### VAROITUS

Tätä testiä ei ole tarkoitettu vastasyntyneiden seulontaan, sikiön diagnostiseen testaukseen, implantointia edeltävään testaukseen tai erillisiin diagnostisiin tarkoituksiin.

- ▶ Kystisen fibroosin 139 variantin määrittäminen tehdään vain lääkärin määräyksestä.

## Testin suorituskykyominaisuudet

Testin suorituskyky perustui kahden referenssimenetelmän, Sangerin kaksisuuntaisen sekvensoinnin ja validoidun PCR-määrittäksen, vertailuun 139 variantin määrittäytarkkuuden varmistamisessa. Monen määrittäytarkkuuteen sisällytetyn variantin harvinaisuuden vuoksi ei ollut mahdollista saada kliinisiä näytteitä kaikista varianteista. Siten tiettyjen varianttien havaitsemistarkkuus määritettiin käyttämällä synteettisiä näytteitä, jotka koostuivat monimutkaisista plasmidirakenteista, joissa oli villityypin DNA:ta simuloimassa heterotsygoottisia näytteitä. Määrittäytarkkuudella pystyttiin tarkasti tunnistamaan kaikissa näytteissä olevat variantit yhteensä > 99,99 %:n tarkkuudella. Kolmella käyttöpaikalla tehdyn toistettavuustutkimuksen avulla määrittäytarkkuuden osoitettiin olevan toistettava sekä positiivisen variantin (99,77 %) että negatiivisen variantin (99,88 %) tunnistamisessa.

## Ohjeita tulosten tulkintaan

Testitulokset on tulkittava kliinisten löydösten, perhehistorian ja muiden laboratoriotietojen kontekstissa. Molekyylitestaus ei ehkä tunnista kaikkia mahdollisia kystiseen fibroosiin johtavia mutaatioita. Negatiivinen tulos ei sulje pois mahdollisuutta, että yksilöllä on tunnistamaton mutaatio *CFTR*-geenissä. Tätä testiä on käytettävä yhdessä muiden saatavilla olevien laboratoriotietojen ja kliinisten tietojen kanssa. Kaikki varianttien kliiniset tulokset on tehtävä koulutetun molekyylipatologin, kliinisen molekyylieneetikon tai vastaavan toimesta. On suositeltavaa, että testin määräävä lääkäri konsultoi koulutettua kliinistä lääketieteellistä geneetikkoa tai geneettistä neuvojaa. Myös potilaita kehoitetaan hakeutumaan geneettisen neuvojan puolelle. Lisätietoja saa Cystic Fibrosis Foundation -yhdistykseltä ([www.cff.org](http://www.cff.org)), Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2) -yhdistykseltä ([www.cftr2.org](http://www.cftr2.org)) ja American College of Medical Genetics -laitokselta ([www.acmg.net](http://www.acmg.net)).

## Testin rajoitukset

- ▶ Saatuja tuloksia on käytettävä ja tulkittava ottaen huomioon täydellinen kliininen arviointi.
- ▶ Tuote on suunniteltu tunnistamaan tietty *CFTR*-geenin tunnettujen varianttien alijoukko, mutta se ei sisällä kaikkia *CFTR*-geenin tunnistettuja variantteja. Siten jos varianttia ei ole tunnistettu, se ei takaa, että muita *CFTR*-variantteja ei ole analysoitavissa näytteissä.
- ▶ ACMG/ACOG on suositellut ehdollista raportointia neljästä variantista, jotka katsotaan ongelmallisiksi tulkinnan osalta, koska niiden yhteys muihin variantteihin on monimutkainen. Kystisen fibroosin 139 variantin määrittämisen ehdollisesti raportoituvia variantteja ovat polyTG/polyT-alue (joka raportoidaan tunnistettaessa R117H-variantti) ja hyvänlaatuiset variantit I506V, I507V ja F508C<sup>16</sup> (raportoidaan tunnistettaessa homotsygoottinen F508del tai I507del).



### HUOMAUTUS

Koska tämä on sekvensointiin perustuva määrittäminen, nämä kolme hyvänlaatuista polymorfismia eivät vaikuta F508del:n tai I507del:n raportointiin. Siten havaittuun tulokseen ei tehdä korjauksia.

- ▶ Määrittäminen ei voi määrittää, onko PolyTG/PolyT-variantin suuntaus cis- vai trans-puolella suhteessa R117H-varianttiin. R117H-variantin omaaville potilaille on tehtävä lisätestaus, jolla määritetään, onko PolyTG/PolyT-variantti, joka voi vaikuttaa kliiniseen fenotyyppiin (esim. 12-13(TG) tai 5T), cis- vai trans-puolella suhteessa R117H-varianttiin.
- ▶ Tämän määrittämisen tunnistamien varianttien yleisyys voi vaihdella eri väestöissä.
- ▶ Vaikka joidenkin varianttien sairauden vaikeusasteesta tiedetään paljon, toisten osalta tiedot ovat niukkoja ja perustuvat pieneen määrään raportoituvia kliinisiä tapauksia.
- ▶ Niiden varianttien osalta, jotka validoitiin vain synteettisillä näytteillä (Taulukko 2), on suositeltavaa, että laboratorio tarkistaa varianttien olemassaolon toisella validoidulla menetelmällä ennen tulosten raportointia. Ota yhteyttä testauslaboratorioon ja kysy heidän testausmenettelystään.
- ▶ Laboratoriovirheet ovat harvinaisia, mutta niitä voi esiintyä. Taustaerot potilaan DNA:ssa tai muut analyttiset tekijät voivat vaikuttaa määrittämisen toimivuuteen ja siten ratkaisujen tekemiseen tai jättämiseen tekemättä.

