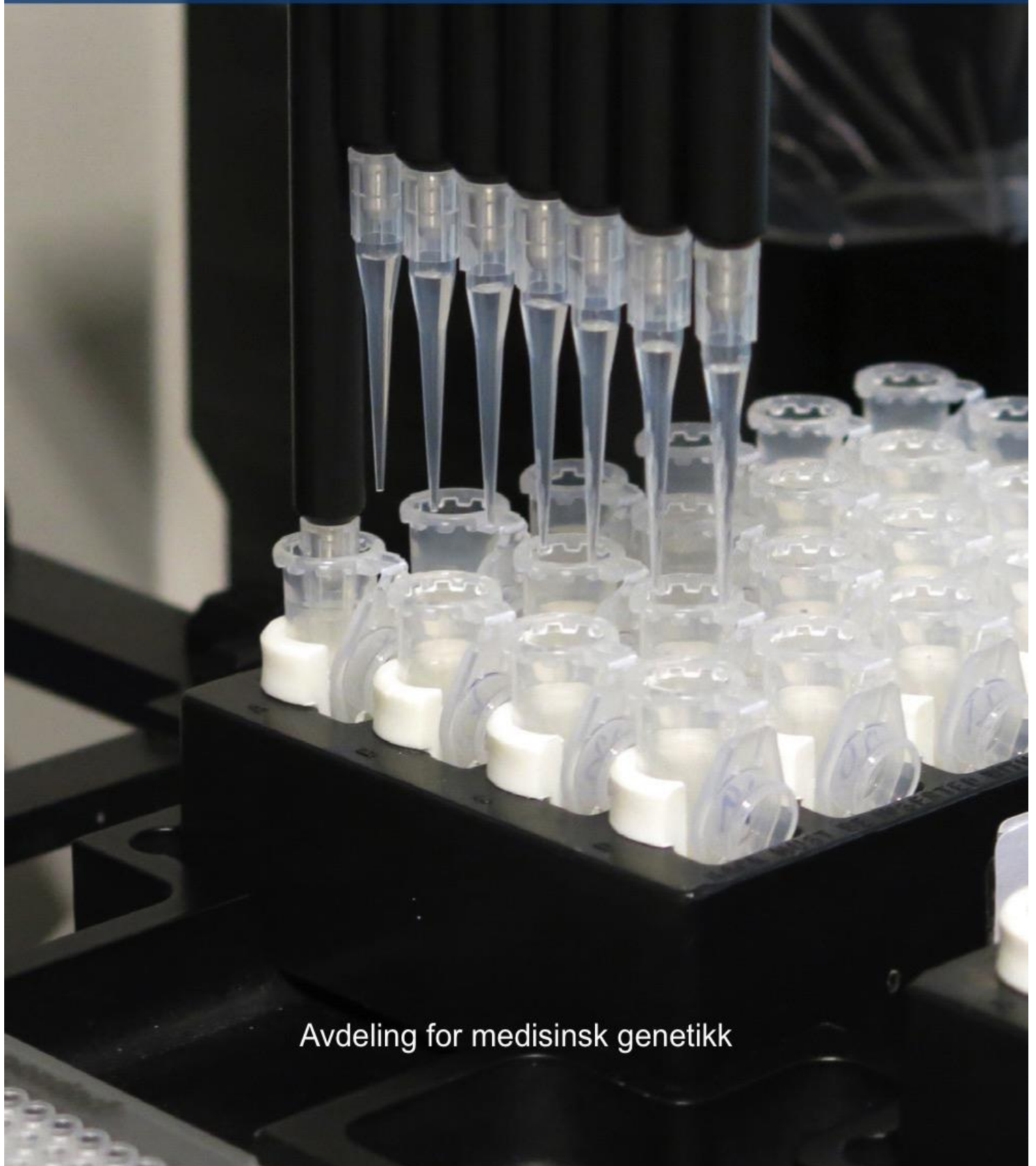


Leger i spesialisering (LIS)

Opphold i laboratoriet



Avdeling for medisinsk genetikk

Versjon: 01.09.2021
Utarbeidet av Lars Retterstøl. Revidert 2021 av Asgeir Lande

INTRODUKSJONSUKE I LABORATORIET

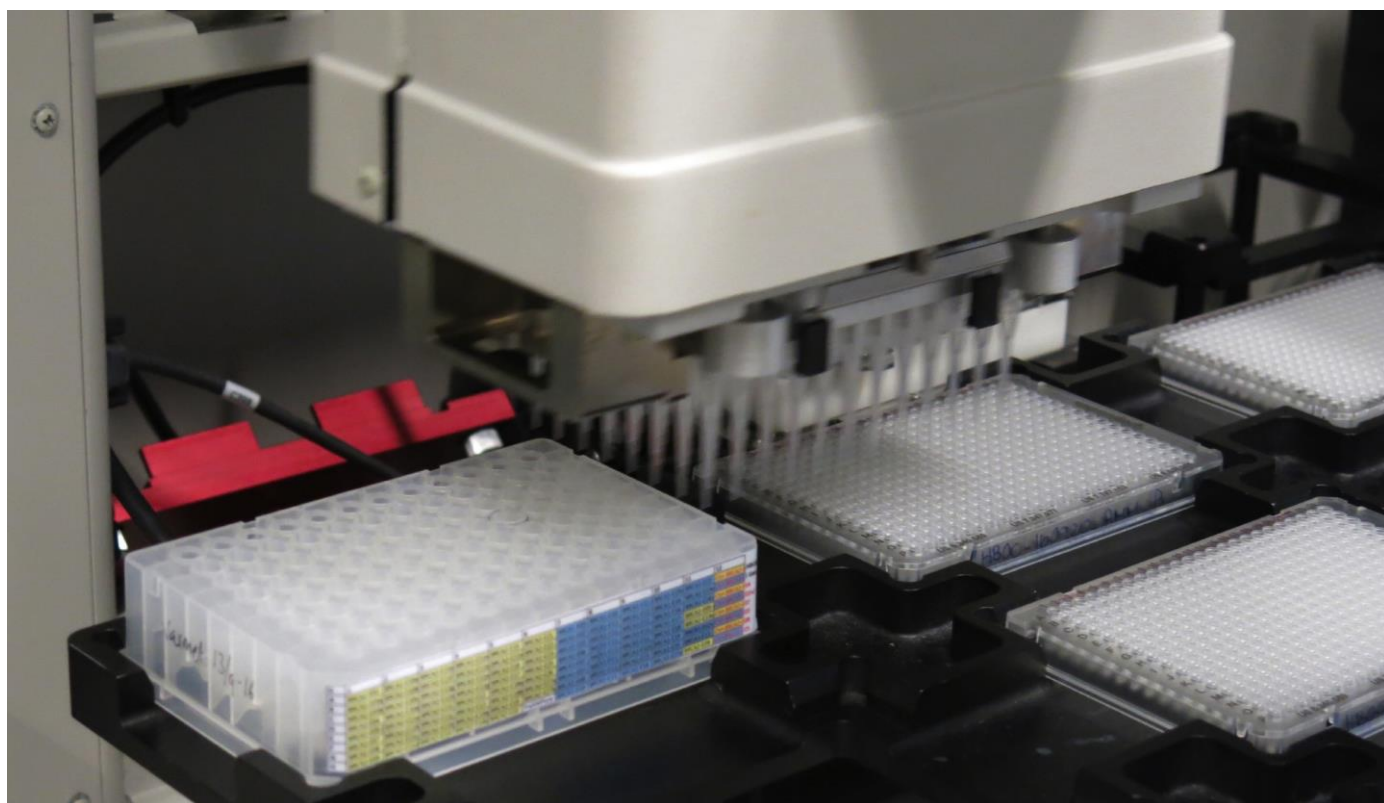
Denne gjennomføres kort tid etter oppstart på avdelingen som en kort introduksjon til laboratoriets arbeidsoppgaver. Følgende timeplan er veiledende, og innholdet kan måtte endres noe fra gang til gang.

