



HerediGENE

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ

Εξεταζόμενος :	XXX	Ημερ. Παραλαβής :	XXX
ΑΜΚΑ :	XXX	Ημερ. Αποτελέσματος :	XXX
Ημερ. Γέννησης :	XXX	Παραπέμπων Ιατρός :	XXX
Τόπος Διαμονής :	XXX	Barcode :	XXX
Τύπος Δείγματος :	XXX	Καταλληλότητα Δειγμ. :	XXX

HerediGENE: Hereditary Cancer Panel by Next Generation Sequencing

Αποτέλεσμα

ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ ΠΑΘΟΓΟΝΟ ΕΥΡΗΜΑ

Γονίδιο	Εύρημα	Κλινική σημασία	Ζυγωτία
BRCA1	NM_007294:c.401C>T, p.(Ala134Val)	Αδιευκρίνιστης κλινικής σημασίας (VUS)	Ετεροζυγωτία

Πληροφορίες

Η κλινική σημασία του ευρήματος που ανιχνεύθηκε δεν έχει διασαφηνιστεί βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας. Έως ότου υπάρξουν περισσότερα δεδομένα για το συγκεκριμένο εύρημα, το αποτέλεσμα αυτό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε αποφάσεις που αφορούν την κλινική διαχείριση του εξεταζόμενου, ή στον προληπτικό έλεγχο συγγενών. Αποτελέσματα από μοριακές γενετικές αναλύσεις πρέπει να συνεκτιμούνται με την κλινική εικόνα και το οικογενειακό ιστορικό του εξεταζόμενου. Συστήνεται γενετική συμβουλή για την καλύτερη επεξήγηση του αποτελέσματος. Το αποτέλεσμα αυτό δεν αποκλείει την πιθανότητα η νόσος στην οικογένεια του εξεταζόμενου να έχει κάποια γενετική βάση. Υπάρχει πιθανότητα να υπάρχουν μεταλλαγές στα εξεταζόμενα γονίδια οι οποίες δεν ανιχνεύονται με την μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε. Γονίδια που δεν αναλύθηκαν, μπορεί επίσης να εμπλέκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου.

Συστήνεται γενετική συμβουλή για την καλύτερη επεξήγηση του αποτελέσματος.





HerediGENE

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: **XXX**

Barcode : **XXX**

Πληροφορίες για το εύρημα

BRCA1, Εξώνιο 6, NM_007294:c.401C>T, p.(Ala134Val)

ClinVar

Πρόκειται για μία σημειακή αλλαγή που αντικαθιστά την Αλανίνη με Βαλίνη στη θέση 134 της πρωτεΐνης BRCA1. Η συγκεκριμένη αλανίνη είναι ήπια συντηρημένη και βρίσκεται σε περιοχή της πρωτεΐνης με άγνωστη λειτουργική σημασία και δεν υπάρχει σημαντική φυσιοχημική διαφορά μεταξύ αλανίνης και βαλίνης (Grantham Score 64). Η συγκεκριμένη αλλαγή δεν έχει περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία ούτε αναφέρεται στις βάσεις πληθυσμιακών δεδομένων (ExAC, 1000G) και περιγεγραμμένων μεταλλαγών ClinVar. Αλγόριθμοι εκτίμησης της επίπτωσης σημειακών αλλαγών στην λειτουργία και δομή της πρωτεΐνης εκτιμούν ότι η συγκεκριμένη αλλαγή δεν αναμένεται να έχει επίπτωση στην λειτουργία ή τη δομή της πρωτεΐνης. Οι εκτιμήσεις αυτές δεν έχουν όμως διαπιστωθεί πειραματικά. Συμπερασματικά, ανιχνεύθηκε μία παρανοηματική αλλαγή η οποία δεν αναμένεται να έχει επίπτωση στη φυσιολογική λειτουργία και δομή της πρωτεΐνης BRCA1. Τα δεδομένα, όμως, έως σήμερα, δεν είναι αρκετά για να αποδειχθεί αυτή η υπόθεση. Για τους παραπάνω λόγους το εύρημα αυτό χαρακτηρίζεται ως αδιευκρίνιστης κλινικής σημασίας.

