



## ZytoLight Glioma 1p/19q Probe Set

REF Z-2272-20

Σ 20

Az 1p36.31 kromoszóma régiót érintő deléciók és az 1q25.3 specifikus szekvenciák, valamint a 19q13.32-q13.33 kromoszóma régió delécióinak együttes kvalitatív kimutatása fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH) módszerrel



*In vitro* diagnosztikai orvosi eszköz  
a 98/79 / EK EU irányelv szerint

### 1. Javasolt alkalmazás

A *ZytoLight Glioma 1p/19q Probe Set* a humán 1p36.31 kromoszóma régiót érintő deléciók, valamint a 19q13.32-q13.33 kromoszóma régió delécióinak kvalitatív kimutatására szolgál fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH) módszerrel formalinnal fixált, paraffinba ágyazott minták alkalmazására. A próbát a *ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit* (Kat. szám Z-2028-5/-20) készlet reagenssel kombinációban ajánlott használni.

Az eredmények értelmezését a beteg klinikai kórtörténetével összevetve kell elvégezni képzett patológus további klinikopatológiai véleményének figyelembevételével.

### 2. Klinikai jelentőség

Az 1-es kromoszóma rövid karját (1p) érintő deléciók gyakran kimutathatók humán gliómákban és neuroblasztómákban, de mell-, tüdő-, endometrium-, petefészek- és vastagbélkarcinómákban egyaránt. Az 1p kromoszóma régió vesztese erős prognosztikus faktor neuroblasztómában szenvedő betegekben. Az 1p deléció megbízhatóan azonosítható a magas kockázatú, I., II. és IV-S stádiumú betegekben, akiknél az egyébként klinikailag kedvező betegségfolyás miatt mérlegelhető az agresszívabb kezelés. A 19-es kromoszóma hosszú karját (19q) érintő deléciók gyakran azonosíthatók humán rosszindulatú gliómákban, valamint neuroblasztómákban és epitheliális petefészekrákokban. Számos tanulmány igazolta a kombinált 1p36 és 19q13 deléciók valamint az oligodendroglióma szövettani diagnózisának összefüggését, továbbá korrelációt mutatott mind a kemoterápiás válasz, mind a túlélés között az anaplasztikus oligodendrogliómában szenvedő betegek esetén. Emiatt az 1p és a 19q státusz meghatározása elősegítheti a terápiás döntéshozatalt és megbecsülheti a betegség kimenetelét anaplasztikus oligodendrogliómában szenvedő betegekben.

### 3. Vizsgálati módszer

A fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH) technika lehetővé teszi sejt preparátumok specifikus nukleinsav szekvenciáinak kimutatását és megjelenítését. A fluoreszcensen jelölt DNS fragmensek, úgynevezett FISH próbák vagy szondák és azok komplementer cél-DNS szárai a készítményekben együttesen denaturálódnak, majd a hibridizálás során összekapcsolódnak. Ezután a nem specifikus és a nem kötődött próba darabok magas stringenciájú mosási lépésekkel kerülnek eltávolításra. A DNS DAPI háttérfestését követően a hibridizált szonda fragmentumok a közvetlenül rájuk kapcsolt specifikus fluorokróm molekulák segítségével excitációs és emissziós szűrőkkel felszerelt fluoreszcens mikroszkóppal vizualizálhatók.

### 4. Mellékelt reagensek

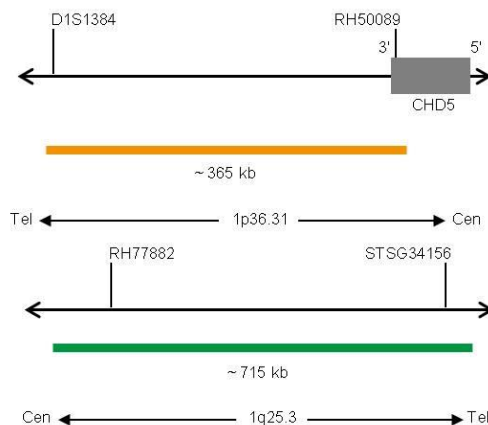
A *ZytoLight Glioma 1p/19q Probe Set* két különálló szondakészletet és egy a szöveti autofluoreszcenciát csökkentő ún. kioltó oldatot tartalmaz:

- *ZytoLight SPEC 1p36/1q25 Dual Color Probe* (Prod. No. Z-2075-200)
- *ZytoLight SPEC 19q13/19p13 Dual Color Probe* (Prod. No. Z-2076-200)
- *ZyBlack Quenching Solution* (Prod. No. BS-0002-8)

A *ZytoLight SPEC 1p36/1q25 Dual Color Probe (PL34)* készlet tartalmazza:

- ZyOrange (gerjesztő hullámhossz 547 nm/ kibocsátási hullámhossz 572 nm) jelölt polinukleotidok (~4.5 ng/μl), melyek cél szekvenciái a 1p36.31\* (chr1:5,808,946-6,176,336) kromoszóma régióban található (lásd 1. ábra).
- ZyGreen (gerjesztő hullámhossz 503 nm/kibocsátási hullámhossz 528 nm) jelölt polinukleotidok (~10.0 ng/μl), melyek cél szekvenciái a 1q25.3\* (chr1:184,271,714-184,986,522) kromoszóma régióban található (lásd 1. ábra).
- Formamid alapú hibridizációs puffer

\*a Human Genome Assembly szerint GRCh37/hg19

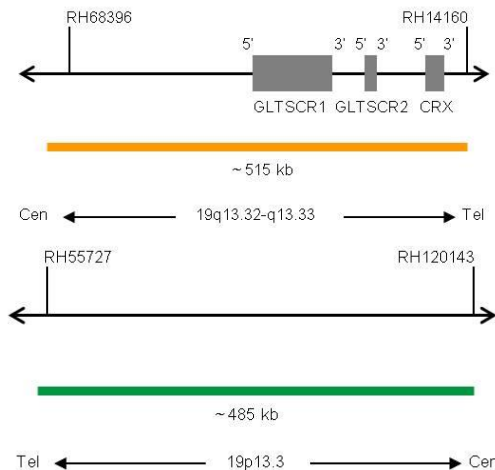


1. ábra: Fent: SPEC 1p36 Próba térkép; Lent: SPEC 1q25 Próba térkép (nem méretarányos)

A *ZytoLight SPEC 19q13/19p13 Dual Color Probe (PL35)* készlet tartalmazza:

- ZyOrange (gerjesztő hullámhossz 547 nm/ kibocsátási hullámhossz 572 nm) jelölt polinukleotidok (~4.5 ng/μl), melyek cél szekvenciái a 19q13.32-q13.33\* (chr19:47,857,776-48,374,564) kromoszóma régióban található (lásd 2. ábra).
- ZyGreen (gerjesztő hullámhossz 503 nm/kibocsátási hullámhossz 528 nm) jelölt polinukleotidok (~10.0 ng/μl), melyek cél szekvenciái a 19p13.3\* (chr19:658,555-1,144,465) kromoszóma régióban található (lásd 2. ábra).
- Formamid alapú hibridizációs puffer

\*a Human Genome Assembly szerint GRCh37/hg19



2. ábra: Fent: SPEC 19q13 Próba térkép; Lent: SPEC 19p13 Próba térkép (nem méretarányos)

A ZytoLight Glioma 1p/19q Probe Set készlet egy kiserelésben elérhető:

- Z-2272-20: The individual probes are sufficient for 20 reactions of 10 µl each.

## 5. Szükséges, de nem biztosított anyagok

- ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit (Kat. szám Z-2028-5/-20)
- 25x Wash Buffer A (Prod. No.: WB-0002-50)
- Pozitív és negatív kontroll minták
- Pozitívra töltött tárgylemezek
- Vízfürdő (37°C, 98°C)
- Hibridizációs kamra vagy fűtőblokk
- Hibridizációs párakamra
- Szabályozható pipetták (10 µl, 25 µl)
- Festőedények vagy fürdők
- Időzítő
- Kalibrált hőmérő
- Etanol
- Xilol
- Desztillált vagy ionmentesített víz
- Fedőlemezek (22 mm x 22 mm, 24 mm x 60 mm)
- Gumicement pl., Fixogum Rubber Cement (Kat. szám. E-4005-50/-125) vagy hasonló ragasztó
- Megfelelően karbantartott fluorezcens mikroszkóp (400-1000x)
- Fluorezcens mikroszkópiához elfogadott immerziós olaj
- Megfelelő fluoreszcencia szűrő készletek