Mandag	Tirsdag	Onsdag	Torsdag	Fredag
Introduksjon: Ulike metoder i lab. Organisering i lab. Hilserunde i lab	Prenatal-prøvetaking (Sv. poliklinikk) Prenatalhåndtering i lab.	Enhet for hjertegenetikk Prøvemottak Rutiner	LIS undervisning	HTS Omvisning av maskinpark Oversikt paneler Prosedyrer e-håndbok HTS Analyse Bioinformatikk Tolkning
Visning prøvemottak Rutiner ved registrering	Seksjon for Kvalitet Intro e-håndbok Rutiner utsvaring	Seksjon for genetisk forskning Oversikt forskningsgrupper	Enhet for kreftgenetikk Oversikt	
Visning og gjennomgang av maskinpark		Enhet for generell genetikk	Prenatalmøte	

OVERSIKT OVER LIS' TJENESTE PÅ LABORATORIET

Rekkefølge vil variere. Dokumentet reflekterer Forskrift om spesialistutdanning – og godkjenning for leger og tannleger (spesialistforskriften) og de fagspesifikke målene i spesialiteten Medisinsk genetik (GEN-064 til GEN-092).

Introuke	Hilserunde, E-håndbok, laboriemetoder, introduksjon til arbeidsoppgaver oppgaver					
Område	Preanalytisk	Sekvensering/HTS	MLPA	Fragment	aCGH	Karyo
Tid	2 dager	12 uker	4 uker	2 uker	12 uker	6 uker
	Møter Mottak DNA-ekstr. Forsendelser Brev Analyseliste SWL/SHIRE Ekspedisjon	Metode (2t x2) Nomenklatur (1t) Variantvurdering Våtlab: 2 dager x2 Analyse/Tolkning VUS-møter (og/eller case-vis drøfting) HTS-møter	Metode (1t) Våtlab ½ dag x 3 Analyse /Tolkning	Metode(1t) Våtlab ½ dag x 2 Analyse /Tolkning	Metode (2 t) Nomenklatur Variantvurdering Våtlab ½ dag x 2 Analyse/Tolkning aCGH-møter	Metode (2t) Nomenklatur Prenatal Blod FISH Oppsett karyo Møter
Utført:	5 brev	10 caser	5 caser	5 caser	5 caser	5 caser
Aktivitet	GEN-061	GEN-071/072	GEN-070	GEN-073/074	GEN-069	GEN-067
Sign:						



ENHET FOR LABORATORIELEGETJENESTER (ELL)

Tid: Minst 12 mndr.

Dette er en plan for kompetanseutvikling for LIS som arbeider ved Enhet for laboratorielegetjenester (ELL) ved AMG-OUS. LIS arbeider i ELL under hele oppholdet i laboratoriet, og deltar i medisinsk arbeid på lik linje med andre leger. Plassansvarlig er leder ved ELL, mens formelt ansvar hviler på leder ved SAK (Seksjon for arvelig kreft). Varighet for oppholdet ved laboratoriet er i utgangspunktet 12-18 mndr.

Arbeidsoppgaver:

Medisinsk kontroll av rekvisisjoner, henvendelser (muntlige og skriftlige) fra andre leger og helsearbeidere, svare på spørsmål fra Preanalytisk enhet og ingeniører i laboratoriet, bidra til utvikling av diagnostisk tilbud og kommunisere dette ut rekvisiter, bidra til svarrapporter, og utføre løpende oppgaver i enheten. Vi oppmuntrer til å spørre om råd ved uklarheter.

LIS bør under tiden i laboratoriet opparbeide seg oversikt over løpende ressurser, kostnader og svartider forbundet med ulike prosedyrer.

LIS skal i tillegg til tjenesten ved ELL være stasjonert ved Enhet for hjertegenetikk minst 4 måneder, se egen side.

Laboratoriet ved AMG-OUS er akkreditert, og medarbeidere ved laboratoriet må følge vedtatte kvalitetskrav og standarder (se aktuelle prosedyrer).

Krav fra målbeskrivelsen i Medisinsk genetikk:

Man skal selvstendig gå gjennom 400 minst rekvisisjoner (det forventes at man utfører medisinsk kontroll på fler enn 400 i løp av et år).

Man skal i løpet av perioden på laboratoriet signere på minst 200 unormale prøvesvar, inkludert 20 lysmikroskopiske kromosomsvar.

Samtlige svarrapporter innen kromosomanalyser gjennomgås med overlege i laboratoriet.

Av de 180 andre svarrapportene i de andre kategoriene (Sekvensering, MLPA, Fragment og aCGH) går man gjennom de 10 første av hver kategori sammen med overlege i laboratoriet. LIS behøver ikke å registrere selv hva hun/han signerer på.

Møter:

LIS deltar på daglige tavlemøter og andre møter f.eks om pasientsikkerhet innen diagnostiske prosesser.

Man deltar på møter i Enhet for laboratorielegetjenester, møter i enhet for HTS-diagnostikk, prenatalmøter, undervisningsmøter, og møter om eksterne kvalitetskontroller.

LIS skal også delta i LIS-undervisning ukentlig. LIS kan delta på møter i andre enheter og seksjoner, som Seksjon for arvelig kreft, Seksjon for klinisk genetikk, ulike team-og samarbeidsmøter.

Aktuelle prosedyrer i e-håndbok:

Organisasjon og ledelse

Beredskapsplan

Telefonhenvendelser- Seksjon for laboratoriediagnostikk, AMG

Forespørsel nye analyser-EGG

Genetisk analyse av friske foreldre til sykt barn

Håndtering av avvikende prøver og rekvisisjoner

Mottak av forskningsprøver

Preanalytiske prosedyrer

Preanalytisk- overordnet

Preanalytisk medisinsk kontroll (kontroll av rekvisisjoner)

Postanalytiske prosedyrer

Revurdering av reviderte prøvesvar

Revurdering av varianter internt i AMG

Utskrift av validerte svarrapporter

SWL-Manuell resultatregistrering, teknisk validering, og medisinsk validering

SWL- Utskrift/visning av rapporter

SWL- Generell info

SWL- Brev til rekvisient

Uttak av prøver/data fra diagnostisk biobank til bruk i diagnostikk ved andre laboratorier

Rapportering av utilsiktede funn i laboratoriesvar

Læringsmål medisinsk genetikk:

Ha kunnskap om de til enhver tid aktuelle laboriemetoder, herunder tidsbruk, ressursbruk, mulige feilkilder, samt styrker og svakheter ved de ulike analysene (GEN-064). Evalueres halvårlig.