Το γονίδιο *BRCA1* ανήκει στα γονίδια του ομόλογου ανασυνδυασμού (Homologous Recombination, HR) και σχετίζεται με το αυτοσωμικά επικρατές σύνδρομο του κληρονομούμενου καρκίνου του μαστού και των ωθηκών (HBOC). Το σύνδρομο HBOC χαρακτηρίζεται από αυξημένη προδιάθεση για εμφάνιση καρκίνου του μαστού, αμφοτερόπλευρου καρκίνου του μαστού, ανδρικού καρκίνου του μαστού, καρκίνου των ωθηκών, του προστάτη, του παγκρέατος καθώς και άλλων οργάνων ([PMID: 31429902,12237281](#)). Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής σε γυναίκες φορείς παθογόνων μεταλλαγών στο γονίδιο *BRCA1* είναι 40-87% ([PMID: 23628597, 28632866,17416853, 26700119](#)), ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωθηκών ανέρχεται σε 16-44% ([PMID: 28632866, 25849179 23628597](#)). Ο κίνδυνος επανεμφάνισης της νόσου στον άλλο μαστό είναι 40% μέσα σε 20 χρόνια από την πρώτη διάγνωση ([PMID: 28632866](#)). Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε άρρενες φορείς μεταλλαγών στο γονίδιο *BRCA1* είναι 1,2% ([PMID: 28632866, 23628597](#)). Κατευθυντήριες οδηγίες για την κλινική διαχείριση ασθενών με παθογόνα ευρήματα στο γονίδιο *BRCA1* μπορούν να βρεθούν στο www.nccn.org.





HerediGENE

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: **XXX**

Barcode : **XXX**

Μεθοδολογία

Έγινε απομόνωση γενωμικού DNA από το εξεταζόμενο δείγμα. Το DNA αναλύθηκε με μια μέθοδο εμπλουτισμού γενωμικών περιοχών σε υγρή φάση (διάλυμα), χρησιμοποιώντας ένα προσαρμοσμένο προϊόν εμπλουτισμού γενωμικών στόχων που περιέχει 43 γονίδια που εμπλέκονται στην κληρονομούμενη προδιάθεση για καρκίνο, από τα οποία 17 γονίδια εμπλέκονται στο σύμπλοκο ομόλογου ανασυνδυασμού (HR- Homologous Recombination) (KAPA HyperExplore Max 3Mb T1 , NimbleGen, Roche) (βλ. πίνακα). Η αλληλούχιση των εμπλουτισμένων στόχων έγινε με τεχνολογία MGI. Η στοίχιση των διαβασμάτων έγινε στην αλληλουχία αναφοράς GRCh37 και παραλλαγές της αλληλουχίας εντοπίστηκαν και αναλύθηκαν ως προς ένα μοναδικό και κλινικά σχετιζόμενο μετάγραφο, ανά γονίδιο. Όλα τα κλινικά σημαντικά ευρήματα επιβεβαιώθηκαν με αλληλούχιση κατά Sanger. Όλοι οι εμπλουτισμένοι στόχοι εντός εξωνικών περιοχών διαβάστηκαν / αλληλουχήθηκαν σε βάθος μεγαλύτερο ή ίσο από 20X. Εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά, οι στόχοι των μεταγράφων που εμπλουτίζει αυτή η εξέταση αφορούν όλες τις κωδικές τους περιοχές καθώς και 20bp των εκάστοτε, εκατέρωθεν εσωνικών περιοχών. Για τα γονίδια *HOXB13*, *POLE* και *POLD1*, συγκεκριμένες γενωμικές περιοχές έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Κατά συνέπεια, οι περιοχές των παραπάνω γονιδίων που εξετάζονται είναι οι ακόλουθες: *HOXB13* - rs138213197, *POLE* - Εξώνια 1-14 (NM_006231), *POLD1*- Εξώνια 8-13 (NM_001256849).

Η παρουσία μεγάλων γενωμικών αναδιατάξεων που απενεργοποιούν τα γονίδια ελέγχθηκε υπολογιστικά με τη χρήση του προγράμματος SeqPilot (JSI Medical System). Επιπλέον στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* για τον υπολογιστικό έλεγχο χρησιμοποιήθηκε και το πρόγραμμα panelcn.MOPS ([PMID: 28449315](#)) Η ανίχνευσή τους επιβεβαιώθηκε με τη μέθοδο MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MRC Holland; ([PMID: 10978226](#))).

*Σημείωση:

Κάθε μοριακή ανάλυση έχει εσωτερική πιθανότητα λάθους 0,5-1%. Αυτό οφείλεται σε σπάνια μοριακά γεγονότα και παράγοντες που εμπλέκονται στη παρασκευή και ανάλυση των δειγμάτων.