## 6. Tárolás és kezelés

Álló helyzetben 2-8°C között fénytől védve tárolandó. Erős fényt elkerülve használható. Felhasználást követően azonnal a tárolási feltételek alkalmazandók. Ne használja a reagenseket a címkén feltüntetett lejárati időn túl. A termék a címkén feltüntetett lejárati ideig őrzi meg stabilitását megfelelően kezelés mellett.

## 7. Figyelmeztetések és óvintézkedések

- Használat előtt olvassa el a használati utasítást!
- Ne használja a reagenseket a lejárati idő letelte után!
- Ez a termék olyan anyagokat tartalmaz (kis koncentrációban és térfogatban), amelyek az egészségre károsak és potenciálisan fertőzők. Kerülje a közvetlen érintkezést a reagensekkel. Tegyen megfelelő védőintézkedéseket (használjon eldobható kesztyűt, védőszemüveget és laboratóriumi öltözetet)!
- Ha a reagens bőrrel érintkezik, azonnal öblítse le bő vízzel!
- Foglalkozásszerű felhasználók részére igény esetén anyagbiztonsági adatlapot biztosítunk.
- A reagens nem újra felhasználható.
- A minták keresztzennyezését kerülni kell, mert ez hibás eredményhez vezethet.

- A próbát ne tegye ki fénynek, különösen hosszabb ideig tartó erős fénynek, azaz minden lépést, ha lehetséges, sötétben és/vagy fényálló tartókban hajtsa végre!

## Veszélyek és óvintézkedések:

A legfőbb veszélyt jelentő összetevő a formamid.



### Veszély

H351	Feltehetően rákot okoz.
H360FD	Károsíthatja a termékenységet. Károsíthatja a születendő gyermeket.
H373	Ismétlődő vagy hosszabb expozíció esetén károsíthatja a szerveket.
P201	Használat előtt ismerje meg az anyagra vonatkozó különleges utasításokat.
P202	Ne használja addig, amíg az összes biztonsági óvintézkedést el nem olvasta és meg nem értette.
P260	A por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzése tilos.
P280	Védőkesztyű/védőruha/szemvédő/arcvédő használata kötelező.
P308+P313	Expozíció vagy annak gyanúja esetén: orvosi ellátást kell kérni.
P405	Elzárva tárolandó.

## 8. Korlátozások

- *In vitro* diagnosztikai használatra.
- Csak szakképzett felhasználók részére.
- A pozitív reakció meglétének vagy hiányának klinikai értelmezését a klinikai kórtörténet, morfológia, egyéb hisztopatológiai kritériumok, valamint más diagnosztikai vizsgálatok függvényében végezze. A szakképzett patológus felelőssége a reakciók elkészítéséhez szükséges FISH szondák, reagensek, diagnosztikai panelek és módszerek megfelelő ismerete. A FISH festést egy hitelesített, szükséges engedélyekkel rendelkező laboratóriumban kell végezni, patológus felügyelete mellett, aki felelős a festett lemezek áttekintéséért és a megfelelő pozitív és negatív kontroll reakciók biztosításáért.
- A minta festése, különösen a jelintenzitás és a háttérfestés erőssége a festést megelőző mintakezeléstől és feldolgozástól függ. A minta nem megfelelő fixálása, fagyasztása, felolvasztása, mosása, szárítása, melegítése, metszése vagy más mintákkal és folyadékokkal való keresztzennyezése műtermékek vagy hamis eredmények kialakulásához vezethet. Ellentmondó eredmények eredhetnek a minta rögzítési és beágyazási eltéréseiből, valamint magában a mintában rejlő egyenlőtlen feltételekből.
- A szondát csak a 4. "Mellékelt reagensek" fejezetben leírt lókusok kimutatásához szabad használni.
- A reagens teljesítménye a jelen használati utasításban leírt eljárások alkalmazásával került validálásra. Ezen eljárások módosítása a teljesítmény megváltozását okozhatja, amit a felhasználónak validálnia szükséges.

