

Specifieke informatie oncogenetica

(Versie mei 2025)

Website links:

[Hoeveelheid patiëntenmateriaal insturen](#)

[Uitslagtermijnen laboratoriumonderzoek](#)

Borst- en ovariumkanker, erfelijk

Erfelijke borst- en ovariumkanker (HBOC – hereditair borst- en ovarium carcinoom)

Gen	Technieken
<i>ATM</i>	Sequentie en copy number variant (CNV) analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 63) inclusief intron/exon overgangen.
<i>BRCA1</i>	Sequentie en CNV analyse van de gehele coderende regio (exon 2,3 en 5 t/m 24) inclusief intron/exon overgangen..
<i>BRCA2</i>	Sequentie en CNV analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 27) inclusief intron/exon overgangen.
<i>CHEK2</i>	Sequentie en CNV analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 15) inclusief intron/exon overgangen
<i>PALB2</i>	Sequentie en CNV analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 13) inclusief intron/exon overgangen
<i>BRIP1</i>	Sequentie en CNV analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 20) inclusief intron/exon overgangen
<i>RAD51C</i>	Sequentie en CNV analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 9) inclusief intron/exon overgangen
<i>RAD51D</i>	Sequentie en CNV analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 10) inclusief intron/exon overgangen
<i>BARD1</i>	Sequentie en CNV analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 11) inclusief intron/exon overgangen

Procedure:

Bij aanvraag voor bevestiging diagnose erfelijke borst- en ovariumkanker (HBOC) worden standaard de 9 genen *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D* en *BARD1* gelijktijdig ingezet, tenzij anders is aangegeven. Tevens wordt Copy Number Variant (deleties en duplicaties van een of meerdere exonen, CNV's) analyse van deze genen uitgevoerd op basis van de NGS-data van het genpanel. Indien de CNV-analyse een niet-interpreteerbaar resultaat oplevert wordt, uitsluitend voor het *BRCA1* gen, een MLPA test (MRC-Holland kit P002 *BRCA1*) voor de detectie van CNV's ingezet. Uitsluitend wanneer dit specifiek is aangevraagd wordt, bij het uitvallen van de CNV-analyse, tevens een MLPA test (MRC-Holland kit P045-C1 *BRCA2/CHEK2*) voor het *BRCA2* gen uitgevoerd. De *BRCA2* MLPA bevat tevens een mutatie-specifieke test voor de pathogene founder variant (risicofactor) c.1100del p.(Thr367Metfs*15), die eveneens bekend is als c.1100delC of 1100delC en die gelegen is in exon 11 van het *CHEK2* gen.

Detectie ratio:

Pathogene mutaties:

ATM: ca. 2%

BRCA1: 3-6%

BRCA2: 2-4%

PALB2: nog onbekend

BRIP1, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51*, *BARD1*: nog onbekend; wrs. ca. 1%

Varianten waarvan de klinische betekenis niet duidelijk is:

ATM: ca. 5%

BRCA1: 4-6%

BRCA2: 8-10%

PALB2: nog onbekend

BRIP1, CHEK2, RAD51C, RAD51, BARD1: nog onbekend; wrs. ca. 1%

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
<i>ATM</i>	ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated gene, serine/threonine kinase)	11q22	Autosomaal dominant *	#607585	NM_00051.3
<i>BRCA1</i>	BRCA1	17q21	Autosomaal dominant	#113705	NM_007294.3
<i>BRCA2</i>	BRCA2	13q12.3	Autosomaal dominant	#600185	NM_000059.3
<i>CHEK2</i>	Checkpoint kinase 2	22q12.1	Risico factor	#604373	NM_007194.3
<i>PALB2</i>	PALB2 (Partner And Localizer of BRCA2)	16p12.2	Autosomaal dominant	#610355	NM_024675.3
<i>BRIP1</i>	BRCA1-Interacting Protein 1	17q23.2	Autosomaal dominant	#605882	NM_032043.2
<i>RAD51C</i>	RAD51 paralog C	17q22	Autosomaal dominant	#613399	NM_058216.2
<i>RAD51D</i>	RAD51 paralog D	17q12	Autosomaal dominant	#614291	NM_002878.3
<i>BARD1</i>	BRCA1-Associated RING Domain 1	2q35	Autosomaal dominant	*601593	NM_000465.4

* homozygotie of samengestelde heterozygotie voor pathogene varianten in het *ATM* gen is geassocieerd met het autosomaal recessieve ziektebeeld ataxia-telangiectasia (OMIM # 208900), dat gekenmerkt wordt door neurologische afwijkingen, immuundefecten en een predispositie voor maligniteiten zoals leukemie, lymfomen en bepaalde hersentumoren.

Databases / links:

Nationale database met alle varianten gevonden in de Nederlandse en Belgische DNA diagnostiek laboratoria.

