

Ulotka dla lekarzy: Test do oznaczania 139 wariantów genotypu mukowiscydozy

DO STOSOWANIA W DIAGNOSTYCE IN VITRO

Mukowiscydoza a badania genetyczne

Mukowiscydoza (ang. cystic fibrosis, CF) jest chorobą przewlekłą atakującą wiele układów narządowych, w szczególności układ oddechowy i pokarmowy. Jest ona najczęstszą zagrażającą życiu chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie w Stanach Zjednoczonych; jej rozwój jest wynikiem odziedziczenia od każdego z rodziców wadliwej kopii genu kodującego błonowy regulator przewodnictwa związany z mukowiscydozą (*CFTR*)^{1,2}. Rozpoznanie mukowiscydozy stawiane jest zazwyczaj w oparciu o wyniki programów badań przesiewowych u noworodków i potwierdzone badaniem stężenia chlorków w pocie przed ukończeniem drugiego roku życia³. Jak dotąd zidentyfikowano ponad 1900 wariantów genu *CFTR*, przy czym jedynie dość niewielka podgrupa wariantów została przebadana klinicznie i funkcjonalnie oraz określona jako warianty wywołujące mukowiscydozę⁴. Wariant (nazywany niekiedy „mutacją”, jeżeli jest przyczyną choroby) to odmiana genu identyfikowana jako różna od prawidłowej sekwencji referencyjnej („typu dzikiego”), z którą jest porównywana. Warianty genu *CFTR* mogą być wariantami wywołującymi chorobę, wariantami o różnych konsekwencjach klinicznych, wariantami łagodnymi lub wariantami o nieokreślonym znaczeniu. Warianty o różnych konsekwencjach klinicznych mogą wywoływać mukowiscydozę jedynie w pewnych okolicznościach lub mieć związek ze schorzeniami pokrewnymi mukowiscydozie.

Jaka jest oczekiwana długość życia pacjentów z mukowiscydozą w Stanach Zjednoczonych?

Długość i jakość życia osoby chorej na mukowiscydozę w dużym stopniu zależy od wielu różnych czynników, w tym od stopnia ciężkości choroby i momentu rozpoczęcia leczenia. Należy mieć na uwadze, że nie wszystkie mutacje genu *CFTR* prowadzą do ciężkiej postaci choroby. U wielu osób postaci mukowiscydozy są łagodne, podczas gdy inni mogą cierpieć na umiarkowaną lub ciężką postać choroby. Dane z rejestru pacjentów Fundacji na rzecz Mukowiscydozy, śledzącego dane zdrowotne pacjentów leczonych w akredytowanych przez Fundację ośrodkach leczniczych wskazują, że ponad 47% wszystkich pacjentów z mukowiscydozą ma 18 lub więcej lat, zaś aktualna mediana całkowitego przeżycia wynosi 38,3 lat⁵.

Epidemiologia mukowiscydozy

Mukowiscydoza jest jednym z najczęstszych schorzeń genetycznych dziedziczonych autosomalnie recesywnie^{6,7}. Częstość występowania choroby szacuje się na jedno na 2000–4000 żywych urodzeń; populację chorych w Stanach Zjednoczonych szacuje się na około 30 000 osób⁸. Mukowiscydoza występuje tam z różną częstością w różnych rasach i grupach etnicznych, dotykając jednej na 3000 osób rasy kaukaskiej, jednej na 9200 osób pochodzenia latynoskiego, jednej na 10 900 osób z grupy rdzennych Amerykanów, jednej na 15 000 osób rasy afroamerykańskiej i jednej na 31 000 osób rasy azjatyckiej^{8,9}.

Badanie genetyczne i identyfikacja nosicieli genu mukowiscydozy

Badanie nosicielstwa pozwala na określenie, czy dana osoba posiada określony wariant genu *CFTR*. Zakres badania ograniczony jest do wariantów, o których wiadomo, że są odpowiedzialne za mukowiscydozę. W przypadku, gdy oboje rodziców posiada wariant wywołujący chorobę, ryzyko odziedziczenia przez dziecko obu tych genów, co prowadzi do rozwoju choroby, wynosi jeden do czterech. Odsetki wykrywalności nosicielstwa

zależą od pochodzenia rasowego i etnicznego danej osoby, jako że wiele mutacji występuje tylko w niektórych grupach etnicznych. Nosicielami którejś z mutacji genu mukowiscydozy jest ponad 10 milionów Amerykanów. Aktualne częstości występowania nosicielstwa mutacji genu *CFTR* dla poszczególnych grup etnicznych w Stanach Zjednoczonych, oszacowane na podstawie badań kohorty skierowanych na badania nosicielstwa 364 890 osób bez mukowiscydozy w wywiadzie rodzinnym zawiera [Tabela 1](#).

