

GenVInSet

HLA-C*06

Návod k použití

Kit for HLA-C*06 group of alleles
detection

For In Vitro Diagnostic Use

References GVS-C06-48 (48 tests)
GVS-C06-24 (24 tests)

Store from -18 to -30°C



Rev. 01 / 2019-08-09



Blackhills Diagnostic Resources, S.L.
Camino del Pilón 86, Casa 7 Local. 50011- Zaragoza -Spain
www.blackhillsdiagnostic.com

Obsah

1. Použití	3
2. Souhrn a vysvětlení	4
3. Principy postupu	6
4. Obsah soupravy	7
5. Skladování soupravy	8
6. Materiál potřebný, ale nedodávaný	9
7. Odběr vzorku a příprava	10
8. Postup	11
9. Výsledky	13
10. Kontrola kvality	14
11. Specifická pracovní data	15
12. Alely detekované pomocí GenVinSetu HLA-C*06 (IMGT-HLA3.33.0)	16
13. Omezení metody	19
14. Problémy	20
15. Odkazy	23
16. Poznámka odběrateli	24

1. Použití

GENVINSET HLA C*06 je souprava pro detekci skupiny alel pomocí Real Time PCR pomocí specifických primerů a prób hydrolýzy PCR (technologie Taqman[®]).

2. Souhrn a vysvětlení

Psoriasis vulgaris (PsV) je chronické zánětlivé onemocnění kůže, charakterizované epidermální hyperplazií, zánětlivou buněčnou infiltrací a vaskulární remodelací [1, 2]. Vyskytuje se přibližně ve 2% běžné populace. Kožní projevy psoriázy jsou zjevné a mají negativní dopad na kvalitu života pacientů. Navíc se u více než 40% psoriatických pacientů rozvine psoriatická artritida; u 5% psoriatických pacientů je psoriatická artritida závažná a deformativní [3]. Má komplexní etiologii která zahrnuje jak genetické tak environmentální faktory. Nicméně základní příčina psoriázy zůstává neznámá.

Rodinné studie ukázaly, že psoriáza má genetický základ a je multifaktoriální ve většině, ne-li ve všech případech [4]. I přes četné studie genetických linií, které vedly ke 19 kandidátním lokusům, identita genu zůstává stále neznámá [5]. Nicméně je obecná shoda, že hlavní genetickou determinantou psoriázy označované jako "psoriasis susceptibility 1" (PSORS1 [MIM 177900]), Zůstává hlavní histokompatibilní komplex (MHC) [6].

Existence alelických asociací mezi psoriázou a lidským leukocytárním antigenem (HLA) genu v MHC, byla zvažována už před více než 100 lety [7]. Jako hlavní genetický polymorfismus byla identifikován HLA-C*06 a identifikuje psoriázu s časným nástupem (type 1) [8] a guttátový subtyp psoriázy. Celosvětově se četnost výskytu alel HLA-C*06 značně liší a může se pohybovat od 14,1% do 59,1%, zatímco procento pacientů s psoriázou nesoucích HLA-C * 06 se pohybuje od 10,5% do 77,2 %, podle Chen et al. [9]. Přestože je C*06 s onemocněním vysoce spojen, frekvence alel neodráží přímo prevalenci patologie. Patogeneze psoriázy integruje genetické, environmentální a imunologické faktory.

Biologická agents představují pokročilý typ léčby lupénky. Klinické studie však prokázaly, že i vysoce selektivní léky nejsou účinné u všech pacientů a mohou být spojeny se závažnými vedlejšími účinky [10].

Několik studií prokázalo významné zvýšení odpovědi na léčbu ustekinumabem u HLA-C*06 pozitivních pacientů [10-14]. Talamonti a kol. uvedli, že pacienti s pozitivní HLA-C*06 reagují na ustekinumab rychleji a lépe než pacienti s HLA-C*06 negativní, 96,3% z nich dosáhlo PASI 75 v 28. týdnu, oproti 72,7% u negativních pacientů s C*06 [10]. Podobné výsledky byly zjištěny u čínských pacientů, u nichž více pozitivních pacientů C*06 dosáhlo PASI 75 a PASI 90 ve 4 a 28 týdnech, ve srovnání s C*06 negativními pacienty [14].