LOVD3, ATM: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/ATM>

LOVD3, BRCA1: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/BRCA1>

LOVD3, BRCA2: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/BRCA2>

LOVD3, CHEK2: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/CHEK2>

LOVD3, PALB2: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/palb2>

Internationale databases:

<http://research.nhgri.nih.gov/bic/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

FAMMM: Erfelijke melanoom (voorheen, 'Familial Atypical Multiple Mole-Melanoma') en Oogmelanoom

PACA: Familiaire Pancreas carcinoom / familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome(FAMMM-PC)

FAMMM: OMIM, 155600 en 155720

Gen	Technieken
CDKN2A	-Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1A, 1B en 2 t/m 3) inclusief intron/exon overgangen. -MLPA (MRC-Holland kit ME024-A1) voor de detectie van deleties en duplicaties in CDKN2A gen regio..
CDK4	-Sequentie analyse van exon 2
POT1	-Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 5 t/m exon 19, inclusief exon/intron overgangen (& niet coderend exonen 1 t/m 4)
BAP1	-Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 1 t/m exon 17, inclusief exon/intron overgangen
ACD	-Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 1 t/m exon 12, inclusief exon/intron overgangen
TERF2IP	-Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 1 t/m exon 3, inclusief exon/intron overgangen
TINF2	-Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 1 t/m exon 9, inclusief exon/intron overgangen
TERT (Prom)	-Sequentie analyse van promoter regio inclusief met bekende pathogene mutatie c.-57A>C.
MITF	-Sequentie analyse van risico factor/variant c.952G>A

PACA: OMIM, 606719

ATM	- Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 63) inclusief intron/exon overgangen - CNV analyse op NGS data middels NxClincial
CDKN2A	- Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1A, 1B en 2 t/m 3) inclusief intron/exon overgangen - CNV analyse op NGS data middels NxClincial
BRCA1	-Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 2 t/m 3 en 5 t/m 24 inclusief exon/intron overgangen - CNV analyse op NGS data middels NxClincial
BRCA2	- Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 2 t/m 27, inclusief exon/intron overgangen - CNV analyse op NGS data middels NxClincial
PALB2	- Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 1 t/m exon 13, inclusief exon/intron overgangen - CNV analyse op NGS data middels NxClincial

Procedure: FAMMM (Erfelijke melanoom en oogmelanoom)

- Bij aanvraag voor bevestiging diagnose FAMMM (erfelijke melanoom) kunnen alle boven vermelden genen voor bevestiging diagnose FAMMM in 1 genpanel sequentie analyse test middels NGS worden aangevraagd. (zie ons aanvraagformulier voor Moleculair genetisch onderzoek: **Melanoompanel**)
- Tevens kunnen een aantal genen ook los worden aangevraagd, namelijk *CDKN2A*, *CDK4*, *BAP1*, *POT1* en *MITF* risk factor c.952G>A
- Voor aanvragen bevestiging diagnose Oogmelanoom kan sequencing van *BAP1* gen inclusief CNV detectie middels MLPA worden aangevraagd op algemene aandoeningscode FAMMM.
- Bij aanvragen voor bevestiging diagnose met CDKN2A wordt standaard ook een MLPA test uitgevoerd voor detectie van deleties en duplicaties in CDKN2A en CDK4 .
- Bij aanvragen voor bevestiging diagnose met het FAMMM genpanel (ONCO agilent select kit) wordt voor alle genen een CNV analyse op de NGS data uitgevoerd behalve voor het *MITF* gen
- Op speciaal verzoek en bij voldoende beschikbare familieleden, is haplotyperingsonderzoek mogelijk voor de analyse van mogelijk causale Variants of Uncertain Significance (VUS) na detectie bij meerdere families.

Procedure: PACA (Familiäre Pancreascarcinoom)

- Bij aanvraag voor bevestiging diagnose PACA (Familiäre Pancreascarcinoom) kunnen alle boven vermelden genen bij Familiäre Pancreascarcinoom in 1 genpanel sequentie analyse test middels NGS (ONCO agilent select kit) worden aangevraagd. (zie ons aanvraagformulier voor Moleculair genetisch onderzoek: **PACA panel**)
- Deze analyse is inclusief CNV detectie voor alle genen in het genpanel
- Tevens kan ook alleen sequentie analyse van het **CDKN2A gen** worden aangevraagd (inclusief MLPA test) via algemene aandoeningscode *FAMMM* onder vermelding bevestiging diagnose Familiäre Pancreascarcinoom