## Lähdeviitteet

- 1 Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, et al. (2008) Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 153(2): S4-S14
- 2 Moskowitz SM, Chmiel JF, Stemen DL, Cheng E, Cutting GR. (2008) CFTR-related disorders. *Gene Reviews.* Seattle (WA): University of Washington; 2008. Saatavilla osoitteessa [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250). Päivitetty 19.2.2008.
- 3 U.S. National Newborn Screening Status Report [genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf](http://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf) Päivitetty 6. tammikuuta 2013.

- 4 Cystic Fibrosis Mutation Database (CFTR1). [www.genet.sickkids.on.ca/app](http://www.genet.sickkids.on.ca/app). [Verkossa] Syyskuu 2013.
- 5 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2010.
- 6 [www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002052.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002052.html).
- 7 [www.nlm.nih.gov/medlineplus/geneticdisorders.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/geneticdisorders.html).
- 8 Moskowitz SM, Chmiel JF, Stemen DL, Cheng E, Gibson RL, et al. (2008) Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med.* 10(12): 851–868.
- 9 Katkin JP. (2012) Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) [Online] December 2012.
- 10 Rohlfs EM, Zhou Z, Heim R, Nagan N, Rosenblum L, et al. (2011) Cystic Fibrosis Carrier Testing in an Ethnically Diverse US Population. *Clin Chem.* 57(6): 841–848.
- 11 Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, Klinger K, et al. (2004) Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med.* 6(5): 387–391.
- 12 American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Genetics. (2011) The ACOG Committee Opinion No. 486: Update on Carrier Screening for Cystic Fibrosis. *Obstet Gynecol.* 117(4): 1028–31.
- 13 Bobadilla JL, Macek Jr. M, Fine JP, Farrell PM. (2002) Cystic Fibrosis: A Worldwide Analysis of CFTR Mutations—Correlation with Incidence Data and Application to Screening. *Human Mutation* 19:575–606.
- 14 Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, Kaniecki K, Yu H, et al. (2013) Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet.* 2013 Oct; 45(10): 1160–7.
- 15 Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). [www.cftr2.org](http://www.cftr2.org). [Verkossa] Syyskuu 2013.
- 16 Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, Richards CS, Watson MS, Desnick RJ. (March/April 2001) Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genetics in Medicine* 3(2): 149–154.

## Patentit ja tavaramerkit

Tämä asiakirja ja sen sisältö ovat Illumina, Inc:n ja sen tytäryhtiöiden ("Illumina") omaisuutta, ja ne on tarkoitettu ainoastaan Illuminan asiakkaiden sopimuskäyttöön tässä kuvattujen tuotteiden käyttöön liittyen eikä mihinkään muuhun tarkoitukseen. Tätä asiakirjaa ja sen sisältöä ei saa käyttää tai jakaa missään muussa tarkoituksessa ja/tai välittää, paljastaa tai jäljentää millään muulla tavoin ilman Illuminalta ennakkoon saatua kirjallista lupaa. Illumina ei tällä asiakirjalla luovuta mitään käyttöoikeuksia sen patenti-, tavaramerkki-, tekijänoikeus- tai tapaoikeuksien nojalla eikä vastaavien kolmansien osapuolten oikeuksien nojalla.

Tässä kuvattuja tuotteita saa käyttää vain pätevä ja asianmukaisesti koulutettu henkilökunta noudattamalla täsmällisesti tässä asiakirjassa annettuja ohjeita, jotta tuotteiden asianmukainen ja turvallinen käyttö voidaan taata. Asiakirjan sisältö on luettava ja ymmärrettävä kokonaisuudessaan ennen näiden tuotteiden käyttöä.

MIKÄLI TÄSSÄ ANNETTUJA OHJEITA EI LUETA JA TÄSMÄLLISESTI NOUDATETA, SEURAUKSENA VOI OLLA TUOTTEIDEN VAURIOITUMINEN, HENKILÖVAHINKOJA JOKO KÄYTTÄJILLE TAI MUILLE JA MUITA OMAISUUSVAHINKOJA, MINKÄ LISÄKSI TUOTTEITA MAHDOLLISESTI KOSKEVAT TAKUUT MITÄTÖITYVÄT.

ILLUMINA EI OLE VASTUUSSA TÄSSÄ KUVATTUJEN TUOTTEIDEN VÄÄRINKÄYTÖSTÄ (MUKAAN LUKIEN TUOTTEEN OSAT JA OHJELMISTO).

© 2021 Illumina, Inc. Kaikki oikeudet pidätetään.

Kaikki tavaramerkit ovat Illumina, Inc:n tai niiden vastaavien omistajien omaisuutta. Tarkemmat tavaramerkkitiedot annetaan osoitteessa [www.illumina.com/company/legal.html](http://www.illumina.com/company/legal.html).

AMPure, Beckman ja Beckman Coulter ovat Beckman Coulter, Inc. -yhtiön tavaramerkkejä tai rekisteröityjä tavaramerkkejä.

## Yhteystiedot



Illumina  
5200 Illumina Way  
San Diego, California 92122 U.S.A.  
+1 800 809.ILMN (4566)  
+1 858 202 4566 (Pohjois-Amerikan ulkopuolella)  
techsupport@illumina.com  
www.illumina.com



Illumina Netherlands B.V.  
Steenoven 19  
5626 DK Eindhoven  
Alankomaat

**Rahoittaja Australiassa**  
Illumina Australia Pty Ltd  
Nursing Association Building  
Level 3, 535 Elizabeth Street  
Melbourne, VIC 3000  
Australia