

# NOTICE : DESCRIPTION DES DIFFERENTS NIVEAUX D'ANALYSE DES GENES DU PANEL NGS EN GENETIQUE CONSTITUTIONNELLE

**Objet :** Cette fiche technique décrit les différents niveaux d'analyse du panel de gènes V3 (version 3) étudié pour le diagnostic en Génétique Constitutionnelle

## 1. Domaine d'application

Cette fiche technique concerne le laboratoire de Génétique Constitutionnelle.

## 2. Responsabilités

Cette fiche technique est sous la responsabilité de l'ensemble du personnel du laboratoire de Génétique constitutionnelle utilisant la procédure de diagnostic d'un panel de gènes en SureSelect QXT (Agilent) / NextSeq (Illumina).

Voir IC – 008433 - Diagnostic d'un panel de gènes NGS (SureSelect/NextSeq)

## 3. Description détaillée

Ce formulaire peut accompagner pour information aux prescripteurs la feuille de demande d'examen en Génétique Constitutionnelle :

Voir IC – 007292 – Feuille de demande d'examen : Génétique Constitutionnelle

Ce document est également disponible sur le site du manuel de prélèvement en ligne de l'Institut Curie :

Adresse internet : <http://i-curie.manuelprelevement.fr/default.aspx?start=1>

## Description des panels de gènes du laboratoire de Génétique constitutionnelle de l'Institut Curie - Version 3

**Date d'application : 31 Juillet 2021**

Le laboratoire de Génétique constitutionnelle fait évoluer ses panels de gènes de prédisposition à différents cancers (sein/ovaire, côlon/rectum, pancréas, estomac, prostate et cancers rares). La liste des panels de gènes, version 3, est indiquée dans le tableau ci-dessous.

Les modifications réalisées permettent de prendre en compte :

- L'identification de nouveaux gènes de prédisposition
- Le transfert de la recherche au diagnostic de certains gènes grâce à l'amélioration des connaissances
- La demande d'un panel Néphroblastome

Il existe désormais 3 catégories de rendu de variants (A, B, C) et stratégie d'analyse :

- Variants rapportés dans le compte-rendu de résultat :
  - o Catégories A et B : variants de classe 3 à 5 (signification inconnue, probablement pathogènes ou pathogènes)
  - o Catégorie C : variants de classe 4 et 5
- Stratégie d'analyse :
  - o Catégorie A : la recherche de réarrangements de grande taille est réalisée par analyse bio-informatique et MLPA
  - o Catégories B et C : la recherche de réarrangements de grande taille est réalisée par analyse bio-informatique (complément par MLPA seulement si résultats très évocateurs de réarrangement)
  - o Les défauts de couverture ne sont pas complétés par séquençage Sanger pour les catégories B et C.

Seuls les panels Tube digestif, Estomac diffus et Fanconi contiennent des gènes de catégorie C, qui correspondent à des gènes innovants pour les panels Tube digestif et Estomac diffus, et des gènes de diagnostic différentiel pour le panel Fanconi.

Les résultats des gènes des catégories A et B sont désormais sur la même page, catégorie C sur une deuxième page, et la stratégie d'analyse résumée en dernière page.

Les principales modifications apportées sont :

- Le panel Sein et le panel Ovaire se distinguent par les catégories des gènes *MMR* uniquement, *RAD51C* et *RAD51D* passant également en catégorie A dans le panel sein V3
- Le panel Prostate a été enrichi par l'ajout du gène *HOXB13* (catégorie B)
- Le panel Tube digestif a été enrichi par l'ajout des gènes *CDH1* (catégorie A), *SCG5/GREM1* (grands réarrangements uniquement), *AXIN2* et *RNF43* (catégorie C). Les gènes *NTHL1* et *MSH3* (ex 2 à 24) sont désormais en catégorie C
- Le panel Pancréas a été enrichi par l'ajout des gènes *RAD51C* et *RAD51D* (catégorie B)
- Le panel Fanconi a été enrichi par l'ajout des gènes *RMI2*, *TOP3A*, *NIN*, *ATRIP*, *RBBP8*, *CEP152*, *CENPJ*, *CEP63*, *LIG4* et *DDX11* (catégorie C) qui peuvent définir un diagnostic différentiel à la maladie de Fanconi. Les gènes *NBN*, *BLM* et *FAN1* sont désormais en catégorie C
- Le panel Bloom a été enrichi par l'ajout des gènes *RMI2* et *TOP3A* (catégorie B)
- Dans le panel Estomac diffus, le gène *CTNNA1* est désormais en catégorie C
- Un panel Néphroblastome a été mis en place, comportant les gènes *WT1* (catégorie A) et *DICER1*, *REST*, *CTR9*, *TRIM28*, *POU6F2*, *TRIP13*, *FBXW7*, *NYNRIN*, *KDM3B*, *DIS3L2* (catégorie B)
- Un panel Mélanome uvéal a été mis en place, comportant les gènes *BAP1* (catégorie A) et *MBD4* (catégorie B).
- Sept gènes sont proposés en panel isolé pouvant être prescrit indépendamment : *APC*, *ATM*, *BAP1*, *FAN1*, *MUTYH*, *STK11*, *TP53*
- Le panel Sein restreint et le panel Polypose ne sont plus proposés.