Ukázalo se, že přítomnost HLA-C 06 ovlivňuje různé aspekty psoriázy, od genetické vnímavosti až po klinické projevy, komorbiditu a účinnost léčby. Je zajímavé, že ačkoli pozitivita alely je obvykle spojena se závažnější a nestabilnější formou onemocnění, zdá se, že odpověď na léčbu je výhodnější jak pro konvenční, tak pro určité biologické látky.

To vše podtrhuje roli HLA-C*06 nejen jako markeru citlivosti na psoriázu, ale také jako farmakogenetického markeru odpovědi na léčbu psoriázy ustekinumabem.

Princip metody

Metoda detekce používaná Genvinsetem je založena na PCR se specifickými primery pro specifické alely HLA -C*06 monitorované sondami TaqMan (*).

Současně metoda amplifikuje a detekuje kontrolní gen (β -actin), pro verifikaci výsledku testu.

Tato technika umožňuje vysoké rozlišení, vysokou citlivost, specificitu a reprodukovatelnost.

(*) Viz Omezení postupu (oddíl 12)

Referenční číslo DQP-24 (24 testů)

- GVS C06-PM: 1 lahvička x 110 µl Primer Mix (PM)
- GVS C06-MM: 1 lahvička x 138 µl Master Mix (MM)
- GVS-C06-C+: 1 x 5 µl Pozitivní kontrola (C+)
- GVS-RB: 1x 100 µl Reakční blank (RB)

Referenční číslo GVS-C06-48 (48 testů)

- GVS C06-PM: 2 lahvičky x 110 µl Primer Mix (PM)
- GVS C06-MM: 2 lahvičky x 138 µl Master Mix (MM)
- GVS-C06-C+: 1 x 5 µl Pozitivní kontrola (C+)
- GVS-RB: 1x 100 µl Reakční blank (RB)

5. Skladování soupravy

Všechny reagenty by měly být uchovávány při teplotě -18 až -30 °C. Při této teplotě jsou reagenty stabilní do data expirace vyznačené na lahvičce.

Neprovádějte více než 3 zmrazovací / rozmrazovací cykly lahviček Primer Mixu (GVS C06-PM) a Master Mixu (GVS C06-MM), neboť tím může být snížena senzitivita a změněny výsledky

6. Materiál potřebný, který není součástí soupravy

Obecně

- Rukavice
- Laboratorní plášť

Spotřební materiál

- Filtrační špičky (, P200, P100 a P10)
- 1,5 ml autoklávované zkumavky
- RT-PCR reagencie specifické pro přístroj
(např. když pro Rotor Gene-Q lze použít pouze 0,1 ml zkumavky)

Vybavení

- RT-PCR přístroj (byly validovány následující přístroje:
- Vortex
- Pipety (P200, P100 a P10)

7. Odběr vzorku a příprava

Pro testování používejte vzorek plné krve v EDTA nebo citrátu jako antikoagulantu. Heparin může interferovat s PCR procesem a neměl by být pro tuto metodu používán.

Technika je kompatibilní se všemi konvenčními DNA extrakčními systémy.

Před vydáváním výsledků pro diagnostické účely proveďte validaci vaší extrakční soupravy.



Pozor

Všechny biologický materiál a vzorky krve by měly být pokládány za infekční materiál a jako s takovými je třeba s nimi zacházet. Při manipulaci s nimi dodržujte obecná bezpečnostní opatření. Každá manipulace by se měla provádět v rukavicích a s příslušnou ochranou.