## 9. Interferenciát kiváltó anyagok

A mintában jelen lévő vörösvértestek autofluoreszcenciát mutathatnak akadályozva a megfelelő jelfelismerést.

Az alábbi fixálószerek nem alkalmazhatóak FISH reakcióhoz:

- Bouin fixáló
- B5 fixáló
- Savas fixálószerek (pl. pikrinsav)
- Zenker fixáló
- Alkohokok (önmagukban használva)
- Higanyklorid
- Formaldehid/cink fixáló
- Hollandi fixáló
- Nem pufferolt formalin

## 10. A minták előkészítése

Ajánlások:

- Fixálja a mintát 10%-os semlegesre puffertelt formalinban 24 órán át szobahőmérsékleten (18-25°C-on).
- A minta mérete  $\leq 0.5 \text{ cm}^3$  legyen.
- Prémium minőségű paraffint használjon.
- A beágyazást 65°C alatti hőmérsékleten hajtsa végre.
- 2-4  $\mu\text{m}$  vastagságú metszeteket készítsen.
- Pozitívan töltött tárgylemezeket használjon.
- Fixálja a metszetet a lemezre 2-16 órán át 50-60°C-os hőmérsékleten.

## 11. A reagens előkészítése

A termék azonnal felhasználható (RTU). Nem szükséges feloldani, átkeverni vagy tovább hígítani. Használat előtt hozza szobahőmérsékletre (18-25°C) fénytől védve. Mielőtt kinyitná a próbát tartalmazó fiókat vortexeléssel keverje össze és rövid ideig centrifugálja.

## 12. A vizsgálati eljárás

### A minta előkezelése

1. Használat előtt a ZyBlack™ Quenching Solution reagenst vegye ki szobahőmérsékletre.
2. A minta előkezelését (paraffin-mentesítés, proteolitikus emésztés) a ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit készlet használati utasításának megfelelően végezze.
3. Tegyen megfelelő mennyiségű ZyBlack™ Quenching Solution reagenst a levegőn megszárított mintára.
4. Inkubálja szobahőmérsékleten 30 percen át vízszintes felületre helyezve.
5. Az 1x Wash Buffer A (előkészítése a 25x Wash Buffer A használati utasításának megfelelően történjen) használatával mossa 2x 5 percen át szobahőmérsékleten.
6. Mossa 1x percen át deionizált vízben.
7. Szárítsa a mintákat levegőn legalább 30 percig.

### Denaturáció és hibridizáció

1. Pipetázzon 10  $\mu\text{l}$  próbát az előkezelt minták megfelelő területeire.
2. Helyezzen fel egy 22 mm x 22 mm-es üveg fedőlemezt a próbakeverékre (akadályozza meg a légbuborékok képződését) és tömítéssel zárja le a fedőlemezt.

*Javasoljuk, hogy gumicementet (pl. Fixogum-ot) használjon a tömítéshez.*

3. Helyezze be a tárgylemezeket fűtőblokkba vagy hibridizációs kamrába és denaturálja a mintákat 75°C-on 10 percen át.
4. Helyezze a tárgylemezeket hibridizációs pára kamrába és a hibridizációhoz inkubálja őket 37°C-on egy éjszakán át.

*Lényeges, hogy a minták ne száradjanak ki a hibridizációs lépés folyamán.*

### Poszt-hibridizáció

Végezzen poszt-hibridizációs eljárást (mosást, háttérfestést és fluoreszcens mikroszkópos értékelést) a ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit készlet használati utasításának megfelelően.

## 13. Az eredmények kiértékelése

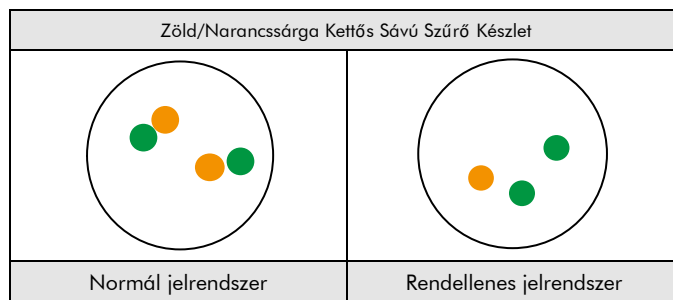
### ZytoLight SPEC 1p36/1q25 Dual Color Probe:

Megfelelő szűrőkészletek használatával a próba hibridizációs jelei narancs (1p36 lókus) és zöld (1q25 lókus) színnel jelennek meg.

