

**AANVRAAGFORMULIER PREDISPOSITIE PANEL HEMATO-ONCOLOGIE LAB - UNIT MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK EMC**

Het aanvraagformulier voor germline diagnostiek kan worden gevonden via de volgende link: <https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/laboratorium-diagnostiek#c277a774-d59b-4def-9d7b-e43a1015d65e>

Kies formulier bij 'IDHO (Integrale Diagnostiek Hemato-oncologie)'

Kruis 'Genetische predispositie myeloïde maligniteiten' [links onder]. Afleveradres staat vermeld op formulier.

Bij voorkeur speeksel insturen met het volgende kitje: <https://www.dnagenotek.com/US/products/collection-human/oragene-discover/600-series/OGR-600.html>

[Dit kitje wordt ook gebruikt in HOVON AML studies en kan worden opgevraagd via 010-7043962]

Voeg het ingevulde formulier toe aan materiaal.

**INFORMATIE UITSLAGEN PREDISPOSITIE PANEL HEMATO-ONCOLOGIE LAB - UNIT MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK EMC**

Samenstelling Predispositie Panel (na 01012019)

Bepaling: next generation sequencing met custom predispositie gen panel (NGS1)

<i>ACD</i>	<i>CXCR4</i>	<i>FANCG</i>	<i>MSH6</i>	<i>RBBP6</i>	<i>SAMD9</i>	<i>WRAP53</i>
<i>ALAS2</i>	<i>DDX41</i>	<i>FANCI</i>	<i>NAF1</i>	<i>RBM8A</i>	<i>SAMD9L</i>	
<i>ANKRD26</i>	<i>DKC1</i>	<i>FANCL</i>	<i>NBN</i>	<i>RPL11</i>	<i>SBDS</i>	
<i>ATG2B</i>	<i>DNAJC21</i>	<i>FANCM</i>	<i>NF1</i>	<i>RPL15</i>	<i>SBF2</i>	
<i>ATM</i>	<i>ELANE</i>	<i>G6PC3</i>	<i>NHP2</i>	<i>RPL26</i>	<i>SLX4</i>	
<i>BLM</i>	<i>EPCAM</i>	<i>GATA1</i>	<i>NOP10</i>	<i>RPL35A</i>	<i>SRP72</i>	
<i>BRCA1</i>	<i>ERCC4</i>	<i>GATA2</i>	<i>PALB2</i>	<i>RPL5</i>	<i>TERC</i>	
<i>BRCA2</i>	<i>ETV6</i>	<i>GFI1</i>	<i>PARN</i>	<i>RPS10</i>	<i>TERT</i>	
<i>BRIP1</i>	<i>FANCA</i>	<i>GSKIP</i>	<i>PAX5</i>	<i>RPS19</i>	<i>TINF2</i>	
<i>CBL</i>	<i>FANCB</i>	<i>HAX1</i>	<i>PMS2</i>	<i>RPS24</i>	<i>TP53</i>	
<i>CEBPA</i>	<i>FANCC</i>	<i>IKZF1</i>	<i>POT1</i>	<i>RPS26</i>	<i>UBE2T</i>	
<i>CHEK2</i>	<i>FANCD2</i>	<i>MLH1</i>	<i>PTPN11</i>	<i>RPS7</i>	<i>USB1</i>	
<i>CSF3R</i>	<i>FANCE</i>	<i>MPL</i>	<i>RAD51</i>	<i>RTEL1</i>	<i>VPS45</i>	
<i>CTC1</i>	<i>FANCF</i>	<i>MSH2</i>	<i>RAD51C</i>	<i>RUNX1</i>	<i>WAS</i>	

Disclaimer next generation sequencing predispositiepanel:

Disclaimer next generation sequencing:

Neutrale polymorfismen, silent mutaties, waarschijnlijk niet-pathogene varianten en varianten, die we op dit moment niet nader kunnen duiden, worden niet gerapporteerd.

