

'Predictieve Analyse voor Therapie DNA genenpanel' (PATHv2.1D) (versie 2.1)



“Met behulp van smMIPs (single molecule Molecular Inversion Probes) en NGS wordt sequentie analyse uitgevoerd van frequent gemuteerde genomische posities. Afhankelijk van de indicatie wordt een specifiek panel van genen gekozen, gericht op relevante afwijkingen voor therapiekeuze en/of differentiaal diagnose. Middels deze methode wordt de genetische code van (een deel van) een gen zodanig gevoelig uitgevoerd, dat mutaties met een allel frequentie tot 1% kunnen worden gedetecteerd. Daarbij levert het gebruik van de zogenaamde 'single molecule tag' inzicht in de kwaliteit en betrouwbaarheid van de analyse.

Gen	RefSeq	Regio van interesse	Amplificatie detectie*
AKT1	NM_005163	codon 17	
AKT2	NM_001626	codon 17	
AKT3	NM_181690	codon 17	
ALK	NM_004304	codon 1059-1150, 1173-1278	ja
ARAF	NM_001654	codon 214	
BRAF	NM_004333	codon 455-488, 566-580, 594-605	ja
DDR2	NM_006182	codon 503-856	
EGFR	NM_005228	codon 434-499, 688-875	ja
ERBB2	NM_004448	codon 310, 650-883,	ja
FGFR1**	nvt	nvt	ja
FGFR2**	nvt	nvt	ja
FGFR3**	nvt	nvt	ja
GNA11	NM_002067	codon 183 en 209	
GNAQ	NM_002072	codon 183 en 209	
GNAS	NM_000516	codon 201 en 227	
HRAS	NM_005343	codon 12, 13, 59 en 61	
IDH1	NM_005896	codon 132	
IDH2	NM_002168	codon 140 en 172	
JAK2	NM_004972	codon 617	
KIT	NM_000222	codon 412-513, 550-591, 640-787, 799-850	ja
KRAS	NM_004985	codon 12, 13, 59, 61, 117 en 146	ja
MAP2K1	NM_002755	codon 28-231	
MDM2**	nvt	nvt	ja
MET	NM_001127500	codon 168, 375, 982-1027, 1230-1284, 1304	ja
MTOR	NM_004958	codon 1458-1489, 1789-1820, 1971-1995, 2194-2220, 2404-2433, 2484-2509	
NRAS	NM_002524	codon 12, 13, 59, 61, 117 en 146	
PDGFRA	NM_006206	codon 552-595, 632-667, 824-848	ja
PIK3CA	NM_006218	codon 345, 420, 539-554, 1043-1050	ja
POLE	NM_006231	codon 268-491	
PTEN	NM_000314	codon 86-267, 276-342	
RAF1	NM_002880	codon 257-261	
ROS1	NM_002944	codon 1927-2189	
TP53	NM_000546	>95% van coderende sequenties en splice sites (-5/+5)	

* Naast mutaties kunnen met dit panel ook amplificaties worden aangetoond. De gevoeligheid van deze analyse hangt samen met het percentage tumorcellen.

** Voor deze genen kunnen enkel amplificaties worden gedetecteerd en wordt er geen sequentie analyse uitgevoerd t.b.v. mutatie detectie.

De panels voor sequentie analyse worden regelmatig gewijzigd om aan te sluiten bij nieuwe klinische mogelijkheden voor therapiekeuze en inzichten in differentiaal diagnostiek. Middels de panelnaam en het versienummer in de resultaattekst van uw uitslag kunt u achterhalen welke (regio's van) genen geanalyseerd zijn. Hierboven vindt u de informatie over het "PATHv2.1D panel".

Voor meer informatie over de methode kunt u de volgende artikelen raadplegen:
 Eijkelenboom et al., Journal of Molecular Diagnostics 2016 Nov;18(6):851-863;
 Weren et al., Human Mutation 2017 Feb;38(2):226-235;
 Neveling et al., Clinical Chemistry, 2017 Feb;63(2):503-512.