Tabela 1 Ogólna częstość występowania nosicielstwa mutacji genu mukowiscydozy w różnych grupach etnicznych w Stanach Zjednoczonych¹⁰

Grupa etniczna	Obserwowana częstość nosicielstwa
Afroamerykanie	1 na 84
Żydzi aszkenazyjscy	1 na 29
Azjaci	1 na 242
Biali (rasa kaukaska)	1 na 28
Latynosi	1 na 59
Żydzi	1 na 32
Azjaci (Bliski Wschód)	1 na 91
Rdzenni Amerykanie	1 na 70
Azjaci (Azja Południowa)	1 na 118
Inni	1 na 111
Inni: pochodzenie z > 1 grupy etnicznej	1 na 34
Inni: pochodzenie częściowo afroamerykańskie	1 na 56
Inni: pochodzenie częściowo kaukaskie	1 na 32
Inni: pochodzenie częściowo latynoskie	1 na 51
Nie podano	1 na 37
Wszyscy ogółem	1 na 38

Panele testów genetycznych

Badania w kierunku mutacji genetycznych dla genu mukowiscydozy mogą znacznie się różnić między poszczególnymi laboratoriami, w zależności od określonego oznaczenia stosowanego przez dane laboratorium. Niektóre laboratoria ograniczają zakres badań do 23 pan-etnicznych wariantów wywołujących mukowiscydozę zalecanych przez Amerykańskie Kolegium Genetyki Medycznej (ang. American College of Medical Genetics, ACMG) w wytycznych z 2004 r.¹¹ oraz przez Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (ang. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) w wytycznych z 2011 r.¹², podczas gdy inne laboratoria uwzględniają w swoich badaniach dodatkowe częste i rzadsze warianty spotykane w bardziej zróżnicowanych etnicznie populacjach^{2,5,10,13}. Warianty uwzględnione w panelu zalecanym przez ACMG zostały wybrane w oparciu o częstość występowania w ogólnej populacji Stanów Zjednoczonych oraz o znany związek z chorobą o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Istotność kliniczna ww. wariantów uwzględnionych w teście do oznaczania 139 wariantów genotypu mukowiscydozy oparta jest na informacjach zgromadzonych i opublikowanych w ramach projektu CFTR2^{14,15}. Projekt CFTR2 powiązany jest z wyjściową bazą danych nt. mutacji genu mukowiscydozy (znaną obecnie jako CFTR1) przeznaczoną do gromadzenia zidentyfikowanych wariantów genu *CFTR* dla potrzeb międzynarodowej społeczności prowadzącej badania nad mukowiscydozą. Projekt CFTR2 jest efektem międzynarodowej współpracy naukowców prowadzących badania nad mukowiscydozą, lekarzy klinicystów i twórców rejestrów mającej na celu skategoryzowanie wszystkich wariantów zidentyfikowanych w bazie danych 39 696 pacjentów z mukowiscydozą w oparciu o zdolność wywoływania mukowiscydozy, tj. jako mutacji wywołujących mukowiscydozę, mutacji o różnych konsekwencjach klinicznych (ang. mutations of varying clinical consequence, MVCC), mutacji o nieokreślonym znaczeniu i mutacji niewywołujących mukowiscydozy (tj. mutacji łagodnych lub obojętnych)^{14,15}.

