

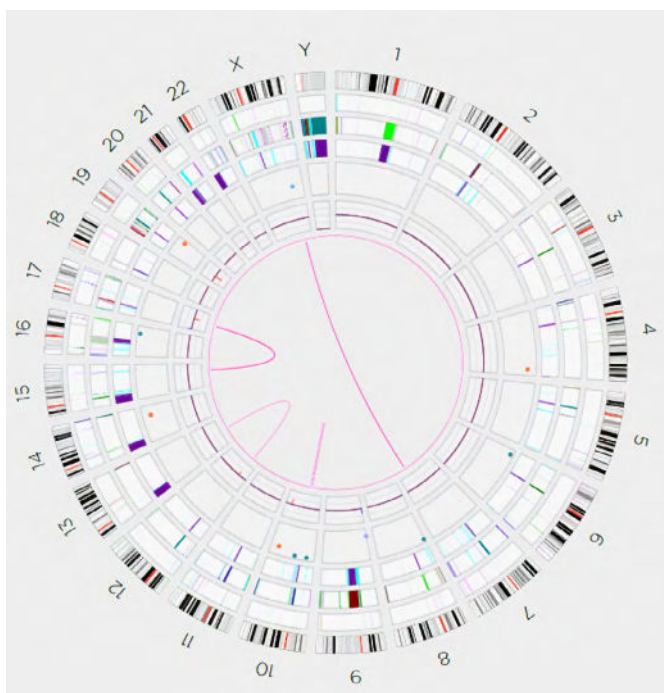
Tweede centrum in België voor Optische Genoom Mapping: een nieuwe methode voor snelle en precieze kankerdiagnose

dr. Helena Devos, dr. Barbara Cauwelier, Ir. Joke Deschildre, Elly De Vlieghere PhD en Friedel Nollet PhD
dienst Laboratoriumgeneeskunde

De dienst Laboratoriumgeneeskunde van het AZ Sint-Jan Brugge AV beschikt over een hoogtechnologisch toestel dat gebruik maakt van de nieuwe techniek Optische Genoom Mapping (OGM). Daarmee is de dienst het eerste, niet universitaire, ziekenhuislabo in België dat de accreditatieprocedure voor deze techniek succesvol doorlopen heeft. OGM brengt snel en gedetailleerd afwijkingen in het DNA van kankercellen in kaart, waarna de arts vaak een nauwkeurigere diagnose kan stellen, preciezer de prognose kan bepalen, en daarna de behandeling hierop kan afstemmen.

Met het nieuwe Bionano Saphyr toestel kunnen de klinisch en moleculair biologen van de dienst Laboratoriumgeneeskunde chromosomen in humane cellen bestuderen (zie Foto 2.). In deze chromosomen, pikt de OGM-technologie onregelmatigheden in de structuur op (deleties, duplicaties en translocaties). De technologie

▼ Fig. 1. Circos plot: visuele weergave van de gevonden variaties. Intra- en Interchromosomale translocaties worden aangeduid met een roze lijn, met stippen worden inserties (groen), deleties (oranje), inversie (licht blauw) en duplicaties (paars) aangeduid. Streepjes stellen CNVs voor; winst van DNA (donker blauw) en verlies van DNA (rood). In dit staal werden verschillende variaties gevonden waaronder een t(15;17) translocatie met een PML::RARA fusiegen tot gevolg



detecteert ook ongebalanceerde variaties in delen (*copy number variation*, CNV) of in volledige chromosomen (trisomie en aneuploidie). Dergelijke DNA-beschadigingen liggen aan de basis van (hematologische) tumoren en detectie is cruciaal om een correcte diagnose te stellen en een persoonlijk therapieplan op te maken.

Tijdbesparend en nauwkeurig

Momenteel gebruikt de dienst verschillende technologieën om het genetisch profiel van een patiënt in kaart te brengen. Veel voorkomende specifieke afwijkingen sporen ze op met FISH en *multiplex real time PCR* (Hemavision), CNVs door middel van *shallow whole genome sequencing* (sWGS). Aneuploidie en grote CNVs detecteren ze met klassieke karyotypering. Hiervoor moeten stalen eerst gekweekt worden, gevolgd door een moeilijke en arbeidsintensieve interpretatie met beperkte nauwkeurigheid. Het hele proces neemt al gauw een drietal weken in beslag.

