

有償アドオン「VS Clinical®」では、American College of Medical Genetics(ACMG)とAssociation for Molecular Pathology(AMP)のガイドラインに従い、それぞれ生殖細胞系列バリエーションと体細胞バリエーションの臨床的意義の評価を行います。評価時には、レディーメイドのワークフローや専用の知識ベースなどのアノテーションリソースを活用し、自動的に処理が行われます。評価結果にはバリエーションの病原性分類情報に加え、臨床的意義の解釈や治療薬情報などと共にレポート出力が可能で、出典論文のリストなども含めることができます。

## ACMGガイドライン

### Evidence Summary

#### Variant Summary:

The missense variant NM\_001354689.3(RAF1):c.770C>T(p.S257L) is not observed in the large population cohorts of gnomAD, or 1kG (Genome Aggregation Database et al., 2020;1000 Genomes Consortium et al., 2015). The variant was added to dbSNP as rs80338796 in version 131. This variant was found in ClinVar (Variant 13957) with a classification of Pathogenic and a review status of (3 stars) reviewed by expert panel. There is a large physicochemical difference between serine and leucine, which is likely to impact secondary protein structure as these residues differ in polarity, charge, size and/or other properties.

#### Recommended to Score Pathogenic

- PM2** → The p.Ser257Leu variant is novel (not in any individuals) in gnomAD. The p.Ser257Leu variant is novel (not in any individuals) in 1kG.
- PM1** → 30 variants within 6 amino acid positions of the variant p.Ser257Leu have been shown to be pathogenic, while none have been shown to be benign.
- PP2** → The gene RAF1 has a low rate of benign missense variation as indicated by a high missense variants Z-Score of 2.49. The gene RAF1 contains 56 pathogenic missense variants, indicating that missense variants are a common mechanism of disease in this gene.
- PP3** → The p.Ser257Leu missense variant is predicted to be damaging by both SIFT and PolyPhen2. The serine residue at codon 257 of RAF1 is conserved in all mammalian species. The nucleotide c.770 in RAF1 is predicted conserved by GERP++ and PhyloP across 100 vertebrates.
- PS1** → The p.Ser257Leu variant is a missense mutation resulting in an amino acid change which is shared by the previously classified pathogenic variant p.S257L.
- PM5** → The p.Ser257Leu variant is a missense mutation resulting in an amino acid change which occurs at the same amino acid position as 3 previously classified pathogenic variants.

### 【CNVの病原性評価】

VS Clinical®では、SNV/InDelsに加えCNV（コピー数異常）の病原性評価も可能です。ACMG & ClinGenガイドラインに基づき、CNVの存在する遺伝子領域やハプロ不全などの用量感受性、既知の疾患との関連情報などをもとに評価を行います。

### 【病原性の自動分類】

VS Clinical®に搭載のACMG auto-classifierツールを使用することで、高度にキュレーションされたアノテーションリソースやバイオインフォマティクスアルゴリズムを利用し、自動的に病的バリエーションの分類を行うことが可能です。分類結果はアノテーションとしてバリエーションまたはCNVテーブルに表示され、それぞれフィルタリングに用いることも可能です。

### 【複数サンプルに基づいた評価】

VS Clinical®では、個別のサンプルごとのバリエーション評価だけではなく、患者と両親の Trio サンプルを用いた、遺伝性疾患の原因となるバリエーションの同定や、夫婦・カップルのパートナーサンプルを用いた、キャリアスクリーニングにおける生殖リスク計算などが可能です。

### 【ACMGガイドラインの実装】

ACMG/AMP共同ガイドラインに基づき、バリエーションの病原性を Pathogenic、Benign、VUS などの5段階に分類して評価します。このガイドラインによる評価では、バリエーションのアノテーションやゲノム上の位置、既報の臨床研究情報などを精査する必要がありますが、VS Clinical®はこれらの評価項目をスコアリングするためのワークフローを提供するとともに、スコアリングと解釈のプロセスを支援するバイオインフォマティクス手法、臨床知識ベースより引き出された文献やエビデンス情報などの各種データソースも提供します。評価結果は、サンプルの臨床情報や文献リストなどの情報とともに、レポート出力することが可能です。

Variant	Sections
GRCh37: chr18: 48,604,676	Mutation: A > G
dbSNP: rs281875322 <a href="#">↗</a>	ClinVar: 30150 <a href="#">↗</a>
Gene: <b>SMAD4</b>	Transcript: NM_005359.6...
NM_005359.6: c.1498A>G	NP_005350.1: p.I500V
Effect: <b>Missense</b> missense_variant	Exon: 12 of 12

  

### ACMG Scoring

Scored Criteria:  
**PM2 PM1 PP2 PP3 PS1 PM5 PM6**

Probability of Pathogenic:  


88.7% - Predicted Classification: Pathogenic

Classification:  
**Pathogenic** [↗](#)