Klasyfikacja tych wariantów opiera się na danych klinicznych (tj. wartościach stężeń chlorku sodu, wynikach badań czynnościowych płuc i trzustki), badaniach czynnościowych *in vitro* (tj. syntezy, maturacji, ekspresji, czynności i przewodnictwa chlorkowego białka CFTR) oraz badaniach penetracji (z udziałem pozornie zdrowych i płodnych ojców pacjentów z mukowiscydozą w celu zbadania ewentualnych wariantów genu *CFTR* występujących na allelu nieprzekazanym chorym synom)¹⁴. Według stanu na wrzesień 2013 r. w ramach projektu CFTR2 zidentyfikowano ponad 160 wariantów występujących u pacjentów z mukowiscydozą z częstością >0,01%, z czego 134 unikalne warianty (zdefiniowane w oparciu o zmiany na poziomie nukleotydowym i odpowiadające 129 wariantom w bazie danych CFTR2) sklasyfikowano jako warianty wywołujące mukowiscydozę^{14,15}.

Charakterystyka testu do oznaczania 139 wariantów genotypu mukowiscydozy

Badanie z wykorzystaniem testu do oznaczania 139 wariantów genotypu mukowiscydozy wykonuje się na DNA wyodrębnionym z próbki krwi pełnej. Test umożliwia oznaczenie 134 wariantów wywołujących mukowiscydozę, jednego wariantu wchodzącego w skład panelu badań zalecanych przez ACMG (R117H, mutacja klasyfikowana przez CFTR2 jako mutacja o różnych konsekwencjach klinicznych, MVCC); jednego warunkowo raportowanego wariantu modyfikującego (*poliTG/polIT*) oraz trzech warunkowo raportowanych wariantów łagodnych (I506V, I507V, F508C)¹⁶ – razem 139 raportowanych wariantów.

Uwzględnione w teście 134 warianty wywołujące mukowiscydozę odpowiadają 129 wariantom odpowiedzialnym za mukowiscydozę w bazie danych CFTR2. Baza danych CFTR2 zawiera pięć wariantów wywołujących mukowiscydozę, dla których ta sama zmiana na poziomie białkowym może być wynikiem dwóch różnych zmian na poziomie nukleotydowym [np. S466X(C>A) i S466X(C>G)]. Wyżej wymienionych pięć wariantów figuruje w bazie danych CFTR2 w oparciu o kodon aminokwasowy (np. S466X), natomiast test umożliwia raportowanie każdego z pojedynczych wariantów [np. S466X(C>A) i S466X(C>G)]. Listę 139 wariantów raportowanych przez test do oznaczania 139 wariantów genotypu mukowiscydozy przedstawia [Tabela 2](#).

Tabela 2 Podsumowanie wariantów raportowanych przez test do oznaczania 139 wariantów genotypu mukowiscydozy

[Warianty wymienione w kolejności współrzędnych genomowych; **pogrubiona czcionka** = ACMG-23; *kursywa* = wariant raportowany warunkowo; ** = poddano walidacji w oparciu o próbki syntetyczne]

M1V**	T338I**	Q552X	3121-1G>A**
CFTR dele2,3	1154insTC	R553X	3272-26A>G
Q39X**	S341P**	A559T	L1065P**
E60X	R347H	R560T	R1066C
P67L	R347P	R560K**	R1066H
R75X	R352Q	1811+1,6kb A>G**	L1077P**
G85E	1213delT**	1812-1 G>A	W1089X
394delTT	1248+1G>A**	E585X**	Y1092X(C>A)
405+1 G>A**	1259insA**	1898+1G>A	Y1092X(C>G)**
406-1G>A	W401X (c.1202G>A)**	1898+3A>G**	M1101K
E92X	W401X (c.1203G>A)**	2143delT	E1104X**
E92K**	1341+1G>A**	R709X	R1158X
Q98X**	<i>poliTG/polIT</i>	K710X	R1162X
457TAT>G**	1461ins4**	2183delAA>G	3659delC
D110H	A455E	2184insA	S1196X
R117C	1525-1G>A**	2184delA	W1204X (c.3611G>A)**

R117H	S466X (C>A)**	2307insA	W1204X (c.3612G>A)**
Y122X	S466X (C>G)	L732X**	3791delC
574delA**	L467P**	2347delG**	3849+10kbC>T
621+1G>T	1548delG†	R764X	G1244E**
663delT	S489X**	2585delT**	3876delA
G178R	S492F**	E822X**	S1251N
711+1G>T	Q493X	2622+1G>A**	3905insT
711+3A>G**	I507del	E831X**	W1282X
711+5 G>A**	F508del	W846X	4005+1G>A**
712-1 G>T**	1677delTA	R851X**	N1303K
H199Y**	V520F	2711delT**	4016insT**
P205S	Q525X**†	2789+5G>A	Q1313X**
L206W	1717-8G>A	Q890X	4209TGTT>AA**
Q220X**	1717-1G>A	L927P**	CFTRdele22,23
852del22**	G542X	S945L**	4382delA**
1078delT	S549R (c.1645A>C)	3007delG**	<i>I506V</i>
G330X	S549R (c.1647T>G)	G970R**	<i>I507V</i>
R334W	S549N	3120G>A	<i>F508C</i>
I336K	G551D	3120+1G>A	