Ha kjennskap til praktisk utførelse av de viktigste laborieundersøkelsene (GEN-065).

Ha god kunnskap om prinsippene for Sanger sekvensering. Ha god kunnskap om indikasjon for analysen samt tolkning av funn (GEN-071).

Ha kjennskap til prinsippene for analyse av cellefritt DNA (GEN-082).

Ha kjennskap til assosiasjonsstudier (GEN-083).

Ha god kunnskap om vurdering av innkomne prøverekvisisjoner og selvstendig kunne bestemme hvilke tester som bør utføres ved diagnostiske, bærer-, prediktive og presymptomatiske samt prenatale problemstillinger (GEN-085). Hver LIS skal selvstendig vurdere minst 400 rekvisisjoner

Ha god kunnskap om og selvstendig kunne vurdere hastegrad av analyser ved diagnostiske, bærer-, prediktive og presymptomatiske samt prenatale problemstillinger (GEN-086).

Ha kunnskap om kost-nytte verdien av bestemte genetiske analyser ut fra et helse- og samfunnsøkonomisk perspektiv (GEN-087).

Ha god kunnskap om hvordan, og selvstendig kunne innhente informasjon om hvor, genetiske analyser tilbys, både innen- og utenlands (GEN-088).

Ha god kunnskap om og selvstendig kunne utforme svarrapporter som er forståelige for rekvisienten (GEN-089). Hver LIS skal signere 200 unormale svarrapporter, inkludert 25 innen cytogenetisk virksomhet (lysmikroskopisk kromosomundersøkelse).

Ha god kunnskap om usikkerheten ved laboratoriesvar som gis ut, forstå begrensningene ved analysen og eventuelt kunne foreslå supplerende analyser (GEN-090).

Ha god kunnskap om gjeldende nomenklatur og internasjonale retningslinjer for svarutgivelse (GEN-091).

Ha god kunnskap om vurdering av VUS (variant av usikker betydning), både på koptall- og enkeltbasenivå (GEN-092).

LÆRINGSMÅL I KORTTET:

- Vurdere rekvisisjoner og vurdere hensiktsmessige analyser
- God kunnskap om styrker og svakheter for ulike analyser laboratoriet tilbyr
- Rådgivning til rekvisienter både muntlig og skriftlig
- Utforme gode, informative og forståelige svarrapporter
- Bidra til forbedring av diagnostisk tilbud i laboratoriet

PREANALYTISKE OPPGAVER

Tid: To dager fordelt på halve dager.

Bli med på PULS-møte to ganger, få en kort gjennomgang av hvordan LEAN praktiseres her
Litt om antall prøver til AMG og kvalitetsindikatorerne våre (UHPR, UADR og FREK)
Oversikt over hvor rekvisisjoner legges i hyllene (registrering, medisinsk sjekk og sortering)
Henvendelser til vakthavende "fiks"-person (ikke til alle samtidig)

Mottak:

Være med på åpning av post, se hvordan rekvirenter sender inn (ulike rekvisisjoner, merking osv)
Prøvemateriale vi bruker, mengde, sortering til ulike enheter
Vurdering Heparin/EDTA
Prøver uten rekvisisjon, rekvisisjon uten prøve
Uerstattelig materiale
Hastekriterier
Hva skjer med avvikende prøver? Når må lege kontakte rekvirent?
Se eksempler på feil / kanskje se på noen avvik?
Sending av prøver til andre laboratorier

Registrering:

Gjennomgang av registrering og oppslag i Swisslab
Bruk av analyselista, veiledning til prenatale prøver, hvordan den er oppbygd, melde endringer
Bruk av kommentarer/spørsmål og loggføring i SWL
Oppslag i Shire

Ekstrahering:

Omvisning på ekstraheringsrommet, og evt. bli med på en kjøring (hvis ønske)
Sjekkledt før prøven frigis for bruk i laboratoriet

Møter:

Være med på pulsmøte i Enhet for preanalytisk virksomhet.

Utsvaring:

Besøke ekspedisjonen og se på rutiner for utsvaring av rapporter

Brev til rekvirent:

Preanalytisk skriver brev om sending av prøver, manglende materiale og kopi av tidligere svar.
Lablegene skriver brev med analysekoden "BREV"
Forklare litt om oppbygging av arbeidsliste og hvem som har ansvar for ulike brev.

Aktuelle prosedyrer:

Preanalytisk medisinsk kontroll (kontroll av rekvisisjoner)
SWL - Registrere ordre analyseinformasjon
SWL - Registrere ordre overordnet
SWL - Registrere ordre pasientinformasjon
Mottak av prøver
Håndtering av avvikende prøver og rekvisisjoner
Forespørsel om nye analyser - EGG
Analyseliste for laboratoriet AMG
Telefonhenvendelser - Seksjon for laboratoriediagnostikk, AMG
Oppslag i Shire

Læringsmål medisinsk genetikk:

Ha kjennskap til laboratorietekniske spørsmål som dreier seg om prøvetakning og feilsøking i laboratoriet (GEN-066).
Ha kjennskap til prinsippene for DNA-isolering fra ulike kilder (GEN-079).
Kunnskap om prøvetakingsmetoder, håndtering, identifisering, forsendelse og arkivering/oppbevaring av ulike prøvematerialer for diagnostikk av genetiske tilstander (GEN-061).

CYTOGENETIKK

Tid: 6 uker.

Kromosomanalyser fra perifert blod (lymfocytter) som inkluderer registrering, oppsetting av prøver, høsting, lagring av preparater, farging, mikroskopering og karyotypering ved hjelp av bildeassistert kromosomanalyse ("Cytovision").

Observerer overnevnte teknikker utført av laboratiemedarbeidere i cytogenetikk lab.

I den grad det er mulig skal spesialistkandidaten selv utføre disse teknikkene under supervisjon.

Fluorescence in situ hybridisering (FISH) som inkluderer probe og preparatforberedelse, hybridisering og deteksjonsprosedyrer samt fluorescence mikroskopering og computer analyse.

5 stk. kromosomanalyser som skal mikroskoperes og dokumenteres selvstendig ved hjelp av bilder og rett nomenklatur. Veiledning og opplæring vil bli gitt av den som har dette som oppgave (fagrådgiver/opplæringsansvarlig). Denne personen velger ut analyser som skal mikroskoperes.

Spesialistkandidaten signerer på svrappporter på minst 20 unormale kromosomanalyser (iht. ny forskrift). Laboratorieoverlege går gjennom alle disse sammen med LIS før utsvaring.

