

Molekularpathologie

NGS - HRD Focus Panel



AmoyDx[®] HRD Focus Panel

Nachweis von Mutationen in *BRCA1/BRCA2* sowie Bestimmung des HRD-Status

Das HRR (homologous recombination repair)-System spielt eine wichtige Rolle in der Reparatur von Doppelstrang-Brüchen der DNA, die eine wesentliche Ursache der Karzinogenese darstellen.

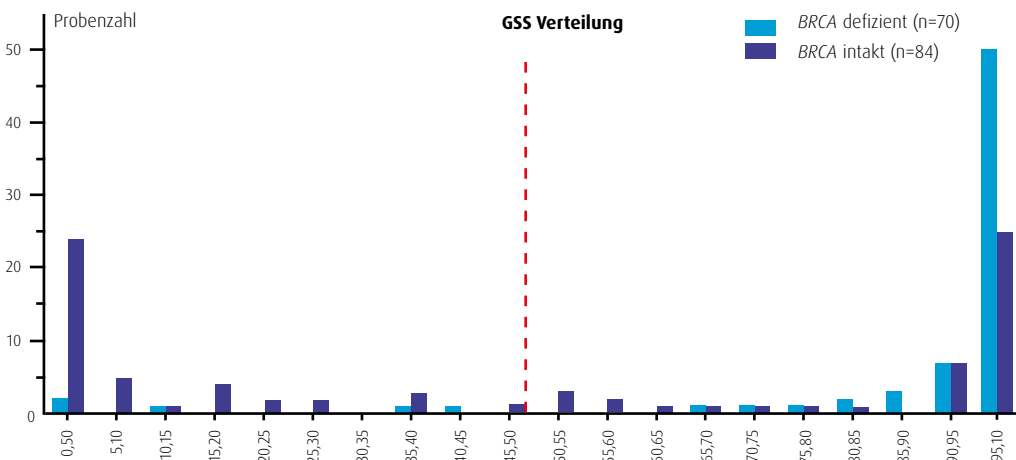
Der Funktionsverlust von HRR-Genen wie z. B. *BRCA1* und *BRCA2* durch Mutation oder Methylierung und die daraus resultierende Unfähigkeit von Zellen, eine DNA-Reparatur über homologe Rekombination durchzuführen (Homologous Recombination Deficiency, HRD), führt für Mutationsträger zu einem höheren Risiko der Tumorentstehung. Darüber hinaus resultieren vermutlich auch bisher noch unbekannte Faktoren in einem HRD-Phänotyp.

Tumor-Patienten mit HRR-Mutationen bzw. HRD können jedoch von einer Therapie mit PARP-Inhibitoren (PARPi) wie Olaparib oder Niraparib profitieren. Aktuelle Zulassungen durch die europäische Arzneimittelbehörde EMA für Olaparib umfassen mittlerweile die Anwendung bei Patienten mit Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, Prostatakarzinom und Pankreaskarzinom. Studien beim Ovarialkarzinom [PAOLA-1, PRIMA] zeigen, dass durch die Bestimmung eines HRD-Status ca. 20% mehr Patientinnen

von einer PARPi-Therapie profitieren können als durch die alleinige Bestimmung des *BRCA1/BRCA2*-Mutationsstatus. Die EMA empfiehlt hier für Olaparib seit Kurzem neben der Bestimmung des *BRCA1/2*-Status auch die Ermittlung des HRD-Status einer Patientin als Marker für genetische Instabilität.

NEU!

Das neue AmoyDx[®] HRD Focus NGS Panel ermöglicht parallel den Nachweis von *BRCA1/BRCA2*-Mutationen und die Bestimmung des HRD-Status mit Hilfe eines Genomic Scar Scores (GSS). Der von AmoyDx[®] für das ANDAS-Analysesystem entwickelte GSS-Algorithmus basiert auf maschinellem Lernen und analysiert die HRD-Signatur einer Probe anhand von ca. 24.000 SNPs. Als Untersuchungsmaterial wird genomische DNA aus FFPE-Tumorgewebe einer Patientin eingesetzt. Das Kit basiert auf dem schnellen und einfachen HANDLE-Verfahren und ermöglicht eine Library-Synthese innerhalb eines Arbeitstages. Die Analyse der Sequenzdaten aus dem HRD Focus Panel kann lokal mittels des AmoyDx[®] NGS Analysis Systems (ANDAS) durchgeführt werden.