GEN INFORMATIE

Gen	Genproduct	Core\$	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
<i>ACD</i>	ACD/ PIP1	nee	16q22.1	Autosomaal dominant	609377	NC_000016.9, NM_001082486.1
<i>ATM</i>	ATM	ja	11q22.3	Autosomaal dominant	607585	NC_000011.10 , NM_000051.3
<i>BAP1</i>	BAP1	ja	3p21.1	Autosomaal dominant	603089	NC_000003.11, NM_004656.3
<i>BRCA1</i>	BRCA1	ja	17q21	Autosomaal dominant	113705	NC_000017.10, NM_007294.3
<i>BRCA2</i>	BRCA2	ja	13q12.3	Autosomaal dominant	600185	NC_000013.10, NM_000059.3
<i>CDK4</i>	CDK4	ja	12q14	Autosomaal dominant	123829	NC_000012.11, NM_000075.2
<i>CDKN2A</i>	CDKN2A	ja	9p21	Autosomaal dominant	600160	NC_000009.11, NM_000077.4 (p16) en NM_058195.3 (p14ARF)
<i>MITF</i>	MITF: c.952G>A	(ja)	3p13	Risico factor	156845	NC_000003.11, NM_000248.3
<i>PALB2</i>	PALB2	ja	16p12.2	Autosomaal dominant	610355	NM_024675.3
<i>POT1</i>	POT1	(ja)	7q31.33	Autosomaal dominant	606478	NC_000007.13, NM_015450.2
<i>TERF2IP</i>	TERF2IP	nee	16q23.1	Autosomaal dominant	605061	NC_000016.9, NM_018975.3
<i>TINF2</i>	TINF2	nee	14q12	Autosomaal dominant	604319	NC_000014.9 NM_001099274.3
<i>TERT</i>	TERT (Prom)	nee	5p15.33	Autosomaal dominant	187270	NC_000005.9, NM_198253

\$ Voor Core Genen is altijd het hele coderende sequentie voldoende gedekt en geanalyseerd.

Genome build: GRCh37

Databases / links:

http://chromium.liacs.nl/LOVD2/home.php?select_db=CDKN2A

Paragangliomen en/of feochromocytomen

Gastro-Intestinale Stromale Tumoren (GIST, Carney-Stratakis syndroom)

OMIM	Aandoening	Gen
168000	Erfelijke paragangliomen (PGL1)	SDHD
115310	Erfelijke paragangliomen (PGL4)	SDHB
605373	Erfelijke paragangliomen (PGL3)	SDHC
614165	Erfelijke paragangliomen (PGL5)	SDHA
601650	Erfelijke paragangliomen (PGL2)	SDHAF2
(144700)	Erfelijk Niercelcarcinoom (RCC)	SDHB, VHL, SDHD
171300	Erfelijke feochromocytomen	SDHB, SDHC, SDHD, MAX, TMEM127, RET, VHL
606864	Paragangliomen en Gastrointestintianale stromale tumoren (GIST); Carney-Stratakis Syndroom	SDHA, SDHB, SDHD

Gen	Technieken
SDHD	-Sequentie analyse exon 1 t/m 4 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden). -MLPA van promoter, exon 1 t/m 4 (P226-C1 kit, MRC-Holland)
SDHB	-Sequentie analyse exon 1 t/m 8 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden) -MLPA van exon 1 t/m 8 (P226-C1 kit, MRC-Holland)
SDHC	-Sequentie analyse exon 1 t/m 6 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden) -MLPA van promoter, exon 1 t/m 6 (P226-C1 kit, MRC-Holland).
SDHA	-Sequentie analyse exon 1 t/m 15 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden)
SDHAF2	-Sequentie analyse exon 2, inclusief flankerende intron gebieden. Alleen in exon 2 is een pathogene mutatie bekend. -Bij aanvraag van het Genpanel ('op aanvraagformulier PGL-panel): -sequentie analyse van exon 1 t/m exon 4 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden) -MLPA exon 1 t/m 4 (P226-C1 kit, MRC-Holland).
MAX	-Sequentie analyse exon 1 t/m 5 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden)
TMEM127	-Sequentie analyse exon 1 t/m 4 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden)
RET	-Sequentie analyse exon 10,11,13,14,15 en 16 , inclusief flankerende intron gebieden

VHL	-Sequentie analyse exon 1, 2 en 3 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden) -MLPA van exon 1 t/m 3 (P016-C2 kit, MRC-Holland)
-----	--

Procedure :

Indien de mutatie nog niet bekend is worden alle specifiek aangevraagde genen tegelijk ingezet, tenzij anders is aangegeven. Per gen wordt zowel sequentie analyse als MLPA standaard uitgevoerd (uitzondering:SDHAF2, zie tabel hierboven). Bij aanvraag voor gelijktijdige analyse van 3 of méér genen wordt het complete genpanel “Paragangliomen en/of feochromocytomen (PGL-panel)” ingezet.

Detectie ratio:

Dit is een klinisch zeer heterogene groep patiënten. De detectie ratio voor pathogene mutaties : SDHD in 35% van de patiënten, SDHA 9%, SDHB 7%, en SDHC 0,8%. SDHAF2 , TMEM127, MAX, VHL en RET zijn in een te kleine groep patienten onderzocht om hier een representatieve detectie ratio te geven.