Για το γονίδιο *PMS2* αναφέρονται ευρήματα που εντοπίζονται με κάλυψη >25%. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε δεν μπορεί να ανιχνεύσει μωσαϊκισμό χαμηλού επιπέδου (κάλυψη <25%).

Με την μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε επιτυγχάνεται 99% ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση σημειακών νουκλεοτιδικών αλλαγών, διπλασιασμών και ελλείψεων <15bp. Η ευαισθησία της μεθόδου να ανιχνεύει γενωμικές αναδιατάξεις μεγαλύτερες των 15bp αλλά μικρότερες από το μέγεθος ενός εξωνίου ενδέχεται να είναι μειωμένη. Η συγκεκριμένη μέθοδος δεν μπορεί να ανιχνεύσει ισοζυγισμένες αναδιατάξεις.





Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: **XXX**Barcode : **XXX**

Πληροφορίες για μη παθολόνα ευρήματα

Κάθε άτομο φέρει αλλαγές στο γενωμικό υλικό του, οι περισσότερες από τις οποίες δεν αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Ευρήματα αδιευκρίνιστης κλινικής σημασίας αναφέρονται εφ' όσον ανιχνευθούν. Μη παθολόνοι πολυμορφισμοί (ευρήματα άνευ κλινικής σημασίας) δεν αναφέρονται καθώς είναι τεκμηριωμένο ότι πιθανώς δεν προσδίδουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου και κατά συνέπεια δεν διαφοροποιείται η ιατρική διαχείριση πέρα από την ενδεδειγμένη βάση οικογενειακού και προσωπικού ιστορικού.

Γονίδια που αναλύθηκαν

Γονίδιο	Αλληλουχία Αναφοράς	Γονίδιο	Αλληλουχία Αναφοράς
APC	NM_000038	MSH6*2	NM_000179
ATM *1	NM_000051	MUTYH*2	NM_001128425
AXIN2	NM_004655	NBN *1	NM_002485
BARD1 *1	NM_000465	NF1	NM_000267
BMPR1A	NM_004329	NTHL1	NM_002528
BRCA1*1,2	NM_007294	PALB2*1,2	NM_024675
BRCA2*1,2	NM_000059	PMS2	NM_000535
BRIP1 *1	NM_032043	POLD1 (Εξώνια 8-13)	NM_001256849
CDH1	NM_004360	POLE (Εξώνια 1-14)	NM_006231
CDK4	NM_000075	PPP2R2A*1	NM_002717
CDKN2A (p14ARF, p16INK4a)	NM_000077, NM_058195	PTEN	NM_000314
CHEK2*1,2	NM_007194	RAD50*1,2	NM_005732
EPCAM*2	NM_002354	RAD51B*1	NM_133509
FANCA *1	NM_000135	RAD51C*1,2	NM_058216
FANCL*1	NM_001114636	RAD51D*1,2	NM_002878
FANCM *1	NM_020937	RET	NM_020975
HOXB13:c.251G>A p.(G84E)	NM_006361	SMAD4	NM_005359
MEN1	NM_000244	SMARCA4	NM_001128849
MLH1*2	NM_000249	STK11	NM_000455
MRE11 *1	NM_005591	TP53*2	NM_000546
MSH2*2	NM_000251	VHL	NM_000551
MSH3	NM_002439		

*1 Επισημαίνονται γονίδια του συμπλόκου ομόλογου ανασυνδυασμού (HR- Homologous Recombination).

*2 Εκτός αν σημειώνεται διαφορετικά έλεγχος μεγάλων αναδιατάξεων διεξήχθη στα ακόλουθα γονίδια:

BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM (Εξώνια 8, 9), MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PALB2, RAD50 (Εξώνια 1, 2, 4, 10, 14, 21, 23 και 25), RAD51C, RAD51D, και TP53.



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από

- Κωνσταντίνος Αγιαννιτόπουλος, PhD Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:16058503091

- Γεώργιος Νασσιούλας, PhD Μοριακός Βιολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής, ΑΜΚΑ:26025301255

Genekor Ιατρική Α.Ε. | Μια εταιρεία πιστοποιημένη με EN ISO 9001:2015 (Αρ.πιστοποιητικού: 041150049) και διαπιστευμένη για αριθμό εξετάσεων με ELOT EN ISO 15189:2012 (Αρ. Πιστοποιητικού: 822)