8. Pracovní postup

A) Příprava PCR



Upozornění

Před začátkem postupu rozmrazte všechny součásti soupravy, promíchejte a centrifugujte

- Pracujte na ledu nebo chladícím bloku.
- PCR by měla být prováděna v Pre PCR prostoru.
- Používejte pouze špičky s filtrem a autoklávanané zkumavky 1,5 ml.
- Po celou dobu používejte rukavice a laboratorní plášť.
- Doporučuje se v každém běhu začlenit jeden HLAC06 negativní vzorek a pozitivní kontrolu (C+) obsaženou v soupravě.

1. Vezměte vzorky z mrazáku a vortexujte (nebo poklepejte prstem)
2. Připravte Primer Mix a Master Mix podle počtu vzorků (n+1)

Vol. per sample (μL)	
Master Mix	5
Primer Mix	4

3. Pipetujte 9 μl této směsi na optickou miskou a přidejte 1 μl DNA negativní kontroly do kontrolní jamky
4. Uzavřete miskou a centrifugujte 1 min. 360 x g.
5. Umístěte miskou do termocykleru a spusťte program.

B) Nastavení termocyklu

1. Nastavte amplifikační program: Nastavte odečítací kanály

	Cycle number	Temperature (°C)	Time (mm:ss)	Analysis
Desnaturalization	1	95	05:00	X
Cycle	40	95	00:15	X
		64	1:00	Single
Cooling	1	15	∞	X

2. Emitovaná fluorescence musí být v kanálech FAM (495-520 nm) a HEX (535-554 nm). Obě fluorescence by měly být detekovány v každé jamce (biplex reakce).

POZN. – Zvláštní nastavení pro Rotor Gene Q:

- a. Otevřete Rotor-Gene Q – Pure Detection software. Vyberte Tabulku “Advanced” v okně **New Run**, a klikněte “New”.
- b. Vyberte typ rotoru, který používáte (jsou akceptovány pouze 0.1 ml. zkumavky viz.odstavec ‘Materiál potřebný, ale nedodávaný str. 8). Vyberte “**Locking Ring Attached**” a pokračujte kliknutím na “**Next**”.
- c. Napište do “Reaction Volume” 10 uL, a identifikujte operátora a vzorek.
- d. Klikněte na “**Edit Profile**” a nastavte amplifikační program (viz pododstavec ‘B) Konfigurace thermo cyklu). Vyberte krok **60 sec at 60 °C**, a klikněte na “Acquiring to Cycling A”. Vyberte kanály pro fluorescenci “**Green**” and “**Yellow**”. Potom “OK”. Klikněte “OK” pro potvrzení a zavřete okno “Edit Profile” ow.
- e. Klikněte “**Gain Optimization**” v “**Run New Wizard**” dialogovém okně pro otevření okna “**Auto-Gain Optimization Setup**”. V rolovacím menu nastavení kanálů „Channel Settings” vyberte “**Acquiring Channels**” a potom “**Add**”. V okně “**Auto-Gain Optimization Channel Settings**”, nastavte následující parametry pro každý z kanálů (“Green” and “Yellow”):
 - Tube position = 1
 - Target Sample Range: 5 FI up to 10 FI
 - Acceptable Gain Range: -10 to 10
- f. Aktivujte volbu “**Perform Optimization Before 1st Acquisition**”, a klikněte “**Close**”.
- g. vyberte “**Next**” a potom “**Start Run**” v okně “**New Run Wizard**”

9. Výsledky

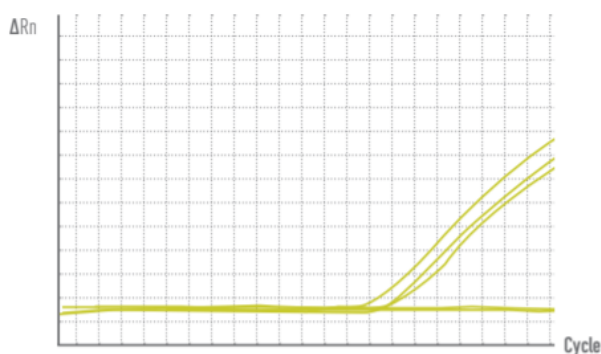
GENVINSET HLA je kvalitativní metodou ve které identifikujeme přítomnost nebo nepřítomnost skupiny alel HLA -C*06

Není třeba volit pasivní referenci.