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
SDHD	Succinate dehydrogenase complex, subunit D	11q23.1	Autosomaal dominant, alleen verhoogd risico op tumoren indien de mutatie van vader komt	602690	NT_033899.7 NM_003002.2
SDHB	Succinate dehydrogenase complex, subunit B	1p36.13	Autosomaal dominant	185470	NT_004610.18 NM_003000.2
SDHC	Succinate dehydrogenase complex, subunit C	1q23.3	Autosomaal dominant	602413	NT_004487.18 NM_003001.3
SDHA	Succinate dehydrogenase complex, subunit A	5p15.33	Autosomaal dominant	600857	NC_000005.9 NM_04168.2
SDHAF2	Succinate dehydrogenase Complex Assembly Factor 2	11q12.2	Autosomaal dominant, alleen verhoogd risico op tumoren indien de mutatie van vader komt	613019	NC_000011.9, NM_017841.1
MAX	MYC Associated Factor X	14q23.3	Autosomaal dominant, waarschijnlijk alleen verhoogd risico op tumoren indien de mutatie van vader komt	154950	NG_029830.1, NM_002382.3

TMEM127	TransMembrane protein 127	2q11.2	Autosomaal dominant	613403	NG_027695.1, NM_017849.3
RET	Rearranged during transfection protooncogene	10q11.21	Autosomaal dominant	164761	NC_000010.10, NM_020975.4
VHL	VHL gene	3p25.3	Autosomaal dominant	608537	NC_000003.12, NM_000551.3

Databases / links:

www.LOVD.nl/SDHD ; www.LOVD.nl/SDHB; www.LOVD.nl/SDHC; www.LOVD.nl/SDHA; www.LOVD.nl/SDHAF2; www.lovd.nl/MAX; www.LOVD.nl/TMEM127; www.lovd.nl/VHL; www.lovd.nl/RET

Hyperparathyroidie kaak/tumor syndroom

Hyperparathyroidie kaak/tumor syndroom (HPT-JT)

OMIM: 145001

Gen	Technieken
CDC73 (HRPT2)	Sanger sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 17) inclusief intron/exon overgangen. MLPA voor de detectie van deleties en duplicaties, MRC Holland kit P466-A1

Procedure : Er wordt mutatie scanning verricht met bovenstaande technieken.

Detectie ratio: Mutaties in dit gen zijn zeldzaam. In ~10% van de index patienten wordt een pathogene CDC73 mutatie gevonden.

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
CDC73	Cell division cycle protein 73	1q31.2	Autosomaal dominant	607393	NC_000001.10; NM_024529.4

Lynch syndroom (HNPCC)

Lynch syndroom (HNPCC)

OMIM	Aandoening	Gen
120435	Lynch Syndroom 1 (Hereditary Nonpolyposis Colorectal cancer, type 1 HNPCC1)	MSH2
609310	Lynch Syndroom 2 (HNPCC2)	MLH1
614337	Lynch Syndroom 4 (HNPCC4)	PMS2
614350	Lynch Syndroom 5 (HNPCC5)	MSH6
613244	Lynch Syndroom 8 (HNPCC8)	EPCAM

Gen	Technieken
MLH1	-Sequentie analyse exon 1 tot en met 19, inclusief flankerende intron sequenties -MLPA exon 1 tot en met 19, MRC-Holland kit P003
MSH2	-Sequentie analyse exon 1 tot en met 16, inclusief flankerende intron sequenties -MLPA MRC-Holland kit P003 (MSH2 promoterregio en coderende exonen; EPCAM exon 9 en 3'UTR) -MLPA MRC-Holland kit P072 (MSH2 promoterregio; EPCAM exon 3, exon 8, exon 9 en 3'UTR)
MSH6	-Sequentie analyse exon 1 tot en met 10, inclusief flankerende intron sequenties -MLPA MRC-Holland kit P072, exon 1 tot en met 10
PMS2	-(DNA) Sequentie analyse exon 1 tot en met exon 15, inclusief flankerende intron sequenties en de met de exon 12 t/m exon 15 homologe sequenties in pseudogen PMS2CL. Hierbij is géén onderscheid te maken tussen PMS2 en PMS2CL. -(DNA) MLPA exon 1 tot en 15 van PMS2 en exon 11 tot en met 15 van het pseudogen PMS2CL; hierbij is géén onderscheid te maken tussen PMS2 en PMS2CL (MRC Holland kit P008) -(RNA) Sequentie analyse indien er een variant gevonden is in exon 12 t/m exon 15
EPCAM	-sequentie analyse: niet -MLPA MRC-Holland kit P003 (EPCAM exon 9 en 3'UTR; MSH2 promoterregio en coderende exonen)

-MLPA MRC-Holland kit P072 (EPCAM exon 3, exon 8, exon 9 en 3'UTR, MSH2 promoterregio)

Procedure:

Bij aanvraag voor bevestiging diagnose Lynch Syndroom (HNPCC) worden alle aangevraagde genen tegelijk ingezet als LYNCH pakket, tenzij anders is aangegeven.