### Testbeschrijving

De varianten in de bovenstaande genen worden bepaald met behulp van next generation sequencing gebruik makend van een custom Illumina targeted panel (TSCA design (probe hybridisatie, extensie-ligatie en PCR)) op de Illumina MiSeq<sup>1</sup>. De coverage van alle target gene is ten minste 100x. Van de exon-intron overgangen worden 5bp geanalyseerd. De varianten worden vervolgens geïdentificeerd met in-huis ontwikkelde . In deze software wordt 'read alignment' uitgevoerd met BBMAP<sup>2</sup> en SAMtools<sup>3</sup> en 'variant calling' met MuTect<sup>4</sup>, GATK<sup>5</sup>, Varscan<sup>6</sup>, Indelocator<sup>7</sup> en Pindel<sup>5</sup>. Alle analyses worden op twee onafhankelijke DNA monsters uitgevoerd. Alleen varianten aanwezig in beide DNA monsters worden gerapporteerd. Indien varianten aangetoond zijn in DNA afkomstig uit beenmerg of bloed ten tijde van een maligniteit worden deze bevestigd door de analyse DNA afkomstig uit speeksel. Om de pathogeniciteit van de varianten te bepalen worden *in silico* programma's gebruikt zoals SIFT<sup>8</sup>, Polyphen<sup>9</sup> en Mutation Taster<sup>10</sup>, Franklin [<https://franklin.genoox.com>] en de Genome Aggregation Database (gnomAD).

### Disclaimer

Het predispositie panel analyseert alle eiwit coderende regio's van de bovengenoemde genen. Bepaalde regio's zijn echter lastig te sequencen en worden hier dus niet goed gedekt. Dit geldt voor <5% van het gehele predispositie panel, waardoor varianten gemist kunnen worden. Zie gedetailleerde genomische regio's hieronder. Daarnaast kunnen grotere inserties en deleties, variaties in het aantal genkopieën, repeterende sequenties met deze test niet of onvoldoende gedetecteerd worden. Genen waarvan ten tijde van het maken van het panel nog niet bekend was dat deze geassocieerd waren met predispositie van myeloïde maligniteiten zullen niet geanalyseerd zijn. Het predispositie panel is gericht op het vinden van de oorzaak van een erfelijke aandoening en niet op het analyseren van dragerschap van een recessieve aandoening.

Genomische regio's met minder goede coverage	Onderdeel van gen
chr11:119077293-119077527	<i>CBL</i>
chr13:32914771-32914989	<i>BRCA2</i>
chr16:24583434-24583660	<i>RBBP6</i>
chr16:67693945-67694183	<i>ACD</i>
chr1:43814475-43814697	<i>MPL</i>
chr20:62326507-62326734	<i>RTEL1</i>
chr20:62326699-62326931	<i>RTEL1</i>
chr21:36164280-36164515	<i>RUNX1</i>
chr21:36259139-36259388	<i>RUNX1</i>
chr21:36259169-36259418	<i>RUNX1</i>
chr22:29126185-29126415	<i>CHEK2</i>
chr3:169482503-169482741	<i>TERC</i>
chr4:57367869-57368092	<i>SRP72</i>
chr5:1294934-1295162	<i>TERT</i>
chr5:177580671-177580874	<i>NHP2</i>
chr7:6022486-6022715	<i>PMS2</i>
chr9:36846683-36846911	<i>PAX5</i>

### Referenties

1. <https://emea.illumina.com/>.
2. BBMap short-read aligner, and other bioinformatics tools (<http://sourceforge.net/projects/bbmap/>).
3. Li H, Handsaker B, Wysoker A, et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics* 2009;25:2078-9.
4. Cibulskis K, Lawrence MS, Carter SL, et al. Sensitive detection of somatic point mutations in impure and heterogeneous cancer samples. *Nat Biotechnol* 2013;31:213-9.
5. DePristo MA, Banks E, Poplin R, et al. A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data. *Nat Genet* 2011;43:491-8.
6. Koboldt DC, Zhang Q, Larson DE, et al. VarScan 2: somatic mutation and copy number alteration discovery in cancer by exome sequencing. *Genome Res* 2012;22:568-76.
7. Indelocator. at <http://www.broadinstitute.org/cancer/cga/indelocator>.
8. Ng PC, Henikoff S. SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic Acids Res.* 2003;31(13):3812-4.
9. Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Curr Protoc Hum Genet.* 2013;Chapter 7:Unit7.20.
10. <http://www.mutationtaster.org/>.

Disclaimer next generation sequencing predispositiepanel:

Disclaimer next generation sequencing:

Neutrale polymorfismen, silent mutaties, waarschijnlijk niet-pathogene varianten en varianten, die we op dit moment niet nader kunnen duiden, worden niet gerapporteerd.