Le panel V3 complet contient 76 gènes diagnostiques qui sont tous analysés de façon simultanée par séquençage haut débit. Une analyse bio-informatique permet la sélection des gènes à étudier selon l'indication du panel. En plus de ces gènes diagnostiques, le panel global (125 gènes) contient des gènes de recherche. Certains de ces gènes pourront être analysés dans un cadre de recherche (par exemple pour le protocole TUMOSPEC).

### Différents panels retenus en fonction du contexte clinique

Gènes		Ovaire V3	Sein V3	Prostate V3	Lynch V3	Tube digestif V3	Pancréas V3	Estomac diffus V3	Ataxie-télangiectasie V3	Fanconi V3	Néphroblastome V3	Rétinoblastome V3	Mélanome uvéal V3	Bloom V3	Syndrome DICER1 V3
<i>BRCA1</i>	<i>FANCS</i>	A	A	A			A			A					
<i>BRCA2</i>	<i>FANCD1</i>	A	A	A			A			A					
<i>PALB2</i>	<i>FANCN</i>	A	A	A			A			A					
<i>CDH1</i>		A	A			A		A							
<i>MLH1</i>		A	B		A	A	B								
<i>MSH2 / rgt EPCAM</i>		A	B		A	A	B								
<i>MSH6</i>		A	B		A	A	B								
<i>PMS2 (ex 6, 7, 8 et 10)</i>		A	B		A	A	B								
<i>RAD51C</i>	<i>FANCO</i>	A	A	A			B			A					
<i>RAD51D</i>		A	A	A			B								
<i>PTEN</i>		B	B			B									
<i>TP53</i>		A	A												
<i>APC</i>						A	B								
<i>MUTYH</i>					A	A									
<i>SCG5/GREM1 (RGT)</i>						A									
<i>POLE*</i>					B	B									
<i>POLD1*</i>					B	B									
<i>STK11</i>						B	B								
<i>SMAD4</i>						B									
<i>BMPR1A</i>						B									
<i>NTHL1</i>						C									
<i>MSH3 (ex 2 à 24)</i>						C									
<i>AXIN2</i>						C									
<i>RNF43</i>						C									
<i>HOXB13</i>				B											
<i>CDKN2A</i>							B								
<i>CTNNA1</i>								C							
<i>ATM</i>				A			A		A						
<i>MRE11</i>									A						
<i>RAD50</i>									A						
<i>NBN</i>									A	C					
<i>FANCA</i>										A					
<i>FANCB</i>										A					
<i>FANCC</i>										A					
<i>FANCD2</i>										A					

Fiche technique applicable sur l'entité Paris

FANCE	A			
FANCF	A			
FANCG	A			
FANCI	A			
FANCI BRIP1	A			
FANCL	A			
FANCM	A			
FANCP SLX4	A			
FANCO ERCC4	A			
FANCR RAD51	A			
FANCT UBE2T	A			
FANCU XRCC2	A			
FANCV MAD2L2 REV7	A			
FANCW RFWD3	A			
RB1			A	
WT1		A		
BAP1			A	
BLM	C			A
DICER1		B		A
FAN1	C			
RMI2	C			B
TOP3A	C			B
NIN	C			
ATRIP	C			
RBBP8	C			
CEP152	C			
CENPJ	C			
CEP63	C			
LIG4	C			
DDX11	C			
MBD4			B	
REST		B		
CTR9		B		
TRIM28		B		
POU6F2		B		
TRIP13		B		
FBXW7		B		
NYNRIN		B		
KDM3B		B		
DIS3L2		B		

\* Pour POLE et POLD1 seuls les variants dans le domaine exonucléase sont rendus (POLE : AA 268-471 et POLD1 : AA 304-517) sauf si variant pathogène connu dans un autre domaine.

Fiche technique applicable sur l'entité Paris

	<b>Noms (Fonctions)</b>	<b>Dates de signature</b>
<b>Rédacteur(s)</b>	Virginie MONCOUTIER (Ingénieur(e) en Biologie_Génétique Constitutionnelle)	11/07/2022
<b>Validateur(s)</b>	Jessica LE GALL (Praticien(ne) assistant(e) spécialiste_Génétique Constitutionnelle)	11/07/2022
<b>HISTORIQUE DES EVOLUTIONS</b>		
<b>Date</b>	<b>Motif</b>	
28/06/2022	Ajout du gène DIS3L2 pour le panel néphroblastome	
000 - 04/07/2016 - Création, 001 - 17/05/2017 - - Correction gènes actionnables du panel ovaire - Nom du panel sein complété en panel "sein / ovaire" - PALB2 surligné en rose comme gène actionnable, 002 - 18/10/2017 - Ajout du versionnage des panels , 003 - 29/01/2018 - Passage aux panels de gènes V2 (version 2), 004 - 21/06/2019 - Passage du gène TP53 en panel A, 005 - 03/08/2021 - Passage à la version 3 des panels de gènes		