EPCAM: Bij een MSH2 MLPA-analyse wordt altijd middels de MLPA getest voor EPCAM deleties welke uitschakeling van MSH2 veroorzaken. De test voor EPCAM deleties is dus géén aparte test, wordt niet apart gedeclareerd. Voor RNA onderzoek is vers bloed nodig, dit wordt pas aangevraagd nadat DNA onderzoek hier een indicatie voor gegeven heeft.

Detectie ratio:

Dit is een klinisch zeer heterogene groep patiënten,

In 30% van de index patiënten met een afschakeling van MLH1 in de tumoren wordt een pathogene MLH1 kiembaan mutatie gevonden.

In 62% van de index patiënten met een afschakeling van MSH2 in de tumoren wordt een pathogene MSH2 kiembaan mutatie gevonden.

In 63% van de index patiënten met een specifieke afschakeling van MSH6 in de tumoren wordt een pathogene MSH6 kiembaan mutatie gevonden.

In 66% van de index patiënten met een specifieke afschakeling van PMS2 in de tumoren wordt een pathogene PMS2 kiembaan mutatie gevonden.

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
MSH2	Mut S Homoloog 2	2p16	Autosomaal dominant	609309	NC_000002.11 NM_000251.1
MLH1	Mut L Homoloog 1	3p22.2	Autosomaal dominant	120436	NC_000003.11 NM_000249.3
PMS2	humane postmeiotic segregation 2	7p22	Autosomaal dominant	600259	NC_000007.13 NM_000535.5
MSH6	Mut S Homoloog 6	2p12	Autosomaal dominant	600678	NG_007111.1 NM_000179.2
EPCAM	Epithelial Cellular Adhesion Molecule	2p21	Autosomaal dominant,	185535	NC_000002.11 NM_02354.2

Databases / links:

www.LOVD.nl/MLH1
www.LOVD.nl/MSH2
www.LOVD.nl/MSH6
www.LOVD.nl/PMS2

Myelo-proliferatieve neoplasie (MPN, somatische mutatie)

OMIM: 263300 (Polycythemia vera, (PV)), 254450 (Primaire myelofibrose, (PMF)), 614521 (Essentiele trombocytose (ET))

Gen	Technieken
<i>JAK2</i> exon 14	NGS sequentie analyse (inclusief <i>JAK2</i> mutatie p.Val617Phe)
<i>JAK2</i> exon 12	NGS sequentie analyse
<i>MPL</i> exon 10	NGS sequentie analyse
<i>CALR</i> exon 9	NGS sequentie analyse

Procedure:

-De detectie van de somatische mutaties in de MPN genen *MPL* (exon 10) en *JAK2* (exon 12 & 14, inclusief de detectie van de frequent voorkomende *JAK2* mutatie: c.1849G>T, p.Val617Phe) worden middels NGS methode verricht met de Agilent SureSelect Custom Onco Panel enrichment kit op een Illumina platform. Data analyse voor de hierboven vermelde exonen wordt uitgevoerd met een genpanel specifieke analyse met een detectie sensitiviteit van **minimaal 1%** voor *JAK2* en *MPL* varianten en minimaal ~4% voor *CALR* varianten#. (in de uitslag wordt de ratio (%) van de waargenomen mutant allelen op het totaal aantal 'reads' vermeld)

De variant detectie sensitiviteit voor exon 9 van *CALR* gen is minder gevoelig dit wegens de uitdagende (in)dels varianten die in dit exon gevonden kunnen worden zoals de als de 52 bp deletie, c.1099_1150del52 wat met NGS (short reads) methode in een verlies van detectie kan resulteren.

Detectie ratio: n.v.t. (aanvragen zijn divers, Myelo-proliferatieve aandoeningen kunnen meerder oorzaken hebben, de diagnose *JAK2* gerelateerde MPN is daardoor moeilijk vast te stellen).

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
<i>JAK2</i>	Janus kinase 2, (mutation p.Val 617Phe)	9p24.1	Geen, betreft een somatische mutatie	147796	NT_00009.10; NM_004972.2
<i>JAK2</i>	Janus kinase 2 exon 12	9p24.1	Geen, betreft een somatische mutatie	147796	NT_00009.10; NM_004972.2
<i>MPL</i>	proto-oncogene/ thrombopoietin receptor	1p34.2	Geen, betreft een somatische mutatie	159530	NC_000001.11, M_005373.2
<i>CALR</i>	Calreticulin exon 9	19p13.13	Geen, betreft een somatische mutatie	109091	NG_029662.1; NM_004343.3

Paragangliomen en feochromocytomen (niercelcarcinoom, GIST, Carney-Stratakis Syndroom)