Výsledky se objeví následovně:

Výsledky HLA-C*06

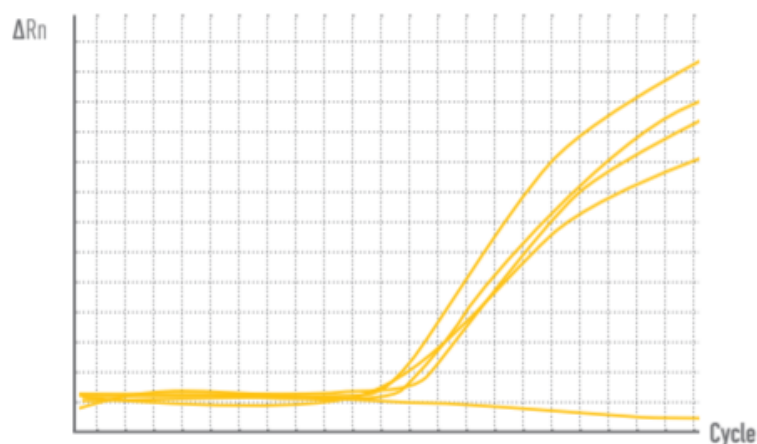
Vyberte amplifikační kanál FAM a může se objevit následující obrázek:



Vzorky, u kterých se objeví amplifikační křivka jsou pozitivní na přítomnost alely C*06 a je možné je identifikovat číslem nazývaným Crossing point (CP) odpovídající počtu cyklů ve kterých je již fluorescence detekována-

Výsledky β-actinové interní pozitivní kontroly:

Vyberte amplifikační kanál VIC/HEX a může se objevit následující obrázek:



Vzorky, které vykazují amplifikační křivku jsou pozitivní pro interní kontrolu (β-actin) Všechny DNA vzorky by měly vykazovat pozitivní výsledky.pro tento gen, potvrzují přítomnost vzorku v odpovídající jamce a správnou amplifikaci.

10. Kontrola kvality

V důsledku kvalitativní povahy testu není třeba provádět kalibraci

Doporučuje se v každém běhu začlenit kontrolu kontaminace, použitím Reagenčního Blanku místo DNA v soupravě a také dodávanou pozitivní kontrolu.

Aby bylo možno prohlásit vzorek validním, je třeba si uvědomit následující kritéria:

- Kontrola kontaminace (reakční blank) musí být negativní pro C*06 a pro β -actin. Hodnoty Cp (crossing point) >35 by měly být pokládány za negativní. Cp <35 svědčí o kontaminaci a výsledky by měly být zlikvidovány.
- Pozitivní kontrola vzorku (musí být pozitivní jak pro C*06 tak pro β -actin).
- Vzorky DNA by měly být vždy pozitivní pro β -actin (Cp <35).
- Vzorky, vykazující výsledky Cp >35 pro β -actin a pro C*06 a musí být pokládány za pochybné a měly by být přetestovány za provedení nové extrakce DNA.

Stanovení je třeba provádět podle doporučení v soupravě stejně jako dalších kontrol kvality, které odpovídají specifikacím lokálních, národních a certifikačních agentur.

11. Specifická operační data

1. Analytická specifická

Bylo prokázáno, že navázání primerů a práb v převážné většině alel HLA databáze (IM-GT-HLA) nevykazuje nespecifické vazby. Nebyl hlášen žádný případ cross-reakčního fenoménu u genomické DNA.