Aktuelle prosedyrer:

Oppsett av fullblod til dyrking av T-lymfocytter
Høsting av lymfocytceller
Preparatlagring for kromosomanalyse, blodlaben
Farging av preparater for G-båndsanalyse, blodlaben
Oppsett av fullblod til dyrking av T-lymfocytter
Kromosomanalyse av blodprøver
Arbeidsfordeling for blodlaben, kromosomlaboratoriet
Cytovision kromosomanalyse
Kvalitetsvurdering av cytogenetiske analyser
Mottak av biopsier
Biopsier: Oppdeling, rensing og fordeling av biopsier
FISH: Informasjon og demonstrasjon

Litteratur:

RJ Gardner & GR Sutherland: Chromosome abnormalities and genetic counseling (lærebok)

A Schinzel: Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man (Katalog over ulike kromosomavvik)

European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Chromosome Aberrations (ECARUCA) at <http://www.ecaruca.net>.

ISCN: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature

Silva M et al., Eur J Hum Gen 2019;27:1-16: European guidelines for constitutional cytogenomic analysis

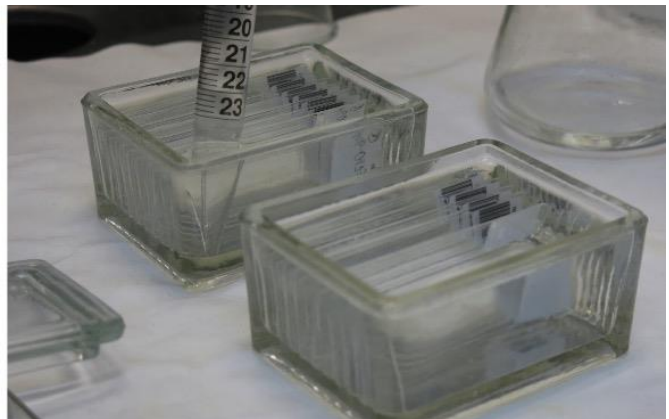
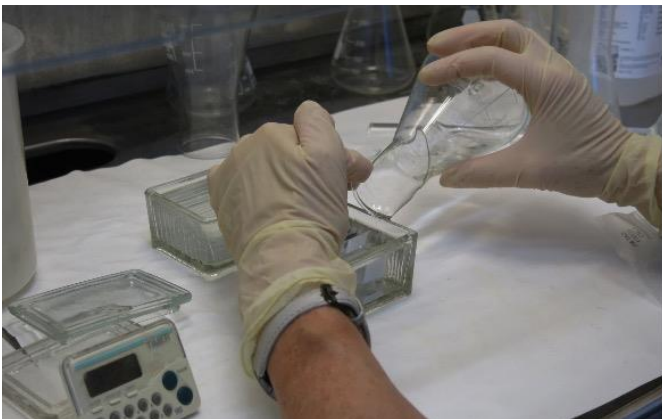
Læringsmål medisinsk genetikk:

Ha kjennskap til prinsippene ved dyrking av cellekultur (GEN-078).

Ha kjennskap til prinsippene for hvordan karyotypering utføres i prøver fra ulike vev, inkludert prenatale prøver (GEN-067).

Ha kjennskap til prinsippene for FISH-analyse. Ha god kunnskap om indikasjon for analysen og tolkning av funn (GEN-068).

Ha god kunnskap om gjeldende nomenklatur og internasjonale retningslinjer for svarutgivelse (GEN-091).



FRAGMENTANALYSE

Tid: 2 uker.

	Tid (ca.)
Introduksjon. Fordeler og begrensninger ved metoden. Prosedyrer fragmentanalyser i e-håndbok Vanlige fragmentanalyser i diagnostikk Nomenklatur	2 t
Følge et oppsett av arbeidsskjema Våt-lab Data-analyse og tolkning	2 halve dager per analyse
Fem datasett (5 cases)	1 dag

Aktuelle prosedyrer:

Fragmentanalyse - 3730 DNA Analyser

Fragmentanalyse – Kontrollprøver

Valideringsplan og -rapport PCR og RP-PCR fragmentanalyse

Valideringsplan og -rapport PCR fragmentanalyse av korte trinukleotidekspansjoner

Genspesifikke prosedyrer: F.eks. FMR1, HTT, DM1, trisomitest

Læringsmål medisinsk genetik:

Ha kunnskap om prinsippene ved PCR og kjenne til de viktigste bruksområdene for analysen (GEN-076).

Ha kjennskap til prinsippene ved gel elektroforese (GEN-080).

Ha kjennskap til prinsippene for fragmentanalyser og Triplet-Primed PCR for undersøkelse av utvalgte ekspansjonssykdommer, samt god kunnskap om tolkning av funn (GEN-073).

Ha god kunnskap om prinsippene for DNA-basert trisomitest brukt i hurtigdiagnostikk av foster og nyfødte samt god kunnskap om tolkning av funn (GEN-074).

Ha god kunnskap om gjeldende nomenklatur og internasjonale retningslinjer for svarutgivelse (GEN-091).

Ha kunnskap om hva en haplotype er og indikasjon for haplotyping (GEN-081), se også Referanse for læringsmål

Sjekkpunkter for laboratoriet:

- Selvstendig vurdere om et funn er reelt eller grunnet teknisk støy
- Hva metoden detekterer og begrensningene?
- Gjenkjenne mosaikk, mistanke om ubalanserte translokasjoner (Trisomitest)
- Selvstendig utføre klassifiseringer av funn
- Finne relevant litteratur
- Hvordan forholde seg til uventet funn
- Sette funn i sammenheng med rekvisisjon, formulere svar og foreslå andre analyser

MLPA

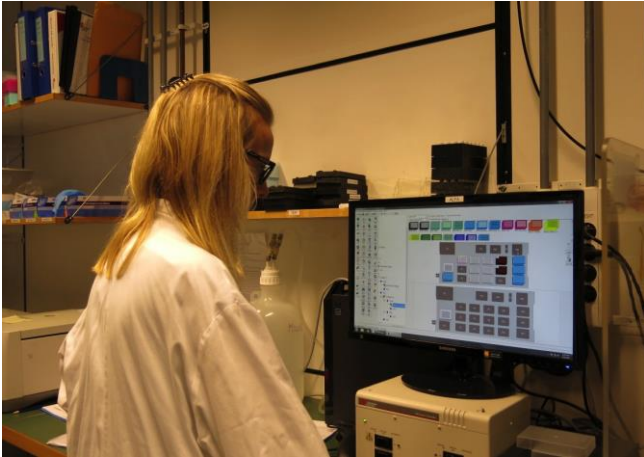
Tid: 4 uker.

MLPA og fragmentopplæring følger samme mal, men lærer kandidaten en metode om gangen.

Kandidaten får en mer detaljert innføring i prinsippene for metodene, styrker og begrensninger. Introduksjon til metode (2 timer).

Kandidaten følger et oppsett av arbeidsskjema, våt-lab + dataanalyse/Tolkning (én hel og to halve eller tre halve dager).

Kandidaten får en innføring i nomenklatur, klassifisering og svarrapportering, og får ca. 5 datasett som han/hun vurderer selvstendig. Datasettene har ulike problemstillinger.