**Normál jelrendszer:** Normál sejtek interfázisos sejtmagjaiban vagy 1p36 deléciónélküli sejtekben két narancssárga jel és két zöld színű jel látható (lásd 3. ábra).

**Rendellenes jelrendszer:** Az 1p36 kromoszóma régiót érintő deléciónélküli sejtekben csökkent számú narancssárga jel látható. Az 1p36 régió részleges deléciónélküli esetén normál jelminizátat igazolható, azonban méreteiben lecsökkent narancssárga szignálokkal (lásd 3. ábra).

*Az egymással átfedő jelek citromsárgának tűnhetnek.*



3. ábra: Várt eredmények normál és rendellenes sejtmagok esetén

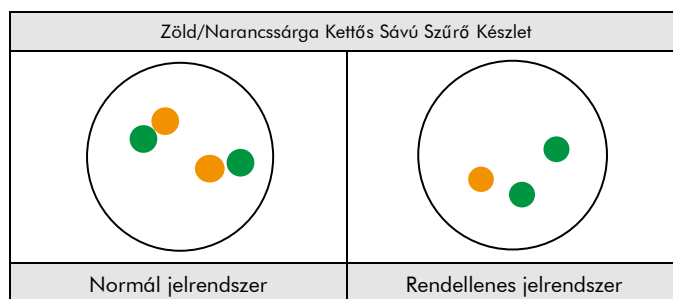
### ZytoLight SPEC 19q13/19p13 Dual Color Probe:

Megfelelő szűrőkészletek használatával a próba hibridizációs jelei narancs (19q13 lókus) és zöld (19p13 lókus) színnel jelennek meg.

**Normál jelrendszer:** Normál sejtek interfázisos sejtmagjaiban vagy 19q13 deléciónélküli sejtekben két narancssárga jel és két zöld színű jel látható (lásd 4. ábra).

**Rendellenes jelrendszer:** A 19q13 kromoszóma régiót érintő deléciónélküli sejtekben csökkent számú narancssárga jel látható. A 19q13 régió részleges deléciónélküli esetén normál jelminizátat igazolható, azonban méreteiben lecsökkent narancssárga szignálokkal (lásd 4. ábra).

*Az egymással átfedő jelek citromsárgának tűnhetnek.*



4. ábra: Várt eredmények normál és rendellenes sejtmagok esetén

Néhány abnormális mintában a fent leírt két típustól eltérő jelminizátat eloszlás figyelhető meg, mely egyéb variáns génterendezésre utal. Ezen nem várt szignál mintázatok további vizsgálatokat igényelhetnek.

### Kérjük, vegye figyelembe:

- A dekonzenzált kromatinszerkezet következtében egyes FISH jelek kis szignál klaszterként jelentkezhetnek. Így kettő vagy három egyforma méretű szignál egymástól  $\leq 1$  szignál átmérő távolsággal elválva egy szignálnak számolandó.
- Ne értékeljen egymással átfedésben levő sejtmagokat.
- Ne számolja a túlemésztett sejtmagokat (amelyek a sejttagon belüli sötét területek alapján ismerhetők fel).
- Ne számolja az erős autofluoreszcenciával rendelkező sejtmagokat, ami a jelek felismerését gátolhatja.
- Negatív vagy nem specifikus eredményt számos tényező kiválthat (lásd a 17. fejezetet).
- Az eredmények helyes interpretálása érdekében a terméket a diagnosztikai eljárásokban történő felhasználás előtt a felhasználónak validálnia kell a nemzeti és/vagy nemzetközi iránymutatások szerint.

## 14. Ajánlott minőségellenőrzési eljárások

A feldolgozott minták és a vizsgálati reagensok pontos hatékonyságának felmérése érdekében minden vizsgálathoz belső és külső kontroll festéseket kell végezni. Amennyiben a belső és/vagy külső pozitív kontroll reakciók nem mutatnak megfelelő festődést, akkor a beteg vizsgált mintájának eredményét érvénytelennek kell tekinteni.

