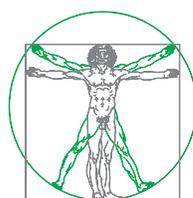


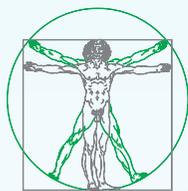


Relazione Tecnica



AMES
Group

GENETICA MEDICA • MICROBIOLOGIA • PATOLOGIA CLINICA



ONCOEXOME

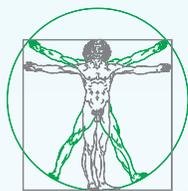
Con il termine “cancro” o tumore” ci si riferisce ad un insieme molto eterogeneo di malattie caratterizzate da una crescita cellulare svincolata dai normali meccanismi di controllo dell’organismo. Le cellule tumorali infatti invece di morire vivono più a lungo di quanto sarebbe previsto dal codice genetico, continuano a generare ulteriori cellule anomale e possono inoltre invadere (metastatizzando) i tessuti adiacenti.

È noto ormai, che il cancro origina da un accumulo di mutazioni nel DNA, cioè di alterazioni in geni che regolano la proliferazione, la sopravvivenza delle cellule, la loro adesione e la loro mobilità. Le mutazioni possono svilupparsi in tempi molto differenti, anche sotto l’influenza di stimoli esterni. Tanto maggiori saranno le anomalie genetiche accumulate, tanto più la cellula neoplastica si discosterà dall’originaria e la neoplasia maligna sarà indifferenziata e priva di controllo divenendo invasiva a scapito dei tessuti dell’organismo. Il tumore benigno può essere considerato la prima tappa di queste alterazioni, tuttavia, molto di frequente, questa tappa viene saltata e si arriva alla malignità senza evidenti segni precursori. Ad oggi, il tumore è la seconda causa di morte in Italia dopo le malattie cardiovascolari e rappresenta il 30% di causa di tutti i decessi. Secondo statistiche americane, quasi la metà di tutti gli uomini e un po’ più di un terzo di tutte le donne svilupperanno un cancro nel corso della loro esistenza. Per tale motivo, diventa sempre più necessario sviluppare nuovi metodi di prevenzione primaria per ridurre il rischio di ammalarsi ed ottenere così approcci terapeutici personalizzati.

I tumori possono essere classificati come: “**sporadici**”, ovvero si manifestano nella popolazione generale senza che ci siano elementi che facciano sospettare la presenza di un chiaro fattore predisponente su base genetica. In questo caso le mutazioni vengono acquisite in un tessuto nel corso della vita, a carico di oncogeni, oncosoppressori e geni della riparazione del DNA.

I tumori si definiscono “**familiari**” quando più persone della stessa famiglia sono affette da tumore. La familiarità costituisce, senz’altro, un importante fattore di rischio, per lo più dovuto alla condivisione di fattori di rischio ambientali comuni (abitudini di vita, dieta, inquinanti, etc.), senza che vi sia una specifica alterazione genetica predisponente alla malattia.

Solo una piccola percentuale, anche se significativa, di tumori sono cosiddetti “**ereditari**”. In questi tumori le mutazioni del DNA insorgono a livello delle cellule germinali o riproduttive e quindi potranno essere trasmesse alla progenie. L’individuo avrà alla nascita quel difetto genetico su uno o più geni in tutte le cellule dell’organismo e sarà quindi predisposto a sviluppare una neoplasia. Se uno dei genitori presenta una mutazione a livello di uno dei geni coinvolti nell’insorgenza di un determinato tumore (ereditario), i figli possiedono il 50% di probabilità di ereditare quella mutazione. Oggi si stima che circa il 7% dei tumori al seno, il 10% dei tumori ovarici, circa il 5-10 % dei tumori colo rettali e circa il 20% dei tumori midollari della tiroide abbiano una componente ereditaria e specifiche mutazioni genetiche conferiscono un rischio elevato di sviluppare la malattia.



Che co's'è l'oncoexome?