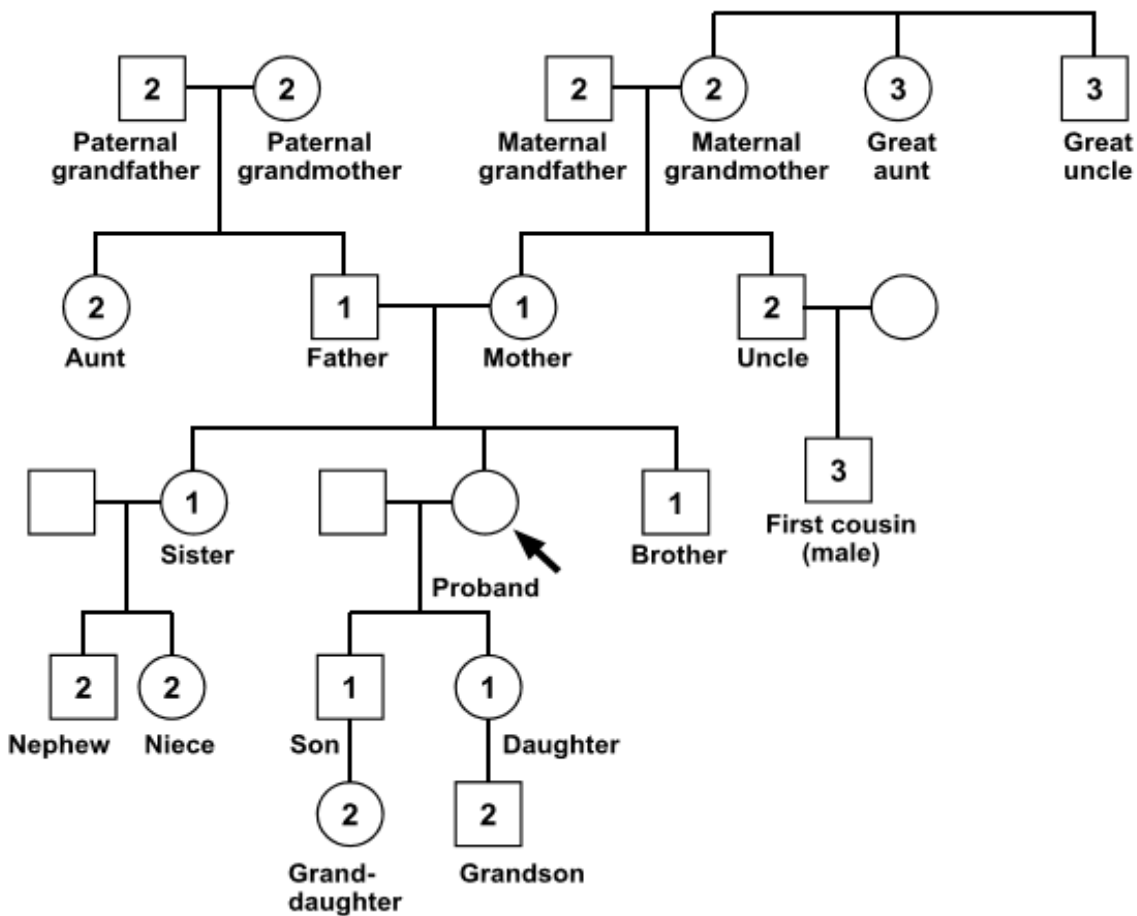
HerediGENE

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: XXX

Barcode : XXX

Γενεαλογικό Δέντρο Εξεταζόμενου



Σημείωση: Οι πληροφορίες που αναγράφονται στο γενεαλογικό δένδρο προέρχονται από αναφορές του εξεταζόμενου και όχι από ιατρικά δεδομένα



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από

- Κωνσταντίνος Αγιαννιτόπουλος, PhD Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:16058503091

- Γιώργος Νασσιούλας, PhD Μοριακός Βιολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής, ΑΜΚΑ:26025301255

Genekor Ιατρική Α.Ε. | Μια εταιρεία πιστοποιημένη με EN ISO 9001:2015 (Αρ.πιστοποιητικού: 041150049) και διαπιστευμένη για αριθμό εξετάσεων με ELOT EN ISO 15189:2012 (Αρ. Πιστοποιητικού: 822)



