



groupe
Génétique Somatique
newsletter

[Voir la version en ligne](#)



Pour continuer sur notre lancée, voici la 2ème newsletter SeqOIA Cancer de 2026

Prochaine formation SeqOIA Cancer

La prochaine formation cancer aura lieu le **21 mai 2026** en présentiel au laboratoire SeqOIA. Merci de signaler toute personne à inscrire avant le 15 mai à l'adresse mail : sap-biologistesdesite@aphp.fr.

Retour du questionnaire PFMG

Nous remercions l'ensemble des biologistes et prescripteurs qui ont pris le temps de répondre au questionnaire PFMG. **Vous trouverez les résultats du sondage [en cliquant ici](#).**

Il nous offre une photographie de notre fonctionnement, répertorie les points à améliorer et votre avis sur la prospective pour PFMGv2. Nous vous communiquerons les conclusions de la mission d'inspection PFMG et les stratégies pour l'avenir dès que disponibles.

Nouveautés bio-informatiques

Manta : Outil de détection des variants structuraux

L'analyse des variants structuraux fait son entrée en génétique somatique à SeqOIA via le déploiement de l'outil Manta. Cet outil permet de détecter les **variations du nombre de copies de taille intermédiaire**, entre 50pb et 100kb, insuffisamment couverts par les outils de détection de SNV/indels et de CNV, ainsi que les anomalies équilibrées telles que les inversions et les translocations chromosomiques aboutissant à des fusions génomiques.

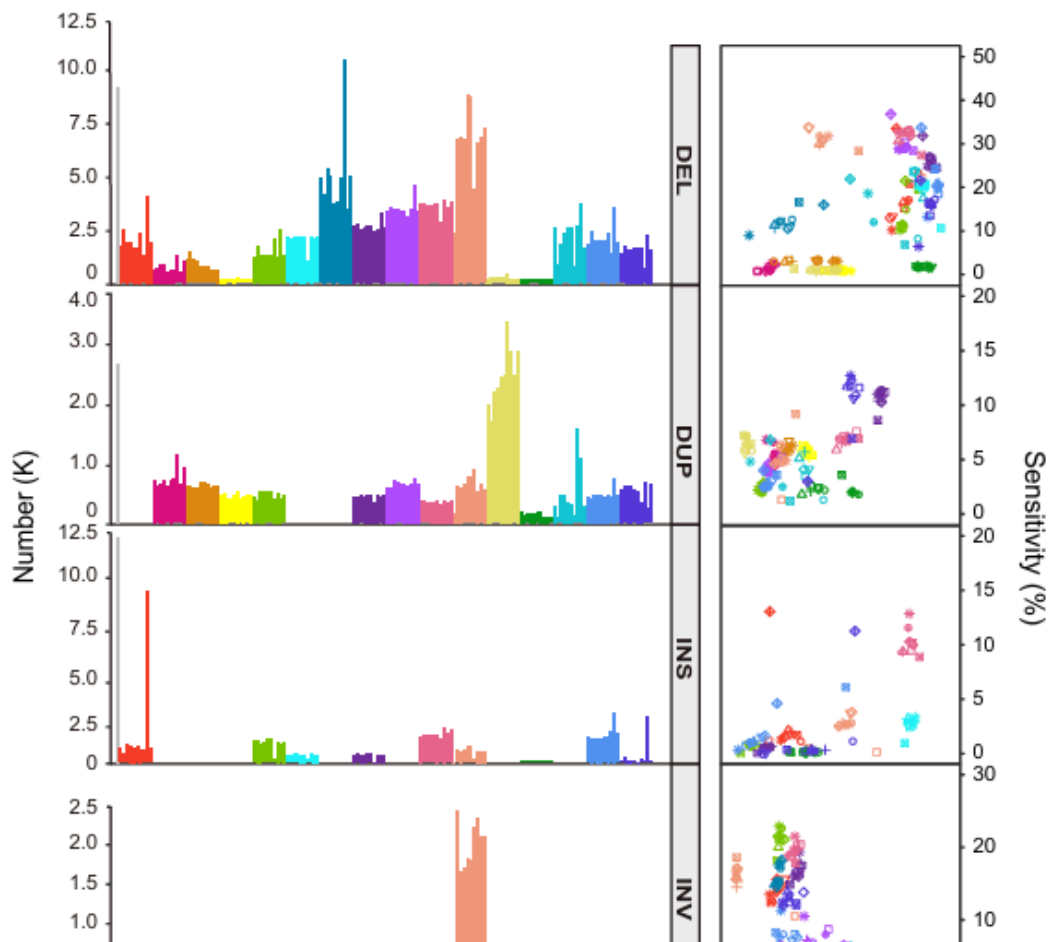
L'analyse Manta est réalisée sur les données de WGS lorsqu'elles sont disponibles, et à défaut sur les données de WES.