Specifická analytických reakcí je uvedena v Odstavci „12

2. Analytická senzitivita

Byla provedena diluční stanovení dvou vzorků několika vzorků s pozitivními i negativními vzorky HLA-C*06 získanými pomocí konvenčních izolačních systému a o koncentraci 19,9 a 73,9 ng/μl byly získány následující výsledky analytické senzitivity detekce alely HLA-C*06:

- Vzorek DNA získaný konvenčním extrakčním systémem:
Limit detekce = 1,5 ng/μl (*)
(*) Cp <35

3. Diagnostická senzitivita a specifická

Bylo analyzováno 153 vzorků získaných ve dvou klinických laboratořích.. Tyto byly již před tím typovány metodami HLA-SSO (Sekvenčně specifické oligonukleotidy) na Luminexu nebo NGS.

Ze 153 vzorků testovaných a validovaných pomocí kontrolního genu β-actinu z nichž 24 bylo pozitivních. (amplifikace na FAM kanálu)

Genvinset HLA C*06				
	Samples	C*06 +	C*06	b-actin
SSO/ NGS	C*06 +	24	0	24
	C*06 -	0	129	129

Ve výsledcích získaných pomocí GENVINSET HLA C * 06 a typizaci dříve získané metodou SSO (Sequence Specific Oligonukleotid Probes) nebo NGS existuje 100% shoda.

12. Alely detekované GENVINSET HLA-C*06 (IMGT-HLA 3.30.0)

C*06:02:01:01	C*06:02:16	C*06:02:43	C*06:15
C*06:02:01:02	C*06:02:17	C*06:02:44	C*06:16N
C*06:02:01:03	C*06:02:18	C*06:02:45	C*06:17
C*06:02:01:04	C*06:02:19	C*06:02:46	C*06:18
C*06:02:01:05	C*06:02:20	C*06:02:47	C*06:19
C*06:02:01:06	C*06:02:21	C*06:02:48	C*06:20
C*06:02:01:07	C*06:02:22	C*06:02:49	C*06:21
C*06:02:01:08	C*06:02:23	C*06:02:50:01	C*06:22
C*06:02:01:09	C*06:02:24	C*06:02:50:02	C*06:23
C*06:02:01:10	C*06:02:25	C*06:02:51	C*06:24
C*06:02:01:11	C*06:02:26	C*06:02:52	C*06:25
C*06:02:01:12	C*06:02:27	C*06:02:53	C*06:26
C*06:02:01:13	C*06:02:28	C*06:02:54	C*06:27
C*06:02:01:14	C*06:02:29	C*06:03:01	C*06:28
C*06:02:03	C*06:02:30	C*06:03:02	C*06:29
C*06:02:04	C*06:02:31	C*06:04:01	C*06:30
C*06:02:05	C*06:02:32	C*06:04:02	C*06:31
C*06:02:06	C*06:02:33	C*06:05	C*06:32
C*06:02:07	C*06:02:34	C*06:06	C*06:33
C*06:02:08	C*06:02:35	C*06:07	C*06:34:01
C*06:02:09	C*06:02:36	C*06:08	C*06:34:02
C*06:02:10	C*06:02:37	C*06:09	C*06:35
C*06:02:11	C*06:02:38	C*06:10	C*06:36
C*06:02:12	C*06:02:39	C*06:11	C*06:37
C*06:02:13	C*06:02:40	C*06:12	C*06:38
C*06:02:14	C*06:02:41	C*06:13	C*06:39
C*06:02:15	C*06:02:42	C*06:14	C*06:40