L'**oncoexome** (oncoesoma) è un test genetico che permette di individuare mutazioni in specifici geni associati ad alcune forme di tumori. Fino a pochi anni fa, il test genetico per eccellenza consisteva nel sequenziamento di un singolo gene, invece l'avvento delle nuove tecnologie di sequenziamento (Next Generation Sequencing – NGS) ha trasformato lo studio della genetica delle malattie umane e quindi dei tumori, portando ad un'epoca di produttività senza precedenti. Lo screening genetico per le sindromi ereditarie basate solo su uno o pochi geni è considerato ad oggi non più appropriato. Infatti le basi genetiche delle sindromi ereditarie sono più eterogenee di quanto inizialmente pensato e l'analisi su piccoli pannelli caratterizzati da pochi geni non riesce spesso a identificarne la causa genetica. Il sequenziamento di ultima generazione dell'intero esoma del paziente (WES, WholeExomeSequencing), ossia di tutte le regioni codificanti, permette di ottenere informazioni molto più accurate, per guidare al meglio il medico nella gestione clinica del paziente, fornendo dati diagnostici o prognostici sia nelle forme sporadiche che in quelle familiari, facilitando la classificazione e l'identificazione di potenziali terapie di trattamento, quali le terapie a bersaglio molecolare e l'immunoterapia. Studiare i pannelli genetici o l'intero esoma aiuta ad identificare una mutazione patologica o probabilmente patologica in oltre l'8% - l'15% dei casi, pertanto l'oncoesoma fornisce un quadro più ampio sull'eterogeneità genetica delle sindromi tumorali e permette l'identificazione di mutazioni in geni che potrebbero non essere altrimenti testati.

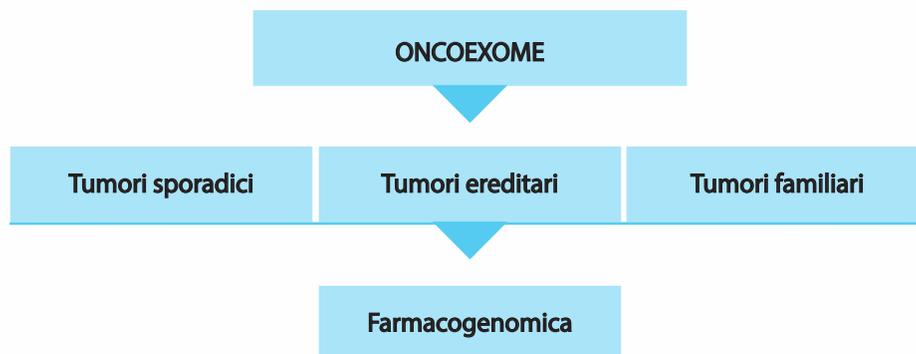
A chi è rivolto il test?

Il test è rivolto a tutti e può essere applicato a tutte le forme di tumore. È particolarmente indicato in:

- Soggetti affetti da tumori sporadici, in quanto può aiutare ad individuare un'eventuale componente genetica incorsa durante la vita del paziente in esame (l'insieme di più fattori genetici che hanno contribuito allo sviluppo della malattia).
- Soggetti con storia familiare positiva per tumori, in modo da individuare la causa genetica ed estendere l'analisi agli altri membri della famiglia, al fine di controllare e prevenire l'insorgere della malattia.

Come viene effettuato il test?

Il test viene eseguito mediante il prelievo di un campione ematico. Tramite una sofisticata analisi di laboratorio, il DNA viene isolato e sottoposto a un processo di sequenziamento massivo parallelo che impiega tecniche di Next Generation Sequencing (NGS) utilizzando sequenziatori ILLUMINA ad elevata profondità di lettura. Le sequenze geniche ottenute vengono poi sottoposte ad una approfondita analisi bioinformatica per determinare la presenza di eventuali mutazioni geniche.