Aktuelle prosedyrer:

MLPA - Prinsipp

MLPA og MS-MLPA - Forberedelser EGG

MLPA - Innkjøring av nye kit og in-house kontroller

MLPA - GeneMarker og vurderingskriterier

MS-MLPA - GeneMarker og vurderingskriterier

Genspesifikke prosedyrer: F.eks. DiGeorge-MLPA, SMN1, PWS/Angelman,.

Læringsmål medisinsk genetik:

Ha god kunnskap om prinsippene for MLPA, inkludert metyleringsspesifikk MLPA. Ha god kunnskap om indikasjon for analysen samt tolkning av funn (GEN-070).

Ha god kunnskap om gjeldende nomenklatur og internasjonale retningslinjer for svarutgivelse (GEN-091).

Ha god kunnskap om vurdering av VUS (variant av uavklart betydning), både på kopitall- og enkeltbasenivå (GEN-092).

Sjekkpunkter for laboratoriet:

- Vurdere om et funn er reelt eller grunnet teknisk støy
- Hva metoden detekterer og begrensningene.
- Gjenkjenne kjente kopitallsavvik, og forstå betydningen av kopitall (homozygot, hetero-, hemizygot).
- Gjenkjenne mosaikk, mistanke om ubalanserte translokasjoner (Trisomitest).
- Identifisere funn som likner/overlapper med kjente funn og dens betydning.
- Kjennskap til de vanligste mikrodelesjons/duplikasjons-syndromer og sykdommer forårsaket av kopitallsavvik
- Selvstendig utføre klassifiseringer av funn
- Finne relevant litteratur
- Hvordan forholde seg til uventet funn
- Sette funn i sammenheng med rekvisisjonen, formulere svar og foreslå andre analyser

SEKVENSERING (Sanger)

Tid: Minst 12 uker inkl. HTS.

Introduksjon av metoden.

Styrker og begrensninger med metoden.

Våtlab:

Utføre sekvensering (Sanger)

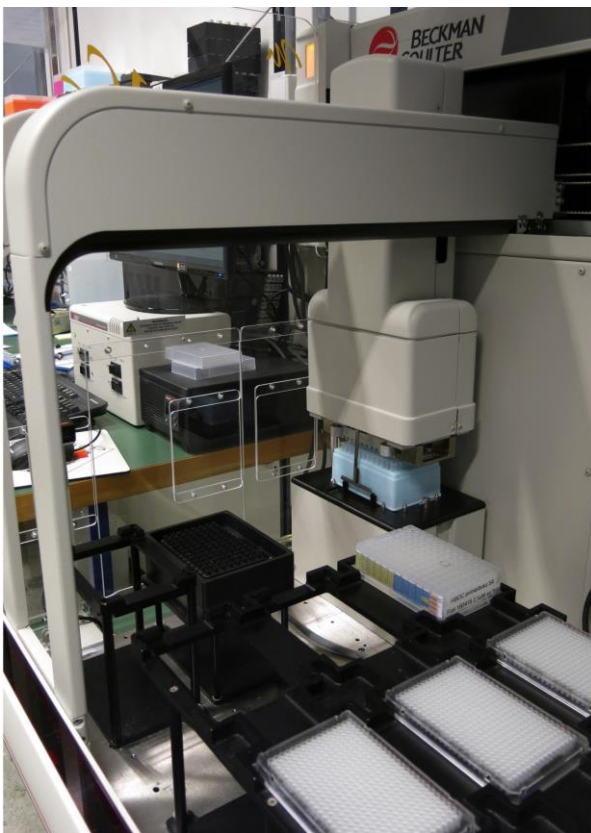
Primerdesign (Sanger)

Analysering

Nomenklatur

Svarrapportering

Kandidaten må utføre variantvurdering av 10 varianter ved bruk av ACMG kriteriene, samt skrive svar.



Aktuelle prosedyrer:

Sekvensering – EGG

Sangersekvensering - Kontrollprøver og Sekvenskvalitet

Sangersekvensering - Oppsett av nye analyser

Internkontrollavvik

Variantklassifisering

Læringsmål medisinsk genetik:

Ha god kunnskap om prinsippene for Sanger sekvensering.
Ha god kunnskap om indikasjon for analysen samt tolkning av funn (GEN-071).

Ha god kunnskap om gjeldende nomenklatur og internasjonale retningslinjer for svarutgivelse (GEN-091).

Ha kjennskap til prinsippene for funksjonelle analyser av gen-ekspressjon. Ha kunnskap om indikasjon for analysen samt tolkning av funn (GEN-075).

Ha god kunnskap om vurdering av VUS (variant av uavklart betydning), både på kopitall- og enkeltbasenivå (GEN-092).

Ha kunnskap om prinsippene ved PCR og kjenne til de viktigste bruksområdene for analysen (GEN-076).

Sjekkpunkter for laboratoriet:

- Selvstendig vurdere om et funn er reelt eller teknisk støy
- Kunnskap om hva metoden detekterer og begrensningene.
- Forståelse for betydningen av enkeltbasevariasjon (homozygot, hetero-, hemizygot), samt arvegang.
- Vise forståelse for ulike typer variasjon (missense, nonsense, del/dup/ins, mosaikk. Hvorfor er noen gen kjente for å gi sykdom med missense og ikke nonsense? osv)
- Selvstendig utføre klassifiseringer av funn
- Finne relevant litteratur og søke i databaser
- Vurdere funn i sammenheng med opplysninger på rekvisisjonen, formulere svar og foreslå andre/videre analyser.

Litteratur:

Dunnen, J. T., et al. 2016, HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Human Mutation*, 37: 564-569.

Richards S, et al. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.

SEKVENSERING (HTS)

Tid: Se Sekvensering
Introduksjon til metoden.

Våtlab

Oversikt over HTS-maskinpark på avdelingen (MiSeq, NextSeq, HiSeq, X, NovaSeq etc)- hvilke analyser kjører på hvilke maskiner.

Følge minst 1 eksom/genom-analyse preparering inkl. SNP-test

Følge minst én trio-preparering

Vurdere kvalitetsparametre (HTS)

Mistanke om mosaikker

Tolkning

Alamut

Analysing (se på frekvens/in house database/reads)

Variantvurdering - ella

Frekvensdata

Normaldatabaser (ExAC, gnomad, andre)

Interndatabase

Human Gene Mutation Database (HGMD)