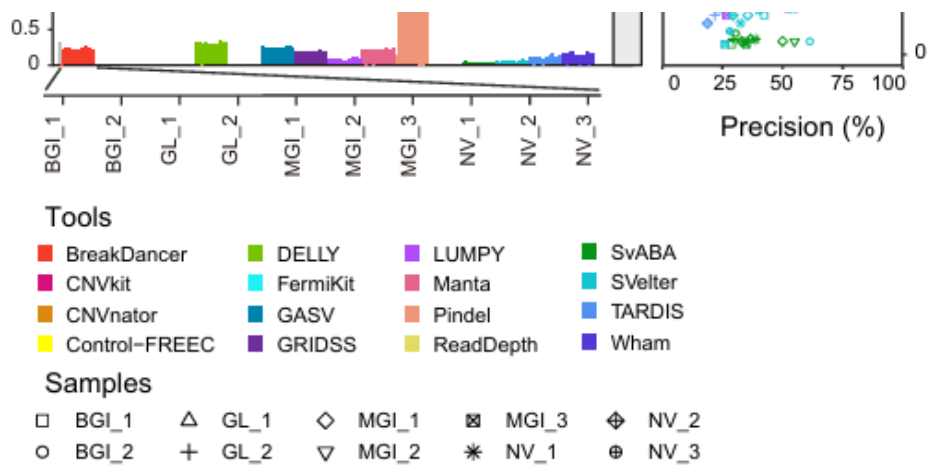
Manta utilise deux techniques principales pour détecter ces anomalies :

1. **Paires discordantes (Paired-reads)** : Il repère si deux morceaux d'ADN qui devraient être proches sont en réalité très éloignés, ce qui suggère qu'un morceau entre les deux a disparu (délétion).
2. **Lectures coupées (Split-reads)** : Il analyse les fragments d'ADN qui chevauchent exactement le point de cassure.

Ses avantages sont notamment :

- Une **comparaison de l'ADN tumoral avec l'ADN constitutionnel** du patient pour déterminer si les anomalies trouvées sont somatiques ou constitutionnelles
- Une optimisation pour la gestion des fragments de petites tailles et dégradés issus des **échantillons FFPE**
- **Sa résolution de détection** : grâce à la technique de read-pair, il présente une meilleure exactitude dans la caractérisation des points de cassure des insertions, ainsi que pour la mesure de la longueur des délétions et duplications
- Sa capacité à détecter de nombreux types de SV avec un **bon niveau de précision et de sensibilité**





Meng et al., J Biol Chem., 2023

En pratique:

Actuellement dans le dossier de sortie **SV_MANTA**, deux fichiers tsv sont disponibles :

1. **diploidSV_MANTA** : SV présents au niveau constitutionnel
2. **somaticSV_MANTA** : SV présents au niveau somatique

Nous travaillons actuellement sur l'implémentation de l'outil MANTA dans Gleaves pour une facilitation d'interprétation, et nous communiquerons sur les prochaines avancées. La détection des variants structuraux permettra de compléter le panel d'analyses disponible avec le pipeline cancer et d'augmenter la probabilité d'identifier des marqueurs théranostiques.

Références :

- Chen X, Schulz-Trieglaff O, Shaw R, Barnes B, Schlesinger F, Källberg M, Cox AJ, Kruglyak S, Saunders CT. Manta: rapid detection of structural variants and indels for germline and cancer sequencing applications. *Bioinformatics*. 2016 Apr 15;32(8):1220-2. doi: 10.1093/bioinformatics/btv710. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26647377.
- Kosugi S, Momozawa Y, Liu X, Terao C, Kubo M, Kamatani Y. Comprehensive evaluation of structural variation detection algorithms for whole genome sequencing. *Genome Biol*. 2019 Jun 3;20(1):117. doi: 10.1186/s13059-019-1720-5. PMID: 31159850; PMCID: PMC6547561.
- Meng X, Wang M, Luo M, Sun L, Yan Q, Liu Y. Systematic evaluation of multiple NGS platforms for structural variants detection. *J Biol Chem*. 2023 Dec;299(12):105436. doi: 10.1016/j.jbc.2023.105436. Epub 2023 Nov 7. Erratum in: *J Biol Chem*. 2024 Sep;300(9):107654. doi: 10.1016/j.jbc.2024.107654. PMID: 37944616; PMCID: PMC10724692.
- Joe S, Park JL, Kim J, Kim S, Park JH, Yeo MK, Lee D, Yang JO, Kim SY. Comparison of structural variant callers for massive whole-genome sequence data. *BMC Genomics*. 2024 Mar 28;25(1):318. doi: 10.1186/s12864-024-10239-9. PMID: 38549092; PMCID: PMC10976732.