**Belső kontroll:** Az elemzett mintában lévő nem neoplasztikus sejtek (pl. fibroblasztok) normál szignál mintázatot mutatnak.

**Külső kontroll:** Validált pozitív és negatív kontroll minták.

## 15. Teljesítményjellemzők

**Pontosság:** A próba hibridizációjának helyét normál férfi kariotípusú minták metafázis készítményein határozták meg. Minden vizsgált mintában a próba kizárólag a várt lókuszkhoz hibridizálódott. Nem figyeltek meg további jeleket vagy kereszthibridizációt. Így a pontosság 100%-nak számítható.

**Analitikai érzékenység:** Az analitikai érzékenység meghatározásához a próba működését normál férfi kariotípusú minták metafázis készítményein határozták meg. Valamennyi sejtmag a várt normális jelmintázatot mutatta az összes vizsgált mintában. Ezért az analitikai érzékenységet 100%-osnak becsülték.

**Analitikai specificitás:** Az analitikai specificitás meghatározásához a próba működését normál férfi kariotípusú minták metafázis készítményein határozták meg. Minden vizsgált mintában a próbák csak a várt cél lókuszkhoz hibridizálódtak, más lókuszkhoz nem kötődtek. Ezért az analitikai specificitás 100%-nak számítható.

## 16. Hulladékkezelés

A reagensek hulladékként történő elhelyezését az országos szabályozásokkal összhangban kell elvégezni.

## 17. Hibaelhárítás

A használati utasítástól való bármilyen eltérés gyengébb vagy akár teljesen negatív festési eredményekhez vezethet.

### Gyenge jel vagy nincs jel

Valószínűsíthető ok	Javasolt teendő
A célszekvencia nem kimutatható	Használjon megfelelő kontrollokat
A sejt- vagy szövetminta nem megfelelően fixálódott	Optimalizálja a fixálás idejét és a fixálószer vagy alkalmazzon utófixálási lépést a <u>ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit</u> kézikönyvének "vizsgálati eljárásában" leírtak szerint
A melegítés előkezelési, az emésztési, a denaturációs, a hibridizációs vagy a magas stringenciájú mosás hőmérséklete nem megfelelő	Kalibrált hőmérővel ellenőrizze a használt műszaki berendezések hőmérsékletét
Nem megfelelő proteolitikus előkezelés	Optimalizálja a pepszines emésztés inkubációs idejét, szükség esetén növelje vagy csökkentse azt
A próbakeverék párologása	Hibridizációs pára kamra használata esetén a nedvesített csikok/vízrel töltött tartályok használata kötelező. Hibridizációs fűtőblokk használata esetén gondoskodjon megfelelő páratartalomról. Ezenkívül a fedőlemezt teljesen le kell zárni, például Fixogum ragasztóval, a minta kiszáradását a hibridizáció során elkerülendő
A magas stringenciájú mosópuffer koncentrációja túl alacsony	Ellenőrizze a magas stringenciájú mosópuffer koncentrációját
Régi dehidratáló oldatok	Készítsen friss dehidratáló oldatokat
A fluoreszcens mikroszkóp nem működik megfelelően	Ellenőrizze a mikroszkópot
Nem megfelelő szűrőkészletet használ	Használjon a fluorokrómoknak megfelelő szűrőkészleteket. <i>A hármas szűrő szett készletek kevesebb fényt biztosítanak, mint a mono- vagy kettős szűrők. Ennek következtében a jelek a hármas szűrő szett készlet használatával gyengébbek lehetnek</i>

A próbák/fluorokrómok fény által károsodhattak	A hibridizációt és a mosási lépéseket sötétben végezze
--	--