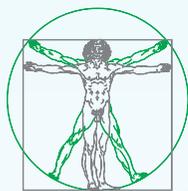
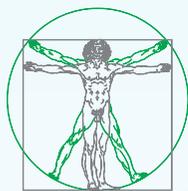
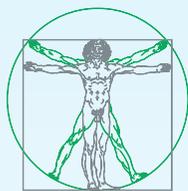


Tabella di geni associati a tumori

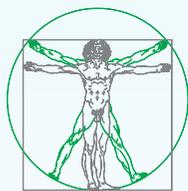
Geni coinvolti	Proteina codificata
AIP	Aryl hydrocarbon receptor interacting protein
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
APC	Adenomatous polyposis coli
APEX1	APEX nuclease (multifunctional DNA repair enzyme) 1
ATM	Ataxia telangiectasia mutated
ATMIN	ATM interactor
ATR	Ataxia telangiectasia and Rad3 related
ATRIP	ATR interacting protein
AURKA	Aurora kinase A
AXIN1	Axin 1
BABAM1	BRISC and BRCA1 A complex member 1
BAP1	BRCA1 associated protein-1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase)
BARD1	BRCA1 associated RING domain 1
BLM	Bloom syndrome, RecQ helicase-like
BMPR1A	Bone morphogenetic protein receptor, type IA
BRAP	BRCA1 associated protein
BRCA1	Breast cancer 1, early onset
BRCA2	Breast cancer 2, early onset
BRCC3	BRCA1/BRCA2-containing complex, subunit 3
BRE	Brain and reproductive organ-expressed (TNFRSF1A modulator)
BRIP1	BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1
BUB1B	Budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog beta (yeast)
C11orf30	Chromosome 11 open reading frame 30 (EMSY)
C19orf40	Chromosome 19 open reading frame 40 (FAAP24)
CASP8	Caspase 8, apoptosis-related cysteine peptidase
CCND1	Cyclin D1
CDC73	Cell division cycle 73, Paf1/RNA polymerase II complex component, homolog (S. cerevisiae)
CDH1	Cadherin 1, type 1, E-cadherin (epithelial)



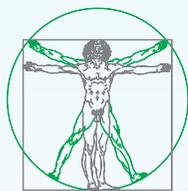
CDK4	Cyclin-dependent kinase 4
CDKN1B	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27, Kip1)
CDKN1C	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1C (p57, Kip2)
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
CEBPA	CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), alpha
CEP57	Centrosomal protein 57kDa
CLSPN	Claspin
CSNK1D	Casein kinase 1, delta
CSNK1E	Casein kinase 1, epsilon
CWF19L2	CWF19-like 2, cell cycle control (S. pombe)
CYLD	Cylindromatosis (turban tumor syndrome)
DCLRE1C	DNA cross-link repair 1C
DDB2	Damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa
DHFR	Dihydrofolate reductase
DICER1	Dicer 1, ribonuclease type III
DMC1	DMC1 dosage suppressor of mck1 homolog, meiosis-specific homologous recombination (yeast)
DNAJC21	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 21
DPYD	Dihydropyrimidine dehydrogenase
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EPCAM	Epithelial cell adhesion molecule
EPHX1	Epoxide hydrolase 1, microsomal (xenobiotic)
ERCC1	Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 1
ERCC2	Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 2
ERCC3	Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 3
ERCC4	Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 4
ERCC5	Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 5
ERCC6	Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 6
ESR1	Estrogen receptor 1
ESR2	Estrogen receptor 2 (ER beta)
EXO1	Exonuclease 1



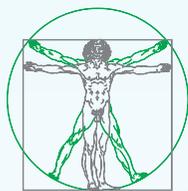
EXT1	Exostosin 1
EXT2	Exostosin 2
EYA2	Eyes absent homolog 2 (Drosophila)
EZH2	Enhancer of zeste homolog 2 (Drosophila)
FAM175A	Family with sequence similarity 175, member A
FAM175B	Family with sequence similarity 175, member B
FAN1	FANCD2/FANCI-associated nuclease 1
FANCA	Fanconi anemia, complementation group A
FANCB	Fanconi anemia, complementation group B
FANCC	Fanconi anemia, complementation group C
FANCD2	Fanconi anemia, complementation group D2
FANCE	Fanconi anemia, complementation group E
FANCF	Fanconi anemia, complementation group F
FANCG	Fanconi anemia, complementation group G
FANCI	Fanconi anemia, complementation group I
FANCL	Fanconi anemia, complementation group L
FANCM	Fanconi anemia, complementation group M
FBXW7	F-box and WD repeat domain containing 7, E3 ubiquitin protein ligase
FH	Fumarate hydratase
FLCN	Folliculin
GADD45A	Growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha
GATA2	GATA binding protein 2
GPC3	Glypican 3
GRB7	Growth factor receptor-bound protein 7
HELQ	Helicase, POLQ-like
HNF1A	HNF1 homeobox A
HOXB13	Homeobox B13
HRAS	v-Ha-ras Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog
HUS1	HUS1 checkpoint homolog (S. pombe)
CHEK1	Checkpoint kinase 1