HerediGENE

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: **XXX**Barcode : **XXX**

Βιβλιογραφία

1. Apeessos A, Papadopoulou E, Metaxa-Mariatou V, Murray S, Nasioulas G. (2013) **Different genomic rearrangements account for 14% of BRCA1/2 mutations in Greece.** In: Proceedings of the 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013: The Breast 22S1 (2013) S20-S70: Abstract P17
2. Apeessos A, Tsoulos N, Eirini Papadopoulou E, Vasiliki Metaxa-Mariatou V, Agiannitopoulos K, Tansan S, Irgil C, Gokmen E, Cakmakci M, Basaran C, Atasoy A, Basaran G, Nasioulas G. (2015) **Mutation analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in Turkish patients with breast cancer.** In: Proceedings of the 2015 ASCO Annual Meeting: Journal of Clinical Oncology 33(15_suppl):e12536-e12536
3. Apeessos A, Papadopoulou E, Metaxa-Mariatou V, Agiannitopoulos K, Markopoulos C, Venizelos V, Xepapadakis G, Vasilaki-Antonatou M, Keramopoulos A, Bredakis N, Tsiftoglou A, Kesisis G, Kakolyris S, Touroutoglou N, Natsiopoulos I, Papazisis K, Nasioulas G. (2015) **Different genomic rearrangements account for 17% of BRCA1/2 mutations in Greece.** In: Proceedings of the Thirty-Seventh Annual CTCR-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2014 Dec 9-13; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2015;75(9 Suppl):Abstract nr P1-03-08.
4. Agiannitopoulos K., Apeessos A., Pepe G., Tsaousis G.N., Papadopoulou E., Metaxa-Mariatou V., Nasioulas G. (2016) **Use of NGS for the analysis of BRCA1 and BRCA2 genes.** 10th Conference Hellenic Society of Bioscientists, Biosciences in the 21st century, Athens.
5. Tsoulos N, Apeessos A, Agiannitopoulos K, Pepe G, Tsaousis G, Kambouri S, Eniu DT, Ungureanu A, Banu E, Ciule L, Blidaru A, Chiorean A, Stanculeanu DL, Mateescu D, Nasioulas G. (2017) **Analysis of hereditary cancer syndromes by use of a panel of genes: More answers than questions.** 2017 Dec 5-9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2018;78(4 Suppl):Abstract nr P3-03-03.
6. Apeessos A., Agiannitopoulos K., Pepe G., Tsaousis G.N., Papadopoulou E., Mariatou-Metaxa V., Tsirigoti A., Efstathiadou C., Markopoulos C., Xepapadakis G., Venizelos V., Tsiftoglou A., Natsiopoulos I., Nasioulas G. (2018) **Comprehensive BRCA mutation analysis in the Greek population. Experience from a single clinical diagnostic center.** Cancer Genet. 220 1-12 doi:10.1016/j.cancergen.2017.10.002 (PMID: [29310832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29310832/))
7. Tsaousis G.N., Papadopoulou E, Apeessos A, Agiannitopoulos K, Pepe G, Kambouri S, Diamantopoulos N, Floros T, Iosifidou R, Katopodi O, Koumariou A, Markopoulos C, Papazisis K, Venizelos V, Xanthakis I, Xepapadakis G, Banu E, Eniu DT, Negru S, Stanculeanu DL, Ungureanu A, Ozmen V, Tansan S, Tekinel M, Yalcin S, Nasioulas G. (2019) **Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: Novel and multiple pathogenic mutations.** BMC Cancer. 2019 Jun 3;19(1):535. (PMID: [31159747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31159747/))
8. Tsaousis GN, Tsoulos, E. Papadopoulou, K. Agiannitopoulos, G. Pepe, N. Diamantopoulos, T. Floros, R. Iosifidou, C. Markopoulos, V. Papazisis, V. Venizelos, G. Xepapadakis, E. Banu, D.T. Eniu, D. Stanculeanu, A. Ungureanu, S. Tansan, M. Tekinel, S. Yalcin, G. Nasioulas. (2019) **Multigene panel testing results for hereditary breast cancer in 1325 individuals: implications for gene selection and considerations for guidelines.** In: ESMO 2019 Congress: Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5): v25-v54. 10.1093/annonc/mdz239
9. K Agiannitopoulos, G Pepe, E Papadopoulou, G Tsaousis, S Kampouri, S Maravelaki, A Fassas, C Christodoulou, R Iosifidou, S Karageorgopoulou, C Markopoulos, I Natsiopoulos, K Papazisis, M Vasilaki-Antonatou, V Venizelos, V Ozmen, S Tansan, K Kaban, Dan Tudor Eniu, A Chiorean, G Nasioulas (2020) **Splicing variants in hereditary cancer genes: clinical utility of functional RNA analysis** In: European Human Genetics Virtual Conference ESHG 2020.2 P12.158.A