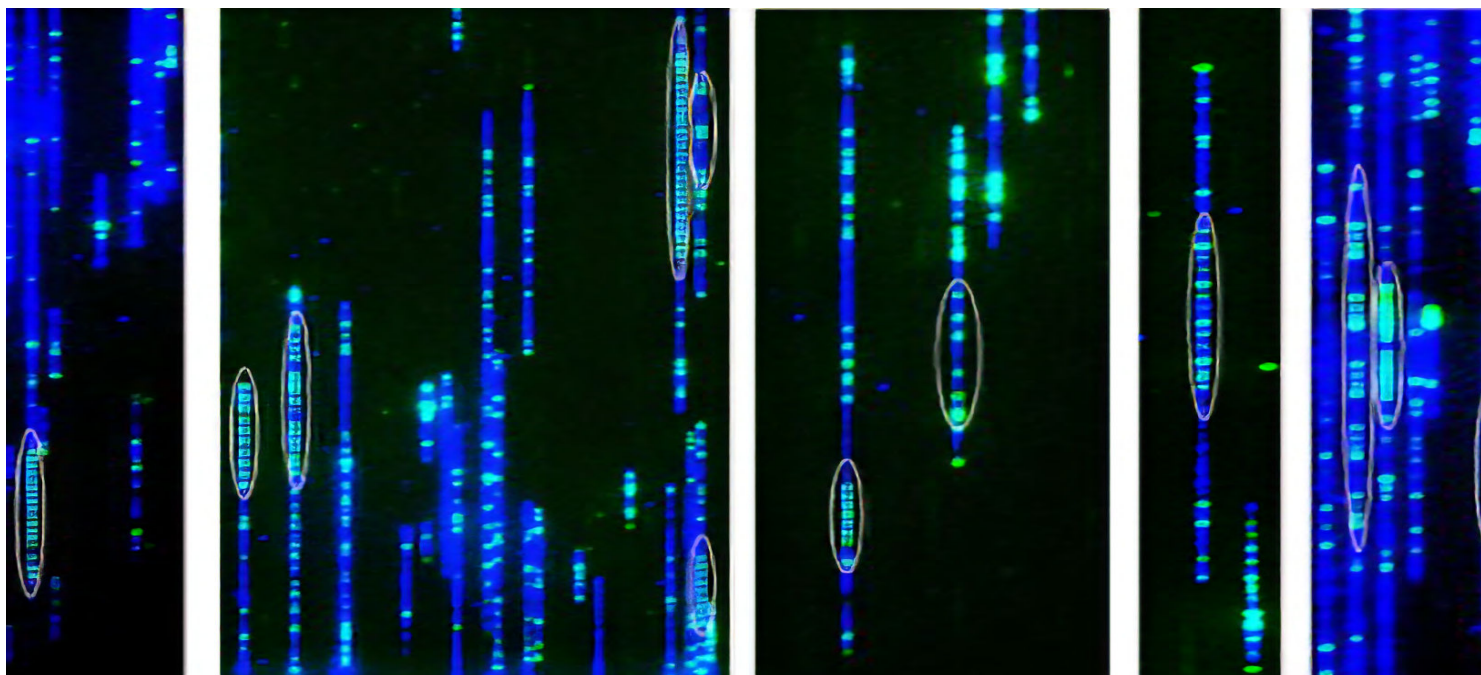
Bij OGM duurt staalvoorbereiding een tweetal dagen, het uitlezen door het Bionano Saphyr toestel ongeveer één tot twee dagen, gevolgd door data-analyse (één dag) en data-interpretatie (één dag). In iets meer dan één week is er een nauwkeurig resultaat, dat bovenstaande testen kan vervangen.

Een OGM-onderzoek gebeurt door lange DNA-strengen te isoleren uit een bloed- of beenmergstaal, of een biopst (tumorweefsel). Door een fluorescerende kleurstof enzymatisch te binden aan het DNA, op specifieke posities in de DNA-code, ziet het DNA er als een soort streepjescode uit die het Bionano Saphyr toestel uitleest (zie Foto 1.). Het toestel leest dit tot meer dan 300 keer volledig uit om ook kleinere afwijkingen in de kankercellen te identificeren.

De chromosomenkaart die hieruit komt met daarop alle zichtbare verschillende afwijkingen, wordt aan de hand van bio-informatica analyses geïnterpreteerd en in een rapport gegoten (zie Fig. 1.). Voor de behandelende arts is dit waardevolle informatie, zowel voor wat betreft de precieze diagnose, de prognose als de gerichte behandeling.

Zeldzame afwijkingen opsporen

De OGM-techniek biedt perspectief om ook bij patiënten die een erg zeldzame tumor hebben een correcte diagnose te stellen. Bij een diagnose van leukemie is het bijvoorbeeld heel belangrijk om translocaties op te sporen. De huidige PCR-techniek doet dit aan de hand van een lijst met de 28 meest voorkomende translocaties. Dit laat toe om zo'n



▲ Foto 1. Fluorescente labeling (groen) van lange DNA-strengen (blauw) leidt tot een streepjescode die het Bionano Saphyr toestel kan uitlezen

90 % van de translocaties op te pikken, maar de zeldzamere glippen hierbij tussen de mazen van het net. Met de OGM-techniek komen alle afwijkingen - dus ook de minder vaak voorkomende - aan het licht.

Therapie op maat van de patiënt

OGM is de technologie bij uitstek om allerlei gekende en minder gekende structurele variaties in het DNA van tumoren op te sporen. De techniek is echter niet bedoeld om de genetische code tot op de letter uit te lezen, want daarvoor gebruikt de dienst al enkele jaren de revolutionaire technologie *next generation sequencing* (NGS). De combinatie van NGS en OGM geeft een nagenoeg totaalbeeld van de onderliggende genetische oorzaken van de tumor en de twee analyses samen zorgen voor een meer precieze diagnose. Hierop baseren

artsen het therapeutisch beleid voor de patiënt en vormen ze het prognostisch beeld van de ziekte. Zo wordt de diagnose en behandeling steeds meer op maat van de patiënt afgestemd.

Verdere uitbreiding

Het AZ Sint-Jan Brugge AV is het eerste niet-universitair labo en het tweede centrum na een universitair centrum in ons land die de Belgische Accreditatie (BELAC)-procedure voor genetische diagnose van acute myeloïde leukemie (AML) en acute lymfatische leukemie (ALL) door middel van OGM succesvol heeft doorlopen. Momenteel werkt het laboteam aan een uitbreiding voor andere (hematologische) tumoren. Dit alles dankzij de financiële steun van het Wetenschappelijk Fonds Hematologie vzw.

▼ Foto 2. Met het Bionano Saphyr toestel kan de dienst Laboratoriumgeneeskunde chromosomen in humane cellen bestuderen