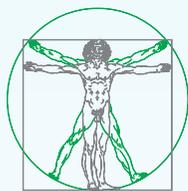
CHEK2	Checkpoint kinase 2
KAT5	K(lysine) acetyltransferase 5
KCNJ5	Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 5
KIT	Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 5
LIG1	Ligase I, DNA, ATP-dependent
LIG3	Ligase III, DNA, ATP-dependent
LIG4	Ligase IV, DNA, ATP-dependent
LMO1	LIM domain only 1 (rhombotin 1)
LRIG1	Leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 1
MAX	MYC associated factor X
MCPH1	Microcephalin 1
MDC1	Mediator of DNA-damage checkpoint 1
MDM2	Mdm2, p53 E3 ubiquitin protein ligase homolog (mouse)
MDM4	Mdm4 p53 binding protein homolog (mouse)
MEN1	Multiple endocrine neoplasia I
MET	Met proto-oncogene (hepatocyte growth factor receptor)
MGMT	O-6-methylguanine-DNA methyltransferase
MLH1	mutL homolog 1, colon cancer, nonpolyposis type 2 (E. coli)
MLH3	mutL homolog 3 (E. coli)
MMP8	Matrix metalloproteinase 8 (neutrophil collagenase)
MPL	Myeloproliferative leukemia virus oncogene
MRE11A	MRE11 meiotic recombination 11 homolog A (S. cerevisiae)
MSH2	mutS homolog 2, colon cancer, nonpolyposis type 1 (E. coli)
MSH3	mutS homolog 3 (E. coli)
MSH5	mutS homolog 5 (E. coli)
MSH6	mutS homolog 6 (E. coli)
MSR1	Macrophage scavenger receptor 1
MUS81	MUS81 endonuclease homolog (S. cerevisiae)
MUTYH	mutY homolog (E. coli)
NAT1	N-acetyltransferase 1 (arylamine N-acetyltransferase)



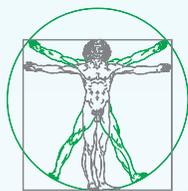
NBN	Nibrin
NCAM1	Neural cell adhesion molecule 1
NELFB	Cofactor of BRCA1
NF1	Neurofibromin 1
NF2	Neurofibromin 2 (merlin)
NFKBIZ	Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, zeta
NHEJ1	Nonhomologous end-joining factor 1
NSD1	Nuclear receptor binding SET domain protein 1
OGG1	8-oxoguanine DNA glycosylase
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PARP1	Poly (ADP-ribose) polymerase 1
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen
PHB	Prohibitin
PHOX2B	Paired-like homeobox 2b
PIK3CG	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit gamma
PLA2G2A	Phospholipase A2, group IIA (platelets, synovial fluid)
PMS1	PMS1 postmeiotic segregation increased 1 (<i>S. cerevisiae</i>)
POLB	Polymerase (DNA directed), beta
POLD1	Polymerase (DNA directed), delta 1, catalytic subunit
POLE	Polymerase (DNA directed), epsilon, catalytic subunit
PPM1D	Protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D
PREX2	Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate-dependent Rac exchange factor 2
PRF1	Perforin 1 (pore forming protein)
PRKAR1A	Protein kinase, cAMP-dependent, regulatory, type I, alpha
PRKDC	Protein kinase, DNA-activated, catalytic polypeptide
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
PTCH1	Patched 1
PTTG2	Pituitary tumor-transforming 2
RAD1	RAD1 homolog (<i>S. pombe</i>)
RAD17	RAD17 homolog (<i>S. pombe</i>)