• Detekované alely

• Nedetekovatelné alely

• Netestované alely

• CWD alely značené tučně a kurzívou

12. Alely detekované GENVINSET HLA -C*06 (IMGT-HLA 3.30.0)

C*06:41	C*06:65	C*06:90	C*06:115
C*06:42:01	C*06:66	C*06:91	C*06:116N
C*06:42:02	C*06:67	C*06:92	<u>C*06:117</u>
C*06:43:01	C*06:68	C*06:93	C*06:118
C*06:43:02	C*06:69	C*06:94	C*06:119
C*06:44	C*06:70:01	C*06:95	C*06:120
C*06:45	C*06:70:02	C*06:96	C*06:121
C*06:46N	C*06:71	C*06:97	C*06:122
C*06:47	<u>C*06:72</u>	C*06:98	C*06:123
C*06:48	C*06:73	C*06:99	C*06:124
<u>C*06:49N</u>	C*06:74Q	C*06:100	C*06:125
C*06:50	C*06:75	<u>C*06:101</u>	<u>C*06:126</u>
C*06:51	C*06:76:01	C*06:102:01	<u>C*06:127:01:0</u>
C*06:52	C*06:76:02	C*06:102:02	<u>C*06:127:01:0</u>
C*06:53:01	C*06:77	C*06:103	<u>C*06:127:02</u>
C*06:53:02	C*06:78	C*06:104	C*06:128N
C*06:54	C*06:79N	<u>C*06:105</u>	C*06:129
C*06:55	C*06:80	<u>C*06:106:01</u>	C*06:130
C*06:56	<u>C*06:81</u>	<u>C*06:106:02</u>	<u>C*06:131</u>
C*06:57	C*06:82	C*06:107	C*06:132:01
<u>C*06:58</u>	C*06:83	C*06:108	C*06:132:02
C*06:59	C*06:84	C*06:109	C*06:133
C*06:60	C*06:85	C*06:110	C*06:134N
C*06:61	<u>C*06:86</u>	C*06:111	C*06:135
C*06:62	C*06:87	C*06:112	<u>C*06:136</u>
C*06:63	C*06:88	C*06:113	C*06:137

- Detekované alely

- Nedetekovatelné alely

- Netestované alely

- *CWD alely značené tučně a kurzívou*

12. Alely detekované GENVINSET HLA -C*06 (IMGT-HLA 3.30.0)

<u>C*06:139</u>	C*06:167	C*06:196
C*06:140	C*06:168	C*06:197
C*06:141	C*06:169	<u>C*06:198</u>
<u>C*06:142</u>	C*06:170	C*06:199
<u>C*06:143</u>	<u>C*06:171N</u>	C*06:200Q
<u>C*06:144</u>	C*06:172	C*06:201
<u>C*06:145</u>	C*06:173	C*06:202
C*06:146	C*06:174	<u>C*06:203</u>
C*06:147	C*06:175N	<u>C*06:204</u>
C*06:148	C*06:176	C*06:205
C*06:149	C*06:177	C*06:206
C*06:150	C*06:178	C*06:207
C*06:151	<u>C*06:179</u>	C*06:208N
C*06:152N	C*06:180	C*06:209
C*06:153	C*06:181	<u>C*06:210</u>
C*06:154	C*06:182	C*06:211N
C*06:155:01:01	C*06:183	C*06:212
C*06:155:01:02	C*06:184	C*06:213
C*06:156	C*06:185	C*06:214
C*06:157	C*06:186	C*06:215N
C*06:158	C*06:187	C*06:216
C*06:159	C*06:188	<u>C*06:217</u>
C*06:160	C*06:189	C*06:218
C*06:161	C*06:190	C*06:219
C*06:162	C*06:191	
<u>C*06:163</u>	C*06:192	
C*06:164	C*06:193	
C*06:165	C*06:194	
C*06:166	C*06:195	

- Detekované alely

- Nedetekovatelné alely

- Netestované alely

- *CWD alely značené tučně a kurzívou*

13. Omezení metody

- Popsané podmínky PCR by měly být přísně kontrolovány. Odchyłky od těchto parametrů mohou vést k pochybným výsledkům.
- Práce s GENVINSETem musí být prováděna v souladu se správnou laboratorní praxí a lokálními nařízenými, jako EFl standardy (European Federation of Immunogenetics).
- RT-PCR termocykler musí být kalibrován v souladu s doporučeními výrobce a měl by být používán podle návodu výrobce.
- Nekombinujte komponenty z jiných souprav nebo šarží.
- Nepoužívejte soupravu po datu expirace.
- Nepoužívejte soupravu, pokud máte podezření na ztrátu reaktivity, kontaminaci, protržení kontejneru nebo další případy, které mohou ovlivnit kvalitu testu.
- Z důvodu komplexnosti typizace HLA by měla kontrolovat data a interpretaci kvalifikovaná osoba.
- Prošlé reagentie likvidujte podle aktuálních nařízení.