Oversikt over funnprosent ved ulike genpaneler

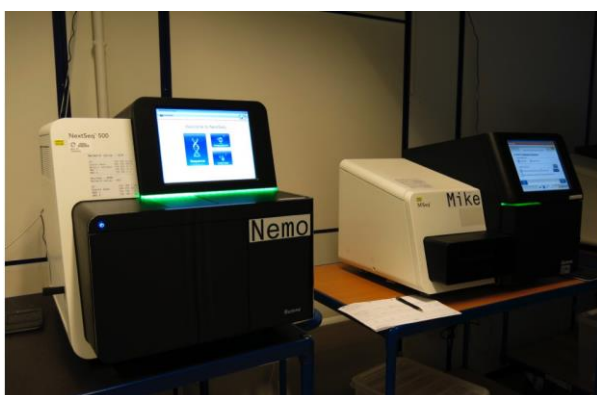
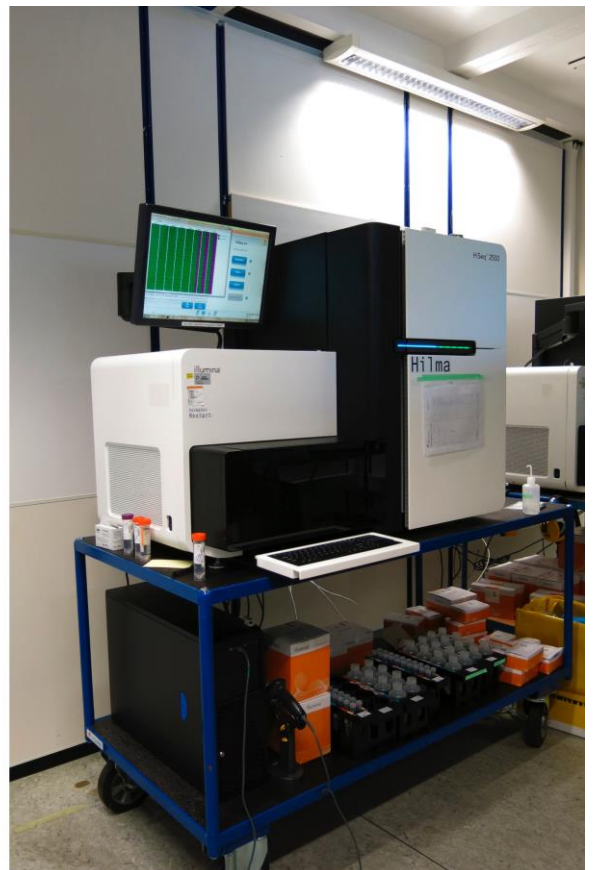
Møter:

Delta møter i HTS-enhet

Delta på samarbeidsmøter (EGG/EHD)

Litteratur:

Se Referanser.



Læringsmål medisinsk genetikk:

Ha god kunnskap om prinsippene for genomisk sekvenseringsteknologi. Ha kunnskap om indikasjon for slik analyse og tolkning av funn, samt svakheter, feilkilder og begrensninger ved analysen og tolkningen (GEN-072).

Ha kunnskap om prinsippene ved PCR og kjenne til de viktigste bruksområdene for analysen (GEN-076).

Ha god kunnskap om vurdering av VUS (variant av uavklart betydning), både på kopitall- og enkeltbasenivå (GEN-092).

Ha god kunnskap om prinsippene for genomisk sekvenseringsteknologi. Ha kunnskap om indikasjon for slik undersøkelse og tolkning av funn, samt svakheter, feilkilder og begrensninger ved analysen og tolkningen.

Variantvurdering (samme kriterier som Sanger-sekvensering)

aCGH

Tid: 12 uker

Innføringskurs i metodene vi har tilgjengelige (en av de første dagene de er på lab)

Prinsipp

Bruksområder

Begrensninger

Tidsbruk for analyse: Våtlab, svartider, kostnader.

Opplæringsplan aCGH

Kandidaten får en mer detaljert innføring i prinsippene for metoden, begrensninger etc., vises prosedyrene for aCGH i e-håndbok, og en person går gjennom hovedpunktene sammen med kandidaten (2 timer)

Kandidaten følger et oppsett på våt-lab + scanning/dataanalyse (to halve dager)

Kandidaten følger en person gjennom klassifisering og tolkning vha. Cytogenomics/NX Clinical, og vises prinsipper for sammenlikning, datasøk etc. (to halve dager)

Kandidaten får en innføring i nomenklatur, klassifisering og utsvaring, og får ca. 5 datasett som han/hun vurderer selvstendig. Disse datasettene skal ta for seg ulike problemstillinger (kjente funn/ukjente funn/sårbarhetsregioner/funn som bør valideres med cytogenetiske analyser etc)

Etter denne første delen av opplæringen, kan kandidaten starte på reelle caser (som 1. sjekker), og legge inn forslag til svar i SWL.

Kandidaten deltar på møter for aCGH/kromosomanalyser, og legger fram egne caser når man har startet med medisinsk validering.

Læringsmål medisinsk genetikk:

Ha god kunnskap om prinsippene for høyoppløselige metoder til å detektere kopitallsavvik. Ha god kunnskap om indikasjon for analysen og tolkning av både kopitallsvariasjon og områder med tap av heterozygositet (GEN-069).

Ha god kunnskap om gjeldende nomenklatur og internasjonale retningslinjer for svarutgivelse (GEN-091).

Ha god kunnskap om vurdering av VUS (variant av uavklart betydning), både på kopitall- og enkeltbasenivå (GEN-092).

Sjekkpunkter for laboratoriet:

Vurdere teknisk støy

Kjenne begrensningene for metoden

Gjenkjenne kjente funn, og forstå betydningen av kopitall (homozygot, hemizygot, dosesensitivitet)

Kjennskap til de vanligste mikrodelesjons/duplikasjons-syndromer

Identifisere funn som likner/overlapper med kjente funn

Gjenkjenne mosaikk, mistanke om ubalanserte translokasjoner

Forstå delesjoner/duplikasjoners betydning for genfunksjon (delesjon i regulatorisk område, delesjon i intron, duplikasjon av hele genet vs. deler av genet, posisjon av ekstra kopi, dominant vs. recessiv etc.)

og sykdommer forårsaket av kopitallsendringer

Kjennskap til mekanismer for hvordan kopitallsvarianter oppstår

Selvstendig utføre klassifiseringer av funn

Bruke de mest relevante databaser

Finne relevant litteratur

Forstå når det er uventet at man ikke finner noe, og hvordan man må forholde seg til det (når var det

forventet at søster hadde det samme? er det mistenkelig at vi ikke kan bekrefte funn fra annen metode?)

Vurdere funn i relasjon til opplysninger på rekvisisjonen, formulere svar og foreslå andre/videre analyser

OPPHOLD PÅ ENHET FOR HJERTEGENETIKK

Tid: Minimum 4 mnd. Minimum 25 veiledninger innen hjertegenetikk.

Informasjon om labben.
Gjennomgang av arbeidsflyt og rutiner.
Opplæring i Lipidregisteret.
Informasjon om genetisk betingede hjertesykdommer.

Kontakt med rekvirenter og vurdering av rekvisisjoner:

Inklusivt å gjøre seg kjent med indikasjoner for genetisk diagnostikk ved etablert eller mistenkt genetisk betinget hjertesykdom

Metodikk, tolkning og utsvaring

Gjøre seg kjent med hvilke molekylærgenetiske metoder som anvendes
Tolkning av varianter
Formulering av svarrapport /journalnotat

Forberedelse til genetisk veiledning:

Finne fram slektstre, samt mottatt informasjon om pasient.
Avklare eventuelt behov for supplerende opplysninger eller vurderinger før veiledningen kan gjennomføres.

Gjennomføring av genetisk veiledning:

Gjennomføre selvstendige genetiske veiledninger.