RAD18	RAD18 homolog (S. cerevisiae)
RAD23B	RAD23 homolog B (S. cerevisiae)
RAD50	RAD50 homolog (S. cerevisiae)
RAD51	RAD51 homolog (S. cerevisiae)
RAD51AP1	RAD51 associated protein 1
RAD51B	RAD51 homolog B (S. cerevisiae)
RAD51C	RAD51 homolog C (S. cerevisiae)
RAD51D	RAD51 homolog D (S. cerevisiae)
RAD52	RAD52 homolog (S. cerevisiae)
RAD54B	RAD54 homolog B (S. cerevisiae)
RAD54L	RAD54-like (S. cerevisiae)
RAD9A	RAD9 homolog A (S. pombe)
RB1	Retinoblastoma 1
RBBP8	Retinoblastoma binding protein 8
RECQL	RecQ protein-like (DNA helicase Q1-like)
RECQL4	RecQ protein-like 4
RECQL5	RecQ protein-like 5
RET	Ret proto-oncogene
RFC1	Replication factor C (activator 1) 1, 145kDa
RFC2	Replication factor C (activator 1) 2, 40kDa
RFC4	Replication factor C (activator 1) 4, 37kDa
RHBDF2	Rhomboid 5 homolog 2 (Drosophila)
RNF146	Ring finger protein 146
RNF168	Ring finger protein 168, E3 ubiquitin protein ligase
RNF8	Ring finger protein 8, E3 ubiquitin protein ligase
RPA1	Replication protein A1, 70kDa
RUNX1	Runt-related transcription factor 1
SDHAF2	Succinate dehydrogenase complex assembly factor 2
SDHB	Succinate dehydrogenase complex, subunit B, iron sulfur (lp)
SETBP1	SET binding protein 1



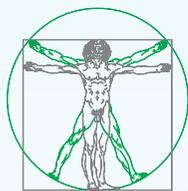
SETX	Senataxin
SHPRH	SNF2 histone linker PHD RING helicase, E3 ubiquitin protein ligase
SLX4	SLX4 structure-specific endonuclease subunit homolog (<i>S. cerevisiae</i>)
SMAD4	SMAD family member 4
SMARCA4	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 4
SMARCB1	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily b, member 1
SMARCE1	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily b, member 1
STK11	Serine/threonine kinase 11
SUFU	Suppressor of fused homolog (<i>Drosophila</i>)
TCL1A	T-cell leukemia/lymphoma 1A
TELO2	TEL2, telomere maintenance 2, homolog (<i>S. cerevisiae</i>)
TERF2	Telomeric repeat binding factor 2
TERT	Telomerase reverse transcriptase
TLR2	Toll-like receptor 2
TLR4	Toll-like receptor 4
TMEM127	Transmembrane protein 127
TOPBP1	Topoisomerase (DNA) II binding protein 1
TP53	Tumor protein p53
TP53BP1	Tumor protein p53 binding protein 1
TSC1	Tuberous sclerosis 1
TSC2	Tuberous sclerosis 2
TSHR	Thyroid stimulating hormone receptor
UBE2A	Ubiquitin-conjugating enzyme E2A
UBE2B	Ubiquitin-conjugating enzyme E2B
UBE2I	Ubiquitin-conjugating enzyme E2I
UBE2V2	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 variant 2
UBE4B	Ubiquitination factor E4B
UIMC1	Ubiquitin interaction motif containing 1
VHL	Von Hippel-Lindau tumor suppressor, E3 ubiquitin protein ligase



WRN	Werner syndrome, RecQ helicase-like
WT1	Wilms tumor 1
XPA	Xeroderma pigmentosum, complementation group A
XPC	Xeroderma pigmentosum, complementation group C
XRCC1	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 1
XRCC2	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 2
XRCC3	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 3
XRCC4	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 4
XRCC5	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 5
XRCC6	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 6
ZNF350	Zinc finger protein 350
ZNF365	Zinc finger protein 365