14. ŘEŠENÍ PROBLÉMŮ

Kontrola kontaminace -reakční blank (RB) je pozitivní

- **Kontaminace Primer Mixu/ Master Mixu/Reakčního blanku**
 - Opakujte experiment s novým alikvotem Primer Mixu/Master Mixu/Reakčního blanku
 - Manipulaci se soupravou provádějte vždy v souladu se správnou laboratorní praxí, aby nedošlo ke kontaminaci
 - Verifikujte podmínky manipulace a skladování
 - Zlikvidujte kontaminované reagenty
- **Pre PCR oblast je kontaminovaná**
 - Ověřte, že všechna nutná opatření v laboratoři jsou dodržována
 - Ověřte možné kontaminace v jiných PCR metodách
 - Ověřte kvalitu použitého materiálu (pipety, špičky, zkumavky)
- **Chyba v pipetování**
 - Vždy ověřujte, že přidáný materiál odpovídá pracovnímu listu

Nízký nebo žádný signál u všech vzorků. Kontrolní vzorky jsou v pořádku.

- **Špatná kvalita DNA vzorků**
 - Opakujte DNA extrakci a verifikujte každý krok (Hemoactin může interferovat s PCR)
- **Vzorky s nízkou koncentrací DNA**
 - Ověřte koncentraci DNA a je-li třeba opakujte extrakci.

Příliš nízká intenzita fluorescence.

- **Degradace soupravy (lahvička Primer Mixu)**
 - Ověřte správné skladování (Primer Mixu v temnu, zmraženého)
 - Zabraňte více než 3 cyklům zmrazování rozmrazování Primer Mixu
 - Je-li třeba, připravte si alikvoty.
 - Opakujte série s novými reagenty

- Degradace soupravy (lahvička Master Mixu)
 - Ověřte správné skladování soupravy
 - Zabraňte více než 3 cyklům zmrazování rozmrazování Master Mixu
 - Je-li třeba, připravte si alikvoty.
 - Opakujte série s novými reagensy

Negativní kontrolní vzorek (C*06) je pozitivní

- Zkřížená kontaminace
 - S komponenty soupravy pracujte s největší možnou opatrností zabránit kontaminaci.
- Chyba pipetování
 - Ujistěte se, že přidáný vzorek odpovídá protokolu.

Pozitivní kontrolní vzorek (C*06) je negativní

- Chyba pipetování
 - Ujistěte se, že přidáný vzorek odpovídá protokolu.

Mění se intenzita fluorescence

- Vnější prach interferuje se signálem
 - Manipulujte s kapilárami vždy v rukavicích
- Kapalina není na dně jamky nebo je tam vzduchová bublina
 - Centrifugujte pro jistotu, že vzorek je na dně jamky/zkumavky a nejsou tam vzduchové bubliny, jak je v protokolu.
- Chyba pipetování
 - Ověřte, že v jamce/kapiláře je správný objem vzorku.

Není fluorescenční signál

- Vybrán špatný odečítací kanál
 - Nakonfigurujte správný kanál
- Chyba pipetování nebo nepřítomnost reagentie
 - Ověřte, že pipetování a konfiguraci reakce.
 - Opakujte PCR.
- Nebyl vybrán odečítací kanál v programu termocyklu
 - Ověřte, a modifikujte program termocyklu.