MSI analyse

Sinds 10-1-2019 (versie 2.1) is de analyse t.b.v. detectie van microsatelliet instabiliteit (MSI) uitgebreid. Een selectie van 50 markers, welke in publicaties beschreven zijn als frequent instabiel in meerdere type tumoren met MSI (Cortes-Ciriano et al., 2017 en Bonneville et al., 2017), zijn toegevoegd aan het panel. Aangevuld met de vijf reeds gangbare microsatelliet markers in de Lynch diagnostiek, worden in totaal 55 markers geanalyseerd (na sequentie analyse op de NextSeq) op afwijking in fragmentlengte t.o.v. een set aan controle samples met behulp van mSINGS software (Salipante et al., 2014).

chr	eerste positie	laatste positie
chr1	16572709	16572722
chr1	16965449	16965463
chr1	32381593	32381606
chr1	33402335	33402351
chr1	78432507	78432520
chr1	148943439	148943454
chr1	149900986	149901001
chr1	180075942	180075955
chr1	231094051	231094066
chr2*	47641560	47641586
chr2	91832852	91832868
chr2*	95849362	95849384
chr2	97309469	97309484
chr2	120714402	120714417
chr2	201778718	201778732
chr3	30691872	30691881
chr3	71008342	71008354
chr3	111873903	111873916
chr3	113377482	113377492
chr3	130733047	130733057
chr3	140678385	140678399
chr4	38134424	38134439
chr4	39501723	39501740
chr4*	55598212	55598236
chr4	170524858	170524876
chr5	14485162	14485174
chr5	52358762	52358774
chr6	11714640	11714653
chr6	111329222	111329238
chr6	152740682	152740694

chr7	92900513	92900526
chr8	23712067	23712078
chr8	103287851	103287863
chr8	130874615	130874627
chr9	102730698	102730711
chr10	12381073	12381088
chr11*	102193509	102193534
chr11	115047033	115047046
chr12	31435609	31435619
chr13	28133957	28133971
chr13	58299435	58299445
chr14*	23652347	23652367
chr14	31191669	31191681
chr14	53513440	53513451
chr14	73959704	73959719
chr16	11051908	11051923
chr16	22650153	22650168
chr16	56780910	56780925
chr17	3724224	3724239
chr17	58066608	58066622
chr18	511981	511994
chr18	649880	649894
chr19	14104689	14104702
chr20	37146132	37146145
chrX	101409255	101409270

* gangbare microsatelliet markers in de Lynch diagnostiek

Sinds 01-01-2020 (versie 2.1) is de analyse t.b.v. detectie van microsatelliet instabiliteit (MSI) bij sequentie analyse op de NovaSeq uitgebreid. Waarbij een totaal van 57 markers (52 markers uit Cortes-Ciriano et al., 2017 en Bonneville et al., 2017 en de vijf reeds gangbare microsatelliet markers in de Lynch diagnostiek) worden geanalyseerd op afwijking in fragmentlengte t.o.v. een set aan controle samples met behulp van mSINGS software (Salipante et al., 2014).

chr	eerste positie	laatste positie
chr1	16572708	16572721
chr1	16965448	16965462
chr1	32381592	32381605
chr1	33402334	33402350
chr1	47325299	47325311
chr1	78432506	78432519
chr1	148943438	148943453
chr1	149900985	149901000
chr1	180075941	180075954
chr1	231094050	231094065
chr2*	47641559	47641585
chr2	91832851	91832867
chr2*	95849361	95849383
chr2	97309468	97309483
chr2	120714401	120714416
chr2	201778717	201778731
chr3	30691871	30691880
chr3	71008341	71008353
chr3	111873902	111873915
chr3	113377481	113377491
chr3	130733046	130733056
chr3	140678384	140678398
chr4	38134423	38134438

chr4	39501722	39501739
chr4*	55598211	55598235
chr4	170524857	170524875
chr5	14485161	14485173
chr5	52358761	52358773
chr6	11714639	11714652
chr6	111329221	111329237
chr6	152740681	152740693
chr7	74167372	74167385
chr7	92900512	92900525
chr8	23712066	23712077
chr8	130874614	130874626
chr9	102730697	102730710
chr10	12381072	12381087
chr11*	102193508	102193533
chr11	115047032	115047045
chr13	28133956	28133970
chr13	58299434	58299444
chr13	79216356	79216368
chr14*	23652346	23652366
chr14	31191668	31191680
chr14	53513439	53513450
chr14	73959703	73959718
chr16	11051907	11051922
chr16	22650152	22650167
chr16	56780909	56780924
chr17	3724223	3724238
chr17	58066607	58066621
chr18	511980	511993
chr18	649879	649893
chr18	59942586	59942598
chr19	14104688	14104701
chr20	37146131	37146144
chrX	101409254	101409269

* gangbare microsatelliet markers in de Lynch diagnostiek

Cortes-Ciriano et al., Nature Communications 2017; Jun 6;8:15180

Bonneville et al., JCO Precision Oncology 2017;2017

Salipante et al., Clinical Chemistry 2014 Sep;60(9):1192-9