Tabella di geni associati ai tumori della mammella e dell'ovaio

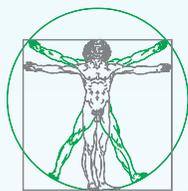
Geni coinvolti	Proteina codificata
BRCA1	BRCA1, DNA repair associated
BRCA2	BRCA2, DNA repair associated
BRIP1	BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1
ATM	ATM serine/threonine kinase
BARD1	BRCA1 associated RING domain 1
CDH1	Caderina 1
CHEK2	checkpoint kinase 2
NBN	Nibrin
NF1	Neurofibromin 1
MRE11A	MRE11 homolog, double strand break repair nuclease
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
RAD50	RAD50 double strand break repair protein
STK11	serine/threonine kinase 11
AKT1	AKT serine/threonine kinase 1
TP53	Tumor protein p53



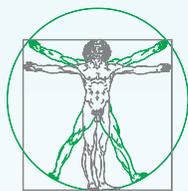
RAD51C	RAD51 paralog C
RAD51D	RAD51 paralog D
RAD51	RAD51 recombinase
FAM175A	abraxas 1, BRCA1 A complex subunit - ABRAXAS1
AKT1	AKT serine/threonine kinase 1
FANCC	Fanconi anemia complementation group C
MUTYH	mutY DNA glycosylase
PIK3CA	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate3-kinase catalyticsubunitalpha
RINT1	RAD50-Interacting protein 1
SDHB	succinate dehydrogenase complex iron sulfur subunit B
SDHD	succina tedehydrogenase complex subunit D
XRCC2	X-rayrepair cross complementing 2
BMPR1A	Bone morphogenetic protein receptor type 1A
CDKN2A	Cyclin dependent kinase inhibitor 2A
EPCAM	epithelial cell adhesion molecule
MLH1	mutL homolog 1
MSH2	mutS homolog 2
MSH6	mutS homolog 6
EPCAM	epithelial cell adhesion molecule
PMS2	PMS1 homolog 2, mismatch repair system component
SMAD4	SMAD family member 4
VHL	von Hippel-Lindau tumor suppressor
POLD1	DNA polymerase delta 1, catalytic subunit
POLE	DNA polymerase epsilon, catalytic subunit
AXIN2	axin 2
CDK4	cyclin dependent kinase 4

Tabella di geni associati ai tumori del colon-retto

Geni coinvolti	Proteina codificata
BMPR1A	bone morphogenetic protein receptor type 1A
EPCAM	epithelial cell adhesion molecule



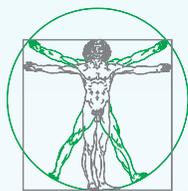
PLA2G2A	Fosfolipasi A2
NRAS	Neuroblastoma Ras viral oncogene homolog
ODC1	Ornitina decarbossilasi 1
CTNNB1	Catenina beta 1
PIK3CA	Fosfatidylinositol 3 kinasi, catalytic alfa
FGFR3	Fibroblast Growth Factor Receptor 3
TLR2	Toll-likereceptor 2
APC	adenomatous polypotus coli
MCC	Mutated in colorectal cancer
PTPN12	Protein-tyrosin fosfatasi, non receptor-type 12
DLC1	deleted in liver cancer 1
PDGFRL	Platelet-derived growth factor receptor-like
RAD54B	ATRX, chromatin remodeler
PTPRJ	Protein-tyrosine phosphatase, receptor-type, J
CCND1	Cyclin D1
MLH3	mutL homolog 3
AKT1	AKT serine/threonine kinase 1
BUB1B	BUB1 mitotic checkpoint serine/threonine kinase B
TP53	Tumor protein 53
FLCN	Folliculin
AXIN2	Axisinhibitor 2
DCC	deleted in colorectal carcinoma
BAX	BCL2-Associated X protein
SRC	SRC proto-oncogene, non-receptor tyrosine kinase
AURKA	Aurora kinase A
EP300	E1A binding protein p300
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
CDH1	Caderina 1
BRCA1	BRCA1, DNA repair associated
BRCA2	BRCA2, DNA repair associated
GREM1	Gremlin 1