OMIM	Aandoening	Gen
168000	Erfelijke paragangliomen (PGL1)	SDHD
115310	Erfelijke paragangliomen (PGL4)	SDHB
605373	Erfelijke paragangliomen (PGL3)	SDHC
614165	Erfelijke paragangliomen (PGL5)	SDHA
601650	Erfelijke paragangliomen (PGL2)	SDHAF2
(144700)	Erfelijk Niercelcarcinoom (RCC)	SDHB, VHL, SDHD
171300	Erfelijke feochromocytomen	SDHB, SDHC, SDHD, MAX, TMEM127, RET, VHL
606864	Paragangliomen en Gastrointestinale stromale tumoren (GIST); Carney-Stratakis Syndroom	SDHA, SDHB, SDHD

Gen	Technieken
SDHD	-Sequentie analyse exon 1 t/m 4 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden). -MLPA van promoter, exon 1 t/m 4 (P226 kit, MRC-Holland) -CNV analyse op NGS data (alleen bij panel analyse)
SDHB	-Sequentie analyse exon 1 t/m 8 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden) -MLPA van exon 1 t/m 8 (P226 kit, MRC-Holland) -CNV analyse op NGS data (alleen bij panel analyse)
SDHC	-Sequentie analyse exon 1 t/m 6 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden) -MLPA van promoter, exon 1 t/m 6 (P226 kit, MRC-Holland). -CNV analyse op NGS data (alleen bij panel analyse)
SDHA	-Sequentie analyse exon 1 t/m 15 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden)
SDHAF2	-Sequentie analyse van exon 1 t/m exon 4 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden) -MLPA van exon 1 t/m 4 (P226 kit, MRC-Holland) -CNV analyse op NGS data (alleen bij panel analyse)
MAX	-Sequentie analyse exon 1 t/m 5 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden) -CNV analyse op NGS data (alleen bij panel analyse)
TMEM127	-Sequentie analyse exon 1 t/m 4 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden) -CNV analyse op NGS data (alleen bij panel analyse)
RET	-Sequentie analyse exon 10,11,13,14,15 en 16 , inclusief flankerende intron gebieden --CNV analyse op NGS data (alleen bij panel analyse)
VHL	-Sequentie analyse exon 1, 2 en 3 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden) -MLPA van exon 1 t/m 3 (P016 kit, MRC-Holland) -CNV analyse op NGS data (alleen bij panel analyse)

Procedure:

Indien er nog geen pathogene variant bekend is worden alle specifiek aangevraagde genen gelijktijdig ingezet. Per gen wordt zowel sequentie analyse als MLPA standaard uitgevoerd. Bij aanvraag voor gelijktijdige analyse van 2 of méér genen worden alle hierboven genoemde genen in het genpanel "Paragangliomen en/of feochromocytomen

(PGL-panel)" middels NGS ingezet (zie ons aanvraagformulier voor Moleculair genetisch onderzoek> Genpanels); CNV (Copy number variant) analyse wordt dan tevens uitgevoerd op de NGS data.

Detectie ratio:

Dit is een klinisch zeer heterogene groep patiënten. De detectie ratio voor pathogene mutaties : SDHD in 35% van de patiënten, SDHA 9%, SDHB 7%, en SDHC 0,8%. SDHAF2, TMEM127, MAX, VHL en RET zijn in een te kleine groep patiënten onderzocht om hier een representatieve detectie ratio te geven.

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
SDHD	Succinate dehydrogenase complex, subunit D	11q23.1	Autosomaal dominant, alleen verhoogd risico op tumoren indien de mutatie van vader komt	602690	NM_003002.2
SDHB	Succinate dehydrogenase complex, subunit B	1p36.13	Autosomaal dominant	185470	NM_003000.2
SDHC	Succinate dehydrogenase complex, subunit C	1q23.3	Autosomaal dominant	602413	NM_003001.3
SDHA	Succinate dehydrogenase complex, subunit A	5p15.33	Autosomaal dominant	600857	NM_04168.2
SDHAF2	Succinate dehydrogenase Complex Assembly Factor 2	11q12.2	Autosomaal dominant, alleen verhoogd risico op tumoren indien de mutatie van vader komt	613019	NM_017841.1
MAX	MYC Associated Factor X	14q23.3	Autosomaal dominant, waarschijnlijk alleen verhoogd risico op tumoren indien de mutatie van vader komt	154950	NM_002382.3
TMEM127	TransMembrane protein 127	2q11.2	Autosomaal dominant	613403	NM_017849.3
RET	Rearranged during transfection protooncogene	10q11.21	Autosomaal dominant	164761	NM_020975.4
VHL	VHL gene	3p25.3	Autosomaal dominant	608537	NM_000551.3

Databases / links:

www.LOVD.nl/SDHD ; www.LOVD.nl/SDHB; www.LOVD.nl/SDHC; www.LOVD.nl/SDHA; www.LOVD.nl/SDHAF2; www.lovd.nl/MAX; www.LOVD.nl/TMEM127; www.lovd.nl/VHL; www.lovd.nl/RET