† Wariant klasyfikowany jako wariant wywołujący mukowiscydozę w bazie danych CFTR2¹⁵ oraz jako wariant nieokreślony w publikacji Sosnaya¹⁴. Klasyfikacja podana w bazie danych jest bardziej aktualna i odzwierciedla wyniki zakończonych badań czynnościowych niedostępnych w momencie publikacji pracy Sosnaya. Oczekuje się, że użycie testu wykrywającego wszystkie ww. warianty pozwoli na wykrycie co najmniej 95,4% alleli odpowiedzialnych za mukowiscydozę w kohorcie pacjentów z mukowiscydozą uczestniczących w projekcie CFTR2. Użycie niniejszego panelu powinno również podnieść odsetek wykrywania par rodziców obarczonych ryzykiem wystąpienia mukowiscydozy u dzieci do ok. 91% w porównaniu do 72% par wykrywanych w oparciu o zalecany przez ACMG panel 23 wariantów¹⁴. Powyższe szacunki zależą jednak od rozpowszechnienia i częstości występowania poszczególnych wariantów w różnych rejonach geograficznych i grupach etnicznych.

Przeznaczenie testu

- ▶ Niniejszy test jest przeznaczony do oceny nosicielstwa 139 istotnych klinicznie wariantów genu błonowego regulatora przewodnictwa związanego z mukowiscydozą (*CFTR*), w tym wariantów zalecanych w wytycznych ACMG z 2004 r.¹¹ i ACOG z 2011 r.¹².
- ▶ Test jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych w wieku rozrodczym.
- ▶ Test jest przeznaczony do stosowania w potwierdzających badaniach diagnostycznych u noworodków i dzieci.
- ▶ Test jest przeznaczony do wykorzystania w charakterze wstępnego testu mającego pomóc w diagnostyce pacjentów z podejrzeniem mukowiscydozy.



PRZESTROGA

Niniejszy test nie jest przeznaczony do badań przesiewowych noworodków, diagnostyki prenatalnej, badań preimplantacyjnych ani samodzielnych badań diagnostycznych.

- ▶ Test do oznaczania 139 wariantów genotypu mukowiscydozy jest przeznaczony do stosowania wyłącznie z przepisu lekarza.

Charakterystyka działania testu

Działanie testu scharakteryzowano w oparciu o porównanie z dwiema metodami referencyjnymi: dwukierunkowym sekwencjonowaniem metodą Sanger'a oraz zwalidowanym oznaczeniem PCR, w celu zweryfikowania dokładności testu w wykrywaniu 139 wariantów genowych. Ze względu na rzadkość wielu wariantów oznaczanych w teście nie było możliwe uzyskanie próbek klinicznych wszystkich wariantów. W związku z tym dokładność wykrywania niektórych wariantów ustalono przy użyciu syntetycznych próbek składających się ze złożonych konstruktów plazmidowych zmieszanych z DNA typu dzikiego w ramach symulacji heterozygotycznych próbek. Test był w stanie dokładnie zidentyfikować warianty obecne we wszystkich próbkach z całkowitą dokładnością >99,99%. W badaniach odtwarzalności oznaczeń przeprowadzonych w trzech ośrodkach stosujących test stwierdzono, że odtwarzalność wykrywania wariantów wynosi 99,77% dla wyników dodatnich i 99,88% dla wyników ujemnych.