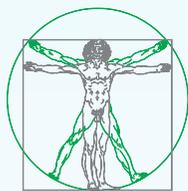
SMAD4	SMAD family member 4
STK11	Serine/threonine kinase 11
EPCAM	Epithelial cell adhesion molecule
MLH1	mutL homolog 1, colon cancer, nonpolyposis type 2 (E. coli)
MSH2	mutS homolog 2, colon cancer, nonpolyposis type 1 (E. coli)
MSH6	mutS homolog 6 (E. coli)
MUTYH	mutY homolog (E. coli)
PMS2	Mismatch repair endonuclease PMS2
POLD1	Polymerase (DNA directed), delta 1, catalytic subunit
POLE	Polymerase (DNA directed), epsilon, catalytic subunit
AKT1	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase
KLLN	Killin
ATM	Ataxia telangiectasia mutated
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
EXO1	Exonuclease 1
GALNT12	Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 12
PTPRJ	Protein Tyrosine Phosphatase, Receptor Type J

Tabella di geni associati alle Neoplasie endocrine multiple e Feocromocitoma-Paraganglioma

Geni coinvolti	Proteina codificata
AIP	Aryl hydrocarbon receptor interacting protein
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
CDC73	cell division cycle 73
CDKN1B	cyclindependent kinase inhibitor 1B
GNAS	GNAS complex locus
HRAS	HRas proto-oncogene, GTPase
MEN1	HRas proto-oncogene, GTPase
NF1	neurofibromin 1
VHL	von Hippel-Lindau tumor suppressor
MAX	MYC associated factor X
GPR101	G protein-coupled receptor 101



PRKAR1A	protein kinase cAMP-dependent type I regulatory subunit alpha
RET	ret proto-oncogene
SDHA	succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A
SDHAF2	succina tedehydrogenase complex assembly factor 2
SDHB	succinate dehydrogenase complex iron-sulfur subunit B
SDHC	succinate dehydrogenase complex subunit C
SDHD	succinate dehydrogenase complex subunit D
TMEM127	transmembrane protein 127
EPAS1	endothelial PAS domain protein 1
ATRX	ATRX, chromatin remodeler
DAXX	death domain associated protein
CDKN1A	cyclin dependent kinase inhibitor 1A
CDKN2A	cyclin dependent kinase inhibitor 2A
CDKN2B	cyclin dependent kinase inhibitor 2B
CDKN2C	cyclin dependent kinase inhibitor 2C
ESR2	estrogen receptor 2
FH	fumarate hydratase
FOXE1	forkhead box E1
HBP2	hyaluronan binding protein 2
KIF1B	kinesin family member 1B
MAX	MYC associated factor X
MDH2	malate dehydrogenase 2
MINPP1	multiple inositol-polyphosphate phosphatase 1
NTRK1	neurotrophic receptor tyrosine kinase 1
IPMK	inositol polyphosphate multikinase
EGLN1	prolyl hydroxylase domain-containing protein 2
EGLN2	prolyl hydroxylase domain-containing protein 1
MET	tyrosine-protein kinase Met
FGFR1	fibroblast growth factor receptor 1
H3F3A	histone H3.3
IDH2	isocitrate dehydrogenase [NADP], mitochondrial



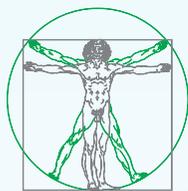
KMT2D	histone-lysine N-methyltransferase 2D
MERTK	proto-oncogene tyrosine-protein kinase MER
TP53	Tumor protein p53

Tabella di geni associati al Melanoma

Geni coinvolti	Proteina codificata
ACD	ACD, shelterin complex subunit and telomerase recruitment factor
BAP1	BRCA1 associated protein 1
CDK4	cyclin dependent kinase 4
CDKN2A	cyclin dependent kinase inhibitor 2°
CDKN2B	cyclin dependent kinase inhibitor 2B
CDKN2D	cyclin dependent kinase inhibitor 2D
MC1R	melanocortin 1 receptor
MGMT	O-6-methylguanine-DNA methyltransferase
MITF	melanogenesis associated transcription factor
POT1	protection of telomeres 1
TERF2IP	Telomeric repeat-binding factor 2-interacting protein 1
TERT	telomerase reverse transcriptase