Les warning du biologiste

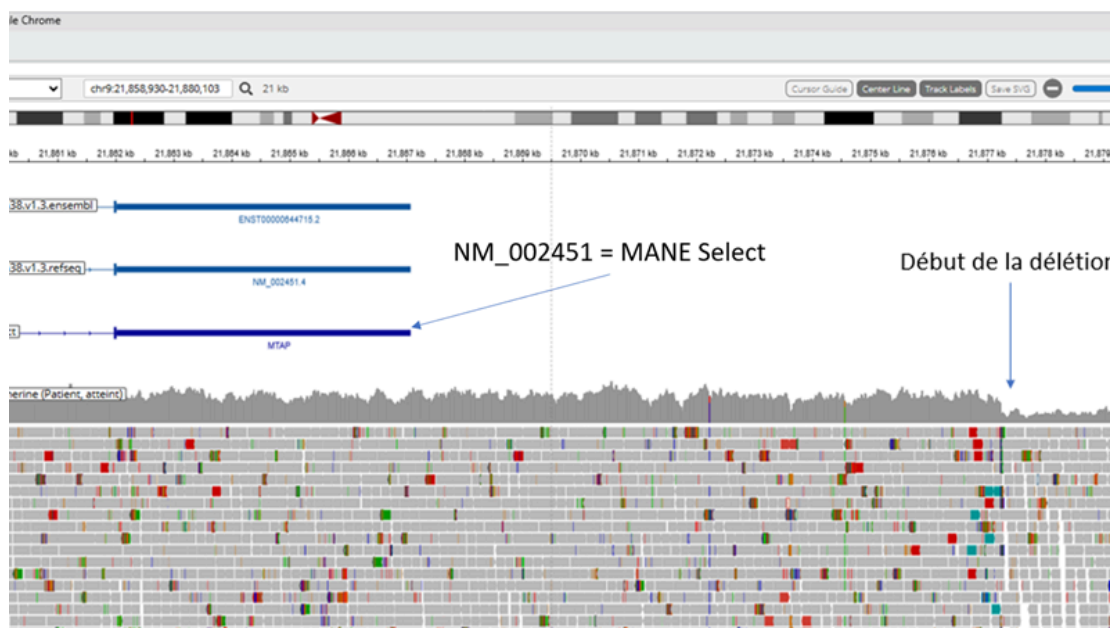
Délétion partielle de MTAP : quelques subtilités

La délétion homozygote du gène MTAP en 9p21.3 est une altérations d'intérêt dans un nombre croissant de localisations tumorales. L'analyse SeqOIA permet de la mettre en évidence en veillant à l'interprétation des données.

Certaines délétions partielles de MTAP annotées de l'intron 7 en fin du gène, correspondent en réalité à des artefacts d'annotation. Ce biais provient de l'utilisation d'un transcrit inadapté par l'outil (AnnotSV), qui **privilégie le transcrit avec l'impact prédictif maximal (NM_01396044 / ENST00000580900), au détriment du transcrit de référence (NM_002451 / ENST00000644715)**. Il convient de distinguer ces annotations erronées des véritables délétions partielles de MTAP, associées à une perte de fonction et à une sensibilité aux inhibiteurs de PRMT5, lorsqu'elles incluent au minimum les exons 7 et 8 du transcrit de référence NM_002451.

SV start/end	SV_length	Qual	Genes	Breakpoints L...	Location2	Nearest Splic...	Overlapped CDS length	Overlapped CDS percent	Overlapped Tx length	Tx	Tx start
9:21876521 9:29909106	8032585		75								
9:21876521 9:29909106	8032585		CDKN2A	txStart txEnd	3'UTR 5'UTR		504	100	6811	ENST00000498124	21968055
9:21876521 9:29909106	8032585		CDKN2B	txStart txEnd	3'UTR 5'UTR		417	100	6403	ENST00000276925	22002902
9:21876521 9:29909106	8032585		MOB3B	txStart txEnd	3'UTR 5'UTR		651	100	204606	ENST00000262244	27325208
9:21876521 9:29909106	8032585		MTAP	intron7 txEnd	3'UTR CDS	5'	192	22	61130	ENST00000580900	21802648

NM_001396044



En pratique, les délétions terminales « intron 7-txend » sur un transcrit non de référence ne doivent pas être interprétées comme des pertes fonctionnelles. Une vérification dans IGV est indispensable pour confirmer l'atteinte du transcrit de référence.

Ce point a motivé une discussion avec l'équipe bio-informatique concernant l'utilisation

ues transcrits (notamment le **MAINE Select**) dans **gLeaves**.