Przewodnik po interpretacji wyników

Wyniki testu należy interpretować w kontekście obserwacji klinicznych, wywiadu rodzinnego i innych danych laboratoryjnych. Badania molekularne mogą nie wykrywać wszystkich możliwych mutacji wywołujących mukowiscydozę. Wynik ujemny nie wyklucza możliwości występowania u badanej osoby niezidentyfikowanej mutacji genu *CFTR*. Wynik testu należy interpretować razem z innymi dostępnymi informacjami laboratoryjnymi i klinicznymi. Wszelkich interpretacji klinicznych wykrytych wariantów powinni dokonywać certyfikowani patologowie molekularni, kliniczni genetycy molekularni lub równoważni specjaliści. Zaleca się, aby lekarz zlecający test skonsultował się z certyfikowanym klinicznym genetykiem medycznym lub doradcą genetycznym. Skorzystanie z pomocy doradcy genetycznego zaleca się również pacjentom. Dodatkowe informacje można uzyskać na stronach Fundacji na rzecz Mukowiscydozy (ang. Cystic Fibrosis Foundation; www.cff.org), Projektu na rzecz Klinicznej i Czynnościowej Translacji Genu CFTR (CFTR2) (ang. Clinical and Functional Translation of CFTR; www.cftr2.org) oraz Amerykańskiego Kolegium Genetyków Medycznych (ang. American College of Medical Genetics; www.acmg.net).

Ograniczenia testu

- ▶ Otrzymane wyniki należy wykorzystywać i interpretować w kontekście pełnej oceny stanu klinicznego pacjenta.
- ▶ Produkt został zaprojektowany tak, aby wykrywać określoną podgrupę znanych wariantów genu *CFTR*, jednak jego zakres nie obejmuje wszystkich stwierdzonych wariantów genu *CFTR*. W związku z tym brak identyfikacji wariantu nie gwarantuje, że w analizowanych próbkach nie są obecne inne warianty genu *CFTR*.
- ▶ Dla czterech wariantów uznanych za sprawiające problem interpretacyjny z powodu złożoności ich związku z innymi wariantami ACMG/ACOG zaleca raportowanie warunkowe. Do warunkowo raportowanych wariantów wykrywanych przez test do oznaczania 139 wariantów genotypu mukowiscydozy należą region poliTG/poliT (raportowany w przypadku identyfikacji wariantu R117H) oraz łagodne warianty I506V, I507V i F508C¹⁶ (raportowane w przypadku zidentyfikowania homozygotycznych mutacji F508del lub I507del).



UWAGA

Ponieważ niniejszy test jest testem opartym na sekwencjonowaniu, raportowanie trzech łagodnych polimorfizmów nie zakłóca raportowania delekcji F508del lub I507del. W związku z tym do wykrytego wyniku nie będą nanoszone żadne poprawki.

- ▶ Test nie pozwala na ustalenie, czy orientacja wariantu poliTG/poliT jest orientacją *cis*, czy też *trans* względem wariantu R117H. U pacjentów z wariantem R117H należy wykonać dodatkowe badanie w celu stwierdzenia, czy wariant poliTG/poliT, mogący wpływać na fenotyp kliniczny (np. 12-13(TG) lub 5T) znajduje się w orientacji *cis*, czy też *trans* względem wariantu R117H.
- ▶ Częstotliwość występowania identyfikowanych przez niniejszy test wariantów jest różna w różnych populacjach.
- ▶ Choć w przypadku niektórych wariantów dostępnych jest wiele informacji na temat stopnia ciężkości choroby, w przypadku innych ilość informacji jest ograniczona i oparta na ograniczonej liczbie opisanych przypadków klinicznych.

- ▶ W przypadku wariantów zwalidowanych wyłącznie w oparciu o próbki syntetyczne (Tabela 2) zaleca się, aby laboratorium przed sporządzeniem raportu z wynikami zweryfikowało obecność danego wariantu inną zwalidowaną metodą. Informacje na temat stosowanej procedury badawczej można uzyskać, kontaktując się z danym laboratorium.
- ▶ Błędy laboratoryjne zdarzają się rzadko, jednak nie można ich wykluczyć. Ukryte różnice w DNA pacjenta lub inne czynniki analityczne mogą mieć wpływ na działanie testu, a w konsekwencji na wykrywanie lub niewykrywanie danych wariantów.