Ermittlung des GSS von 154 Ovarial- und Mammakarzinomen mit bekanntem *BRCA1/2* Mutations- oder Methylierungsstatus durch das AmoyDx[®] HRD Focus Panel. Der GSS zeigt hohe Übereinstimmung mit dem biallelischen Verlust von *BRCA* (GSS High: ≥ 50 ; GSS Low: < 50)

154 Proben		<i>BRCA1/2</i> Mutationsstatus	
		<i>BRCA</i> defizient	<i>BRCA</i> intakt
GSS (genomic scar score)	High (≥ 50)	65	42
	Low (< 50)	5	42
Gesamt		70	84
Konkordanz (GSS High/<i>BRCA</i> defizient)		92,86 % (65/70)	

- Molekulare Ursachen von HRD**
- ▶ Mutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2*
 - ▶ Mutationen in weiteren Genen des HRR-Systems
 - ▶ Methylierung von HRR-Genen
 - ▶ Weitere bisher unbekannte Mechanismen

Molekularpathologie

NGS - HRD Focus Panel



► Spezifikationen des AmoyDx® HRD Focus Panels

Anzahl erfasster Gene/Target-Regionen	Codierende Bereiche und Exon-Intron Übergänge der Gene <i>BRCA1</i> und <i>BRCA2</i> sowie 24.000 SNPs
Genomische Abdeckung	ca. 1,5 Mb
Geeignete Sequenzier-Plattformen	Illumina NextSeq500®, NovaSeq®
Probenmaterial	DNA aus FFPE-Gewebe
Benötigte DNA-Menge pro Probe	optimal: 100 ng für FFPE-Proben
Erfasste Varianten	SNVs, Indels
Sensitivität	5 % Allelfrequenz
Daten-Output pro Probe	4,0 Gb (bei 5 % Sensitivität)
Arbeitstage für die Library-Herstellung	1
Technologie	HANDLE
Daten-Analyse	Lokale Workstation mit AmoyDx® Analysesoftware (ANDAS)

NextSeq500® und NovaSeq® sind eingetragene Markennamen der Firma Illumina, Inc., 92122, San Diego, US

Vorteile des AmoyDx® HRD Focus NGS Panels

- Parallele Ermittlung des *BRCA1/2*-Mutationsstatus und des HRD-Status in einer Analyse
- NGS Library-Präparation mit dem HANDLE-Verfahren innerhalb eines Tages möglich
- Lokale Datenanalyse auf dem ANDAS-System

► Produktinformation

Bezeichnung	CE/IVD	Form	Menge	Bestell-Nr.
HRD Focus Panel Nachweis von Mutationen in <i>BRCA1/BRCA2</i> und Ermittlung eines Genomic Scar Scores (GSS) an DNA aus FFPE-Tumorgewebe zur Bestimmung des HRD-Status	✓	Bulk	1 Kit (20 Tests)	ADX-HDNP03

► Lokale Auswertung der Sequenzdaten und Bestimmung des Genomic Scar Scores (GSS) mit dem AmoyDx® NGS Analysis System (ANDAS)

Bezeichnung	Menge	Bestell-Nr.
ANDAS (AmoyDx NGS Data Analysis System) Paket aus Server (Dell PowerEdge T640 Server mit Linux CentOS Betriebssystem) und vorinstallierter ANDAS Analyse-Software mit ADXBRCA, ADXLC10, ADXHS-Classic, ADXHS-HRR und ADXHS-HRD Analyse-Modul.	1 System	ANDAS-1

► Literatur

- [1] González-Martín A *et al.* Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 381:2391-2402, 2019
- [2] Ray-Coquard I *et al.* Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 381:2416-2428, 2019
- [3] Miller RE *et al.* ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol* 31:1606-1622, 2020
- [4] Mirza MR *et al.* The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. *Ann Oncol* 31:1148-1159, 2020