Polyposis coli, adenomateus (FAP1/MAP/NAP/PPAP/FAP4)

Polyposis coli, adenomateus (FAP1/MAP/NAP/PPAP/FAP4)

OMIM	Aandoening	Gen
175100	Familiaire Adenomateuze Polyposis 1 (FAP1)	APC
175100	Brain tumor-polyposis syndrome 2, ofwel Gardner syndrome	APC
135290	Desmoid disease, hereditary (HDD)	APC
608456	MUTYH associated polyposis (MAP), ook bekend als FAP2	MUTYH
615083	Polymerase proofreading associated polyposis (PPAP)	POLE
612591	Polymerase proofreading associated polyposis (PPAP)	POLD1
616415	NTHL1 associated polyposis (NAP) ook bekend als FAP3	NTHL1
617100	Familiaire Adenomateuze Polyposis 4 (FAP4)	MSH3
601228	Hereditary Mixed Polyposis Syndroom1 (HMPS1)	GREM1

Gen	Technieken
APC	- MLPA (MRC Holland kit P043, versie E1) APC promotergebied en exonen 1 tot en met 15 - Sanger sequentie analyse van alle coderende sequenties inclusief flankerende intron/exon overgangen van exonen 1 tot en met 15
MUTYH	- MLPA exonen 1 tot en met 16 (MRC-Holland kit P378-C1). - Sanger sequentie analyse van alle coderende exonen 1 tot en met 16, inclusief flankerende intron sequenties
POLE	Sanger sequentie analyse van exonen 9 tot en met 14 (proofreading domain) inclusief flankerende intron/exon overgangen
POLD1	Sanger sequentie analyse van exonen 8 t/m 12 (proofreading domein) inclusief flankerende intron/exon overgangen
NTHL1	Sanger sequentie analyse van exon 2 voor de frequent in Nederland voorkomende mutatie NM_002528.6(NTHL1):c.268C>T, p.(Gln90*). Indien deze mutatie is aangetoond worden de overige coderende exonen (1 t/m 6) gesequenced.
MSH3	Sanger sequentie analyse van alle coderende sequenties inclusief flankerende intron/exon overgangen van exonen 1 tot en met 15
GREM1	MLPA van de upstream region, (MRC-Holland kit P378-C1 en (MRC Holland kit P043, versie E1); Duplicatie van de GREM 1 upstream region, geassocieerd met HMPS1 (Jaeger at al. 2012).

Procedure :

Indien de mutatie nog niet bekend is **alleen de specifiek aangevraagde genen** ingezet.

Er kan ook gekozen worden voor het polieppanel 'Polyposis coli, Adenomateus' of het CRC-panel colorectaal carcinoom (zie genpanels) – beide panels zijn echter zonder MSH3 analyse – deze dient apart te worden aangevraagd.

Bij APC en MUTYH wordt zowel sequentie analyse als MLPA standaard uitgevoerd. Indien APC en/of MUTYH is aangevraagd dan wordt eveneens voor GREM1 getest.

Detectie ratio:

Dit is een klinisch zeer heterogene groep patiënten, variërend van klassieke polyposis tot enkele poliepen op latere leeftijd. In 2000 patiënten getest voor APC en/of MUTYH zijn 330 (16%) pathogene APC mutaties gevonden en 105 (5%) patiënten met 2 MUTYH mutaties. Voor MSH3, POLE, POLD1 en NTHL1 zijn nog onvoldoende patiënten getest om de detectie ratio te bepalen.

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
APC	Adenomatous Polyposis Coli protein	5q22.2	Autosomaal dominant	611731	NC_000005.9 NM_000038.5 (15 exonen, c.1 in exon 1)
MUTYH	MutY homolog	1p34.1	Autosomaal recessief	604933	NG_008189.1 NM_001128425.1
POLE	DNA polymerase II epsilon catalytic subunit A	12q24.33	Autosomaal dominant	174762	NC_000012.11 NM_006231.2
POLD1	DNA polymerase II delta catalytic subunit A	19q13.33	Autosomaal dominant	174761	NC_000019.9 NM_002691.3
NTHL1	Endonuclease III like 1	16p13.3	Autosomaal recessief	602656	NC_000016.10 NM_002528.5
MSH3	MutS, E. Coli, Homolog of, 3	5q14.1	Autosomaal recessief	600887	NC_000005.10 NM_002439.4
GREM1	Gremlin 1 Homolog, Cystine Knot Superfamily	15q13.3	Autosomaal dominant	603054	NC_000015.10 NM_013372.6

Databases / links:

<https://www.insight-database.org/genes>

SMARCxx tumorpredispositie syndromen

OMIM	Aandoening	Gen
613325	Rhabdoid tumor predispositie syndroom, type 2 (RTPS2)	<i>SMARCA4</i>
609322	Rhabdoid tumor predispositie syndroom, type 1 (RTPS1)	<i>SMARCB1</i>
607174	Clear cell meningeoom (CCM) / Familiere multiple meningeomen	<i>SMARCE1</i> , <i>SMARCB1</i>
162091	Schwannomatose	<i>SMARCB1</i>
613325	Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type (SCCOHT)	<i>SMARCA4</i> , <i>SMARCB1</i>

Gen	Technieken
<i>SMARCA4</i>	- Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 36) inclusief intron/exon overgangen middels NGS - Copy number variant analyse van NGS data
<i>SMARCB1</i>	- Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 9) inclusief intron/exon overgangen middels Sanger sequentie analyse of NGS - Copy number variant analyse van NGS data of middels MLPA P258 (MRC Holland)
<i>SMARCE1</i>	- Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 11) inclusief intron/exon overgangen middels Sanger sequentie analyse of NGS - Copy number variant analyse van NGS data of middels MLPA P478 (MRC Holland)

Procedure: Indien de familiale mutatie nog niet bekend is worden de specifiek aangevraagde genen tegelijk ingezet. Per gen wordt zowel sequentie analyse en CNV analyse of indien aangeboden MLPA standaard uitgevoerd.

Detectie ratio: Deze aandoeningen zijn zeer zeldzaam, bovendien gaat het om een klinisch heterogene groep patiënten. Er is een pathogene tumorpredispositie-mutatie gevonden in 25% van de *SMARCA4* analyses, 6% in *SMARCB1* en 10% in *SMARCE1*.

Sensitiviteit:

Alle coderende exonen, of de genoemde exonen, inclusief 20 nucleotiden in de flankerende intron sequenties worden gesequenced – indien een variant in deze gebieden aanwezig is, is de detectiekans >99,9%. Indien een variant in slechts een deel van de bloedcellen aanwezig is (mozaïek), kan het zijn dat de VAF (variant allel frequentie) onder de detectie grens ligt, de detectiegrens ligt in het algemeen rond de VAF van 20%, al kan dit erg verschillen per variant. Translocations of inversies zullen iha niet worden gedetecteerd.

Varianten in regulerende sequenties of ver in de intronen, en structurele chromosoomafwijkingen, zoals translocaties en inversies kunnen met de gebruikte techniek(en) niet worden aangetoond.

De variant interpretatie is gebaseerd op de op dit moment beschikbare kennis: neutrale polymorfismen, waarschijnlijk niet-pathogene variaties en variaties die we niet nader kunnen duiden zijn niet gerapporteerd.

NB: Heterozygote mutaties in het *SMARCB1*, *SMARCA4* en *SMARCE1* zijn in eerste instantie gevonden bij *Coffin-Siris syndroom (CSS)*, waarbij er i.h.a. géén predispositie op tumoren lijkt te zijn; bij CSS gaat het vooral om missense of in-frame mutaties, terwijl grotere deleties, frameshift, splice site en truncerende mutaties geassocieerd zijn met een tumorpredispositie.

Literatuur :

- Sredni ST and Tomita T. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* 2015 Jan-Feb;18(1):49-58
- Biegel et al. SWI/SNF Chromatin Remodeling Complexes and Cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014 Sep;166C(3):350-66.
- Gossai et al. Report of a Patient With a Constitutional Missense Mutation in *SMARCB1*, Coffin–Siris Phenotype, and Schwannomatosis. *Am J Med Genet A.* 2015 Sep 14. doi: 10.1002/ajmg.a.37356.
- Holsten et al., Germline variants in *SMARCB1* and other members of the BAF chromatinremodeling complex across human disease entities: a meta-analysis. *European Journal of Human Genetics* 2018 26:1083–1093
- Gerkes et al., A heritable form of *SMARCE1*-related meningiomas with important implications for follow-up and family screening. *Neurogenetics* (2016) 17:83–89
- Melean et al., RNA-based analysis of two *SMARCB1* mutations associated with familial schwannomatosis with meningiomas. *Neurogenetics* (2012) 13:267–274
- Piotrowski et al., Germline loss-of-function mutations in *LZTR1* predispose to an inherited disorder of multiple schwannomas. *Nature Genetics* (2014) 46 (2): 182-187

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
<i>SMARCA4</i>	SWI/SNF-related matrixassociated actin-dependent regulator of chromatin subfamily A member 4	19p13.2	Autosomaal dominant	603254	NC_000019.9, NM_001128849.1
<i>SMARCB1</i>	SWI/SNF-related matrixassociated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member 1	22q11.23	Autosomaal dominant	601607	NC_000022.10; NM_003073.3
<i>SMARCE1</i>	SWI/SNF-related matrixassociated actin-dependent regulator of chromatin subfamily E member 1	17q21.2	Autosomaal dominant	603111	NC_000017.10, NM_003079.4

Databases / links:

www.lovd.nl/SMARCA4

www.lovd.nl/SMARCB1

www.lovd.nl/SMARCE1