Drug Sensitivity Interpretations (6)	Drug Resistance Interpretations (2)	Drug Descriptions		
Drugs	Tier	Saved For	Variants	Clinical Trials
<input checked="" type="checkbox"/> Bevacizumab, Ramucirumab, Regorafenib	Tier 1A	Colorectal Adenocarcinoma	Unspecified	0 Selected
<input checked="" type="checkbox"/> Encorafenib + Cetuximab, Encorafenib + Panitumumab	Tier 1A	Colorectal Adenocarcinoma	BRAF V600E (Activating Mutation)	0 Selected
<input checked="" type="checkbox"/> Entrectinib, Larotrectinib	Tier 1A	Solid Tumor Cancers	NTRK1 Fusion (Activating Mutation)	0 Selected
<input checked="" type="checkbox"/> Pembrolizumab	Tier 1A	Solid Tumor Cancers	TMB High	0 Selected
<input checked="" type="checkbox"/> Dostarlimab-gxly, Nivolumab, Nivolumab + Ipilimumab, Pembrolizumab	Tier 1A	Colorectal Adenocarcinoma	MSI High	0 Selected

< 1 of 2 >

### 【AMPガイドラインの実装】

がんゲノム検査における体細胞バリエーションの解釈に用いられるAMPガイドラインでは、治療の有効性などに基づいたエビデンスレベルを用いて、バイオマーカーを分類・評価します。VSclinical®のAMPガイドラインワークフローでは、SNV/InDelsに加えCNV（コピー数異常）、融合遺伝子、さらにTMBやMSIなどのゲノミックシグネチャーに対して、指定したがん種に有効な治療オプションなどを評価し、薬剤情報・臨床試験情報などとともにレポート出力が可能です。

### 【専用知識ベースへのアクセス】

Golden Helix CancerKBは、種々のがんや遺伝子における体細胞バリエーションやCNV、融合遺伝子、ゲノミックシグネチャーなどのバイオマーカーをはじめ、治療における薬剤感受性や抵抗性、予後・診断情報などのクリニカルエビデンスを網羅的に収集した、専門的なキュレーションデータベースです。VSclinical®では、このデータベースに収録されている遺伝的背景や確立済のクリニカルエビデンス、引用文献を含んだ臨床的意義の解釈などの充実したコンテンツにアクセスできます。

### 【腫瘍原性の分類】

新規の、またはまれに観察される体細胞バリエーションを評価するには、まず遺伝子に対するバリエーションの影響と、がん遺伝子の活性化またはがん抑制遺伝子の非活性化に対する能力を分類する必要があります。VSclinical®には体細胞バリエーションの腫瘍原性を評価するためのアルゴリズムが搭載されており、評価結果のスコアに応じて、バリエーションをOncogenic、Benign、VUSなどに自動で分類します。分類結果はアノテーションとしてバリエーションテーブルに表示され、フィルタリングに用いることも可能です。

### 【生殖細胞系列バリエーションの評価】

生殖細胞系列の起源が疑われる、または確認されたバリエーションに対しては、ACMGガイドラインに基づき病原性の評価を行い、レポート出力します。VSclinical®では、バリエーションのアノテーションなどをもとに自動で評価された病的バリエーションの分類結果に加え、評価結果の根拠となるデータソースも提示されます。

Drug Sensitivity Interpretation Editor

Tier 1A Drug Sensitivity for BRAF V600E in Colorectal Adenocarcinoma:

Sensitivity to Drugs:

- Encorafenib + Cetuximab ✕
- Encorafenib + Panitumumab ✕
- Add Drug +

Interpretation Saved For: Colorectal Adenocarcinoma ▼

Biomarker Scopes: + Add Scope...

BRAF V600E (Activating Mutation)

Clinical Evidence Tier: Tier I - Level A ▼

Interpretation:

Encorafenib is a BRAF inhibitor with similar efficacy towards wild-type BRAF and BRAF p.V600 mutation and minimum MAPK reactivation effect (PMID: 29356698). It was FDA-approved for the treatment of melanoma (PMID: 29573941) and colorectal cancer (PMID: 33503393) harboring BRAF p.V600E mutation. Cetuximab and panitumumab are monoclonal antibodies with antagonistic activity against EGFR (PMID: 21596817, 30218345, 31616627). They were approved by the FDA to treat patients with metastatic colorectal cancer with wild-type RAS (PMID: 17522246, 29083635).

In BRAF p.V600E positive metastatic CRC, several studies have shown that the combination therapy using encorafenib plus cetuximab improved overall survival, objective response rate and progression-free survival compared to standard chemotherapy (PMID: 33503393, 31566309). Based on this data, the FDA approved the use of encorafenib in combination with cetuximab to treat adult patients with metastatic CRC with a BRAF p.V600E mutation (PMID: 31566309, 30892987).

Inline References: View All 7 References ...