Tabella di geni associati ai tumori del Polmone

Geni coinvolti	Proteina codificata
DICER1	dicer 1, ribonuclease III
RB1	RB transcriptional corepressor 1
TP53	tumor protein p53
TP73	tumor protein p73



Risultati ottenibili con il test

“Positivo”- Presenza di mutazioni: indica che il test ha rilevato la presenza di una o più mutazioni a livello di uno o più geni responsabili della predisposizione ereditaria allo sviluppo di uno specifico tumore. Un risultato positivo non significa che il paziente a cui è stata riscontrata una mutazione svilupperà necessariamente il tumore, ma che quel paziente presenta un rischio maggiore rispetto alla popolazione generale che non presenta la specifica mutazione. L'identificazione di una mutazione predisponente permette di stabilire controlli clinici ravvicinati e di valutare l'opportunità di interventi preventivi. Permette inoltre di estendere l'analisi ad altri membri della famiglia a rischio, che desiderino eseguirlo.

“Negativo”- Assenza di mutazioni: indica che il test non ha rilevato la presenza di mutazioni nei geni e nelle regioni geniche analizzate. Tuttavia è importante sottolineare che un risultato negativo non significa che il paziente non presenti alcun rischio di sviluppare tumore.

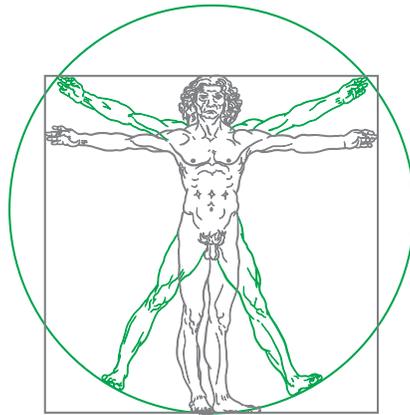
Mutazioni con significato incerto: indica che il test ha rilevato la presenza di mutazioni il cui significato non è noto oppure si tratta di mutazioni che non sono state ancora caratterizzate dalla comunità medico scientifica.

Target Coverage: si intende per Target Coverage, il numero medio di letture (reads) ottenute dal sequenziamento per ciascuna base nucleotidica costituente il gene. Le varianti con una profondità di lettura inferiore a 30X non vengono evidenziate dall'analisi.

Accuratezza del Test: le tecniche attuali di sequenziamento del DNA producono risultati con un'accuratezza superiore del 99%.

Referenze

- Cabanillas R et al. A novel molecular diagnostics platform for somatic and germline precision oncology. *Mol Genet Genomic Med.* 2017 Apr 23;5(4):336-359
- Soukupova J et al. Validation of CZE CANCA (CZEch CAncer paNel for Clinical Application) for targeted NGS-based analysis of hereditary cancer syndromes. *PLoS One.* 2018 Apr 12;13(4):e0195761.
- Tedaldi G. et al. Multiple-gene panel analysis in a case series of 255 women with hereditary breast and ovarian cancer. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 29)
- Byers H. et al. Sensitivity of BRCA1/2 testing in high-risk breast/ovarian/male breast cancer families: little contribution of comprehensive RNA/NGS panel testing. *European Journal of Human Genetics* (2016) 24, 1591–1597
- Stoffel EM et al. Germline Genetic Features of Young Individuals with Colorectal Cancer, *Gastroenterology* (2017)
- Hansen MF et al. Use of multigene-panel identifies pathogenic variants in several CRC-predisposing genes in patients previously tested for Lynch Syndrome. *Clin Genet.* 2017 Oct;92(4):405-414.
- NGS in PPGL (NGSnPPGL) Study Group, Toledo RA et al. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Apr;13(4):233-24



AMES
Group

GENETICA MEDICA • MICROBIOLOGIA • PATOLOGIA CLINICA