Bibliografia

- 1 Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C i wsp. (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, Stern DL, Cheng E, Cutting GR. (2008) CFTR related disorders. *Gene Reviews.* Seattle (WA): University of Washington; 2008. Dostęp pod adresem www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250. Zaktualizowano 19 lutego 2008 r.
- 3 U.S. National Newborn Screening Status Report genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf. Zaktualizowano 6 stycznia 2013 r.
- 4 Baza danych nt. mutacji genu mukowiscydozy (CFTR1). www.genet.sickkids.on.ca/app. [online] wrzesień 2013 r.
- 5 Rejestr fundacji na rzecz pacjentów z mukowiscydozą: raport roczny z 2010 r.
- 6 www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002052.html.
- 7 www.nlm.nih.gov/medlineplus/geneticdisorders.html.
- 8 Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL, Cheng E, Gibson RL i wsp. (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 [online] grudzień 2012 r.
- 10 Rohlf EM, Zhou Z, Heim R, Nagan N, Rosenblum L i wsp. (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 i wsp. (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 i wsp. (2013) Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet.* 2013 Oct; 45(10): 1160–7.
- 15 Projekt na rzecz Klinicznej i Czynnościowej Translacji Genu CFTR (CFTR2). www.cftr2.org. [online] wrzesień 2013 r.
- 16 Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, Richards CS, Watson MS, Desnick RJ. (marzec/kwiecień 2001 r.) Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genetics in Medicine* 3(2): 149–154.

Patenty i znaki towarowe

Niniejszy dokument oraz jego treść stanowią własność firmy Illumina, Inc. oraz jej podmiotów zależnych („Illumina”) i są przeznaczone wyłącznie do użytku zgodnego z umową przez klienta firmy w związku z użytkowaniem produktów opisanych w niniejszym dokumencie, z wyłączeniem innych celów. Niniejszy dokument oraz jego treść nie będą wykorzystywane ani rozpowszechniane do innych celów i/lub publikowane w inny sposób, ujawniane ani kopiowane bez pisemnej zgody firmy Illumina. Firma Illumina na podstawie niniejszego dokumentu nie przenosi żadnych licencji podlegających przepisom w zakresie patentów, znaków towarowych czy praw autorskich ani prawu powszechnemu lub prawom pokrewnym osób trzecich.

W celu zapewnienia właściwego i bezpiecznego użytkowania produktów opisanych w niniejszym dokumencie podane instrukcje powinny być ściśle przestrzegane przez wykwalifikowany i właściwie przeszkolony personel. Przed rozpoczęciem użytkowania tych produktów należy zapoznać się z całą treścią niniejszego dokumentu.

NIEZAPOZNANIE SIĘ LUB NIEDOKŁADNE PRZESTRZEGANIE WSZYSTKICH INSTRUKCJI PODANYCH W NINIEJSZYM DOKUMENCIE MOŻE SPOWODOWAĆ USZKODZENIE PRODUKTÓW LUB OBRAŻENIA CIAŁA UŻYTKOWNIKÓW LUB INNYCH OSÓB ORAZ USZKODZENIE INNEGO MIENIA, A TAKŻE SPOWODUJE UNIEWAŻNIENIE WSZELKICH GWARANCJI DOTYCZĄCYCH PRODUKTÓW.

FIRMA ILLUMINA NIE PONOSI ODPOWIEDZIALNOŚCI ZA NIEWŁAŚCIWE UŻYTKOWANIE PRODUKTÓW (W TYM ICH CZĘŚCI I OPROGRAMOWANIA) OPISANYCH W NINIEJSZYM DOKUMENCIE.

©2021 Illumina, Inc. Wszelkie prawa zastrzeżone.

Wszystkie znaki towarowe są własnością firmy Illumina, Inc. lub ich odpowiednich właścicieli. Szczegółowe informacje na temat znaków towarowych można znaleźć na stronie www.illumina.com/company/legal.html.

AMPure, Beckman i Beckman Coulter są znakami towarowymi lub zastrzeżonymi znakami towarowymi firmy Beckman Coulter, Inc.

Informacje kontaktowe



Illumina

5200 Illumina Way

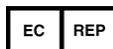
San Diego, California 92122, USA

+1 800 809 ILMN (4566)

+1 858 202 4566 (poza Ameryką Północną)

techsupport@illumina.com

www.illumina.com



Illumina Netherlands B.V.

Steenoven 19

5626 DK Eindhoven

Holandia

Sponsor australijski

Illumina Australia Pty Ltd

Nursing Association Building

Level 3, 535 Elizabeth Street

Melbourne, VIC 3000

Australia