Références:

- [Evaluation of the impact of homozygous MTAP truncations on the clinical activity of MTA-cooperative PRMT5 inhibitors](#)
- [MTAP Deletion as a Therapeutic Vulnerability in Cancer: From Molecular Mechanism to Clinical Targeting](#)
- [Nature and distribution of methyl thioadenosine phosphorylase \(MTAP\) genomic loss in human tumors](#)

Les sauts d'exons, notamment de MET et EGFR

Le saut de l'exon 14 de MET n'est pas appelé par les outils bioinformatiques actuels. Dans l'intervalle de la mise en place d'un outil dédié, il est recommandé de vérifier l'absence de ce type d'altération sur les sashimi plots dans les situations cliniques susceptibles de présenter cette altération à savoir les cancers bronchiques pour METexon14 ou les gliomes pour EGFRvIII.

Essais cliniques dans le périmètre SeqOIA

Cibler les mutations d'ERBB3 dans le cancer du sein métastatique : Essai H3RAKLES

Les mutations activatrices d'ERBB3, le gène codant pour HER3, sont présentes dans environ 1% des cancers du sein sans surexpression d'HER2.

Sur la base de réponses cliniques constatées chez toutes les patientes avec un cancer du sein métastatique HER2-négatif ou low, ERBB3-mutées, traitées hors essai à l'Institut Curie par inhibiteur de tyrosine kinase et/ou anticorps ciblant HER2 (le principal partenaire d'HER3), **l'essai de phase 2 mono-bras H3RAKLES** évalue dans cette population l'activité de la **combinaison tucatinib-trastuzumab**. Son objectif est de démontrer l'actionabilité de ces mutations (critère de jugement principal : taux de bénéfice clinique) avec un traitement au profil de tolérance bien connu.

Les principaux critères d'inclusion sont les suivants :

- Cancer du sein métastatique HER2-négatif ou low sur la dernière biopsie/pièce histologique
- Avoir reçu au moins 2 lignes de chimiothérapie dont au moins une ligne d'ADC (et un inhibiteur de PARP si BRCAm). Un traitement antérieur par trastuzumab-deruxtecan est autorisé, mais pas par un autre anti-HER2
- Mutation ERBB3 de classe IV ou V détectée sur un échantillon datant de moins de 5 ans (amendement en cours de discussion pour autoriser un test sur ctDNA)
- Maladie évaluable par RECIST 1.1 (mesurable ou non-mesurable)
- PS 0-2, pas de contre-indication cardiologique aux anti-HER2 (FEVG \geq 50%)

Contact principal : nicolas.kiavue@curie.fr - [NCT07193394](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT07193394)

Rappel des prérequis pour l'envoi des acides nucléiques au laboratoire SeqOIA

La cellularité tumorale de l'échantillon tumoral doit être **> 30%**

Le respect de ces critères assure la meilleure qualité de séquençage possible, la maîtrise des repasses (qui augmente les coûts et les délais de rendus), et conduit à un résultat qui sera interprétable et contributif.

En dehors de ces critères, les cas peuvent être discutés avec le wetlab et les biologistes de site et relèvent de dérogations.

Prérequis ADN :

	ADN Tumoral issu de Tumeur Congelée	ADN Tumoral issu de Tumeur FFPE
Concentration (ng/μL)	≥25 ng/μL	≥10 ng/μL
Quantité (ng)	≥1250 ng (Quantité minimum pour 1 WES et 1 WGS)	≥200ng (Quantité minimum pour 1 WES)
Volume (μL)	≥50μL	≥20μL

Prérequis ARN :

	ARN Tumoral issu de Tumeur Congelée (RIN≥7)	ARN Tumoral issu de Tumeur FFPE ou congelée RIN<7
Concentration (ng/μL)	≥10 ng/μL	≥30 ng/μL
Quantité (ng)	≥200 ng (Quantité minimum pour 1 WTS)	≥750ng (Quantité minimum pour 1 WTS)
Volume (μL)	≥20μL	≥25μL
Qualité	RIN ≥ 7	DV200 ≥ 50%

Egalement, l'information FFPE doit être indiquée le plus tôt possible, tant dans SPICE que dans les documents de transferts de matériel pour éviter des surcoûts inutiles.

Comité de rédaction : l'équipe cancer

Les biologistes de site SeqOIA Cancer :

- Adrien Borgel
- Mathilde Filser
- Jacqueline Lehmann-Che
- Rathana Kim (Hématologie)
- Interne : Sarah Graine

Les ingénieurs :

- Jérémy Bertrand
- Jérôme Champ

L'équipe bioinformatique bioanalyse :

- Anais L'Haridon
- Diane Roy

Pour toute question wetlab :


sap-seqoia@aphp.fr

Pour toute question bioinformatique:

ouvrir un ticket SPICE en écrivant à
spice-prescription@bioinfo.aphp.fr

ouvrir un ticket GLEAVES en écrivant à
leaves-genome@bioinfo.aphp.fr

Cet email a été envoyé à @, cliquez ici pour vous désabonner.

Powered by  **sinch mailjet**