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361, 496–509
2. Christophers, E. Psoriasis - epidemiology and clinical spectrum. *Clin. Exp. Dermatol.* 2001; 26, 314–320
3. Gladman DD. Natural history of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994; 8:379–394
4. Elder JT, Nair RP, Guo SW, Henseler T, Christophers E, Voorhees JJ. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1994; 130:216–224
5. Capon F, Trembath RC, Barker JN. An update on the genetics of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2004; 22:339–347
6. Sagoo GS, Tazi-Ahnini R, Barker JW, Elder JT, Nair RP, Samuelsson L et al. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population. *J Invest Dermatol.* 2004; 122:1401–1405
7. Russell TJ, Schultes LM, Kuban DJ. Histocompatibility (HLA) antigens associated with psoriasis. *N Engl J Med.* 1972; 287:738–740
8. Gervin K, Vigeland MD, Mattingsdal M, Hammerø M, Nygård H, Olsen AO, et al. DNA methylation and gene expression changes in monozygotic twins discordant for psoriasis: identification of epigenetically dysregulated genes. *PLoS Genet* 2012; 8(1): e1002454
9. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *Brit J Dermatol.* 2018; 178, pp854–862
10. Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, Teoli M, Spallone G, Bavetta M et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol.* 2013; 169(2):458-63
11. Chiu HY, Huang PY, Jee SH, Hu CY, Chou CT, Chang YT et al. HLA polymorphism among Chinese patients with chronic plaque psoriasis: subgroup analysis. *Br J Dermatol.* 2012; 166:288–97
12. Chiu HY, Wang TS, Chan CC, Cheng YP, Lin SJ, Tsai TF. Human leucocyte antigen-Cw6 as a predictor for clinical response to ustekinumab, an interleukin-12/23 blocker, in Chinese patients with psoriasis: a retrospective analysis. *Br J Dermatol.* 2014; 171:1181–8
13. Talamonti M, Galluzzo M, Chimenti S, Costanzo A. HLA-C*06 and response to ustekinumab in Caucasian patients with psoriasis: outcome and long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74:374–5
14. Galluzzo M, Boca AN, Botti E, Potenza C, Malara G, Malagoli P et al. IL12B (p40) Gene polymorphisms contribute to ustekinumab response prediction in psoriasis. *Dermatology.* 2016; 232:230–6

16. Poznámky pro zákazníka

- Tento výrobek byl vyvinut pro *in vitro diagnostiku*
- Výrobky firmy BLACKHILLS DIAGNOSTIC RESOURCES, S.L. by neměly být přepravovány modifikovány nebo používány pro výrobu komerčních produktů bez písemného souhlasu BLACKHILLS DIAGNOSTIC RESOURCES, S.L.
- Všechny informace v tomto dokumentu mohou být změněny bez předchozího upozornění. BLACKHILLS DIAGNOSTIC RESOURCES, S.L. nepřebírá zodpovědnost za možné chyby v tomto dokumentu. Předpokládá se, že dokument je kompletní a přesný v době publikace. V žádném případě není BLACKHILLS DIAGNOSTIC RESOURCES, S.L., zodpovědná za nehody, mimořádné nebo několikanásobné škody vzniklé použitím tohoto dokumentu.
- Koupí tohoto produktu získáváte právo využívat některé patenty Roche za účelem využití jako *in vitro diagnostiku*. To nezaručuje žádný generický patent nebo další patenty sloužící k jinému účelu než výše specifikované.
- FAM[™] a HEX[™] jsou obchodní značky Life Technologies Corporation.
- VIC[®] je obchodní značka Life Technologies Corporation.
- FAM[™] HEX[™] a VIC[®] mohou být pokryty více patenty vlastněnými Applied Biosystems, LLC. Koupě tohoto výrobku zahrnuje omezená nepřenosná práva.
- TaqMan[®] je registrovaná značka Roche Molecular Systems, Inc.
- GENVINSET je obchodní značka BLACKHILLS DIAGNOSTIC RESOURCES, S.L.