

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

Samenstelling Predispositie Panel

Gen	Predispositie	Bepaling
<i>ATG2B</i>	Familiaire MPN/MDS/AL	NGS1
<i>GSKIP</i>	Familiaire MPN/MDS/AL	NGS1
<i>RBBP6</i>	Familiaire MPN/MDS/AL	NGS1
<i>ANKRD26</i>	Familiaire MDS/AL	NGS1
<i>ETV6</i>	Familiaire MDS/AL	NGS1
<i>DDX41</i>	Familiaire MDS/AL	NGS1
<i>SRP72</i>	Familiaire MDS/AL	NGS1
<i>CEBPA</i>	Familiaire MDS/AL	NGS2
<i>GATA2</i>	Familiaire MDS/AL	NGS1
<i>RUNX1</i>	Familiaire MDS/AL	NGS1
<i>TP53</i>	Familiaire MDS/AL	NGS1
<i>TERC</i>	Familiaire MDS/AL	NGS1
<i>TERT</i>	Familiaire MDS/AL	NGS1
<i>PTPN11</i>	Neutropenie/AML/MDS	NGS1
<i>SBDS</i>	Neutropenie	NGS1
<i>HAX1</i>	Neutropenie	NGS1
<i>ELANE</i>	Neutropenie	NGS1
<i>TINF2</i>	Kanker	NGS1
<i>WRAP53</i>	Kanker	NGS1
<i>FANCA</i>	Kanker	NGS1
<i>FANCB</i>	Kanker	NGS1
<i>FANCC</i>	Kanker	NGS1
<i>FANCD1</i>	Kanker	NGS1
<i>FANCD2</i>	Kanker	NGS1
<i>FANCE</i>	Kanker	NGS1
<i>FANCF</i>	Kanker	NGS1
<i>FANCG</i>	Kanker	NGS1
<i>FANCI</i>	Kanker	NGS1
<i>FANCI</i>	Kanker	NGS1
<i>FANCL</i>	Kanker	NGS1
<i>FANCM</i>	Kanker	NGS1
<i>FANCN</i>	Kanker	NGS1
<i>FANCS</i>	Kanker	NGS1
<i>EPCAM</i>	Kanker	NGS1
<i>MLH1</i>	Kanker	NGS1
<i>MSH2</i>	Kanker	NGS1
<i>MSH6</i>	Kanker	NGS1
<i>PMS2</i>	Kanker	NGS1
<i>ACD</i>	IBMFS	NGS1
<i>CTC1</i>	IBMFS	NGS1
<i>DKC1</i>	IBMFS	NGS1
<i>NHP2</i>	IBMFS	NGS1
<i>NOP10</i>	IBMFS	NGS1
<i>PARN</i>	IBMFS	NGS1
<i>RTEL1</i>	IBMFS	NGS1
<i>TERC</i>	IBMFS	NGS1

AL: acute leukemie

MPN: myeloproliferatieve neoplasmata

MDS: myeloproliferatief syndroom

AML: acute myeloïde leukemie

BMFS: Inherited bone marrow failure syndrome

NGS1: Next generation sequencing custom predispositie panel

NGS2: Next generation sequencing custom *CEBPA* panel

Disclaimer next generation sequencing predispositiepanel:

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 MiSeq¹. De varianten worden vervolgens geïdentificeerd met in-huis ontwikkelde . In deze software wordt 'read alignment' uitgevoerd met BBMAP² en SAMtools³ en 'variant calling' met MuTect⁴, GATK⁵, Varscan⁶, Indelocator⁷ en Pindel⁵. 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 SIFT⁸, Polyphen⁹ en Mutation Taster¹⁰.

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. 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.

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:

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