Etterarbeid genetisk veiledning:

Tilbakemelding til sekretariat om fremmøtte.
Journalføring i DIPS, samt nødvendig registrering i Lipidregisteret.
Motta eventuelle relaterte pasientforespørsler om ytterligere veiledning eller svar på spørsmål.
Følge med i Lipidregisteret når prøvesvar er klart for utsvaring.

Formidle prøvesvar til pasient:

Dobbeltsjekke prøvesvaret og mottakere/kopimottakere i Lipidregisteret før det ringes ut.
Kontakt til pasient med prøvesvar.
Journalføring i DIPS, samt nødvendig registrering i Lipidregisteret.
Planlegge videre oppfølging av pasient eller slektninger (f.eks. tilsendt rekvisisjon for testing av barn)

Etter utsvaring:

Motta eventuelle relaterte pasientforespørsler om ytterligere veiledning eller svar på spørsmål.

Nyttige tips:

-Egen mappe med DIPS-notat mal, powerpoint til veiledninger, etc. for LIS på Hjertegenetikk. I denne mappen ligger også en praktisk veileder for Lipidregisteret. (K:\Felles\KD\Delte\AMG\Lab Hjertegenetikk\LIS og veiledninger)
-eHåndbokprosedyre «Prøvesvar etter genetisk veiledning» (dokument id 129611)

Læringsmål medisinsk genetikk:

Ha god kunnskap om genetisk veiledning og genetisk utredning av tidlig og sent debuterende arvelige hjertekarsykdommer, herunder kardiomyopati, hjerterytmeforstyrrelser, lipidforstyrrelser og genetisk sykdom som i hovedsak affiserer blodkar, og selvstendig vurdere indikasjon for genetisk utredning. Ha kjennskap til prisippene bar slik utredning samt ha god kjennskap til tolkning av funn (GEN-08)

Prosedyrer:

Flytskjema diagnostiske prosesser – EHG
Oversikt diagnostisk virksomhet EHG
Genetisk veiledning EHG
Lipidregisteret - Generell bruk
Lipidregisteret - Utsending av svarbrev
HTS - TruSight Cardio Sequencing laboppsett EHG

Litteratur:

www.nktforfh.no

SUPPLERENDE LITTERATUR:

Noen av metodene man skal kjenne til i henhold målbeskrivelsen, benyttes ikke lenger i Seksjon for laboratoriediagnostikk. Det er derfor laget en kortfattet litteraturliste som LIS selv kan lese for å orientere seg om metoden.

Her er også viktige referanser for andre metoder.

Ha kjennskap til prinsippene ved Southern Blot analyse, samt kjenne til indikasjon for analysen og tolkning av funn. GEN-077

1. Southern, E.M. 1975. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J. Mol. Biol.*98:503-517.

Ha kjennskap til prinsippene ved gel elektroforese. GEN-080

1. Prosedyre: Agarosegeler og elektroforese

Ha kunnskap om hva en haplotype er og indikasjon for haplotyping. GEN-081

F.eks:

1. Rajan-Babu IS, et al. FMR1 CGG repeat expansion mutation detection and linked haplotype analysis for reliable and accurate preimplantation genetic diagnosis of fragile X syndrome. *Expert Rev Mol Med.* 2017;19:e10. 2017 doi:10.1017/erm.2017.10 (haplotypetesting i frb. med PGD)

2. Raphael Carapito et al.: Next-Generation Sequencing of the HLA locus: Methods and impacts on HLA typing, population genetics and disease association studies, *Human Immunology*, 2016;77:1016-1023

Ha kjennskap til prinsippene for analyse av cellefritt DNA. GEN-082

F.eks.

1. Bianchi DW et al.: Sequencing of Circulating Cell-free DNA during Pregnancy. *N Engl J Med* 2018; 379:464-473

Ha kjennskap til assosiasjonsstudier. GEN-083

F.eks.:

1. Visscher PM et al., Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet.* 2012;90(1):7-24.

2. Manolio TA, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461(7265):747-53.

Ha kjennskap til metoder for å undersøke 3D-genomstruktur, indikasjon for analysene og tolkning av resultat. GEN-084

1. Mishra A, Hawkins RD. Three-dimensional genome architecture and emerging technologies: looping in disease. *Genome Med.* 2017;9(1):87. doi:10.1186/s13073-017-0477-2

Referanser HTS:

1. Acuna-Hidalgo R, Veltman JA, Hoischen A. [New insights into the generation and role of de novo mutations in health and disease.](#) *Genome Biol* 2016; 17: 241
2. Wright CF, McRae JF, Clayton S, Gallone G, Aitken S, FitzGerald TW, Jones P, Prigmore E, Rajan D, Lord J, Sifrim A, Kelsell R, Parker MJ, Barrett JC, Hurler ME, FitzPatrick DR, Firth HV. [Making new genetic diagnoses with old data: iterative reanalysis and reporting from genome-wide data in 1,133 families with developmental disorders.](#) *Genet Med.* 2018 Jan 11. doi: 10.1038/gim.2017.246. [Epub ahead of print]
3. Acuna-Hidalgo R, Bo T, Kwint MP, van de Vorst M, Pinelli M, Veltman JA, Hoischen A, Vissers LE, Gilissen C. [Post-zygotic Point Mutations Are an Underrecognized Source of De Novo Genomic Variation.](#) *Am J Hum Genet.* 2015; 97: 67-74
4. Halvorsen M, Petrovski S, Shellhaas R, Tang Y, Crandall L, Goldstein D, Devinsky O. [Mosaic mutations in early-onset genetic diseases.](#) *Genet Med* 2016; 18: 746-9