### Keresztreagáló fluoreszcens jelek; magas háttérzaj

Valószínűsíthető ok	Javasolt teendő
A paraffin-mentesítés nem megfelelő	Használjon friss oldatokat; ellenőrizze a paraffin-mentesítés időtartamát
Túl erős proteolitikus előkezelés	Csökkentse a pepszines inkubáció idejét
Túlságosan nagy a próba mennyisége az adott területre	Csökkentse a próba mennyiségét a hibridizációs terület arányához mérten, cseppenként ossza szét a próbát elkerülve a túlkonzentrálódást
A tárgylemezek szobahőmérsékletűre hűltek a hibridizációt megelőzőleg	Tegye a tárgylemezeket mielőbb 37°C-ra
A magas stringenciájú mosópuffer koncentrációja túl magas	Ellenőrizze a magas stringenciájú mosópuffer koncentrációját
A hibridizációt követő mosási lépés hőmérséklete túl alacsony	Ellenőrizze a hőmérsékletet; szükség esetén emelje azt
A minták kiszáradnak az egyes inkubációs lépések között	A fedőlemezek leragasztásával akadályozza meg a kiszáradást és az inkubációt nedvesített körülmények között végezze

### Károsodott szöveti morfológia

Valószínűsíthető ok	Javasolt teendő
A sejt- vagy szövetminta nem megfelelően fixálódott	Optimalizálja a fixálás idejét és a fixálószer vagy alkalmazzon utófixálási lépést a <u>ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit</u> kézikönyvének "vizsgálati eljárásában" leírtak szerint
Nem megfelelő proteolitikus előkezelés	Optimalizálja a pepszines emésztés inkubációs idejét, szükség esetén növelje vagy csökkentse azt
A minta elégtelen száradása a próba alkalmazása előtt	Növelje a levegőn történő száradás idejét

### Átfedő sejtmagok

Valószínűsíthető ok	Javasolt teendő
A metszetek vastagsága nem megfelelő	Készítsen 2-4 µm vastagságú metszeteket

### A metszet leúszik a tárgylemezről

Valószínűsíthető ok	Javasolt teendő
A tárgylemez bevonata nem megfelelő	Használjon megfelelő tárgylemezeket
Túl erős proteolitikus előkezelés	Csökkentse a pepszines emésztés inkubációs idejét

### Gyenge háttérfestés

Valószínűsíthető ok	Javasolt teendő
Alacsony koncentraciójú DAPI oldat	Használja a <u>DAPI/DuraTect-Solution (ultra)</u> (Kat.szám MT-0008-0.8) terméket
A DAPI festés inkubációs ideje túl rövid	Állítsa be megfelelően a DAPI festés inkubációs idejét

## 18. Hivatkozások

- Barbashina V, et al. (2005) *Clin Cancer Res* 11: 1119-28.
- Cairncross JG, et al. (1998) *J Natl Cancer Inst* 90: 1473-9.
- Caron H, et al. (1996) *N Engl J Med* 334: 225-30.
- von Deimling A, et al. (1992) *Cancer Res* 52: 4277-9.
- Kievits T, et al. (1990) *Cytogenet Cell Genet* 53: 134-6.
- Mohapatra G, et al. (2006) *J Mol Diagn* 8: 268-76.
- Okawa ER, et al. (2008) *Oncogene* 27: 803-10.
- Ragnarsson G, et al. (1999) *Br J Cancer* 79: 1468-74.
- Reifemberger J, et al. (1994) *Am J Pathol* 145: 1175-90.
- Rosenberg JE, et al. (1996) *Oncogene* 13: 2483-5.
- Smith JS, et al. (1999) *Oncogene* 18: 4144-52.
- Smith JS, et al. (2000) *Genes Chromosomes Cancer* 29: 16-25.
- White PS, et al. (2005) *Oncogene* 24: 2684-94.
- Wilkinson DG: *In Situ Hybridization, A Practical Approach*, Oxford University Press (1992) ISBN 0 19 963327 4.

Szakembereink készséggel válaszolnak kérdéseikre.  
Vegye fel velünk a kapcsolatot a [helptech@zytovision.com](mailto:helptech@zytovision.com) címen.



ZytoVision GmbH  
Fischkai 1  
27572 Bremerhaven/ Németország  
Phone: +49 471 4832-300  
Fax: +49 471 4832-509  
[www.zytovision.com](http://www.zytovision.com)  
Email: [info@zytovision.com](mailto:info@zytovision.com)

### Védjegy:

A ZytoVision® és a ZytoLight® a ZytoVision GmbH védjegyei.