

## 'Predictieve Analyse voor Therapie DNA genenpanel' (PATHv2D) (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_005163.2    | codon 17   |                        |
| AKT2    | NM_001626.5    | codon 17   |                        |
| AKT3    | NM_181690.2    | codon 17   |                        |
| ALK     | NM_004304.4    | codon 1059-1150, 1173-1278   | ja                     |
| ARAF    | NM_001654.4    | codon 214  |                        |
| BRAF    | NM_004333.4    | codon 455-488, 566-580, 594-605  | ja                     |
| DDR2    | NM_006182.2    | codon 503-856  |                        |
| EGFR    | NM_005228.4    | codon 434-499, 688-875   | ja                     |
| ERBB2   | NM_004448.3    | codon 310, 650-883,  | ja                     |
| FGFR1** | nvt            | nvt  | ja                     |
| FGFR2** | nvt            | nvt  | ja                     |
| FGFR3** | nvt            | nvt  | ja                     |
| GNA11   | NM_002067.4    | codon 183 en 209   |                        |
| GNAQ    | NM_002072.4    | codon 183 en 209   |                        |
| GNAS    | NM_000516.5    | codon 201 en 227   |                        |
| HRAS    | NM_005343.3    | codon 12, 13, 59 en 61   |                        |
| IDH1    | NM_005896.3    | codon 132  |                        |
| IDH2    | NM_002168.3    | codon 140 en 172   |                        |
| JAK2    | NM_004972.3    | codon 617  |                        |
| KIT     | NM_000222.2    | codon 412-513, 550-591, 640-787, 799-850                               | ja                     |
| KRAS    | NM_004985.4    | codon 12, 13, 59, 61, 117 en 146                                       | ja                     |
| MAP2K1  | NM_002755.3    | codon 28-231   |                        |
| MDM2**  | nvt            | nvt  | ja                     |
| MET     | NM_001127500.2 | codon 168, 375, 982-1027, 1230-1284, 1304                              | ja                     |
| MTOR    | NM_004958.3    | codon 1458-1489, 1789-1820, 1971-1995, 2194-2220, 2404-2433, 2484-2509 |                        |
| NRAS    | NM_002524.4    | codon 12, 13, 59, 61, 117 en 146                                       |                        |
| PDGFRA  | NM_006206.5    | codon 552-595, 632-667, 824-848  | ja                     |
| PIK3CA  | NM_006218.3    | codon 345, 420, 539-554, 1043-1050                                     | ja                     |
| POLE    | NM_006231.3    | codon 268-491  |                        |
| PTEN    | NM_000314.6    | codon 86-267, 276-342  |                        |
| RAF1    | NM_002880.3    | codon 257-261  |                        |
| ROS1    | NM_002944.2    | codon 1927-2189  |                        |
| TP53    | NM_000546.5    | >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 "PATHv2D 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 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        |

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

*\* 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