5. Myers CT, Hollingsworth G, Muir AM, Schneider AL, Thuesmann Z, Knupp A, King C, Lacroix A, Mehaffey MG, Berkovic SF, Carvill GL, Sadleir LG, Scheffer IE, Mefford HC. [Parental Mosaicism in "De Novo" Epileptic Encephalopathies](#). *N Engl J Med* 2018; 378: 1646-1648.
6. Qin L, Wang J, Tian X, Yu H, Truong C, Mitchell JJ, Wierenga KJ, Craigen WJ, Zhang VW, Wong LC [Detection and Quantification of Mosaic Mutations in Disease Genes by Next-Generation Sequencing](#). *J Mol Diagn* 2016; 18: 446-453.
7. Rahbari R, Wuster A, Lindsay SJ, Hardwick RJ, Alexandrov LB, Turki SA, Dominiczak A, Morris A, Porteous D, Smith B, Stratton MR; UK10K Consortium, Hurles ME. [Timing, rates and spectra of human germline mutation](#). *Nat Genet.* 2016; 48:126-133
8. Jónsson H, Sulem P, Arnadóttir GA, Pálsson G, Eggertsson HP, Kristmundsdóttir S, Zink F, Kehr B Stefansson K. [Multiple transmissions of de novo mutations in families](#). *Nat Genet* 2018 Nov 5. doi: 10.1038/s41588-018-0259-9. [Epub ahead of print]
9. King DA, Fitzgerald TW, Miller R, Canham N, Clayton-Smith J, Johnson D, Mansour S, Stewart F, Vasudevan P, Hurles ME; DDD Study. [A novel method for detecting uniparental disomy from trio genotypes identifies a significant excess in children with developmental disorders](#). *Genome Res* 2014; 24: 673-87
10. Posey JE, Harel T, Liu P, Rosenfeld JA, James RA, Coban Akdemir ZH, Walkiewicz M, Bi W, Xiao R, Ding Y, Xia F, Beaudet AL, Muzny DM, Gibbs RA, Boerwinkle E, Eng CM, Sutton VR, Shaw CA, Plon SE, Yang Y, Lupski JR [Resolution of Disease Phenotypes Resulting from Multilocus Genomic Variation](#). *N Engl J Med* 2017; 376: 21-31
11. Karaca E, Posey JE, Coban Akdemir Z, Pehlivan D, Harel T, Jhangiani SN, Bayram Y, Song X, Bahrambeigi V, Yuregir OO, Bozdogan S, Yesil G, Isikay S, Muzny D, Gibbs RA, Lupski JR. [Phenotypic expansion illuminates multilocus pathogenic variation](#). *Genet Med.* 2018 Apr 26. doi: 10.1038/gim.2018.33. [Epub ahead of print]
12. Splinter K, Adams DR, Bacino CA, Bellen HJ et al. [Undiagnosed Diseases Network]. [Effect of Genetic Diagnosis on Patients with Previously Undiagnosed Disease](#). *N Engl J Med.* 2018 Oct 10. doi: 10.1056/NEJMoa1714458. [Epub ahead of print]
13. Nambot S, Thevenon J, Kuentz P, Duffourd Y, et al [Orphanomix Physicians' Group]. [Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of rare disorders with congenital anomalies and/or intellectual disability: substantial interest of prospective annual reanalysis](#). *Genet Med* 2018; 20: 645-654
14. Need AC, Shashi V, Schoch K, Petrovski S, Goldstein DB. [The importance of dynamic re-analysis in diagnostic whole exome sequencing](#). *J Med Genet* 2017; 54: 155-156
15. Bergant G, Maver A, Lovrecic L, Čuturilo G, Hodzic A, Peterlin B [Comprehensive use of extended exome analysis improves diagnostic yield in rare disease: a retrospective survey in 1,059 cases](#). *Genet Med.* 2018; 20: 303-312
16. Costain G, Jobling R, Walker S, Reuter MS, Snell M, Bowdin S, Cohn RD, Dupuis L, Hewson S, Mercimek-Andrews S, Shuman C, Sondheimer N, Weksberg R, Yoon G, Meyn MS, Stavropoulos DJ, Scherer SW, Mendoza-Londono R, Marshall CR. [Periodic reanalysis of whole-genome sequencing data enhances the diagnostic advantage over standard clinical genetic testing](#). *Eur J Hum Genet.* 2018; 26: 740-744.
17. SoRelle JA, Thodeson DM, Arnold S, Gotway G, Park JY. [Clinical Utility of Reinterpreting Previously Reported Genomic Epilepsy Test Results for Pediatric Patients](#). *JAMA Pediatr.* 2018 Nov 5:e182302. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.2302. [Epub ahead of print]
18. Tsai GJ, Rañola JMO, Smith C, Garrett LT, Bergquist T, Casadei S, Bowen DJ, Shirts BH. [Outcomes of 92 patient-driven family studies for reclassification of variants of uncertain significance](#). *Genet Med.* 2018 Oct 30. doi: 10.1038/s41436-018-0335-7. [Epub ahead of print]
19. Wright M, Menon V, Taylor L, Shashidharan M, Westercamp T, Ternent CA. [Factors predicting reclassification of variants of unknown significance](#). *Am J Surg.* 2018 Sep 7. pii: S0002-9610(18)30045-X. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.08.008. [Epub ahead of print]
20. Narravula A, Garber KB, Askree SH, Hegde M, Hall PL [Variants of uncertain significance in newborn screening disorders: implications for large-scale genomic sequencing](#). *Genet Med.* 2017; 19: 77-82.

Referanser aCGH:

Nasjonal veileder for genomisk kopitallsavvik v2.0, 2018, referanselisten nedenunder er stort sett hentet fra veilederen.

1. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *American journal of human genetics.* 2010;86(5):749-764.
2. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* 2011;13(7):680-685.
3. Kaminsky EB, Kaul V, Paschall J, et al. An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* 2011;13(9):777-784.

4. de Leeuw N, Dijkhuizen T, Hehir-Kwa JY, et al. Diagnostic interpretation of array data using public databases and internet sources. *Human mutation*. 2012;33(6):930-940.
5. Riggs ER, Church DM, Hanson K, et al. Towards an evidence-based process for the clinical interpretation of copy number variation. *Clin Genet*. 2012;81(5):403-412.
6. Duzkale H, Shen J, McLaughlin H, et al. A systematic approach to assessing the clinical significance of genetic variants. *Clinical Genetics*. 2013;84(5):453-463.
7. Gardiner C, Wellesley D, Kilby MD, Kerr B. Recommendations for the use of chromosome microarray in pregnancy. June 2015. Unique document number G144 In. London: The Royal College of Pathologists; 2015.
8. Hehir-Kwa JY, Pfundt R, Veltman JA, de Leeuw N. Pathogenic or not? Assessing the clinical relevance of copy number variants. *Clinical Genetics*. 2013;84(5):415-421.
9. Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, Cuckle H, Shaffer LG. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2013;15(6):478-481. Gyldig fra 29.01.2018 Side 11

10. South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2013;15(11):901-909.
11. Gentikkportalen www.genetikkportalen.no. Accessed 03.11, 2017.
12. Professional guidelines for clinical cytogenetics. Constitutional postnatal chromosomal microarray. Best practice guidelines. 2011 v2.00. In: Association for Clinical Cytogenetics; 2011.
13. Zahir FR, Marra MA. Use of Affymetrix Arrays in the Diagnosis of Gene Copy-Number Variation. *Current protocols in human genetics*. 2015;85:8.13.11-13.
14. Vanakker O, Vilain C, Janssens K, et al. Implementation of genomic arrays in prenatal diagnosis: the Belgian approach to meet the challenges. *European journal of medical genetics*. 2014;57(4):151-156.
15. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M. *ISCN 2013: An internasjonalt system for Human Cytogenetisk Nomenclature*. Basel: S. Karger AG; 2013.
16. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M. *ISCN 2016: An internasjonalt system for Human Cytogenetisk Nomenclature*. Basel: S. Karger AG; 2016.
17. Pathologists TRCo. Recommendations for the use of chromosome microarray in pregnancy June 2015. [Recommendations]. 2015; 1-17. Available at: http://www.bsgm.org.uk/media/956141/g144_useofcmapregnancy_jun15.pdf.
18. Girirajan S, Eichler EE. Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders. *Human molecular genetics*. 2010;19(R2):R176-187.
19. Silva M et al., *Eur J Hum Gen* 2019;27:1-16: European guidelines for constitutional cytogenomic analysis